

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ**

**МИЛЛИЙ ТИББИЁТ МАТКАЗИ
ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ
МУРАТОВА НИГОРА ДЖУРАЕВНА
ШОКИРОВА НАРГИЗА ҒАНИ ҚИЗИ
АНТИФОСФОЛИПИД СИНДРОМЛИ АЁЛЛАРНИ ҲОМИЛАДОРЛИК
ОЛДИДАН ТАЙЁРЛАШ ВА ҲОМИЛАДОРЛИКНИНГ ЭРТА МУДДАТЛАРИДА
ОЛИБ БОРИШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

МОНОГРАФИЯ



Тошкент - 2026

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ**

**МИЛЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**МУРАТОВА НИГОРА ДЖУРАЕВНА
ШОКИРОВА НАРГИЗА ҒАНИ ҚИЗИ**

**АНТИФОСФОЛИПИД СИНДРОМЛИ АЁЛЛАРНИ
ҲОМИЛАДОРЛИК ОЛДИДАН ТАЙЁРЛАШ ВА
ҲОМИЛАДОРЛИКНИНГ ЭРТА МУДДАТЛАРИДА
ОЛИБ БОРИШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

МОНОГРАФИЯ

Тошкент - 2026

УЎК: 618.14-002-036.12:618.145-006.5-036

Муратова Н.Д.

Шокирова Н.Г.

Антифосфолипид синдромли аёлларни ҳомиладорлик олдидан тайёрлаш ва ҳомиладорликнинг эрта муддатларида олиб боришни оптималлаштириш. /Монография/ - Тошкент, 2026.

Монографияда антифосфолипид синдроми (АФС) бўлган репродуктив ёшдаги аёлларни ҳомиладорликка тайёрлаш, гемостаз, иммунологик ва гормонал ўзгаришларни баҳолаш ҳамда ҳомиладорликнинг эрта муддатларини индивидуал олиб бориш масалалари ёритилган. Ретроспектив ва проспектив клиник материаллар асосида АФС ривожланишининг хавф омиллари, репродуктив йўқотишлар билан боғлиқ клиник-лаборатор қонуниятлар, паст молекулали гепаринлар билан даволашда анти-Ха фаоллигини назорат қилишнинг аҳамияти ҳамда предгравидар тайёргарлик алгоритмининг самарадорлиги таҳлил қилинган. Тадқиқотда 230 та касаллик тарихи ретроспектив ва 115 нафар аёл проспектив равишда ўрганилган. Иш натижалари асосида АФСли аёлларни ҳомиладорлик олди даврида текшириш ва даволаш, ҳомиладорликнинг эрта муддатларида мониторинг қилиш ва антикоагулянт терапияни индивидуаллаштириш бўйича амалий ёндашувлар таклиф этилган.

Монография акушер-гинекологлар, гематологлар, репродуктологлар, клиник ординаторлар, магистрлар, докторантлар ва тиббиёт олий таълим муассасалари тингловчилари учун мўлжалланган.

Калит сўзлар: антифосфолипид синдроми; ҳомиладорлик; репродуктив йўқотишлар; гемостаз; антифосфолипид антитаначалар; паст молекулали гепарин; анти-Ха фаоллиги; предгравидар тайёргарлик.

Такризчилар:

Каримова Ф.Д. — тиббиёт фанлари доктори, профессор, Тиббёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази Акушерлик ва гинекология кафедраси мудири.

Шукуров Ф.И. — тиббиёт фанлари доктори, профессор, Тошкент давлат тиббёт университети Акушерлик ва гинекология, репродуктология кафедраси мудири.

Нашрга тавсия этиш ҳақидаги қарор, нашриёт реквизитлари ва ISBN маълумотлари нашр жараёнида тўлдирилади.

ШАРТЛИ ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ

АФС - Антифосфолипид синдроми
АФА - Антифосфолипид антитаначалар
АЧТВ - Активланган қисман тромбопластин вақти
БА - Бўри антикоагулянти
ВТЭ - Веноз тромбоэмболия
ПМГ - Паст молекулали гепарин
ТПО - Тиреоидпероксидаза
ТТГ - Тиреотроп гормони
aCL - Анти-кардиолипин антитаначалари
anti- β 2GPI - β 2-гликопротеин I га қарши антитаналар
LA - Lupus anticoagulant - бўри антикоагулянти
CRP - C-реактив оксил
PT - Протромбин вақти
vWF - Виллебранд фактори
PAI-1/PAI-2 - Плазминоген активатори ингибитори-1 ва -2
 β hCG - Хорион гонадотропини

СЎЗБОШИ

Антифосфолипид синдроми репродуктив ёшдаги аёлларда тромботик ва акушерлик асоратларини бирлаштирувчи мураккаб аутоиммун ҳолат бўлиб, ҳомиладорликнинг эрта йўқотилиши, ривожланмай қолган ҳомиладорлик, плацентар дисфункция ва бошқа нохуш перинатал натижалар билан боғлиқ. Унинг клиник кўринишларининг турлича бўлиши, лаборатор мезонларнинг динамик хусусияти ва ҳомиладорлик даврида гемостаз тизимининг физиологик қайта қурилиши ташхис ва даволашни индивидуал ёндашув асосида ташкил этишни талаб қилади.

Ушбу монографиянинг асосини антифосфолипид синдромли аёлларда ҳомиладорлик олди тайёргарлиги ва эрта гестация даврини олиб боришга бағишланган клиник тадқиқот натижалари ташкил этади. Асарда нафақат АФСнинг этиологияси ва патогенези, балки гемостаз, гормонал фон, яллиғланиш маркерлари ва қин микробиотаси билан боғлиқ ўзаро муносабатлар ҳам тизимли равишда кўриб чиқилади.

Муаллиф томонидан такрорий репродуктив йўқотишлари бўлган аёлларда хавфни стратификация қилиш, лаборатор ва функционал мониторингни босқичма-босқич ўтказиш, паст молекулали гепаринлар дозасини анти-Ха фаоллигига қараб коррекция қилиш ва предгравидар даврдан бошлаб комплекс ёндашувни қўллашнинг амалий аҳамияти асосланган.

Монографияда келтирилган маълумотлар клиник қарор қабул қилишда фақат битта лаборатор кўрсаткичга эмас, балки анамнез, клиник мезонлар, антифосфолипид антитаначалар профили, гемостаз ва ҳомиладорликнинг жорий ҳолатини биргаликда баҳолаш зарурлигини кўрсатади. Бу ёндашув асоратларни эрта аниқлаш ва даволаш хавфсизлигини ошириш учун муҳимдир.

Асар акушерлик ва гинекология, гематология ва репродуктив тиббиёт амалиётида ишлайдиган мутахассислар, шунингдек илмий изланувчилар учун клиник ва услубий манба сифатида мўлжалланган.

КИРИШ

Ҳомилани кўтара олмаслик ва такрорий репродуктив йўқотишлар замонавий акушерлик ва гинекологиянинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Антифосфолипид синдроми ушбу ҳолатларнинг муҳим патогенетик омилларидан бири сифатида тромбоз, плацентар микроциркуляция бузилиши, имплантация ва плацентация жараёнларининг издан чиқиши билан намоён бўлади.

АФС бўлган аёлларда ҳомиладорлик физиологик гиперкоагуляция фонида кечгани учун тромботик хавф янада ортади. Шу билан бирга, антикоагулянт терапияни асоссиз юқори дозада ёки етарли мониторингсиз қўллаш гипокоагуляция ва қон кетиш хавфини ошириши мумкин. Шу сабабли гемостаз ҳолатини, клиник хавф омилларини ва анти-Ха фаоллигини динамикада баҳолаш даволаш хавфсизлигининг муҳим қисми ҳисобланади.

Монографияда ретроспектив равишда 230 та касаллик тарихи ва проспектив тарзда 115 нафар аёлнинг клиник маълумотлари таҳлил қилинган. Тадқиқотнинг асосий мақсади антифосфолипид синдромли аёлларни ҳомиладорликка тайёрлаш ва гестациянинг эрта муддатларида олиб бориш усуллари оптималлаштиришдан иборат бўлган.

Тадқиқот доирасида асоратланган акушерлик-гинекологик анамнезли аёлларда АФСнинг учраш частотаси ва хавф омиллари ўрганилди; ҳомиладорлик олди даврида биокимёвий, гемостазиологик ва гормонал ўзгаришлар баҳоланди; паст молекулали гепаринлар узоқ муддат қўлланганда анти-Ха фаоллигини назорат қилиш имкониятлари таҳлил қилинди; АФСли аёллар учун предгравидар тайёргарлик ва эрта гестацияни олиб бориш алгоритми ишлаб чиқилди.

Олинган натижалар АФСда репродуктив йўқотишлар фақат гиперкоагуляция билан чекланмасдан, аутоиммун ва яллиғланиш жараёнлари, гормонал дисбаланс ва соматик коморбид ҳолатлар билан ҳам боғлиқ эканини кўрсатди. Шунинг учун клиник амалиётда дифференциал ва комплекс ёндашувни қўллаш мақсадга мувофиқ.

Монографиянинг амалий йўналиши хавф гуруҳини эрта ажратиш, зарур лаборатор текширувларни рационал танлаш, антикоагулянт терапияни индивидуаллаштириш ва ҳомиладорликнинг эрта босқичидан бошлаб акушерлик-перинатал асоратларни профилактика қилиш алгоритмини амалиётга татбиқ этишга қаратилган.

**I БОБ. РЕПРОДУКТИВ ЁШДАГИ АЁЛЛАРДА
АНТИФОСФОЛИПИД СИНДРОМИ ЭТИОЛОГИЯСИ ВА
ПАТОГЕНЕЗИ ҲАҚИДА ЗАМОНАВИЙ ТУШУНЧАЛАР.
РЕПРОДУКТИВ ФУНКЦИЯ ХАРАКТЕРИ. РЕПРОДУКТИВ ЁШДАГИ
АЁЛЛАРДА АНТИФОСФОЛИПИД СИНДРОМИНИ ТАШҲИСЛАШ ВА
ДАВОЛАШДА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВ (адабиётлар шарҳи)**

1.1. Антифосфолипид синдроми тушунчаси, этиологияси ва патогенези

Антифосфолипид синдроми (АФС) - бу аутоиммун ҳолат бўлиб, у организмда антифосфолипид антитаначалар (aPL) ҳосил бўлиши билан характерланади, бу эса тромбоз ривожланишига ва репродуктив муаммоларга олиб келади [2, 7, 8, 9, 20, 97, 103, 121]. АФС икки турда бўлиши мумкин: бирламчи (агар у бошқа аутоиммун касалликларсиз намоён бўлса), иккиламчи (масалан, системали қизил тусли волчанка билан боғлиқ ҳолда) ва катастрофик (уткир коагулопатия) [23, 45, 84, 91, 122, 136, 138].

АФС этиологияси ҳали тўлиқ аниқ эмас, бироқ генетик мойиллик, айрим вирус инфекциялари (мисол учун Эпштейн-Барр вируси, гепатит С) ва айрим дорилар таъсирида иммун тизими бузилиши натижасида aPL антителалар ривожланиши тахмин қилинади [10, 49, 50, 56, 140, 141, 156, 157, 158, 159, 165]. Бу антитаначалар фосфолипидлар ва улар билан боғлиқ оксилларга (мисол: β 2-гликопротеин I) боғланади, бу эса эндотелий шикастланиши, тромбоцитлар фаоллашуви ва тромб ривожланишига олиб келади [4, 14, 18, 29, 36, 43, 46, 93, 100, 107, 142].

Патогенезнинг асосий механизми — бу фосфолипидга боғлиқ оксилларга қарши иммун жавобнинг ривожланиши бўлиб, натижада иммун тизими уларни "бегона" деб таниб, тромбоген каскадни бошлайди [56, 63, 149, 150, 152, 168]. Шунингдек, аёлларда АФС репродуктив функцияга ҳам таъсир кўрсатади — имплантация бузилиши, ҳомила узилишлари, интраутерин ўсиш кечикиши ва презклампсия хавфини оширади [41, 58, 87, 137, 149, 154].

АФСнинг ана шу комплекс патогенез механизми туфайли унинг ташҳиси ва давоси ҳам мултидисциплинар ёндашувни талаб қилади [28, 48, 72]. Аввало

aPL антителаларини аниқлаш муҳим ҳисобланади, шунингдек, клиник белгилари (тромбоз, ҳомиладорлик муаммолари) ҳам инобатга олинади [73, 75, 106, 123].

АФС билан боғлиқ иммунопатологик механизмлар орасида цитокинлар ва комплемент тизими ҳам муҳим роль ўйнайди [69, 82, 83, 85]. aPL антителаларнинг эндотелий хужайраларига таъсири натижасида яллиғланиш цитокинлари (мисол учун IL-6, TNF- α) ишлаб чиқилади, бу эса қон томир деворини шикастлайди ва тромбозга олиб келади [8, 16, 66]. Шунингдек, комплемент тизимининг фаоллашиши ҳам тромбоз ва репродуктив муаммоларга сабаб бўлади. Айниқса ҳомиладорлик даврида комплементнинг гиперактивлиги имплантация ва плацента ривожланишига салбий таъсир кўрсатади [5, 17, 22, 155, 167, 169, 170].

АФСда энг кўп кузатиладиган клиник ҳолатлардан бири — веноз ва артериал тромбоз, кўпинча оёқлардаги чуқур веналарда, ўпка артериясида ёки миёдаги қон томирларда ривожланади [25, 47, 145, 146].. Аёлларда эса, АФС кўп ҳолатларда репродуктив муаммолар билан биринчи марта аниқланади — масалан, кўп марта ўз-ўзидан ҳомила тушиши, 10 ҳафталикдан кейинги ҳомила йўқотиш, ёки интраутерин ўсиш кечикиши каби ҳолатлар [37, 41, 148,].

Этиологик омилларнинг яна бир муҳим жиҳати — бу АФСнинг юзага чиқишида генетик предраспозиция бўлиши. Айрим HLA гаплотиплари ва ген полиморфизмлари (масалан, MTHFR мутациялари) АФС ривожланишига мойиллик беради [24, 42, 50]. Шу билан бирга, айрим ташқи омиллар (стресс, инфекция, дори воситалари) бу ҳолатни "триггер" қилиши мумкин [74].

Патогенетик механизмларни яхши тушуниш АФСни аниқлаш ва даволашда самарали стратегияларни ишлаб чиқишга имкон беради. Масалан, тромботик асоратларни олдини олиш учун антикоагулянт терапия (варфарин, гепарин), репродуктив муаммоларда эса гепарин ва аспирин комбинацияси кенг қўлланилади [1, 3, 11, 12, 27, 30, 95, 101, 109].

Антифосфолипид антителаларнинг турлари асосан учта гуруҳга бўлинади: люпус антикоагулянти (LA), анти-кардиолипин антителалари (aCL)

ва $\beta 2$ -гликопротеин I га қарши антителалар (anti- $\beta 2$ GPI) [6, 31, 36, 115]. Бу антителалардан бир ёки бир нечтаси АФС ташхиси учун лаборатор критерий сифатида қабул қилинади. Ташхис қўйиш учун камида икки марта, камида 12 ҳафта интервалда уларнинг мусбат натижалари олиниши керак [47, 49, 76, 124, 125].

Этиологиясига келганда, АФС кўпинча аёлларда аниқланади, бу айниқса репродуктив ёшдаги аёллар учун долзарб. Бу ҳолатда жинсий гормонлар, айниқса эстроген, тромбозга мойилликни ошириши мумкин. Шунинг учун ҳомиладорлик даврида, ҳомила тушишидан кейин сўнг ёки контрацептив воситалар қўлланган пайтда АФС янада хавфли тус олади [64, 65].

АФС патогенезининг яна бир муҳим қисми — бу “икки зарба” назарияси. Биринчи “зарба” — aPL антителаларнинг мавжудлиги; иккинчиси эса — эндотелий шикастланиши, инфекция, стресс ёки гормонал ўзгаришлар каби қўшимча омиллар бўлиб, улар фаол тромбоз каскадини ишга туширади [8, 14, 29, 36, 39, 40, 149, 153, 171].

Шу боис, репродуктив ёшдаги аёлларда АФСни эрта аниқлаш, унинг патогенетик механизмларини тушуниш ва профилактика чораларини кўриш ҳомиладорлик муваффақиятли кечиши ва тромботик асоратларнинг олдини олишда ҳал қилувчи аҳамиятга эга. Илмий тадқиқотлар давомида АФСни автоматлаштирилган ташхис платформалари ёрдамида аниқлаш, персоналлаштирилган даво усуллари ишлаб чиқиш ва генетик скрининг имкониятлари кенгайиб бормоқда [33, 86, 90, 135, 140, 144, 147, 149, 153].

1.2. Ҳомиладор аёлларда коагуляцион ва антикоагуляцион тизим физиологияси

Ҳомиладорлик — аёл организмидаги гемостаз тизимида сезиларли ва комплекс ўзгаришларга сабаб бўладиган физиологик ҳолатдир. Бу ўзгаришлар табиатан ҳимоявий механизм ҳисобланиб, улар ҳомиланинг ҳаётчанлигини сақлаш, плацентар қон айланишни барқарор таъминлаш ва туғруқ пайтида қон йўқотишни минималлаштиришга қаратилган. Шу сабабли ҳомиладорлик физиологик гиперкоагуляция ҳолати сифатида тавсифланади [13, 26, 32, 38, 55,

98, 102, 164].

Ҳомиладорлик даврида қон ивиш тизимининг фаоллиги бир неча йўналишда ортиши кузатилади. Биринчидан, ивиш омиллари даражасида сезиларли кўтарилиш юз беради: II (протромбин), VII, VIII, IX, X ва XII омиллар концентрацияси ошади, айниқса фибриноген (I омил) даражаси ҳомиладорлик охирида 4–6 г/л гача етиб, нормал ҳолатдаги кўрсаткичдан 1,5–2 баробар юқори бўлади [43, 105, 111, 119, 128]. Виллебранд фактора (vWF) даражасининг кўтарилиши тромбоцитларнинг адгезия ва агрегация қобилиятини кучайтиради, бу эса плацентар қон айланиш тизимини қўллаб-қувватлашда муҳим аҳамиятга эга [128, 148].

Ҳомиладорликда гемостаз тизимининг қайта мослашуви — бу фақат қон ивиш ва антикоагулянт балансининг ўзгариши эмас, балки бутун қон айланиш, иммун ва эндокрин тизимлар билан чамбарчас боғлиқ жараёндир. Гемостаз тизими ҳомиланинг барқарор қон таъминотини таъминлаш ва туғруқда қон йўқотишдан ҳимоя қилиш учун ўзгарса-да, бу ўзгаришлар баъзи аёлларда патологик ҳолатларга айланиши мумкин [17, 25, 56, 63, 65, 81, 83, 123, 128, 132].

Гемостаз тизимининг эволюцион ва биологик мақсади

Эволюция нуқтаи назаридан, ҳомиладорликда гиперкоагуляция инсон тури учун муҳофаза механизми ҳисобланади. Илк даврларда аёллар туғруқ пайтида катта қон йўқотишдан омон қолиши учун қон ивиш тизими туғилишдан олдинроқ фаоллашган. Бугунги кунда ҳам ушбу механизм сақланиб қолган, аммо замонавий тиббиёт шароитида бу айрим ҳолатларда тромбоз хавфини оширувчи омилга айланмоқда [4, 7, 8, 108, 126, 130].

Гормонал ва эндотелиал омиллар таъсири

Эстрогенлар жигарда коагуляция омилларини синтезлайдиган генлар экспрессиясини кучайтиради, бу эса II, VII, VIII ва X омиллар даражасининг ортишига олиб келади. Прогестерон қон томир деворларидаги тегишли рецепторларга таъсир қилиб, эндотелий релаксациясини таъминлайди, аммо айрим ҳолларда микросиркуляцияда қон оқимини секинлаштириши мумкин. Эндотелийнинг қон ивишига қарши табиий функциялари (нитрик оксид,

простациклин ишлаб чиқариш) ҳомиладорликда қисман пасаяди, шу билан бирга, тромбоцитлар адгезиясини кучайтирувчи молекулалар (vWF) кўпаяди [41, 65, 160, 164].

Қон ҳажми ва реологик хусусиятлар

Ҳомиладорликда плазма ҳажми тахминан 40–50% гача ортиб, умумий қон ҳажмидаги ўсиш эритроцитлар миқдоридан тезроқ кечади. Натижада “физиологик қон суюқланиши” кузатилади, аммо шу билан бирга ивиш тизимидаги омиллар концентрацияси юқори бўлиб қолади. Қоннинг қуюқлиги ва тромбоцитлар фаолияти триместрларга қараб ўзгариб туради [53, 77].

Плацента гемостаз хусусиятлари

Плацентадаги қон айланишда фибрин тўрлари ва микротромблар ҳосил бўлиши жуда тез юз бериши мумкин, шунинг учун плацента қон томирлар эндотелийси тромбоген моддаларни ишлаб чиқаришга мойил. Бу ҳимоявий механизм бўлса-да, АФС ёки ирсий тромбофилия мавжуд бўлганда, плацента инфарктлар, хорион қаватида ишемия ва ҳомила ўсиш кечикишига сабаб бўлади [15, 19, 21, 37, 50, 57, 68, 77, 104, 161].

Фибринолиз тизими динамикаси

Ҳомиладорлик давомида фибринолиз тизими пасайган ҳолатда бўлади, чунки PAI-1 (эндотелийдан) ва PAI-2 (плацентанинг синцитиотрофобласт қатламидан) концентрацияси юқори бўлади. Бунинг натижасида тромб тузилиши тезлашиб, унинг парчаланиши секинлашади, бу эса туғруқ пайтидаги қон йўқотишни чеклайди, бироқ патологик тромбоз хавфини оширади [41, 96, 123, 162].

Лаборатор кўрсаткичлар ва клиник назорат

Ҳомиладорлик даврида D-димер даражаси физиологик равишда ортиб боради, шунинг учун унинг меъёрлари триместрлар бўйича қайта баҳоланиши керак [4, 7, 8, 25, 82]. РТ ва аРТТ кўп ҳолларда ўзгаришсиз қолади, лекин ВТЭ, ДИК-синдром ёки АФС каби ҳолатларда қисқариши ёки узайиши мумкин. Тромбоцитлар сони баъзи аёлларда физиологик равишда камаяди (гестацион тромбоцитопения), аммо бу ҳолат одатда енгил кечади ва қон ивишига жиддий

таъсир кўрсатмайди [7, 73, 161, 168].

Постпартум даврдаги хавфлар

Туғруқдан кейинги 6–8 ҳафта давомида гиперкоагуляция ҳолати сақланади. Айниқса кесарево кесими, катта қон йўқотиш, узок вақт ҳаракатсиз ётиш, семизлик ва юқори ёшдаги аёлларда ВТЭ хавфи кескин ошади. Шу сабабли, юқори хавф гуруҳи аёлларига паст молекуляр вазнли гепарин ёки кам дозали аспирин билан профилактика тавсия этилади [9, 48, 50, 51, 58, 59, 67].

Иккинчидан, фибринолиз тизими фаолияти сусаяди. Бу жараён, асосан, плазминоген активатор ингибиторлари (РАI-1 ва РАI-2) миқдорининг ошиши билан боғлиқ. РАI-2, асосан, плацентада ишлаб чиқарилади ва фибрин парчаланишини чеклаб, плацентар қон айланишнинг барқарорлигини таъминлайди [37, 60, 61, 68].

Учинчидан, антикоагулянт тизим фаолияти қисман пасаяди. Protein S даражаси ҳомиладорлик даврида 40–50% гача камаяди, бу Protein C тизимининг тромбинни ингибирлаш қобилиятини заифлаштиради. Антитромбин III ва Protein C кўрсаткичлари кўп ҳолларда барқарор қолади, бироқ айрим патологик ҳолатларда (преэклампсия, антифосфолипид синдроми) пасайиши мумкин [17, 25, 43, 79, 80, 112]. Шунингдек, эндотелийда тромбомодулин экспрессияси камайиб, тромбиннинг антикоагулянт фаолияти сусаяди.

Бу физиологик гиперкоагуляция аслида ҳимоявий бўлса-да, айрим ҳолларда патологик ҳолатларга айланиши мумкин. Масалан, ҳомиладорлик ва туғруқдан кейинги 6 ҳафта даврида веноз тромбоз эмболия (ВТЭ) ривожланиш хавфи ҳомиладор бўлмаган аёлларга нисбатан 4–5 баробар юқори [2, 4, 46]. Плацентар қон томирларда тромбозлар ривожланиши эса ҳомиланинг ўсиш кечикиши, гипоксия ва перинатал ўлим хавфини оширади. Айниқса, антифосфолипид синдроми билан бирга кечаётган ҳомиладорликларда гиперкоагуляция ҳолати патологик тромбофилияга айланиб, кўп марта ҳомила йўқотиш, преэклампсия ва HELLP-синдром ривожланишига олиб келиши мумкин [64, 75, 87, 89].

Юқори хавф гуруҳига кирувчи аёлларда гемостаз тизимини кузатиш ва

профилактика чораларини кўриш жуда муҳим. Бу мақсадда D-димер, фибриноген, тромбоцитлар сони, aPTT ва PT каби лаборатор кўрсаткичлар мунтазам назорат қилинади. Патологик тромбофилия ёки АФС мавжуд бўлган ҳолларда профилактик антикоагулянт терапия — паст молекуляр гепарин ва кам дозали аспирин қўлланиши тавсия этилади [27, 30, 44, 48, 92, 110, 114, 120].

Ҳомиладорлик даврида гемостаз тизимидаги ўзгаришлар фақат ивиш ва фибринолиз балансининг силжиши билан чекланмайди, балки қон ҳажми, плазма таркиби ва қон томир деворларининг биохимик ҳолатидаги ўзгаришлар билан ҳам узвий боғлиқ. Гиперкоагуляция ҳолати ҳомиладорликнинг иккинчи триместрдан бошлаб кучаяди ва туғруқ вақтида энг юқори нуқтага етади. Бу физиологик жараён аёлни туғруқ пайтидаги эҳтимолий қон йўқотишдан ҳимоя қилади, аммо патология мавжуд бўлганда (масалан, антифосфолипид синдроми, ирсий тромбофилия, юрак-қон томир касалликлари) у тромбоз хавфини кескин ошириши мумкин [4, 7, 8, 15, 17, 18, 19, 24].

Ҳомиладорликдаги гормонал ўзгаришлар ҳам гемостаз тизимига кучли таъсир кўрсатади. Эстроген микдорининг ортиши II, VII, VIII ва X омиллар синтезини фаоллаштиради, шу билан бирга, фибриноген ишлаб чиқарилишини ҳам тезлаштиради. Прогестерон эса қон томир деворларининг релаксациясига таъсир қилиб, қон оқимини ўзгартиради ва айрим ҳолларда қоннинг қуюқлашувиغا олиб келади [17, 25, 153, 164, 172].

Плацентар қон айланишнинг ўзига хос хусусияти шундаки, у ёрдамчи гемодинамик тизим бўлиб, унда қон оқими паст босимда амалга ошади ва жуда кўп сонли кичик капиллярлар орқали ўтади. Шу сабабли плацентар микроциркуляциядаги тромбозлар ҳомиланинг кислород ва озуқа моддаларини етарли қабул қилмаслигига, натижада ўсиш кечикиши ва гипоксияга олиб келиши мумкин [113, 133].

Ҳомиладорликнинг учинчи триместрида D-димер даражаси физиологик равишда ошиб боради, шу боис тромбоз ташҳисида унинг меъёрий чегаралари ҳомиладорлик даврига мос равишда қайта баҳоланади. Шу билан бирга, протромбин вақти (PT) ва активлашган парциал тромбопластин вақти (aPTT)

кўрсаткичлари кўп ҳолларда ўзгармайди, аммо патология ҳолатларида қисқариши ёки узайиши мумкин [17, 25, 111, 153].

Туғруқдан кейинги даврда (постпартум) гиперкоагуляция ҳолати бир неча ҳафта давомида сақланиб қолади, бу эса айниқса кесарево операцияси билан туғруқ қилган, ёши катта ёки семиз аёлларда ВТЭ хавфини юқори сақлайди. Шу сабабли бундай ҳолатларда профилактик антикоагулянт терапияни туғруқдан кейин ҳам давом эттириш тавсия этилади [9, 48, 50, 51].

Шунингдек, ҳомиладорликда тромбоцитлар сонининг физиологик камайиши — гестацион тромбоцитопения — кўп учрайди. Бу ҳолат кўпинча енгил бўлиб, гемостаз тизимига катта хавф туғдирмайди, аммо преэклампсия, HELLP-синдром ёки иммун тромбоцитопения билан фарқлаш муҳим аҳамиятга эга [7, 69, 73, 95, 161, 168].

Юқоридаги барча физиологик ва патологик механизмларни ҳисобга олган ҳолда, ҳомиладорликда гемостаз тизимини баҳолаш комплекс ёндашувни талаб қилади. Бу лаборатор таҳлиллар, клиник кўрик ва акушерлик тарихини чуқур ўрганиш орқали амалга оширилади.

Бундай аёлларда ҳомиладорликни юритиш мултидисциплинар ёндашувни талаб қилади: акушер-гинеколог, гематолог, зарурат бўлса ревматолог ва кардиолог ҳамкорлигида даволаш ва профилактика олиб борилиши зарур. Бу йўл билан тромботик ва акушерлик асоратлари хавфини сезиларли камайтириш мумкин [16, 25, 72, 113, 118, 120, 129].

1.3. Аёлларда АФС клиник кўриниши, лаборатор ўзгаришлар, ҳомиладорлик жараёнига хавф солувчи омиллар

Антифосфолипид синдроми (АФС) — клиник жиҳатдан турли ва кўп қиррали белгилари билан намоён бўладиган, асосий патоген механизми сифатида қон ивиш тизимида патологик тромбофилия ҳолатини келтириб чиқарадиган аутоиммун касалликдир. Аёлларда АФСнинг энг кўп учрайдиган клиник кўринишлари веноз ва артериал тромбозлар, такрорий ҳомила йўқотишлар, плацентар ишемия ва преэклампсия ҳисобланади. Веноз тромбозлар кўпинча оёқ чуқур веналарида ривожланиб, ўпка артерияси

тромбоэмболияси билан асоратланиши мумкин; артериал тромбозлар эса кўп ҳолларда мия қон томирларида ривожланиб, ишемик инсульт ёки транзитор ишемик ҳужумларга сабаб бўлади [16, 17, 20, 128, 129]. Репродуктив ёшдаги аёлларда АФС кўп ҳолларда ҳомиладорлик билан боғлиқ муаммолар орқали илк марта аниқланади. Бунга такрорий ўз-ўзидан ҳомила йўқотишлар (одатда 10 ҳафтадан кейин), интраутерин ўсиш кечикиши (IUGR), эрта туғруқлар, хориоамнионитсиз сурункали амниотик суяқлик камайиши ва туғруқ пайтидаги асоратлар киради [10, 23, 37, 41, 139]. Плацента инфарктлар ва микротромбозлар натижасида ҳомила қон таъминоти издан чиқади, бу эса гипоксия ва перинатал ўлим хавфини оширади. АФСнинг репродуктив асоратлари кўпинча плацента қон айланишдаги патология билан боғлиқ бўлиб, бу ҳолат лаборатор ва патоморфологик тадқиқотлар орқали тасдиқланади [49, 116, 149, 152, 172]. Лаборатор диагностикада асосий аҳамиятга эга бўлган белгилар — антифосфолипид антителалар (aPL) мавжудлиги бўлиб, буларга люпус антикоагулянти (LA), анти-кардиолипин (aCL) ва $\beta 2$ -гликопротеин I га қарши антитаналар (anti- $\beta 2$ GPI) киради. АФС ташхисини қўйиш учун камида битта клиник ва битта лаборатор критерий, шунингдек, лаборатор тестлар орасида камида 12 ҳафталик интервал билан икки марта мусбат натижа олиниши керак [158, 167, 169, 170]. Лаборатор кўрсаткичлардан PT ва aPTT кўпинча узаяди, айниқса люпус антикоагулянти мавжуд бўлганда, шунингдек, тромбоцитлар сони пасайиши мумкин. Ҳомиладорлик жараёнида АФС билан боғлиқ хавф омилларига илгари ўтказилган тромбозлар, юқори титрли aPL антителалар, бир вақтнинг ўзида бир нечта турдаги aPL мавжудлиги, шунингдек, бирга кечадиган автоиммун касалликлар (масалан, системали қизил тусли волчанка) киради [83, 84, 93, 104, 106, 116, 131]. Шунингдек, генетик тромбофилия (Factor V Leiden мутацияси, протромбин G20210A мутацияси, MTHFR полиморфизми) мавжуд бўлганда асоратлар хавфи янада ортиб кетади. Ҳомиладорликда АФСнинг салбий таъсири асосан плацентадаги микроциркуляция бузилиши, комплемент тизими фаоллашиши ва яллиғланиш цитокинлари (IL-6, TNF- α) секрециясининг

ошиши орқали амалга ошади. Бу патоген жараёнлар туфайли плацентар васкуляр тўқимада ишемия ва инфарктлар ривожланиб, ҳомиланинг кислород ва озуқа моддаларини қабул қилиши чекланади. АФС билан боғлиқ ҳомиладорликларда преэклампсия, HELLP-синдром ва ирта плацентар ажралиш ҳолатлари ҳам кўп учрайди [15, 19, 64, 66, 70]. Бундай ҳолатларда эрта диагностика ва профилактик даво стратегиялари ҳаётий аҳамиятга эга. Асосий профилактик ёндашувлар қаторида кам дозали аспирин, паст молекуляр вазнли гепарин, баъзан гидроксихлорохин ёки кортикостероидлар қўлланиши мумкин, айниқса лаборатор кўрсаткичларда юқори хавф белгилар мавжуд бўлса [67, 92, 143, 163]. Мултидисциплинар назорат — акушер-гинеколог, гематолог ва ревматолог ҳамкорлигида ҳомиладорликни олиб бориш — асоратлар хавфини сезиларли даражада камайтиради.

Аёлларда АФСнинг клиник кўринишлари турли тизимларга таъсир қилиши мумкин ва улар кўпинча тромбоз билан боғлиқ асоратлар билан намоён бўлади. Веноз тромбозлардан ташқари, артериал тромбозлар ҳам тез-тез учрайди, улар кўпинча мия қон томирларини жабрлантириб, ишемик инсульт, транзитор ишемик ҳужумлар ёки кўриш аъзоси ишемиясига олиб келиши мумкин. Айрим ҳолатларда периферик артерияларда тромбозлар юзага келиб, қўл-оёқларда ишемик некрозларга сабаб бўлади. Бундан ташқари, АФСнинг кардиологик асоратлари ҳам бор: юрак қопқоқларида вегетациялар ва қўпол қопқоқ қўпишишлари (Libman–Sacks эндокардити) кузатилиши мумкин, бу эса аёлларда юракдан чиққан эмболиялар хавфини оширади [72]. Лаборатор жиҳатдан эса АФС кўп ҳолларда тромбоцитопения билан кечади, бу айниқса ҳомиладорлик пайтида кўшимча хавф омили ҳисобланади. Тромбоцитлар сони одатда ўртача даражада пасаяди, аммо баъзи ҳолларда клиник аҳамиятли қон кетишларга олиб келиши мумкин. Ҳомиладорлик давридаги қон таҳлилларида аРТТ кўпинча узун бўлади, бу лупус антикоагулянти таъсири билан изоҳланади, аммо шунга қарамай, бу аёлларда тромбоз хавфи юқори бўлади. Шу сабабли аРТТнинг узайиши АФСда қон суюқлиги кўпайганини англатмайди, аксинча, тромбофилия ҳолатининг биомаркеридир [42, 43, 53].

АФСнинг ҳомиладорликка таъсирини баҳолашда плацентар доплерография муҳим ўрин тутadi, чунки у плацентар қон айланишдаги пасайиш ва резистентлик индекси ошишини эрта босқичда аниқлашга имкон беради. Бундай ҳолларда эрта даволаш тактикаси — кам дозали аспирин ва паст молекуляр вазнли гепарин комбинациясини қўллаш — ҳомиланинг ҳаётчанлигини ошириши ва асоратлар хавфини пасайтиши клиник тадқиқотларда тасдиқланган [30, 58, 59, 92, 117, 162]. Хавф омилларига, шунингдек, юқори титрли анти-кардиолипин ёки anti-β2GPI антителалар мавжудлиги, бир вақтда икки ёки уч турдаги aPL антителалар аниқланиши, илгари тромбоз ёки такрорий ҳомила йўқотишлар мавжудлиги киради. Автоиммун касалликлар, айниқса системали қизил тусли волчанка билан бирга кечган АФСда ҳомиладорлик асоратлари хавфи янада юқори бўлади. Бундай ҳолатларда ҳомиладорликни бошлашдан олдин аниқ ва режали предгравидар тайёргарлик ўтказиш тавсия этилади [31, 36, 45]. АФС патогенезида комплемент тизими фаоллашиши ҳам муҳим роль ўйнайди, чунки у плацентада яллиғланишни кучайтиради ва тромбозга мойилликни оширади, бу эса ҳомиладорликнинг 20–24 ҳафталарида йирик плацентар инфарктлар ва ҳомила ўлими хавфини сезиларли даражада ошириши мумкин. Замонавий тадқиқотлар шуни кўрсатадики, АФСда гидроксихлорохин қўлланиши яллиғланиш маркерларини пасайтиради ва ҳомиладорлик натижаларини яхшилайти, айниқса юқори хавфли аёлларда [78, 90, 120, 128, 163]. Клиник амалиётда эса ҳар бир АФС билан касалланган аёл учун индивидуал риск-профиль тузиш, триместрлар давомида лаборатор мониторинг олиб бориш ва акушерлик-ҳемотологик назоратда тутиш зарур.

Аёлларда АФСнинг клиник спектрига тромбоз ва ҳомиладорлик асоратларидан ташқари, тери ва неврологик белгилари ҳам киради. Кўплаб беморларда ливедо ретикуларис ёки ливедо расемоса деб аталадиган мраморсимон кўк-сиёҳ рангли тери нақшлари кузатилади, бу қон томирлардаги кичик тромбозлар ва микроциркуляция бузилиши билан боғлиқ. Баъзи ҳолларда терида некроз ўчоқлари ҳам ривожланиши мумкин. Неврологик

асоратлар сифатида эпилептик хуружлар, мигрень туридаги бош оғриқлари, кўриш бузилишлари ва когнитив функцияларнинг сусайиши қайд этилади. Бу белгилар артериал ёки микроангиопатик тромбозлар натижасида пайдо бўлади [23, 45, 147, 149, 150, 165]. Лаборатор ўзгаришларга келсак, аёлларда АФС кўпинча кўп маротаба ва барқарор равишда аниқланадиган aPL антителаларнинг юқори титрлари билан кечади. Бу антителаларнинг комбинацияда (люпус антикоагулянти, анти-кардиолипин ва anti-β2GPI бир вақтда) аниқланиши “тройной позитив” ҳолат деб аталади ва у асоратлар хавфининг энг юқори даражаси билан боғлиқ [16, 62, 144, 145]. АФСнинг ҳомиладорликка таъсири нафақат плацентар қон айланишни бузиш, балки гормонал ва иммун мослашув жараёнларини издан чиқариш орқали ҳам амалга ошади. Патогистологик таҳлилларда плаценталарда хилма-хил ишемик ўзгаришлар, инфарктлар, виллуслардаги фибриноид некроз ва интервителлинар гематомалар топилади. Бу ўзгаришлар туғилиш вақтида ҳомиланинг гипотрофия ва гипоксия билан туғилишига олиб келади [63, 65, 89, 117]. АФСда ҳомиладорлик асоратлари хавфини баҳолашда замонавий тавсиялар фақат лаборатор ва клиник маълумотлар билан чекланмасдан, аёлнинг акушерлик анамнези, тромботик анамнез ва қўшимча хавф омиллари (ёш, семизлик, қимматли биомаркерлар)ни ҳам ҳисобга олишни тавсия этади. Айниқса илгари 2 ёки ундан ортиқ маротаба ҳомила йўқотган аёлларда прегравид тайёргарлик босқичида антикоагулянт профилактика бошлаш тавсия этилади [88, 145, 146, 147]. Бундай ҳолатларда паст молекуляр вазнли гепарин билан кам дозали аспирин комбинацияси энг кўп қўлланадиган ва самарали даво тактикасидир, у тромбоэмболик асоратларни камайтиради, плацентар қон айланишни яхшилайти ва ҳомиланинг туғруққача етиб бориш эҳтимолини оширади. Қўшимча равишда, айрим ҳолларда плазмаферез ёки иммуноглобулин терапияси ҳам қўлланиши мумкин, айниқса резистент ҳолатларда ёки такрорий асоратларда. Клиник тадқиқотлар шуни кўрсатадики, АФС билан боғлиқ ҳомиладорликларда комплекс ёндашув — лаборатор мониторинг, доплерография, акушер-гематологик назорат ва индивидуал

профилактика — асоратлар хавфини икки бараваргача камайтириши мумкин [11, 12, 21, 27, 30, 130, 132].

Кенг кўламли эпидемиологик тадқиқотлар аёлларда антифосфолипид синдроми учраш частотаси умумий аҳолида тахминан 1–5% атрофида эканлигини кўрсатади, аммо репродуктив ёшдаги ва такрорий ҳомила йўқотишлар билан мурожаат қилган аёллар орасида бу кўрсаткич 15–20% гача етиши мумкин. Ҳомиладорликда АФСнинг такрорий асоратларини таҳлил қилган мета-таҳлиллар натижасида, профилактика қилинмаган ҳолларда 70% гача ҳолатда ҳомила йўқотиш ёки оғир акушерлик асоратлари қайд этилган, профилактикада эса бу кўрсаткич 20–25% гача тушган. Бу рақамлар комплекс антикоагулянт терапиянинг аҳамиятини яққол кўрсатади [21, 124, 155, 157, 158]. Халқаро тавсиялар, жумладан EULAR ва ACR қўлланмалари, АФС билан боғлиқ ҳомиладорликларда юқори хавфли беморларга прегравид босқичданоқ кам дозали аспирин бошлашни ва ҳомиладорлик аниқлангандан кейин дарҳол паст молекуляр вазнли гепарин қўшишни тавсия этади. Даволаш ҳомиладорлик давомида ва туғруқдан кейин камида 6 ҳафта давом эттирилиши керак. Бу тактика тромбоземболик асоратлар хавфини камайтиради ва ҳомиланинг етилиб туғилиши эҳтимолини оширади [145, 146, 147]. Айрим резистент ҳолатларда, айниқса аспирин+гепарин комбинациясига қарамай асоратлар такрорланганида, гидроксихлорохин, статинлар ёки айрим ҳолларда паст дозали кортикостероидлар қўлланиши мумкин. Клиник амалиётда шунингдек плазмаферез ва вена ичига иммуноглобулин қўлланиши ҳақида маълумотлар мавжуд, аммо бу усуллар асосан оғир ва тўхтовсиз ҳолатларда тавсия этилади [45, 132, 147, 149, 163]. Лаборатор мониторингда триместрлар давомида aPL титрларини, қон ивиш кўрсаткичларини, тромбоцитлар сонини ва D-димер даражасини кузатиб бориш тавсия қилинади. Плацентар функцияни баҳолаш учун доплерография ва биофизик профил синовлари самарали ҳисобланади, чунки улар гипоксия ва плацентар қон айланиш бузилишини эрта аниқлаш имконини беради. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, ҳомиладорликда АФС билан боғлиқ асоратларни олдини олишда эрта ташхис ва динамик назорат 60%

гача яхши перинатал натижаларга эришиш имконини беради [8, 10, 105, 117, 162]. Шу билан бирга, беморларни маълумот билан таъминлаш, уларнинг касаллик тўғрисида хабардорлик даражасини ошириш ҳам терапевтик стратегиянинг бир қисми бўлиб ҳисобланади, чунки дори воситаларига тўғри ва узлуксиз риоя қилиш асоратлар хавфини сезиларли даражада камайтиради.

1.4. АФС ривожланишида гемостаз тизимининг ўрни

Антифосфолипид синдроми ривожланишида гемостаз тизими марказий роль ўйнайди, чунки касалликнинг асосий патоген механизми қон ивиш жараёнининг патологик йўналишга ўзгариши билан боғлиқ. Гемостаз тизими — бу қон томир девори, тромбоцитлар, коагуляция ва фибринолиз омилларидан иборат мураккаб тизим бўлиб, унинг вазифаси қон томир бутунлигини сақлаш ва қон кетишни тўхтатишдир. АФСда антифосфолипид антителалар (aPL) — люпус антикоагулянти, анти-кардиолипин ва anti-β2-гликопротеин I — фосфолипидларга боғлиқ бўлган гемостаз омилларига бевосита ёки билвосита таъсир қилиб, тромбоген муҳит яратади. Бу таъсир биринчи навбатда эндотелий шикастланиши, тромбоцитлар фаоллашуви ва прокоагулянт каскаднинг эрта фаоллашиши орқали амалга ошади [44]. Эндотелийда тромбомодулин экспрессияси пасайиб, антикоагулянт Protein C тизими сусаяди, шу билан бирга, тўқимавий фактор (TF) экспрессияси ортади, бу эса экстринсик ивиш йўлини фаоллаштиради. Тромбоцитлар aPL таъсирида фосфатидилсеринни ташқи мембранасида намоён қилиб, прокоагулянт фаолиятини оширади ва тромбоцитар микровезикулалар ҳосил қилади, улар эса тромб шаклланиши учун қўшимча фаол юза ҳисобланади [4, 8, 10, 14, 17, 18]. Комплемент тизими ҳам АФС патогенезида фаол иштирок этади. aPL антителаларнинг β2-гликопротеин I билан комплекс ҳосил қилиши комплементнинг C3 ва C5 компонентларини фаоллаштириб, эндотелий яллиғланиши ва микротромбозларга олиб келади. Комплемент фаоллашуви ҳомиладорликда айниқса хавфли, чунки у плацентар қон айланишда ишемия, инфарктлар ва ҳомила ўлимига сабаб бўлади [100]. Фибринолиз тизимида ҳам ўзгаришлар кузатилади — плазминоген активатор ингибитори-1 (PAI-1) ва

РАІ-2 даражаси юқори бўлиб, фибрин тўрларининг парчаланиши секинлашади, бу эса тромб барқарорлигини оширади. Бу жараён айниқса плацентар қон томирларида сезиларли намоён бўлади [25, 43, 46, 150, 168]. Коагуляция тизимидаги ўзгаришлар туфайли АФСда тромбозлар нафақат макроциркуляцияда (веноз ва артериал тромбозлар), балки микроциркуляцияда ҳам ривожланади. Микроангиопатик тромбозлар буйрак, ўпка, мия, юрак қопқоқлари ва терида патологияларга сабаб бўлади. Шунингдек, “катастрофик АФС” деб аталадиган ҳолатда бир неча кун ичида бир нечта органда микро ва макро тромбозлар юзага келади, бу эса ўлим даражасини юқори қилади [72, 103, 136, 138]. Гемостаз тизимидаги ушбу ўзгаришларнинг ҳомиладорликдаги аҳамияти катта, чунки плацентар васкуляризацияда тромбоген муҳит ҳомила ўсиш кечикиши, преэклампсия ва ирта туғруқларга олиб келади. Шу сабабли, АФС патогенезида гемостаз тизими фаоллигини чуқур тушуниш профилактика ва даво стратегияларини тўғри белгилашда ҳал қилувчи аҳамиятга эга [96, 100, 101].

АФС ривожланишида тромбоцитлар марказий патоген ролга эга, чунки антифосфолипид антитаналар уларнинг мембранасидаги фосфатидилсерин ва гликопротеин IIb/IIIa комплексларига таъсир қилиб, тромбоцитларнинг фаол адгезия ва агрегацияга тайёр ҳолатини таъминлайди. Бу ҳолат тромбоцитар микровезикулалар ажралишига олиб келади, уларнинг юзасида прокоагулянт фосфолипидлар жуда кўп бўлиб, ивиш каскадининг тезлашишига хизмат қилади. Коагуляция каскадида АФСда тўқимавий фактор (TF) экспрессиясининг ортиши экстринсик ивиш йўлини доимий равишда фаоллаштириб туради, шу билан бирга, ички йўл ҳам фаол ҳолатда бўлади, чунки лукус антикоагулянти таъсирида фосфолипид-сенситив реакциялар сезиларли даражада ўзгаради. Protein C ва Protein S тизимидаги дисбаланс, шунингдек антитромбин III таъсирининг камайиши тромбин ҳосил бўлишини чекламай қўяди, натижада фибриноген фибринга айланиб, тромб шаклланиши тезлашади [36, 53, 97, 112, 113]. Фибринолиз тизими АФСда доимий ингибиция ҳолатида бўлади, чунки плазминоген активатор ингибиторлари юқори

даражада сақланади, шу сабабли тромблар резорбцияси қийинлашади ва улар барқарор бўлиб қолади. Бу ҳолат айниқса плацентадаги қон томирларда сезиларли бўлиб, микротромблар узоқ вақт сақланади ва функционал гипоксияни кучайтиради [14, 17, 25, 43,]. Комплемент тизимидаги доимий фаоллашув тромбоз билан бирга яллиғланиш жараёнларини ҳам кучайтиради. C5a компонентнинг ортиши нейтрофиллардан реактив кислород радикаллари ва протеазалар ажралишига олиб келади, бу эса эндотелий шикастланишини янада кучайтиради. Шу билан бирга, комплементнинг ортиқча ишлаши плацентар тўқималарда ангиогенезни бузади, бу эса хорион виллусларининг гипоплазияси ва васкуляр ривожланишнинг тўхташига сабаб бўлади [2, 4, 8, 17, 52]. Клиник нуқтаи назардан гемостаз тизимидаги бу комплекс ўзгаришлар АФСдаги тромбознинг нафақат макроскопик, балки микроскопик даражада ҳам доимий ривожланишини таъминлайди. Бу патоген механизмларнинг уйғунлиги туфайли катастрофик АФС ҳолатларида бир вақтнинг ўзида бир неча органда ишемия ва инфарктлар юзага келади, бу эса тезкор ва агрессив терапияни талаб қилади. Катастрофик АФСда тромбоцитлар, коагуляция ва комплемент тизимини бир вақтда ингибирлашга қаратилган комплекс даво — антикоагулянтлар, глюкокортикоидлар, плазмаферез ва ив иммуноглобулин — энг самарали тактика сифатида кўриб чиқилади [12, 13, 16, 25, 122, 136, 138].

1.5. АФС синдроми кузатилган аёлларни ҳомиладорликка тайёрлаш

Антифосфолипид синдроми (АФС) кузатилган аёлларда ҳомиладорликка тайёргарлик жараёни комплекс, узоқ муддатли ва мултидисциплинар ёндашувни талаб қилади, чунки бу касалликда ҳомиладорлик даврида тромбозлар, плацентар ишемия, ҳомила ўсиш кечикиши ва ирта йўқотишлар хавфи юқори. Тайёргарликнинг асосий мақсади — қон ивиш тизимидаги патологик протромботик ҳолатни бартараф этиш, эндотелий функциясини яхшилаш ва ҳомила учун оптимал плацентар қон айланишни таъминлашдир. [67, 70, 146, 148, 156,]. Биринчи қадам — аниқ ва тўлиқ клиник-лаборатория диагностика ўтказиш, бунда aPL профили (люпус антикоагулянти, анти-кардиолипин IgG/IgM, anti-β2-гликопротеин I антителалар), қон ивиш

кўрсаткичлари (РТ, аРТТ, D-димер, фибриноген), тромбоцитлар сони ва функцияси баҳоланади. Шунингдек, беморнинг тромбоэмболик анамнези, илгари бўлган ҳомиладорлик натижалари ва асоратлари, ҳамроҳ касалликлар (гипертония, диабет, аутоиммун патологиялар) аниқланиши шарт. [47, 50, 62, 135, 142]. Тайёргарлик босқичида АФС фонида ремиссияга эришиш ва иммун фаоллигини назорат остида ушлаш муҳим, бунда керакли ҳолларда гидроксихлорохин, кам дозали глюкокортикоидлар ёки иммуномодуляторлар қўлланиши мумкин [134, 163]. Антикоагулянт профилактика ҳомиладорликдан олдин бошланиши мумкин, айниқса оғир тромбофилияси ёки кўп марталик йўқотишлари бўлган аёлларда. Кам дозали аспирин (75–100 мг/кун) ҳомиладорликдан камида 1–3 ой олдин бошланса, плацентар қон айланиш ва эндотелий функциясини яхшилашда самарали бўлиши аниқланган [48, 128, 130, 132]. Юқори хавфли гуруҳдаги беморларга паст молекуляр вазнли гепарин (LMWH) профилактик дозада тайёргарлик давридан бошлаб тавсия этилиши мумкин, айниқса, агар уларда илгари тромбоз бўлган бўлса. Ҳомиладорликка тайёргарлик даврида турмуш тарзи коррекцияси ҳам муҳим: тана вазнини нормаллаштириш, етарли жисмоний фаоллик, тўғри овқатланиш ва кўп суюқлик ичиш қон айланишни яхшилайдиган ва тромбоз хавфини пасайтиради. Қўшимча равишда, фолат кислотаси, D витамини ва омега-3 ёғ кислоталари қўлланиши эндотелийга ижобий таъсир кўрсатиши мумкин. Психологик тайёргарлик ҳам аҳамиятли, чунки АФС билан боғлиқ илгари бўлган йўқотишлар аёлларда қўрқув ва стресс даражасини оширади, бу эса гормонал ва иммун тизими фаолиятига салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Шунинг учун репродуктив психолог ёки психотерапевт билан ишлаш тавсия этилади [48, 123, 120]. Ҳомиладорликка тайёргарлик жараёнида мултидисциплинар назорат — акушер-гинеколог, гематолог, ревматолог ва зарурат туғилса кардиолог иштирокида — олиб борилиши аёл ва ҳомила учун хавфларни минималлаштиради. Тайёргарлик тугагач, ҳомиладорликнинг биринчи кунлариданоқ антикоагулянт ва антиагрегант терапия, плацентар мониторинг ва иммун фаоллик назорати режалаштирилади [72, 83, 86, 92].

АФС синдроми кузатилган аёлларни ҳомиладорликка тайёрлашда халқаро клиник протоколлар асосий уч йўналишга қаратилган: 1) протромботик ҳолатни бартараф этиш, 2) плацентар қон айланишни яхшилаш, 3) иммун фаоллигини назорат қилиш. EULAR (2019), ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) ва RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) тавсияларига кўра, ҳомиладорликдан олдин аниқ aPL профили ва қон ивиш кўрсаткичларини баҳолаш шарт. Агар беморда “тройной позитив” aPL профили (люпус антикоагулянти, анти-кардиолипин ва anti- β 2-гликопротеин I антителалари бир вақтда юқори) аниқланса, у юқори хавфли гуруҳга киради ва ҳомиладорликка тайёргарлик ПМГ + аспирин комбинациясида бошланади [95, 104, 109, 118, 125]. Тромбоз анамнези бўлган ёки оғир акушерлик асоратлари (≥ 3 марта йўқотиш, ≥ 1 плацентар ишемия билан кечган ҳомиладорлик) қайд этилган беморларда ҳомиладорликдан олдин ПМГ профилактик дозада бошланиб, ҳомиладорлик даврида терапевтик дозага ўтказилиши мумкин. Гидроксихлорохин қўллаш айниқса системали қизил югурик ёки бошқа аутоиммун касалликлар билан боғлиқ АФСда тавсия этилади, чунки у тромбоз хавфини пасайтиради ва плацентар қон айланишни яхшилади [27, 30, 128, 130, 163]. Ҳомиладорликка тайёргарлик даврида витамин D, фолат ва темир захирасини тўлдириш, метаболик синдром белгилари бўлса, уларни тузатиш муҳим. Мониторинг алгоритмига кўра, ҳомиладорликдан олдин ҳар 1–3 ойда aPL титри, PT, aPTT, D-димер ва тромбоцитлар сони баҳоланади. Агар титрлар кескин ошса ёки клиник белгилар ривожланса, антикоагулянт дозаси ва даволаш тактикаси қайта кўриб чиқилади. Шундай қилиб, ҳомиладорликка тайёргарликдаги асосий вазифа — аёлнинг гемостаз тизимини барқарор, оптимал ҳолатда ушлаб туриш ва ҳомиладорликка хавфсиз старт беришдир. Беморни ҳомиладорликка рухсат бериш фақат тўлиқ текширувдан сўнг, терапия режаси тузилиб, барча хавф омиллари минималлаштирилгандан кейин амалга оширилади [38, 46, 78].

АФС синдроми кузатилган аёлларда ҳомиладорликка тайёргарлик индивидуаллаштирилган ёндашувни талаб қилади, чунки ҳар бир беморда

тромботик ва акушерлик асоратлари хавфи турлича бўлади. Хавф даражаси aPL профили, илгари ўтган ҳомиладорлик натижалари, тромбоз анамнези ва ҳамроҳ аутоиммун ёки метаболик касалликлар асосида баҳоланади. Юқори хавфли беморларда ҳомиладорликдан олдинги даврда ПМГ ва кам дозали аспирин комбинацияси стандарт ҳисобланса-да, айрим ҳолларда гидроксихлорохин ёки преднизолон каби иммуномодулятор терапия қўшилиши мумкин, айниқса, агар аутоиммун фаоллик юқори бўлса [45, 52, 54, 71]. Плацентар профилактикада асосий мақсад — ҳомиладорлик бошиданоқ қон айланишни оптимал даражада сақлаш ва плацентар васкуляризациянинг тўлиқ ривожланишини таъминлаш. Бунинг учун кам дозали аспирин ҳомиладорликдан 2–3 ой олдин бошланиб, ҳамда 36 ҳафтагача давом эттирилади, ПМГ эса ҳомиладорликнинг илк кунлариданоқ киритилади. Айрим тадқиқотларда омега-3 ёғ кислоталари, L-аргинин ва антиоксидантлар (Е витамини, коэнзим Q10) қўлланиши плацентар қон айланишни яхшилагани ҳақида маълумотлар бор, аммо бу усуллар ҳали клиник тавсияларга тўлиқ киритилмаган [33, 35, 99]. Турмуш тарзи модификацияси ҳам муҳим: тана вазнини нормаллаштириш, сурункали стрессни камайтириш, туз ва шўр овқатларни чеклаш, етарли сув ичиш, қон айланишни фаоллаштирувчи енгил жисмоний машқлар бажариш. Ҳомиладорликдан олдинги даврда айниқса никотин ва алкогольни тўлиқ йўқотиш лозим, чунки улар эндотелий дисфункциясини кучайтиради ва тромбоз хавфини оширади. Шунингдек, ҳомиладорликка тайёргарлик даврида психоэмоционал барқарорликни таъминлаш учун репродуктив психолог ёрдами ва релаксация усуллари тавсия этилади [5, 35, 46]. Мултидисциплинар гуруҳ — акушер-гинеколог, кардиолог, ЛОР, гематолог, ревматолог, дермато-венеролог, нутрициолог ва психологдан иборат — биргаликда ишлаганда, АФС билан боғлиқ ҳомиладорликда асоратлар хавфини сезиларли даражада камайтириш мумкин [32, 88].

1.6. АФС бўлган аёлларда ҳомиладорликни олиб бориш, ташхислаш ва даволашда замонавий ёндашувлар

АФС бўлган аёлларда ҳомиладорликни олиб бориш мултидисциплинар ва

индивидуаллаштирилган ёндашувни талаб қилади, чунки бу беморларда ҳомиладорлик даврида тромботик ва акушерлик асоратлари хавфи юқори бўлади. Замонавий тавсияларга кўра, ҳомиладорликни бошиданоқ қон ивиш тизими кўрсаткичлари (РТ, аРТТ, D-димер, фибриноген, тромбоцитлар сони) ва aPL профили мунтазам мониторинг қилинади. Кам дозали аспирин (75–100 мг/кун) ва паст молекуляр вазнли гепарин (ПМГ) комбинацияси стандарт профилактика ҳисобланади, ПМГ дозаси беморнинг вазни ва тромботик хавфига қараб профилактик ёки терапевтик даражада белгиланади [25, 72, 82, 84, 95, 111]. Умумий тавсияларга кўра, ПМГ суткада бир марта профилактик дозада (эноксапарин 40 мг) ёки икки марта терапевтик дозада (эноксапарин 1 мг/кг) тери остига юборилади. Плацента ишемия, ҳомила ўсиш кечикиши ёки презклампсия белгиларини аниқлаш учун 20-ҳафталикдан бошлаб ҳар 2–4 ҳафтада доплерография ва биофизик профил баҳоланади [85, 87, 89]. Антикоагулянт терапия АФСни даволашнинг асосий йўналишидир. Тромб ҳосил бўлишининг олдини олиш мақсадида қон ивиш фаоллигини пасайтиришга қаратилган препаратлар — Гепарин ва паст молекуляр гепаринлар (ПМГ) қўлланилади. Паст молекуляр гепаринлар, масалан, эноксапарин, ҳомиладорликда танлов препаратари ҳисобланади, чунки улар плацента тўсиғидан ўтмайди ва оддий гепаринга нисбатан ножўя таъсирлари камроқ бўлади. Бироқ ПМГни узлуксиз ва такрорий юбориш гипокоагуляция ҳолатига ва, охир-оқибат, қон кетишга олиб келиши мумкин. Шунининг олган ҳолда, биз гипокоагуляция ва қон кетишнинг олдини олиш ҳамда зарурат туғилганда препаратни бекор қилиш мақсадида ПМГ дозасини коррекция қилиш учун анти-Ха фаоллиги даражасини аниқлашни таклиф этдик. Антикоагулянтлар қўлланилганда анти-Ха фаоллиги даражасини назорат қилиш ортикча доза бериш хавфини олдини олишга ёрдам беради [34, 94]. Анти-Ха — бу лаборатория кўрсаткичи бўлиб, паст молекуляр гепариннинг (фраксипарин, клексан) қон ивишига қарши фаоллигини акс эттиради. Анти-Ха таҳлили қон ивиши омили Ха (Стюарт-Прауэр омили) — гепариннинг асосий нишони — қон ивишининг сустлашиши даражасини кўрсатади. Анти-Ха

фаоллигини аниқлаш таҳлили гепарин терапиясида мониторинг тадқиқотларининг бир қисми бўлиб, унинг самарадорлигини баҳолаш ва дозага тузатиш киритиш учун амалга оширилади. Тадқиқот натижаларига кўра препарат дозаси тўғриланади [127]. Анти-Ха фаоллигини таҳлил қилиш – гепарин терапияси вақтида олиб бориладиган мониторинг тадқиқотларидан бири бўлиб, гепариннинг антикоагулянт фаоллигини кўрсатади, яъни препарат қанчалик самарали равишда қонни суюлтиришини баҳолайди. Ушбу таҳлил даволаш самарадорлигини баҳолаш ва ПМГ дозасини тўғрилаш мақсадида тайинланади, бу эса оптимал терапевтик таъсирни сақлаш имконини беради. Тадқиқот натижаларига кўра, пасайган кўрсаткич – 0,5 МЕ/мл дан паст бўлиши препарат дозасининг етарли эмаслигини ва тромбоз хавфини кўрсатади. Ошган кўрсаткич – 1,2 МЕ/мл дан юқори бўлиши эса ПМГ дозасининг ортиқча эканлигидан ва қон кетиш хавфининг мавжудлигидан далолат беради [166].

АФС билан боғлиқ оғир акушерлик асоратлари кузатилганда, илғор марказларда плазмаферез ёки иммуноглобулин терапияси қўлланиши мумкин, айниқса конвенционал антикоагулянт ва антиагрегант терапия самара бермаган ҳолларда [151]. Ҳомиладорликни олиб бориш жараёнида қон босими, қанд миқдори ва тана вазнини назорат қилиш ҳам муҳим, чунки бу омиллар тромботик хавфни кучайтиради. Ҳомиладорлик тугаганидан кейин ҳам 6 ҳафта давомида антикоагулянт терапия давом эттирилади, чунки *postpartum* даврида тромбоз хавфи энг юқори бўлади. Шунингдек, ҳомиладорлик ва туғруқ жараёнида ПМГ билан даволанган беморларда эпидурал анестезияни режалаштиришда гепарин сўнгги дозаси ва тромбоцитлар сони ҳисобга олинади [85, 86, 87, 92]. Психологик қўллаб-қувватлаш ва доимий мултидисциплинар назорат (акушер-гинеколог, гематолог, ревматолог, зарурат бўлса, неонатолог иштирокида) АФС билан боғлиқ ҳомиладорликларнинг муваффақиятли тугашида ҳал қилувчи аҳамиятга эга.

АФС бўлган ҳомиладорларда хавфни баҳолаш алгоритми аёлнинг клиник анамнези, лаборатор маълумотлари ва жорий ҳомиладорлик давридаги асоратлар хавфига асосланади. Юқори хавфли гуруҳга қуйидагилар киради:

“тройной позитив” aPL профили, илгари бўлган артериал ёки веноз тромбоз, ≥ 3 ирта йўқотиш ёки ≥ 1 оғир акушерлик асорати (плацентар ишемия, преэклампсия, ХРОК). Бу беморларда ПМГ + аспирин комбинацияси ҳомиладорлик бошиданок бошланади ва туғруқдан кейин камида 6 ҳафта давом эттирилади. Ўртача хавфли гуруҳда (фақат aPL позитивлиги бор, аммо клиник эпизод бўлмаган) аспирин монотерапияси кўп ҳолларда етарли бўлиши мумкин, аммо хавф омиллари ривожланганда ПМГ қўшилади [29,30, 36, 37, 59]. Амалий клиник сценарий мисоли: 32 ёшли, икки марта эрта йўқотиш бўлган, “тройной позитив” АФС ташхиси қўйилган бемор ҳомиладорликдан олдин аспирин ва ПМГ бошлаб, ҳомиладорлик даврида терапевтик дозада давом эттирган. 28-ҳафтада доплерда умбиликал артерия резистентлик индекси ошгани аниқлангач, доза қайта кўриб чиқилган ва плазмаферез қўлланиши орқали ҳомила ўсиш кечикишининг олди олинган. Бундай ҳолатлар шундан далолат берадики, динамик мониторинг ва терапия коррекцияси муваффақиятли натижа учун ҳал қилувчи аҳамиятга эга [72, 87, 90, 92, 125]. Махсус ҳолатлардан бири — туғруқ вақтида антикоагулянт терапия фонида эпидурал анестезия қўллаш. Халқаро тавсияларга кўра, профилактик ПМГ дозасидан кейин камида 12 соат, терапевтик дозасидан кейин эса 24 соат ўтиши керак, акс ҳолда эпидурал гематома хавфи юқори бўлади. Шунингдек, ПМГ ва аспирин комбинациясида бўлган беморларда туғруқ вақтида ёки кесар кесимда қон кетиш хавфи юқори бўлиши мумкин, шунинг учун антикоагулянтни жарроҳликдан 24 соат олдин тўхтатиш ва туғруқдан кейин қайта бошлаш тавсия этилади [4, 88, 89]. Постпартум даврида, айниқса кесар кесимдан кейин, тромбоз хавфи юқори бўлгани сабабли, кам ҳаракатлилиқ давом этганда антикоагулянт терапияни узайтириш ва тромбоэмболия профилактика чораларини кучайтириш зарур.

Сўнгги йилларда АФС бўлган ҳомиладор аёлларни даволашда янги терапевтик йўналишлар бўйича тадқиқотлар фаол олиб борилмоқда. Улардан бири — таргетланган биологик терапия, айниқса В-хужайра фаоллигини пасайтирувчи ритуксимаб ва провоспалител цитокинларни блоклайдиган

тоцилизумаб каби препаратлар [108]. Бу воситалар аутоиммун фаоллик юқори бўлган ва стандарт антикоагулянт-антиагрегант терапияга жавоб бермаган беморларда қўлланиши мумкинлиги ҳақида маълумотлар бор, аммо ҳомиладорликда уларнинг хавфсизлиги ҳали тўлиқ исботланмаган ва клиник протоколларга киритилмаган. Шунингдек, антифосфолипид антителаларнинг эндотелийга таъсирини тўхтатишга қаратилган кичик молекулали ингибиторлар (масалан, аннексин V модуляторлари) бўйича клиник олди тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу моддалар фибриноген ва протромбин активациясига таъсир кўрсатиб, тромбоген жараёнларни чеклаши мумкин. Плацента қон айланишни яхшилаш учун яқинда олиб борилган тадқиқотларда L-аргинин ва антиоксидантларнинг комбинацияси синовдан ўтказилган, натижаларга кўра, улар умбиликал артерия резистентлик индексини пасайтирган ва ҳомила ўсиш кечикиши хавфини камайтирган [85, 88, 114]. Шу билан бирга, келгусида персоналлаштирилган терапия йўналиши ривожланиши кутилмоқда, бунда генетик ва иммунологик маркерлар асосида аёлнинг тромботик хавфи баҳоланиб, терапия режаси индивидуал равишда тузилади. Бу усулда пациентга ёрдам кўрсатишда “оммавий стандарт” эмас, балки “шахсий хавф профили” асосида терапия танланади. Постпартум даврида эса, келгусида тромбоз ва акушерлик асоратлари хавфини пасайтириш учун узоқ муддатли профилактика ва ҳаёт тарзи модификацияси тавсиялари муҳим аҳамиятга эга бўлади. Шу тарзда, келгусида АФС билан боғлиқ ҳомиладорликни олиб боришда нафакат самарали, балки хавфсиз ва аниқ мақсадли терапия усуллари пайдо бўлиши кутилмоқда.

II БОБ. ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА УСУЛЛАРИ

2.1 Текширилган беморларнинг клиник тавсифлари

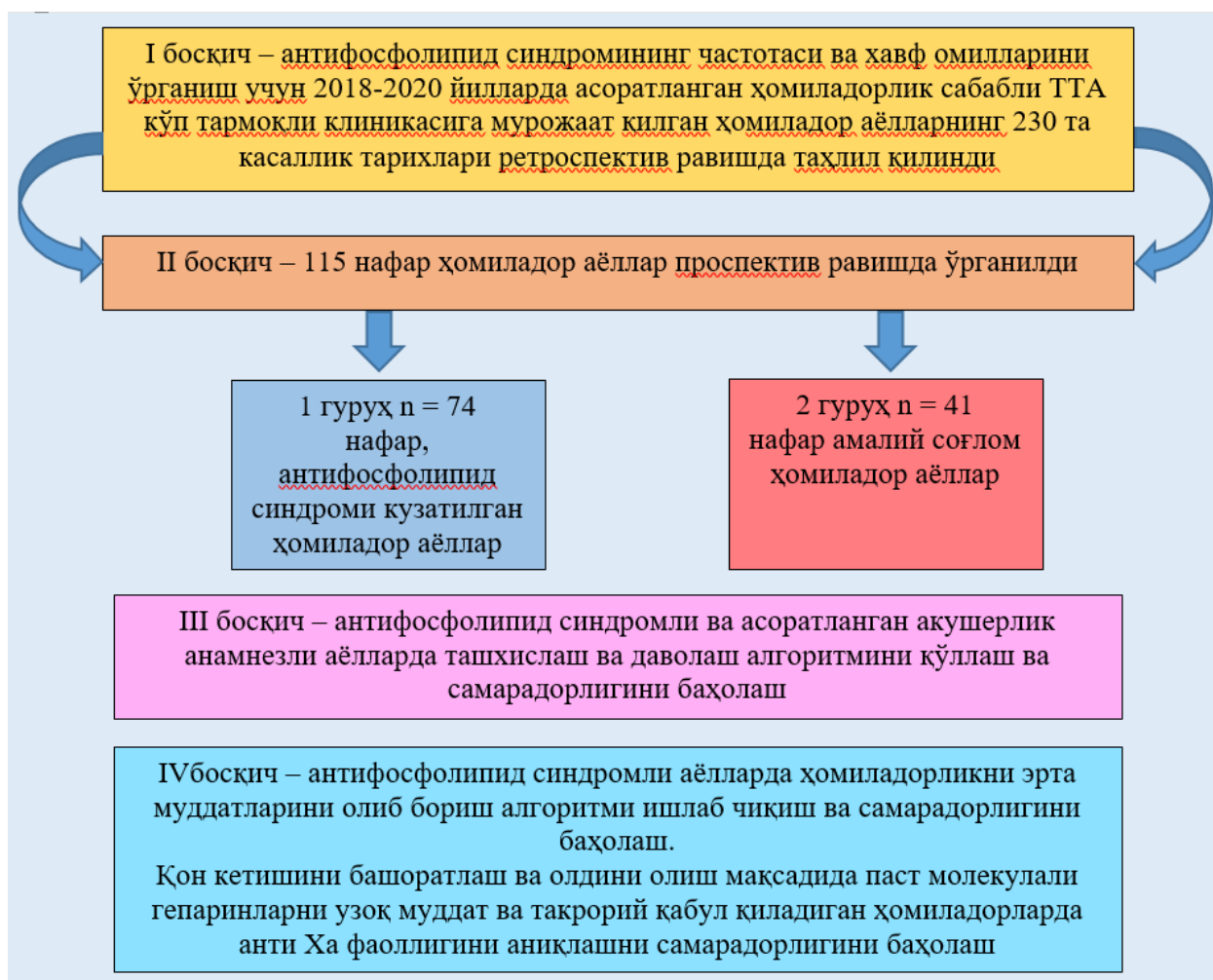
Ушбу тадқиқот аралаш турдаги клиник таҳлилий тадқиқот бўлиб, ретроспектив ва проспектив усулларда олиб борилди. Ретроспектив тадқиқот Тошкент шаҳрида жойлашган Тошкент Тиббиёт Академияси Куп тармокли клиникаси гинекология бўлими ва "Репродуктив саломатлик маркази" клиник

базасида амалга оширилди. Тадқиқот даври 2018 йил январ ойидан 2020 йил декабр ойига қадар бўлган муддатни қамраб олди. Ушбу йиллар мобайнида ҳомиладорлик асаратлари туфайли мурожаат қилган 1706 нафар ҳомиладор аёлларнинг орасида такрорий репродуктив йўқотишлар кузатилган 230 нафар ҳомиладор аёлларнинг касаллик тарихлари батафсил ўрганилди.

Тадқиқотнинг проспектив қисми 2021–2023 йиллар давомида, жами 74 нафар АФС ташхиси қўйилган, ҳомиладорликни режалаштираётган ёки ҳомиладорликнинг илк босқичларида бўлган аёлларнинг динамик клиник кузатуви орқали амалга оширилди. Проспектив таҳлил доирасида беморларнинг клиник ҳолати, лаборатор ва инструментал кўрсаткичлари мунтазам равишда баҳоланди, антикоагулянт, иммунотерапия, энзимотерапия фонларида ҳомиланинг сақланиш самарадорлиги ўрганилди.

Барча тадқиқот жараёнлари халқаро клиник тадқиқотлар стандартлари (GCP) ва биоэтика қоидалари асосида ташкил этилди. Беморлардан ёзма равишда хабардор қилинган ҳолда розилик олинди. Клиник маълумотларни йиғиш ва таҳлил қилишда шахсий маълумотларни ҳимоя қилиш ва махфийлик тамоийиллари тўлиқ сақланди.

Тадқиқот дизайни шундай ташкил этилдики, у орқали АФСнинг турли клиник шаклларида ҳомиладорлик жараёнининг кечиш хусусиятлари ва даволаш чораларининг самарадорлигини реал вақт режимида таҳлил қилиш имкони яратилди.



2.2 Тадқиқотда иштирок этган аёлларни танлаш мезонлари

Тадқиқотда иштирок этган аёлларни танлаш қатъий клиник ва лаборатор мезонлар асосида амалга оширилди. Тадқиқотга киритиш мезонлари сифатида антифосфолипид синдроми (АФС) ташхиси қўйилган ва ушбу ташхис клиник ҳамда лаборатор белгилари билан тасдиқланган ҳомиладор аёллар танлаб олинди, жумладан АФС критериал маркерлари (АФА) аниқланган аёллар, анамнезида ривожланмаган ҳомиладорлик ва такрорий ҳомила тушишлари кузатилган аёллар, анамнезида эрта туғруқ, преэклампсия, бачадон-йўлдош-ҳомила орасидаги қон айланиши бузилиши, ҳомила ривожланишини орқада қолиши, ҳомилани нобуд бўлиши қайд этилган аёллар. Шу билан бирга, ҳомиладорликкача ёки ҳомиладорлик давридаги гемостаз тизимидаги ўзгаришлар ва иммунологик ноўринликларни аниқлаш мақсадида комплекс лаборатор текширувдан ўтган беморлар тадқиқот доирасига киритилди. Ушбу

беморларда коагулограмма, антифосфолипид антитаначалар (лупус антикоагулянти, анти-кардиолипин антитаначалар, $\beta 2$ -гликопротеин I га қарши антитаначалар), фибриноген даражаси, D-димер, тромбоцитлар сони каби кўрсаткичлар мунтазам мониторинг қилиб борилган. Клиник таҳлиллар орқали АФС ташхиси тасдиқланган ҳолатлар тадқиқотга жалб этилди. Бундан ташқари, гормонал мувозанатни баҳолаш ва коагулопатик ўзгаришларни динамик назорат қилиш имконияти мавжуд бўлган беморлар танланди. Танлашда шифокорлар томонидан беморларнинг умумий соматик ҳолати, ҳомиладорликни давом эттириш салоҳияти ва даволашга бўлган комплаентлиги инобатга олинди.

Тадқиқотдан чиқариш мезонлари қаторига:

- ✓ Тизимли бириктирувчи тўқима касалликлари аниқланган аёллар
- ✓ Ҳомиладорлик олдидан қон ивиш тизимида таъсир этувчи препаратлар қабул қилган шахслар
- ✓ Генетик ёки ирсий тромбофилия билан боғлиқ ҳолатлар
- ✓ Кандли диабет
- ✓ Ҳомиладорликдан олдин Ковид-19 инфекциясини ўтказган аёллар

Умуман олганда, тадқиқотда фақат АФС ташхиси аниқ, клиник ва лаборатор маълумотлар етарли, даволаш ва мониторинг қилиш мумкин бўлган аёллар иштирок этди. Беморларни танлашда холисликни таъминлаш, юқори сифатли маълумотлар олиш ва натижаларнинг ишончлилигини ошириш мақсад қилинди.

2.3 Тадқиқот гуруҳлари

Тадқиқотда қатнашган аёллар клиник анамнезлари, лаборатор текширув натижалари ва тадқиқотнинг мақсад ва вазифаларига асосан иккита гуруҳга ажратилди. Ҳар бир гуруҳ учун алоҳида статистик таҳлил ўтказилди, гуруҳлараро фарқлар, умумий тенденциялар ва даволашга бўлган жавоблар чуқур ўрганилди.

I гуруҳга 74 нафар аёл киритилди. Уларда антифосфолипид синдроми (АФС) ташхиси клиник ва лаборатор белгилари асосида тасдиқланган. Ушбу

гуруҳдаги беморларда анамнезида кўп марта эрта муддатда ҳомила йўқотилиши, эрта муддатдаги туғруқлар, тромбоз тарихи ёки ҳомиладорлик асоратлари (плацентар ишемия, фетоплацентар етишмовчилик, преэклампсия) мавжуд бўлган. Лаборатор таҳлиллар орқали лупус антикоагулянти, антикардиолипин IgG/IgM ва β 2-гликопротеин I га қарши антитаначалар юқори титрда аниқланган. I гуруҳдаги беморларга индивидуал антикоагулянт (кам молекулали гепарин) ва антиагрегант (кам дозали аспирин) терапия, айрим ҳолларда гидроксихлорохин, глюкокортикоидлар ва витамин кўшимчалари асосида даволаш тактикаси амалга оширилди. Ҳомиладорлик давомида гемостаз тизими, қон босими, фетал ўсиш ва хорион ҳолати доимий равишда мониторинг қилинди. Ушбу гуруҳда ҳомиланинг сақланиш даражаси ва даволаш самарадорлиги асосий ўрганиш объекти бўлди.

II (таққослаш) гуруҳга 41 нафар амалий соғлом ҳомиладор аёл жалб этилди.

Ушбу гуруҳга физиологик ҳомиладорлик жараёнини бошдан кечираётган соғлом аёллар танланди. Уларда АФС, ва бошқа аутоиммун ҳамда тромботик анамнез мавжуд эмас. Ушбу гуруҳдаги аёллар ҳомиладорликнинг нормал ривожланиши, ҳеч қандай махсус терапия талаб этилмаган ҳолатлардаги кўрсаткичлар асосида таҳлил қилинди. Бу гуруҳ АФС ва инфекцион таъсирсиз ҳомиладорлик қандай кечишини аниқлаш, гуруҳлараро фарқларни ишончли таққослаш мақсадида тадқиқотга жалб этилди.

Ёш бўйича тақсимот натижаларига кўра I гуруҳдаги аёлларнинг асосий қисми яъни 60,5% 21–30 ёш тоифасига тўғри келади, шу билан бирга 27,6% 31–40 ёш, 9,2% 20 ёшдан кичик ва 2,6% 41 ёшдан катта аёллардан иборат. II гуруҳдаги аёллар ҳам асосан 21–30 ёш оралиғида бўлиб улар 60% ни ташкил этади, 31–40 ёшдагилар 29%, 20 ёшдан кичиклар 12% ни ташкил қилган. Бу тақсимотга кўра иккала гуруҳда 21–30 ёшдаги аёллар сони устунлик қилади, бу ҳолат репродуктив ёш даврининг фаоллиги ва ҳомиладорлик фоизининг юқорилиги билан изоҳланади.

Шунингдек, 31–40 ёш оралиғидаги аёллар улуши ҳам нисбатан юқори

бўлиб, бу ёшда ҳомиладорликда асоратлар кўп қайд этилиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. 20 ёшдан кичик ва 41 ёшдан катта аёллар сони барча гуруҳларда паст кўрсаткичларга эга.

Жадвал 2.1.

Текширилган аёлларнинг ёши бўйича тақсимооти

Аёллар ёши	I гуруҳ		II гуруҳ	
	абс	%	абс	%
20 ёшдан кичик	7	9,2	5	12,2
21-30 ёш	46	60,5	24	58,5
31-40	21	27,6	12	29,2
41 ва ундан катта	2	2,6	-	-
Ўртача ёш	28,2±2,5		26,7±2,3	

Умумий ҳисобда 115 нафар аёл проспектив тарзда ва 230 нафар аёлларнинг касаллик тарихлари ретроспектив таҳлил доирасида тадқиқ қилинди.

I гуруҳ (АФСли аёллар) ва II (амалий соғлом ҳомиладорлар) гуруҳ ўртасида умум клиник-лаборатор, биокимёвий, гормонал, ултратовуш кўрсаткичлар ва ҳомиладорлик кечиши ва натижалари чуқур ўрганилди. Гуруҳлар бўйича антифосфолипид антитаначаларнинг таъсири, терапия самарадорлиги ва фетал прогнозлар таҳлил қилинди. Бу орқали АФСни ҳомиладорлик жараёнига таъсири ва уларнинг ўзаро фарқлари илмий жиҳатдан асосланди.

Жадвал 2.2.

Текширилган аёлларнинг репродуктив анамнези хусусиятлари

Ҳомиладорликларнинг яқунлари	1 гуруҳ, n=74		2 гуруҳ, n=41	
	абс	%	абс	%
Репродуктив йўқотишлар	275	65,2***	3	1,5
Муддатидан олдин туғруқ	17	4,3***	1	0,51
Туғруқ	109	25,8***	190	97,9
Перинатал ўлим	21	5,4***	-	-
Бепуштлик	19	25,7***	2	4,9
Жами ҳомиладорликлар	422	100	194	100
Бир аёлга тўғри келадиган ҳомиладорликлар	5,7		4,7	
Бир аёлга тўғри келадиган туғруқлар	1,7		4,6	

Изоҳ: *- II гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли (***-P<0,001)

Репродуктив анамнез таҳлилига кўра I гуруҳда репродуктив йўқотишлар юқори кўрсаткичлар билан қайд этилган бўлиб, 65% ни ташкил қилган. II гуруҳда эса репродуктив йўқотишлар фақат 1,5% ни ташкил этган. Бу ҳолат АФС фонида ҳомиладорликдаги асоратлар кўплигини кўрсатади. Муддатидан олдин туғруқ ҳолатлари I гуруҳда юқори бўлиб, 4,3% ни ташкил қилган, II гуруҳда эса бу кўрсаткич 0,51% ни ташкил қилган. Туғруқлар сони I гуруҳда 25,8% ва II гуруҳда 97,9% бўлган, бу эса II гуруҳда ҳомиладорлик физиологик кечганини тасдиқлайди. Перинатал ўлим ҳолатлари фақат I гуруҳда 5,4 % аёлларда қайд этилган, бу ҳолатлар АФС таъсирида перинатал хавф юқорилигини кўрсатади. Бепуштлик кўрсаткичлари ҳам I гуруҳда юқори бўлиб 25,7% ни ташкил қилган, II гуруҳда эса 4,9% аёлларда кузатилган. Бепуштлик кўрсаткичининг юқорилиги инфекцион ва иммунологик омиллар таъсирини кўрсатади. Ушбу маълумотлар репродуктив анамнезда АФС нинг ҳомиладорлик асоратларини ошишига салбий таъсири мавжудлигини аниқ кўрсатади.

Ҳомиладорлик паритети таҳлилига кўра I гуруҳдаги аёлларнинг 1-чи ҳомиладорлик ҳолати 16,5% ни ташкил қилган бўлиб бу кўрсаткич II гуруҳда 31,4% ни ташкил этган. 2-чи ҳомиладорлик I гуруҳда 31,2%, II гуруҳда эса 36,1% кўрсаткич билан қайд этилган. 3-чи ҳомиладорлик эса I гуруҳда 22,9% бўлиб II гуруҳда бу кўрсаткич 19,1% ни ташкил қилган. 4-чи ва 5-чи

ҳомиладорлик ҳолатлари I гуруҳда 2-гуруҳга нисбатан 2 баробар кўп бўлиб 22% ва 5,4 ни тегишинча ташкил қилди.

Жадвал 2.3.

Текширилган беморларнинг ушбу ҳомиладорлик паритети

Ҳомиладорлик паритети	1 гуруҳ, n=74		2 гуруҳ, n=41	
	абс	%	абс	%
1-чи	18	16,5*	61	31,4
2-чи	34	31,2	70	36,1
3-чи	25	22,9	40	19,1
4-чи	24	22*	20	10,3
5 и >	8	5,4*	3	1,5
Жами туғруқлар	109	100,0	194	100,0

Изоҳ: *- II гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001)

Ушбу маълумотлар шундан далолат берадики АФСли аёллар кўп марта ҳомиладорликни бошдан кечирган бўлиб бу ҳолат АФС фонида такрорий тушишлар ва ҳомиладорлик асоратларининг кўплиги билан изоҳланади. II гуруҳда 1-чи ҳомиладорлик улуши юқори бўлиб соғлом аёлларда биринчи ҳомиладорликнинг физиологик кечиши ва муваффақиятли тугаши эҳтимоли катта бўлганини кўрсатади.

2.4 Текширув усуллари

Тадқиқот давомида иштирок этган аёлларда комплекс клиник, лаборатор ва инструментал текширувлар ўтказилди. Текширувлар АФС ва унга хос бўлган патогенетик ўзгаришларни тўлиқ қамраб олиш ҳамда ҳомиладорлик асоратларини аниқлаш мақсадида ташкил этилди. Клиник текширув доирасида ҳар бир беморнинг умумий соматик ҳолати, акушерлик ва гинекологик анамнези, шу жумладан, такрорий тушишлар, ҳомиланинг ривожланмай қолиши, тромботик эпизодлар тарихи, инфекцион касалликлар билан боғлиқ маълумотлар йиғилди. Ҳар бир аёлда ҳомиладорликнинг кечиши, асоратлар кузатилиши, хорионнинг ҳолати, фетал ўсиш ҳолати тўғрисида маълумотлар батафсил таҳлил қилинди.

2.4.1 Лаборатор ва инструментал усуллар

Тадқиқот доирасида ўтказилган клиник ва лаборатор текширувлар

халқаро стандартларга асосланиб, белгиланган алгоритм асосида амалга оширилди. Ҳар бир беморда клиник текширув доирасида умумий соматик ҳолат, акушерлик ва гинекологик анамнез, яъни репродуктив йўқотишлар сони, туғруқлар, ҳомиладорлик асоратлари ва ҳомиланинг ривожланиш хусусиятлари, тромботик анамнез, бепуштлик ҳолатлари батафсил ўрганилди.

АФСли аёлларнинг ҳаммаси режали текширувдан ўтказилди. Уларда умумий қон таҳлили, умумий пешоб таҳлили, кенгайтирилган қон таҳлили, биокимёвий, гормонал текширувлар ва гемостазиограмма ўтказилди.

Лаборатор таҳлиллар сифатида қон ивиш тизими параметрлари баҳоланди. Гемостазиограмма орқали тромбоцитлар сони, АЧТВ, ПТИ (протромбин индекси), МНО, фибриноген даражаси ва Д-димер миқдори ўлчанди. Ревматологик тестлар қаторида С-реактив оқсил (СРО), ревматоид омил ва ASLO каби кўрсаткичлар аниқланди. Антифосфолипид антитаначаларни аниқлаш учун лупус антикоагулянти (ЛАК), кардиолипинга антитаначалар (aCL, IgG ва IgM) ва $\beta 2$ -гликопротеинга антитаначалар титри ИФА (иммунофермент таҳлил) усулида текширилди. Ушбу кўрсаткичлар АФС диагностикаси ва даволаш самарадорлигини баҳолашда асосий аҳамиятга эга бўлди.

Биохимик таҳлиллар доирасида қонда гомоцистеин, Д-витамин, Д-димер ва ТПОга антитаначалар (тиреопероксидазага қарши антитаначалар) даражаси баҳоланди. ТПОга антитаначалар тиреоид функцияси билан боғлиқ аутоиммун ўзгаришларни аниқлаш мақсадида ўрганилди, чунки тиреоид дисфункцияси АФСли аёлларда ҳомиладорлик асоратларини кучайтириши мумкин.

Умумий қон таҳлили-BC-760 Автомат гемолитик анализаторда текширилди. Реагентлари: М-6LHLYSE (эрит), М-6LDLYSE (лейк), ESR Solution Reagent (СОЭ), М-6FDDYE (лейкоформула) аппаратида текширилди.

Умумий пешоб таҳлили-MEDCSIDE-MA-500 (микроскопия), MEDICSIDE-CA-500 (физик хусусиятлари) аппаратида текширилди.

Синов тасмаси-MS Urinalysirs Strip CA-10.

Коагулограмма-mindray C-3510-автомат коагулометрда ўтказилди.

Реагентлари: FIB (Thrombin reagent for Fbg assay)-фибриноген, APTT-E (Activated Partial Thromboplastin Time)-АЧТВ, TT-Thrombin Time Reagent (TT)-тромбин вақти, PT-Protrombin Time Reagent (PT)-ПТИ, МНО.

Гемостазиограмма - автоматик коагулометрик анализатори, серияси «ACL» модель: «ACL TOP 350 CTS»да ўтказилди. Бу анализатор коагулометрик текширувларни оптик усулда бажаради.

Реагент: ПВ, МНО, % КВИВ буйича активлик- RecombiPlasTin 2G, АЧТВ- APTT-SP АЧТВ SP (АЧТВ реагент синтетик фосфолипидлар билан), SynthASil RecombiPlasTin 2G, Фибриноген- Q.F.A Thrombin 5ml Фибриноген QFA, Q.F.A Thrombin 2ml, Тромбин вақти-Thrombin Time, Антитромбин- Liquid Antithrombin Liquid Antithrombin

Тромбоцит агрегацияси- Biola агрегация анализатори АЛАТ-2да ўтказилди.

АЛАТ-2 бу текширув аънавий турбидиметрик услуб хисобланади (Борн услуби), реал вақтда агрегацияни ўртача ўлчамини аниқлашга қаратилган. Реагент- Агренам қўлланилди.

Anti-Xa- Автоматик коагулометрик анализатори, серияси «ACL» моделида ўтказилди: «ACL TOP 350 CTS». Бу анализатор коагулометрик текширувларни оптик усулда бажаради. Реагент-Nemosil Liquid Anti -Xa.

Биокимёвий тахлиллар: MAGLUMI X8-анализаторида ўтказилди. Реагент-25ОНVD II-Д-витамин, НСҮ-гомоцистеин, TTSH-TTG, FT3-T4 эркин.

Гормонлар - 900 Mindray-анализаторида текширилди. Реагент: Ant-TPO CL-Anti-TPO, Free testosterone CL-тестостерон эркин (ИХЛА усулда).

Ревма проба - Mindray BS 430 биокимёвий анализаторида ўтказилди. Реагент-RF II-ревма фактор, ASO II-АСЛО, SRP- С реактив оксил.

2.4.2. Функционал диагностика усуллари

Антифосфолипид синдроми (АФС) бўлган аёлларда ҳомиладорлик олди ва ҳомиладорликнинг илк даврларида УТ текширувида қайд этилган параметрлар қуйидаги ўзгаришлар билан характерланади. Базал қатламда ҳомиладорлик олди даврда эхогенлик доимий бўлмай, парчаланган, узлуксиз

шаклда кузатилади, бу трофик ўзгаришлар ва қон айланиши сусайганлигини кўрсатади. Ҳомиладорлик бошланганидан сўнг базал қатламда трофик бузилишлар сақланиб қолади, хорион жойлашган участкаларда эхогенлик ноаниқ бўлиб, хорион тўқимаси билан базал қатлам орасидаги чегара аниқ кўринмайди. Функционал қатламда ҳомиладорлик олди босқичда гиперэхоген участкалар, шакли ноаниқ бўлган тузилмалар, тарқоқ гиперэхоген участкалар, киста каби шакллар аниқланади, функционал гипоплазия ҳолатлари қайд этилади. Ҳомиладорликнинг илк ҳафталарида функционал қатламда хорион ривожланиши жуда секин кечади. Эхогенликда номутаносиблик, тарқоқ кўриниш, трофобластнинг эндометрийга тўла бирикмаслиги кўринади. Юқоридаги ҳолатларни эрта аниқлаш мақсадида кичик чаноқ аъзоларини ультратовушли текшируви утказилди. УТТ SonoAce R7, Esaote Mylabe 7 каби юқори частотали 5 МГц ва 3,5 МГц частотали датчикли эксперт класс аппаратларида олиб борилди, (аппаратда “кулранг шкала” принципида ишлайдиган аппаратдан фойдаланганда бўйлама ва кўндаланг кесимлар туркумлада).

Текширув усуллари шифокорлар томонидан стандартлаштирилган протоколлар асосида, халқаро қўлланмалар ва клиник амалиёт талабларига мувофиқ ташкил этилди. Ҳар бир беморда текширув натижалари динамик баҳоланиб, ҳомиладорлик жараёнининг кечиши, асоратлар ривожланиши ва даволашга бўлган жавоб ва самарадорлиги таҳлил қилинди. Олинган натижалар орқали АФСли аёлларда ҳомиланинг сақланишига таъсир этувчи асосий клиник ва лаборатор кўрсаткичлар аниқланди.

2.5. Статистик таҳлил усуллари

Тадқиқот натижаларини илмий жиҳатдан асосланган ва ишончли хулосаларга келиш мақсадида олинган барча клиник, лаборатор ва инструментал маълумотлар кенг қамровли статистик таҳлил асосида баҳоланди. Диссертация тадқиқотида олинган маълумотларга шахсий компьютер Pentium-IV да Microsoft Office Excel-2016 дастурий тўплам ёрдамида статистик ишлов бердик, шунингдек статистик ишлов беришнинг

киритма функцияларидан ҳам фойдаландик. Ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик қиймати (M), ўртача квадратик оғиш (σ), ўртача стандарт хато (m), нисбий катталикларни (частота, %) ҳисоблаган ҳолда вариацион параметрик ва нопараметрик статистика каби усуллардан фойдаланилди, ўртача катталикларни таққослаганда олинган ўлчовларнинг статистик аҳамияти Стъюдент (t) мезони бўйича аниқланди ва тақсимланишнинг меъёрийлигини (эксцесс мезони бўйича) ва бош дисперсиялар тенглиги (F – Фишер мезони)ни текширганда хато эҳтимоллиги (P) ҳисоблаб чиқилди.

Барча ҳолларда $p < 0,05$ бўлганда фарқлар статистик аҳамиятли деб ҳисобланди. Маълумотларга статистик ишлов берилиши “Statistica 6.0” дастури орқали амалга оширилди.

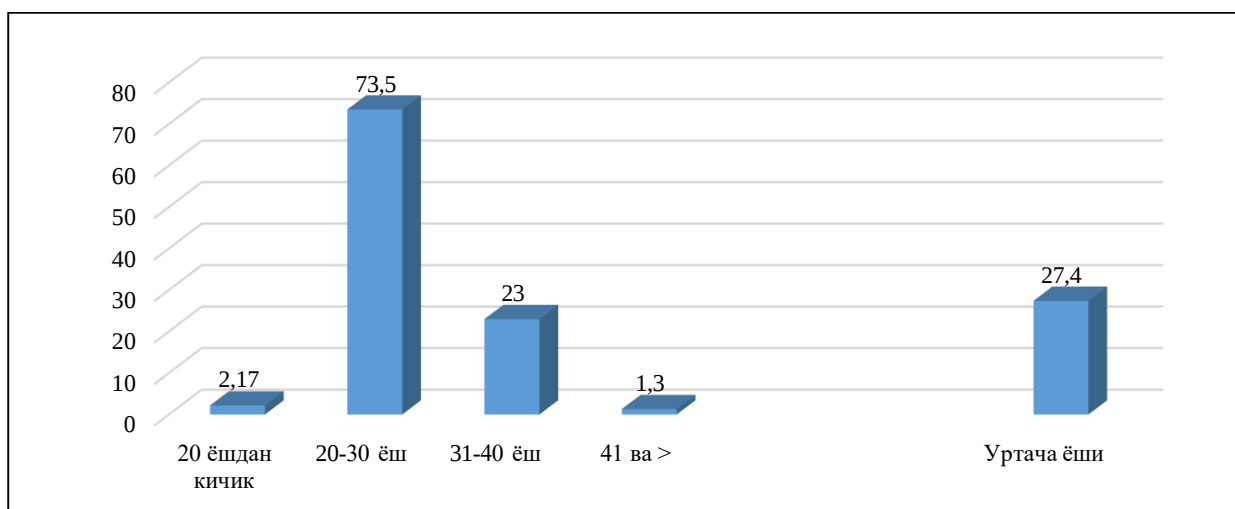
Статистик ишонч даражаси $p < 0.05$ деб қабул қилинди ва бу қийматдан кичик бўлган натижалар аҳамиятли деб топилди кўп факторли таҳлиллар орқали турли кўрсаткичларнинг ўзаро таъсири ва ҳомиладорлик натижаларини шакллантирувчи комплекс механизмлар баҳоланди ушбу статистик усуллар тадқиқотнинг ишончлилигини таъминлаб АФС ва инфекцион омиллар таъсирида ҳомиладорликни юритиш бўйича аниқ хулосалар чиқариш имконини яратди.

**III БОБ. АНТИФОСФОЛИПИД СИНДРОМИНИНГ
РИВОЖЛАНИШИДА СОМАТИК АНАМНЕЗ ЎРНИ.
АНТИФОСФОЛИПИД СИНДРОМИНИНГ ХОМИЛАДОРЛИК
КЕЧИШИГА ВА УНИНГ ЯКУНЛАРИГА ТАЪСИРИ (ретроспектив
тадқиқот)**

**§ 3.1. Хомиладорликнинг эрта муддатларида АФС нинг учраш
частотаси, хавф омиллари, хомиладорлик кечиши ва унинг яқунларига
таъсири**

Антифосфолипид синдромнинг учраши частотасини, унинг ривожланиши хавф омилларини ва хомиладорликка таъсирини ўрганиш учун биз репродуктив йўқотишлар тасдиқланган хомиладор аёлларнинг анамнези, ёндош соматик касалликлар, хомиладорлик асоратлари ва уларни ташхислаш ва даволаш натижаларини ўрганиш юзасидан ретроспектив тадқиқот олиб бордик. Ҳаммаси бўлиб ТТА 3-сонли кўп тармоқли клиникасининг гинекология бўлимига 2018-2020 йилларда хомиладорлик асоратларини даволаш юзасидан мурожаат қилган аёлларнинг 1706 та касаллик тарихлари ўрганилди.

Мурожаат қилган аёлларнинг ёши 18 дан 44 ёшгача бўлиб, ўртача $27,4 \pm 0,45$ ёшни ташкил қилди. Турли ёш гуруҳларининг салмоғи қуйидаги тақсимланди: 20 ёшдан кичик – 2,17%, 20-30 ёш – 73,5%, ўрта ёш – $25,8 \pm 0,40$; 31-40 ёш – 23%, ўрта ёш $34,4 \pm 0,16$; 41 ва ундан катта – 1,3% беморлар ташкил қилди.



3.1-расм. Беморларнинг ёш гуруҳлари бўйича тақсимланиши
(ретроспектив тадқиқотлар, %да)

Репродуктив йўқотишлар сони кўпроқ 20-30 ёшдаги бўлган аёлларда учради (73,5%). Бироқ, кечки репродуктив ёш – 31-40 ёшдаги аёллар (23%) ўзига эътиборни тортади (расм 3.1.).

Биз репродуктив йўқотишлар ва ҳомиладорлик асоратлари юзасидан муружаатлар частотасини ўргандик, муружаатларнинг йиллар кесимидаги частотаси 53,6 фоиздан 66,4 фоизгача бўлган диапазонда ётади (жадвал 3.1.)

Жадвал 3.1.

Репродуктив йўқотишлар ва ҳомиладорлик асоратлари юзасидан муружаатлар

Йил	Касаллар умумий сони	Ҳомиладорлар сони		Репродуктив йўқотишлар сони		Асоратланган ҳомиладорликлар сони	
		абс	%	абс	%	абс	%
2018	2646	709	27	380	53,6	104	14,7
2019	2717	844	31	417	49,4	111	13,2
2020	1963	903	46	600	66,4	94	10,4

Репродуктив йўқотишларнинг турларини тахлили шуни кўрсатдики, улар ичида энг кўп ҳомилани ўз ўзидан тушиши 36,8% аёлларда кузатилган ва

йиллар кесимида кўпайиб бормокда (жадвал 3.2.)

Жадвал 3.2.

Репродуктив йўқотишлар турлари

Йил	Ҳомилани ўз-ўзидан тушиши		Ривожланмаган ҳомиладорлик		Ҳомила тушиш хавфи		Ҳомиладорлар ва ЭГЗ		Асоратланган акушерлик ва гинекологик анамнезли ҳомиладорлар	
	а	%	а	%	а	%	а	%	а	%
2018	21	2,7	219	0,9	76	9,4	57	7,9	104	4,7
2019	21	0,6	243	8,8	98	1,6	92	1	111	3,2
2020	32	6,8	268	0	65	27	68	5,7	94	0,4

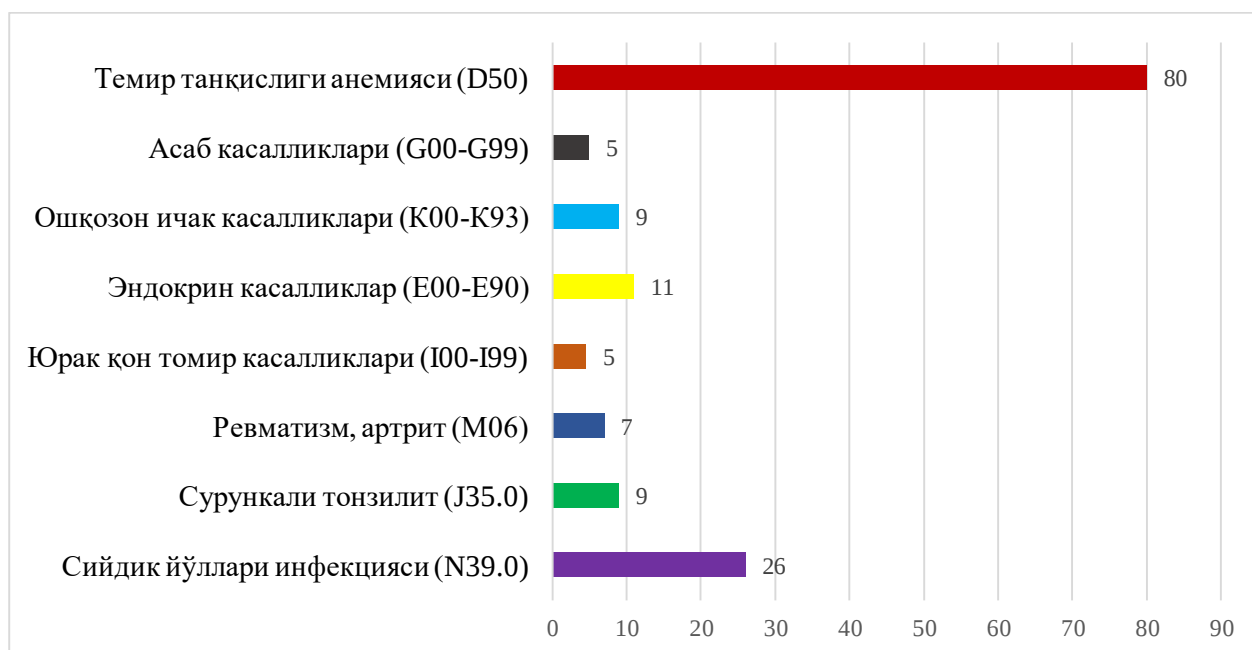
2018-2019-2020 йилларда ТМА 3-сонли кўтармоқли клиникасига мурожаат этган аёллар ичида 1706 нафарини ҳомиладор аёллар ташкил этган. Ушбу аёллар орасида биз такрорий тушишлар, ривожланмаган ҳомиладорликлар, ҳомилани ўз-ўзидан чала ёки тулик тушиши билан мурожаат этиб келган аёллар орасида 230 нафар антифосфолипид синдроми маркерлари аниқланган, жумладан АФС маркерлари ҳисобланган бури антикоагулянтлари 20% аёлларда, $\beta 2$ гликопротеин антитаначалари 10% ва кардиолипинга антитаначалар 70% аёлларда аниқланган ва бу аёлларни касаллик тарихлари батафсил ўрганилди.

Репродуктив ёшдаги аёлларда ва ҳомиладорларда антифосфолипид синдроми ва сурункали инфекция учоклари муҳим боғлиқликка эга. АФСда организмда фосфолипидларга қарши аутоантитаначалар ҳосил бўлиши, томир эндотелийсида дисфункция ва шикастланиш ҳақиқати, бу эса қон ивиш тизимининг фаоллашишига, тромбозларга, плацентар етишмовчиликка, репродуктив йўқотишларга олиб келади. Бу аутоантитаначаларнинг шаклланишининг бошлангич ва қуллаб қувватловчи омилларидан бири сурункали инфекция учоклари ҳисобланади. Бундай учокларга сурункали тонзиллит, кариес, сийдик йуллари инфекциялари, кичик чанок аъзоларининг яллиғланиш касалликлари, синусит, отит ва бошқалар қиради.

Микроорганизмларнинг узок муддат организмда сакланиб қолиши, доимий иммун стимуляцияни келтириб чикаради. “Молекуляр мимикрия” феномени хисобига: инфекцион антигенларга қарши- аутоантитаначалар ҳосил бўлади-

фосфолипидларга таъсир қурсатиб- антифосфолипид антитанчалар- аутоиммун жараён бошланади. Шунинг учун сурункали инфекция учоқлари АФС учун муҳим триггер ҳисобланади.

Анамнез маълумотларини таҳлил қилиш шунини кўрсатдики, соматик касалликлар орасида биринчи ўринда 80% аёлларда камқонликни темир танқислик тури, турли оғирлик даражалада, кейинги ўринда сийдик йўллари инфекциялари 26% аёлларда (асоратланган ва асоратланмаган турлари), 16% аёлларда сурункали яллиғланиш ўчоқлари ва 11% аёлларда эндокрин касалликлар.



Расм 3.2. Соматик касалликлар частотаси (%да)

АФС бириктирувчи туқима касалликлари (тизимли кизил югурик, тизимли склеродермия, ревматоид артрит, бириктирувчи туқима аралаш касалликларида) билан ҳам боғлиқ, яъни у ревматик касалликлар фонида иккиламчи ривожланиши ёки АФС ли аёлларда ҳомиладорлик даврида авж олиб оғир кечиши, қайтариб бўлмайдиган асоратлар қолдириши, репродуктив йукотишларга сабаб бўлиши мумкин.

Аутоиммун касалликлар орасида бириктирувчи туқима касалликлари –

барча текширилган аёллар орасида 11 нафар беморда (4,8%) аниқланди, шулардан: 2 ҳолатда тизимли қизил волчанка, яна икки ҳолатда тизимли склеродермия, 3 ҳолатда Рейно синдроми ва 4 ҳолатда ревматоид артрит учради.

Биз шунингдек гинекологик касалликлар анамнезини ўргандик. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, гинекологик касалликлардан кўпроқ колпит 26,3 ҳолларда аниқланди. Частотаси бўйича кейинги нозология – 15,2 фоиз ҳолларда бачадон бўйни эрозияси, сальпингофарит 14,2 фоиз ҳолларда ва 13% да цервицит ташхисланди (3.3-жадвал).

3.3-жадвал

Гинекологик касалликлар частотаси (ретроспектив тадқиқотлар)

Нозология	n=230	
	абс	%
Кольпит	61	26,5
Цервицит	30	13,1
Сальпингофарит	33	14,3
Сурункали эндометрит	15	6,5
Метроэндометрит	15	6,5
Бартолинит	10	4,3
Бачадон бўйни эрозияси	35	15,2
Полиплар	22	9,6

Репродуктив анамнезни таҳлил қилиш натижаларининг кўрсатишича, 33,9 фоиз аёлларнинг анамнезида туғруқлар бўлган, тиббий абортлар 9,8 фоиз аёлларда қайд этилган (3.4-жадвал).

3.4-жадвал.

Репродуктив функция характери

Ҳомиладорликларнинг якулари	n= 230	
	абс.	%
Жами ҳомиладорликлар сони Шулардан:	686	100
Муддатидаги туғруқлар	232	33,9
Муддатидан олдин туғруқлар	33	4,8
Репродуктив йўқотишлар турлари:		

Ҳомиладорликларнинг яқунлари	n= 230	
	абс.	%
Одатий ҳомила ташлаш	113	16,5
Сунъий абортлар	51	7,4
Ўз-ўзидан бола тушиши	120	17,5
Ривожланмаётган ҳомиладорлик	124	18,1
Бачадондан ташқари ҳомиладорлик	13	1,9
Бепуштлиқ	44	19,1
Бир аёлга тўғри келадиган ҳомиладорликлар	3,0	
Бир аёлга тўғри келадиган туғруқлар	1,1	

Репродуктив йўқотишлар умумий 61,3% ташкил этди, муддатидан олдин туғруқлар 12,4%. Бепуштлиқ 19,1% аёлларда учраган.

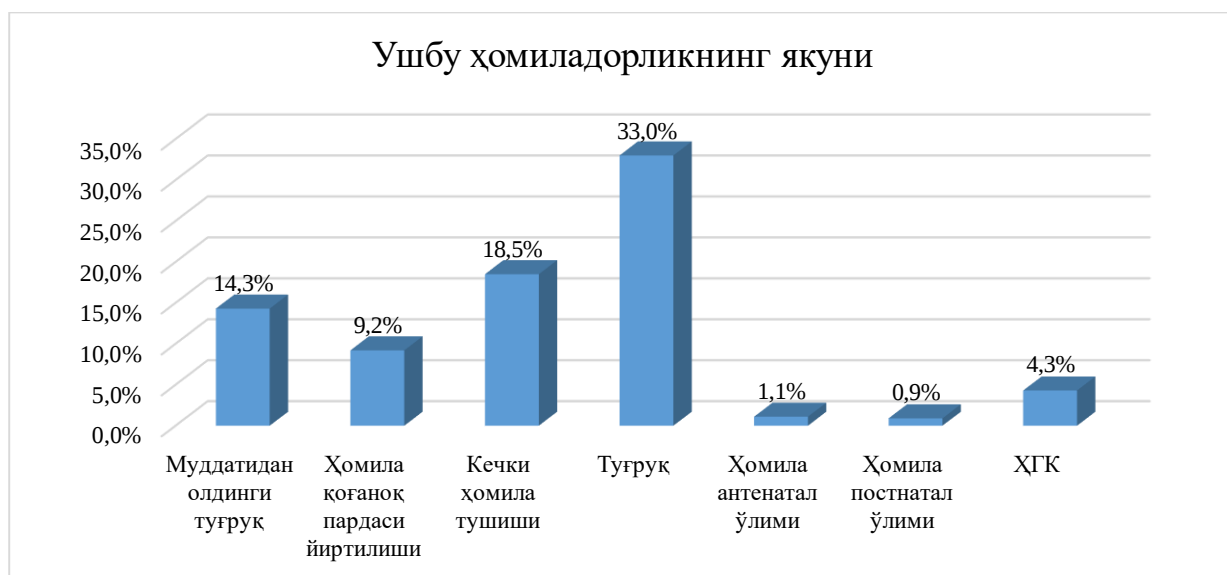


Расм 3.3. Ҳомиладорлик асоратлари (%да, ретроспектив тадқиқотлар)

Ҳомиладорликдаги асоратларини тахлили шуни кўрсатдики 43% аёлларда бачадон-ҳомила-йўлдош комплексида қон айланиши бузилиши аниқланган, 25 фоиз ҳолларда ҳомила ривожланиши орқада қолиши 20% аёлларда преэклампсия ва 25% аёлларда камқонликнинг II оғирлик даражаси аниқланган (расм 4.).

Ҳомиладорлик кечиши ва яқунлари қуйидагича асоратланди, кечки ҳомила тушишлари 18,5 фоиз ҳолларда, муддатидан олдин туғруқлар 14,3%

аёлларда, ҳомила ўлими 2 фоиз ҳолларда ва ҳомила гемолитик касаллиги 4,5 фоиз ҳолларда учраган (расм 5.)



Расм 3.4. Ҳомиладорлик кечиши ва якунлари (%да)

Шундай қилиб, олинган ретроспектив таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, текширилган ҳомиладор аёллар орасида антифосфолипид синдроми 13,4 фоиз ҳолларда учради. Репродуктив йўқотишлар частотаси йиллар кесимида 1,8 баравар ошган бўлиб, стационарда даволаниш учун мурожаат қилган барча ҳомиладорлар орасида 56,8%ни ташкил қилди. Антифосфолипид синдроми ривожланишининг энг аҳамиятли хавф омилларига: 1. Асоратланган акушерлик ва гинекологик анамнез: 38,7%; 2. Ёндош соматик касалликлардан: темир танқислик камқонлигининг турли оғирлик даражалари – 80% аёлларда; сурункали инфекция ўчоқлари мавжудлиги 37%; ва эндокрин бузилишлар 26%.

Хулоса қилиб айтганда, АФС фақат “кон ивиш касаллиги” эмас, балки иммун, гормонал ва сурункали инфекция учоқлари билан боглик синдром бўлиб, мутахассисларнинг (ревматолог, акушер-гинеколог, инфекционист, дермато-венеролог, ЛОР, эндокринолог, гематолог) мултидисциплинар ёндашуви, унинг клиник кечишини энгиллаштиради. АФС ли репродуктив ёшдаги аёллар алоҳида дифференциал ёндашувни талаб этади. Кузатмаларимизга асосан, уларни олиб боришда биронта хатоликка йул қўймаслигимиз, лаборатор курсаткичлардан, мутахассислардан, дори

воситларидан танлаб дифференциал фойдаланишимиз керак.

IV БОБ. АНТИФОСФОЛИПИД СИНДРОМИ КУЗАТИЛГАН АЁЛЛАРНИ ҲОМИЛАДОРЛИК ОЛДИ ТАЙЁРЛАШ. ЗАМОНАВИЙ ТАШХИСЛАШ УСУЛЛАРИ (ПРОСПЕКТИВ ТАДҚИҚОТ).

4.1. Антифосфолипид синдромли аёллар характеристикаси

Биз ўтказган ретроспектив тадқиқот натижалари асосида анамнестик маълумотлари ва клиник-лаборатор кўрсаткичлари ўрганилган 74 нафар аёл танлаб олдик. Ушбу аёлларга ҳомиладорлик олди текширув ва даволаш усуллари ўтказилди.

Акушерлик-гинекологик анамнезнинг оғирлашиши — ҳомиладорликнинг эрта ва кеч давларидаги такрорий репродуктив йўқотишлар, 34 ҳафталик муддатга етмасдан туғруқ, ҳомила ўсишининг кечикиши (ХЎК), бачадон-ҳомила-йўлдош қон айланиши бузилишлари (БХЎҚАБ), ҳомиладорлик давридаги гипертензив бузилишларни инобатга олган ҳолда, ушбу тоифадаги аёлларда ҳомиладорлик жараёни ва унинг якуний натижаларини яхшилаш мақсадида ҳомиладорлик олди текширув ўтказилди. Ҳомиладорликкача тайёргарлик жараёнида репродуктив ёшдаги аёлларни комплекс текшируви амалга оширилди, жумладан репродуктив анамнез, акушерлик асоратлари, ҳомиладорликкача бўлган даврда экстрагенитал касалликлардан: артериал гипертензия, анамнездаги артериал ва веноз тромбозлар, тўрсимон ливедо, сурункали яллиғланиш ўчоқлари мавжудлиги каби клиник белгилари аниқланди. Лаборатор текширувларда қонда волчанкали антикоагулянт (ВА), қондаги кардиолипинга қарши антитаначалар (АКЛ) миқдори аниқланди. Иккита клиник ва битта лаборатор белгининг ёки икки лаборатор белги биргаликда аниқланганда АФС ташхиси қўйилди. Шунингдек, сурункали инфекция ўчоқларини тасдиқлаш ёки рад этиш мақсадида қоннинг биокимёвий таҳлиллар ўтказилди (ревматик проба - CRP, ASLO, ревматоид омил). Д-витамин, гомоцистеин миқдори, функционал

текширув усулларида бачадон УТТ ўтказилиб, эндометрий қалинлигининг ҳайз цикли фазаларига мувофиқлиги баҳоланди.

Текширилган аёлларнинг ёши 18 дан 42 гача бўлиб, ўртача $27,6 \pm 0,63$ ёшни, ташкил қилди (жадвал 4.1.).

Текширилган аёллар ёшини ўрганиш шуни кўрсатдики, асосий қисми эрта репродуктив ёшдаги аёллар ташкил қилади. Бунда, 20 ёшдан кичик бўлган аёллар 10% ташкил этган бўлса, 21-30 ёшдаги аёллар кўпчиликти ташкил қилди (60 фоиз).

4.1-жадвал

Текширилган беморларнинг ёши

Аёллар ёши	I гуруҳ, n=74	
	абс	%
20 ёшдан кичик	7	9,5
21-30 ёш	44	59,5
31-40	21	28,4
41 ва ундан катта	2	2,7
Ўртача ёш	$27,6 \pm 0,63$	

Антифосфолипид синдроми генезида соматик анамнезнинг аҳамиятини аниқлаш мақсадида, беморларнинг болаликда ва катта ёш даврида ўтказган касалликлари тўғрисидаги маълумотлар таҳлил қилинди. Анамнезда ўтказилган касалликлар репродуктив йўқотишлар ривожланиши хавфи учун замин бўлиши мумкин. Ўтказилган касалликлар таҳлили шуни кўрсатдики энг кўп учраган касалликлар бу юқори нафас йўлларидаги ўткир респиратор касалликлари, ангина ва сурункали тонзиллит эди. Камқонликнинг темир танқислиги тури турли оғирлик даражалари ва юрак-қон томир тизими касалликлари тенг миқдорда бўлиб 67% ташкил этди, сийдик йўллари

инфекциялари 47,3%ни ва эндокринопатиялар частотаси 35,1% ташкил этди (4.2-жадвал).

4.2-жадвал

Текширилган аёллар анамнезида бошдан ўтказилган касалликлар частотаси ва хусусияти

Нозология	1 гуруҳ, n=74	
	абс.	%
Юқори ва қуйи нафас йўлларининг респиратор касалликлари	35	47,3
Юрак қон томир касалликлари	50	67,6***^
Бош мия ва асаб касалликлари	19	25,7***^
Эндокрин касалликлар	26	35,1*
Ошқозон-ичак касалликлари	10	13,5***
Аутоиммун касалликлар	9	12,1***^
Сийдик йўллари касалликлари	35	47,3***^
Камқонлик	50	67,5***
Жами касалликлар	248	100
Бошдан ўтказилган касалликлар индекси	3,4	

Оғирлашган соматик анамнез ва юқори касалланиш индекси иммунитет бузилиши, сурункали инфекция ўчоқларининг шаклланиши учун замин яратади, ҳамда акушерлик патологияси ривожланишига шарт-шароит ҳосил қиладиган преморбид фон ҳисобланади.

АФС экстрагенитал тромбозлар ва акушерлик патологияси кўринишида намоён бўлиб, даволаш ўтказилмаган ҳолларда ҳомила йўқотиш синдроми частотаси 50–75% гача ортади [4].

Текширилганлар орасида энг кўп учрайдиган акушерлик патологияси репродуктив йўқотишлар (ривожланмаган ҳомиладорлик, эрта ва кечки ўз-ўзидан ҳомила тушиши) бўлди. Шу тариқа, беморларда одатий ҳомила тута олмаслик частотаси 42,0 % ни ташкил қилди. Бир беморда йўқотишлар сони 2 тадан 12 тагача ўзгариб турди.

Шу билан бирга, клиник мезонларга кўра аниқ АФС деб белгиланадиган,

10 ҳафталиккача кетма-кет уч марта ҳомила йўқотган беморлар сони жами 13 нафар аёл (17,6 %) ни ташкил қилди.

4.3-жадвал

Текширилган аёллар анамнезидаги гестацион асоратлар таркиби

Асоратлар	1-группа n=74	
	абс	%
≥1 10 ҳафтагача муддатда ҳомилани йўқотиш	13	17,6
≥1 10 ва ундан кўп ҳафтада ҳомилани йўқотиш	23	31,1
Одатий ҳомиладорликни йўқотиш (≥2 репродуктив йўқотишлар)	31	42
Ҳомила ривожланишининг орқада қолиши синдроми	15	20,3
Оғир преэклампсия	7	9,5
34 ҳафтагача муддатда вақтидан олдин туғиш	3	4,05
Нормал жойлашган плацентанинг кўчиши	4	5,4
Перинатал ўлим	4	5,4

10 ҳафта ва ундан ортиқ муддатдаги кечки репродуктив йўқотишлар, муайян АФСнинг клиник мезони сифатида, текширилганларнинг 31,1 % ида аниқланди. Акушерлик асоратлари тузилиши 4.3-жадвалда келтирилган.

Бошқа тромбоген хавф омиллари ва соматик касалликлар тоифалари бўйича беморлар ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланмади. Асосий омиллар учраши частотаси 4.4-жадвалда келтирилган. Аёлларнинг деярли ярмида оёқларнинг варикоз касаллиги ва бешдан бир қисмида артериал гипертензия учраши қайд этилди.

4.4-жадвал

Текширилган аёлларда тромбозларнинг қўшимча хавф омиллари частотаси

Хавф омили	1-группа n=74	
	абс	%
Ёш ≥35	7	9,5
Оёқларнинг варикоз касаллиги	35	47,3
Тромбозлар билан оғирлашган ирсият	11	14,9
Артериал гипертония	15	20,3
ОК қабул қилиш	10	13,5

Юқорида айтилганларни, яъни бемор аёлларда тромбозлар ва акушерлик

асоратларининг кўшимча хавф омиллари мавжудлигини ҳисобга олган ҳолда, аёлларда антифосфолипид антитаначаларини (АФА) аниқлаш бўйича тест ўтказилди. АФА бўйича скрининг қуйидагиларни ўз ичига олди: кардиолипин антитаначаларига (аКЛ) нисбатан IgG ва IgM изотипларини аниқлаш ҳамда волчанкали антикоагулянтни (ВА) аниқлаш.

Антифосфолипид антитаначалар - АФСнинг серологик маркери ва эҳтимол қилинган патогенетик медиаторидир. Уларнинг синтези сабаблари тўлиқ аниқланмаган, популяцияда учраш частотаси 0 дан 14 % гача ўзгариб туради. АФА кўпинча соғлом одамлар қонида ҳам аниқланади, бироқ уларнинг клиник аҳамияти ҳақидаги маълумотлар бир-бирига тўғри келмайди. АФА оиласига β -ЛПРВ (β -липопротеинларга реактив бўлган антитаначалар), ВА, анти- β 2-гликопротеин-1 (анти- β 2-ГП-1), анти-кардиолипин антитаначалари (АКЛ), протромбинга, аннексин V га, протеин С ва протеин S га қарши антитаначалар ва бошқалар киради. Волчанка антикоагулянти (ВА) - бу поликлонал аутоантитаначалар гуруҳи бўлиб, улар G ва/ёки M синфига мансуб иммуноглобулинлар бўлиб, қон ивиш жараёнини ингибирлаш қобилиятига эга.

АКЛ (кардиолипинларга антитаначалар) иммуноглобулинларнинг 3 синфига - IgG, IgM ва IgAга тегишли, аммо асосий клиник аҳамиятлиси – IgG. Улар X ва V омиллари, фосфолипидлар, тромбоцитлар ва калцийдан иборат протромбин-активатор комплекс ҳосил бўлишини издан чиқаради.

АФА ва фосфолипидларнинг ўзаро таъсирга кириши учун зардоб кофактори - α 2-ГП-1 зарур. У *in vivo* ҳолатда антикоагулянт фаоллигига эга бўлиб, нормал плазмада липопротеинлар билан ассоциациялашган ҳолатда, тахминан 200 мкг/мл концентрацияда мавжуд бўлади. α 2-ГП-1-га боғлиқ АФАнинг эндотелий хужайралари билан боғланиши эндотелийнинг фаоллашувига: адгезия молекулалари (Е-селектин, VCAM-1, ICAM-1) гиперэкспрессияси, моноцитларнинг эндотелий юзасига ёпишиши ортишига олиб келади [2, 10].

Антифосфолипид антитаначалар бўйича скрининг натижалари, АФА спектрида кардиолипинга қарши антитаначалар (АКЛ) устунлик қилди, бунда

асосан G синфи иммуноглобулинлари кузатилганини кўрсатди (4.5-жадвал). Волчанкали антикоагулянт аниқланган ҳолатлар муайян АФС ташхиси қўйилган бемор аёлларнинг ярмидан кўпида учради. Юқорида кўрсатилган антитаначаларнинг бирга учраши бемор аёлларининг 56% да кузатилди.

4.5-жадвал

Текширилган аёлларда диагностик антитаначаларнинг турли типлари частотаси

Антитаначалар типи	1-группа n=30	
	абс	%
Волчанкали антикоагулянт	17	56%
Кардиолипидларга антитаначалар (жами)	21	70%
Ig M	3	14%
Ig G	18	86%
Иккаласи	2	9%
Юқоридаги АФА типларининг бирга келиши	17	56%

Антифосфолипид синдроми мултифакториал касаллик эканлигини ва текширилганлар асоратли соматик тарихга эга эканлигини ҳисобга олиб, беморлар тор мутахассисларга маслаҳат учун юборилган. Қўшимча тарзда биз қуйидаги текширувларни ўтказдик: умумий қон таҳлили, қоннинг биокимёвий таҳлили, коагулограмма.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, умумий қон таҳлилида патологик ўзгаришлар аниқланмади, бироқ бемор аёлларда енгил ва ўрта даражадаги камқонлик (темир танқислиги тури) беморларнинг учдан икки қисмида (67,6%) қайд этилди. Беморларнинг 41,5% да эса ЭЧТ кўтарилгани аниқланди.

Шундай қилиб, сурункали инфекция ўчоқлари бўлган беморлар ревматолог, кардиолог ва оториноларингологга маслаҳат учун юборилди.

Қоннинг биокимёвий таҳлилида D-витамин, гомоцистеин даражаси ҳамда ревмосинама (ревматоид омил, С-реактив оқсил - CRP, антистрептолизин-О - ASLO) текширилди.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, бемор аёлларда ревмопроба кўрсаткичлари нормага нисбатан ишончли даражада юқори эди (жадвал-4.6).

Шунингдек, D-витаминнинг ўрта даражада танқислиги қайд этилди ва норма кўрсаткичларига нисбатан 4,4 баравар паст бўлди ($p<0,001$).

4.6-жадвал

Текширилган аёлларда биокимёвий қон таҳлили ($M\pm m$)

Кўрсаткич	Норма, n=25	1-группа, n=74
	$M\pm m$	$M\pm m$
Ревма омил	$1,5\pm 0,03$	$2,61\pm 0,12^*$
CRP	$2,51\pm 0,10$	$6,45\pm 0,33^*$
ASLO	$174\pm 0,29$	$462,2\pm 13,55^*$
Д-витамин	$75\pm 0,81$	$17,08\pm 1,29^{***}$
Гомоцистеин	$5,1\pm 0,21$	$12,10\pm 0,62^*$

Изоҳ: * - фарқлар норма кўрсаткичларига нисбатан ишончли (* - $p<0,05$; ** - $p<0,001$).

Шунингдек, биз қоннинг коагуляцион хусусиятларини ҳам ўргандик. Гемостаз кўрсаткичлари (протромбин вақти индекси - ПВИ, фибриноген, D-димер ва бошқалар) бемор аёлларда ўзгарганлиги қайд этилди. Тромботест кўрсаткичи 10% га юқори бўлиб, V дан VII гача диапазонда бўлди. Гематокрит кўрсаткичлари 29% дан 43% гача ўзгарди (4.7-жадвал). Коагулограммада энг юқори кўрсаткич D-димер бўлиб, унинг ўртача қиймати $255,15 \pm 1,40$ нг/мл ни ташкил қилди. Фибриноген миқдори 2,25 дан 5,85 мг/мл гача ўзгариб, ўртача 4,41 мг/мл ни ташкил қилди.

4.7-жадвал

Текширилган ҳомиладор аёлларда коагулограмма натижалари

Кўрсаткичлар	1-группа, n=74		Норма
	абс	$M\pm m$	
Гематокрит	74	$37,2\pm 0,2$	
Протромбин индекси	74	$106,6\pm 0,6$	
Фибриноген	74	$4,41\pm 0,10$	
Тромботест	74	$6,14\pm 0,7$	
Д-димер	74	$255,15\pm 1,40$	

Ультратовушли текшириш бутун дунёда гинекологик патологияларни аниқлаш учун скрининг текширув сифатида қўлланилади. Ушбу текширувлар

хайз циклининг 7-8 кунларида ўтказилган (жадвал 4.8).

Жадвал 4.8.

Текширилган аёлларда УТ текширувида қайд этилган ўзгаришлар

№	Параметрлар	1 гуруҳ
1	Базал қатлам	70% да эхогенлик парчаланган, қон айланиши сусайган
2	Функционал қатлам	65% аёлларда гиперэхоген участкалар, 40% холларда киста шакллари
3	Эндо метрий қалинлиги	6.8–7.1 мм (ўртача 6.9 мм), 75% аёлларда нормадан паст

Антифосфолипид синдроми бўлган аёлларда ҳомиладорлик олди даврида УТ текширувида қайд этилган параметрлар қуйидаги ўзгаришлар билан характерланди. Базал қатламда предгравидар даврда эхогенлик доимий бўлмай, парчаланган, узлуксиз шаклда кузатилган, бу трофик ўзгаришлар ва қон айланиши сусайганлигини кўрсатади. Функционал қатламда гиперэхоген участкалар, шакли ноаниқ бўлган тузилмалар, тарқоқ гиперэхо участкалар, киста каби шакллар аниқланди, функционал гипоплазия ҳолатлари қайд этилди. Эндо метрий қалинлиги ҳомиладорлик олди босқичда АФСли аёлларда нормал кўрсаткичлардан анча паст бўлиб, ўртача 6,8–7,1 мм ни ташкил этди, бу эса ҳомила имплантацияси учун етарли бўлмаган муҳит эканлигини кўрсатади.

4.2. Гемостаз тизими ҳолатининг қиёсий тавсифи

Антифосфолипид синдроми бўлган аёлларда гемостаз хусусиятларини таҳлил қилиш натижалари қон айланиши тизимидаги жиддий патологияларни аниқлаш имконини берди.

Антифосфолипид синдроми ҳақли равишда “хамелеон-синдром” деб аталади. Турли молекуляр механизмлар ва ўзаро таъсирлар иштирокида кенг спектрли клиник кўринишлар ривожланади. АФСнинг акушерлик кўринишлари замонавий репродуктив тиббиётнинг муҳим ва ижтимоий аҳамиятга эга муаммосидир. Ҳомиланинг қайта ва қайта тушишлари, гестация даври ва туғруқдан кейинги асоратлар аёлнинг жисмоний соғлиғига ҳам, унинг психологик ҳолатига, оиладаги ва микроижтимоий муҳитдаги вазиятга ҳам салбий таъсир кўрсатади. Антифосфолипид антитаначаларнинг қонда айланиши, агар даволаш амалга оширилмаса, ҳомиладорликнинг нохуш

якунланиши хавфини жуда юқори даражада оширади [20, 44, 62].

Антифосфолипид антитаначалар гемостаз тизимига кўп қиррали таъсир кўрсатади, унинг барча ҳимоя бўғинлари: эндотелиал тўсикни, табиий антикоагулянтлар функциясини, эндоген фибринолизни шикастлаб, тромбоцитлар бўғин фаолиятини ва прокоагулянт омилларни фаоллаштиради.

Тромботик ва нетромботик таъсирлар комбинацияси, жумладан локал яллиғланиш жавобининг фаоллашуви, трофобластга ва эмбрион хусусиятларига таъсир, ўзига хос клиник манзаранинг ривожланишига олиб келади - яъни артериал ва веноз томирларда, микроциркуляция тизимида ангиопатия турида тромботик асоратлар спектри, шунингдек, репродуктив йўқотишлар ва оғир кечувчи кеч акушерлик асоратлари: гипертензив бузилишлар, преэклампсия, фетоплацентар етишмовчилик, ҳомила ўсишининг орқада қолиши, нормал жойлашган йўлдошнинг барвақт кўчиши (НЖЙБК) кузатилади.

Фаоллаштирилган қисман тромбопластин вақти (АЧТВ) - қоннинг ивиш қобилиятини, яъни қуйқа қон ҳосил қилиш жараёнини кўрсатадиган лаборатория тести ҳисобланади. Бу жараён ички ивиш механизми орқали амалга ошади. Тест қондаги асосий ивиш омилларининг мавжудлигини баҳолашга ёрдам беради. Патологик ҳолатларда АЧТВнинг қисқариши тромбозлар, тромбоэмболиялар, организмда яллиғланиш ўчоқлари мавжуд бўлганда кузатилиши мумкин. АЧТВнинг узайиши қон кетиш хавфи борлигини кўрсатади ва бу ҳолат гемофилияларда, ивиш омиллари етишмовчилигида, гепарин ёки бошқа антикоагулянтлар билан даволашда, қон йўқотиш ва қон қуйишда, шунингдек, антифосфолипид антитаначалар мавжуд бўлганда учрайди.

Протромбин вақти - қон ивишининг ташқи йўлини тавсифлайди. Ташқи йўлда К витаминига боғлиқ ивиш омиллари иштирок этади. Қон ивиш тизимига кирувчи оксиллар - ивиш омиллари - жигарда ҳосил бўлиши, шунингдек, айрим ичак касалликларида К витамини миқдорининг пасайиши туфайли, жигар функциясининг бузилиши қон ивиш тизими кўрсаткичларига таъсир қилиши

мумкин. Ушбу тест натижаларини тақдим этишнинг 2 стандарт усули мавжуд: Халқаро нормалаштирилган нисбат (МНО) ва Квик бўйича протромбин - ивиш омиллари миқдорини фоизда акс эттиради.

МНОнинг ошиши ПТВнинг узайишига тўғри келади, бу эса протромбин индекси (ПТИ) ва Квик бўйича протромбиннинг пасайишини англатади. Бундай ҳолат айрим ивиш омиллари етишмовчилиги, антикоагулянтлар билан даволаш, фибриноген тузилишининг ўзгариши каби ҳолатларда кузатилиши мумкин.

Протромбин вақтининг қисқариши (протромбин вақти ва МНО пасаяди, Квик бўйича протромбин ошади) гиперкоагуляцияга ишора қилади. Бундай ўзгаришлар ҳомиладорликда, туғруқдан кейин, айрим контрацептив воситаларни қабул қилганда кузатилиши мумкин.

Натижада қон ивиш тизимининг ички ва ташқи йўллари фаоллашиши орқали фаолсиз протромбиндан фаол тромбин ҳосил бўлади.

Тромбин вақти – фибриногендан фибрин ҳосил бўлиш вақтидир. Ушбу кўрсаткич қонга тромбин қўшилганда ивиш тезлиги бўйича баҳоланади. Фибрин ҳосил бўлиш тезлиги фибриноген миқдори ва сифатига ҳамда қонда антикоагулянтлар мавжудлигига боғлиқ. Тромбин вақти фибриноген концентрациясининг пасайиши ва унинг молекуласидаги ўзгаришлар, антикоагулянтларни ортиқча қабул қилиш, тромбинга қарши антитаначалар мавжуд бўлганда узаяди. Тромбин вақти қисқариши эса қонда фибриноген миқдорининг кескин ошишида кузатилиши мумкин.

Фибриноген – жигарда синтезланадиган қон оқсили. Қон ивиш тизими фаоллашганда, фибриноген тромбин ферменти таъсирида фибрин-мономерга айланади. Фибрин-мономер фаол XIII ивиш омили таъсирида полимерланиб, эримайдиган оқ фибрин-полимер иплари кўринишида чўкмага тушади. Фибрин эришмайди ва тромбининг асосини ташкил қилади. Фибриноген шунингдек, тўқималарнинг яллиғланиш ва нобуд бўлишида сезиларли даражада ўзгарадиган ўткир фаза оқсили ҳисобланади. Шу сабабли, фибриноген миқдорининг ошиши организмда яллиғланиш жараёни мавжудлигини

кўрсатади. Бу ҳолат ревматоид артрит, гломерулонефрит каби касалликларда кузатилиши мумкин. Фибриноген миқдорининг ортиши тромбоцитлар фаоллигининг кучайишига, ҳаддан ташқари катта тромб ҳосил бўлишига ва томирнинг тикилиб қолишга олиб келиши мумкин, натижада шикастланган жойда қон таъминоти бузилиши эҳтимоли пайдо бўлади.

Фибрин деградацияси маҳсулотларидан бири – **D-димер**. D-димер – қон қуйқаси эриганда ҳосил бўладиган оксил фрагменти. Қон ивиш жараёни (коагуляция) ва тромбнинг парчаланиши (фибринолиз) рўй берганда, D-димер миқдори ошади. D-димер – тромб ҳосил бўлишининг юқори сезгирликка ва спецификликка эга маркери ҳисобланади. Бироқ унинг миқдори инфекциялар, жаралар битиши, қонда ревматоид омил мавжуд бўлганда ҳам кўтарилиши мумкин. Демак, D-димернинг меъёрий натижалари кўп ҳолларда қон ивишини оширадиган ҳолатлар йўқлигини англатади.

Гемостаз тизими ўзгаришларини текшириш мақсадида барча бемор аёллар гематолог кўригига юборилди. Гемостазиограмма кўрсаткичларини баҳолаш натижалари, биринчи навбатда, тромбоцитар бўғинда бир қатор фарқларни кўрсатди. АФСли аёлларда тромбоцитларнинг ўртача микроагрегация қийматлари меъёрнинг қуйи чегарасида бўлди, бироқ 32 нафар (43,2%) беморда тромбоцитлар агрегацияси вақти қисқариб, кўрсаткичлар 14,1 сониядан 14,7 сониягача ўзгарди, бу эса гиперкоагуляция ҳолатининг бошланишидан далолат беради. Таҳлил натижалари тромбопластин ҳосил бўлишининг I фазасида АЧТВ вақтининг бироз қисқариши кўринишидаги бузилишни кўрсатди - ўртача $24,95 \pm 0,18$ бўлиб, бу ҳам тромбозлар, тромбоземболиялар ва организмда яллиғланиш ўчоқлари мавжуд бўлганда кузатилиши мумкин (жадвал 4.9.).

Тромбопластин ҳосил бўлишининг II фаза кўрсаткичлари - МНО, ПТИ, ПВ - меъёр доирасида бўлди, бироқ МНО ва протромбин вақти меъёрнинг қуйи чегарасида қайд этилди: МНО - $0,92 \pm 0,01$, ПВ эса ўртача $9,15 \pm 0,10$ сониягача қисқарган бўлиб, бу ҳам ушбу беморларда гиперкоагуляцияга мойилликка ишора қилади.

4.9-жадвал

Текширилганларда гемостазиограмма кўрсаткичлари

Тадқиқотнинг номи	1 гуруҳ, n=30	Норма	Р
	M±m		
Тромбоцитлар микроагрегацияси			
10 ⁻²	15,22±0,09	15-17 сек	p>0,05
10 ⁻⁶	32,17±0,15	32-34 сек	p>0,05
Тромбопластин ҳосил бўлишининг I фазаси			
АЧТВ	24,95±0,18	25,0-36,5 сек	p>0,05
Тромбопластин ҳосил бўлишининг II фазаси			
ПТИ	104,85±0,93	70-140%	p>0,05
МНО	0,92±0,01	0,9-1,2	p>0,05
ПВ	9,15±0,10	9,4-12,5	p>0,05
Тромбопластин ҳосил бўлишининг III фазаси			
Тромбин вақти	12,11±0,10	12,0-16,6 сек	p>0,05
Плазма фибриногени	4,51±0,11*	2,0-3,93 г/л	P<0,05
Д-димер	255,15±1,40	от 500 нг/л (0,55 мкг/мл) до 0	p>0,05

Изоҳ: * - фарқлар референс қийматлар кўрсаткичларига нисбатан ишончли (P<0,05).

Фибрин ҳосил бўлишининг III фазаси фибриноген миқдорининг меъёрдан 1,5 баробар ошиши (P<0,05) билан тавсифланди, шу билан бирга, тромбин вақти меъёр доирасида бўлса-да, қуйи чегарада эди, бу ҳам гиперкоагуляция белгиси ҳисобланади. D-димер даражаси меъёр доирасида бўлиб, ўртача 255,15 ± 1,40 нг/л ни ташкил қилди.

АЧТВ вақти кўрсаткичлари ва фибриноген даражаси, шунингдек агрегация вақти ва фибриноген даражаси ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш мақсадида биз корреляцион таҳлилни ўтказдик (4.10-жадвал).

Антифосфолипид синдромли аёлларда таққосланаётган кўрсаткичлар ўртасида тескари кучли боғлиқлик аниқланди. Бу эса, фибриноген даражаси қанчалик юқори бўлса, АЧТВ ва тромбоцитлар агрегация вақти шунча қисқаради, ва аксинча, фибриноген даражаси қанча паст бўлса, АЧТВ ва тромбоцитлар агрегация вақти шунчалик узаяди, деган хулосага олиб келади.

4.10-жадвал

Фибриноген даражаси, АЧТВ ва тромбоцитлар агрегацияси ўртасидаги корреляцион кўрсаткич

Кўрсаткич	Даволанишгача			Даволанишгача		
	Фибриноген	АЧТВ	r	Фибриноген	Тромбоцитлар агрегацияси	r
АФС	5,13±0,11	24,95±0,18	-0,54	5,13±0,11	15,22±0,09	-0,58
P	<0,05	<0,05	<0,01	<0,05	<0,05	<0,01
Кўрсаткич	Даволанишдан кейин			Даволанишдан кейин		
	Фибриноген	АЧТВ	r	Фибриноген	Тромбоцитлар агрегацияси	r
АФС	3,35±0,03	31,54±0,15	0,35	3,35±0,03	16,33,35±0,09	0,18
P	<0,05	<0,05	<0,01	<0,05	<0,05	<0,01

Изоҳ: * - даволанишгача бўлган кўрсаткичларга нисбатан ишончли

Шундай қилиб, гемостаз тизимида аниқланган номуносивазлиқ қуйидагиларни ўз ичига олади: гиперкоагуляция - тромбоцитлар, эндотелий ҳужайралари ва коагуляция тизимининг фаоллашиши натижасида тромбларнинг кўп ҳосил бўлиши; фибринолизнинг бузилиши - организмнинг тромбларни парчалаш қобилияти пасайиши; иммун ўзгаришлар - антифосфолипид антитаначалари (АФА), масалан, кардиолипинга антитаначалар, β2-гликопротеин-I га қарши антитаначалар ва бўри антикоагулянт ишлаб чиқарилиши ифодаланади.

Бу механизмлар қон томир асоратларига олиб келади, улар, айниқса, ҳомиладорлик даврида хавфли, чунки гемостаз тизимидаги физиологик ўзгаришлар тромбозларга мойилликни оширади. Юқорида баён қилинган барча ҳолатлар анамнезида такрорий репродуктив йўқотишлар бўлган аёлларда ҳомиладорликкача бўлган даврда муносиб терапия ва гемостазиологик мониторинг ўтказиш зарурлигини кўрсатади. Бу муваффақиятли уруғланишга эришиш, акушерлик-гинекологик асоратлар частотасини камайтириш, ҳомиладорлик жараёни ва унинг натижаларини яхшилашга имкон беради.

4.3. АФС бўлган аёлларда ҳомиладорликдан олдин гормонал ўзгаришлар динамикаси

Антифосфолипид синдроми (АФС) бўлган аёлларда ҳомиладорликдан олдин ва унинг давомидаги гормонал ўзгаришлар ҳомиладорлик жараёни ва

унинг натижаларига жиддий таъсир кўрсатади. Антифосфолипид синдроми (АФС) бўлган аёлларда прогестерон ва хорионик гонадотропин (hCG) даражаларининг динамикаси ҳомиладорлик жараёнининг барвақт тўхташ хавфини баҳолашда муҳим аҳамиятга эга. Сўнгги йилларда ҳомиладорлик даврида қалқонсимон без (ҚБ) фаолиятини ўрганиш масалаларига кўплаб хорижий ва маҳаллий нашрлар ҳамда тадқиқотлар бағишланган. Аммо, афсуски, жаҳон адабиётида аутоиммун қалқонсимон без касалликларини (АҚБК) бошидан кечирган беморларда антифосфолипид антитаначалари ва уларнинг кофакторларининг (АФА) айланишини аниқлашга бағишланган ишлар жуда кам. Тиреоид пероксидаза (ТПО) - ҚБ гормонларини синтез қилиш учун зарур бўлган жуда муҳим фермент ҳисобланади. Қонда ТПО га қарши антитаначаларни аниқлаш орқали биз бевосита ҚБ га қарши антитаначаларни аниқлаймиз.

Ҳомиладорликнинг биринчи триместрида унинг узилиши сабабларидан бири - она организмидаги гормонал бузилишлардир. Шунини таъкидлаш лозимки, ифодаланган эндокрин бузилишларда, одатда, бепуштлиқ кузатилади. Ҳомиладорликнинг тўхтаб қолишига эса кўпроқ енгил шаклдаги гормонал бузилишлар хос бўлади. Аёл организмида тестостероннинг роли турлича: ушбу гормон скелетнинг нормал ривожланиши, ёғ ва мушак тўқималарининг нисбати, гонадотропинлар ишлаб чиқарилиши ва тухумдонларда фолликуллар ривожланишини таъминлайди. Нормал ҳолда аёл организмида тестостерон даражаси доимий бўлмайди. Унинг физиологик кўтарилиши овуляция даври ва ҳомиладорликнинг учинчи триместрига хос.

Тадқиқотимиздаги бемор аёллар орасида 35% ҳолларда турли эндокринопатиялар аниқланганлиги сабабли, улар эндокринолог кўригига юборилди. Бемор аёлларда прогестерон даражасини ва қалқонсимон безнинг айрим гормонлари кўрсаткичларини, тиреоид пероксидазага қарши антитаначаларни ва қонда эркин тестостерон миқдорини аниқлаш текшируви ўтказилди. Беморлар гормонал текширувлар учун қонни даволашгача ва даволашдан кейин топширдилар.

Прогестерон даражасининг динамикаси ҳомиладорлик жараёнининг барвақт тўхташ хавфини баҳолашда муҳим аҳамиятга эга. Прогестерон ҳомиладорликни қўллаб-қувватловчи асосий гормон бўлиб, унинг паст даражаси ҳомиладорлик асоратларининг хавфини оширади.

Тадқиқот натижаларига кўра, прогестерон даражасида сезиларли ўзгаришлар қайд этилган. Ҳомиладорликдан олдин АФС бўлган аёлларда прогестерон даражаси ўртача 18 ± 4 нг/мл ни ташкил этган, бу эса ҳомиладорликни бошлаш учун паст даража сифатида баҳоланади. Меъёрада амалий соғлом репродуктив ёшдаги аёлларда ҳомиладорликдан олдинги прогестерон даражаси ўртача 28 ± 3 нг/мл ни ташкил қилиб, бу нормал ҳомиладорлик учун етарли даража ҳисобланади.

АФС бўлган аёлларда прогестерон даражасининг пастлиги ҳомиладорликни қўллаб-қувватловчи функционал механизмларнинг бузилишига олиб келади. Бу ҳолатларда ҳомиладорликнинг барвақт тўхташи ёки йўлдош функционал бузилишлар юзага келишига олиб келади. Шунингдек, прогестерон даражасининг етишмовчилиги ҳомиладорлик жараёнида гипоксия хавфини ҳам оширади.

Даволашгача беморларда ТТГ ва эркин Т4 кўрсаткичларини аниқлаш қуйидаги натижаларни кўрсатди: ТТГ даражаси АФСли аёлларда мейёр кўрсаткичларига нисбатан 1,2 мартага фарқ қилди (4.11-жадвал).

4.11-жадвал

АФС бўлган аёлларда гормонал ўзгаришлар қиёсий таҳлили ($M \pm m$)

Гормонал кўрсаткичлар	1-группа, n=74 $M \pm m$	Норма $M \pm m$
ТТГ	$4,69 \pm 0,47^*$	$2,6 \pm 0,15$
Т4 эркин	$18,93 \pm 1,05$	$14,32 \pm 0,22$
ТПОга антитаначалар	$56,63 \pm 3,48^{***}$	$12,42 \pm 0,17$
Тестостерон	$2,35 \pm 0,15$	$2,29 \pm 0,15$
Прогестерон даражаси (нг/мл)	$18 \pm 0,4$ нг/мл	28 ± 3 нг/мл

Изоҳ: * - меъёрга нисбатан ишончли ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$)

Аммо шунини қайд этиш керакки, 15 нафар (20,3%) беморда ТТГ даражаси 3,5–4 барабар юқори бўлган ($P < 0,001$), эркин Т4 кўрсаткичи меъёрга нисбатан

1,3 марта юқори бўлиб, $18,93 \pm 1,05$ ни ташкил қилди.

Беморларда ТПОга антитаначаларнинг юқори кўрсаткичлари кузатилиб, меъёрдан 4,6 марта юқори бўлди ($P < 0,001$). Эркин тестостерон даражаси меъёр доирасида бўлиб, фақат 9 нафар (12,2%) аёлда биров юқорироқ қийматлар аниқланди.

ТПОга антитаначалар даражаси ва ҳомила тушишлари частотаси ўртасида боғлиқликни ўрганиш мақсадида биз корреляцион таҳлилни ўтказдик (4.12-жадвал).

АФС билан касалланган аёлларда тўғридан-тўғри ўрта куч муносабатлари аниқланди. Корреляцион таҳлил ТПОга антитаначалар кўрсаткичи ва репродуктив йўқотишлар частотаси ўртасидаги тўғридан-тўғри боғлиқликни тасдиқлади, ва бу ТПОга антитаналар ташувчи аёлларда юқори репродуктив йўқотишлар хавфининг боғлиқлигини кўрсатди.

4.12-жадвал

Анти-ТПО даражаси ва репродуктив йўқотишлар частотаси ўртасидаги корреляцион боғланш кўрсаткичи

Кўрсаткич	Даволанишдан олдин		
	Анти-ТПО	Репродуктив йўқотишлар	r
Антифосфолипид синдром	ТПОга антитаначалар даражасининг ошиши	Репродуктив йўқотишлар частотасининг ошиши	0,44
P	<0,001	<0,01	

Шундай қилиб, АФС бўлган аёлларда прогестерон даражасининг пастлиги ҳомиладорликни қўллаб-қувватловчи функционал механизмларнинг бузилишига олиб келади. Бу ҳолатларда ҳомиладорликнинг барвақт тўхташи ёки йўлдошда функционал бузилишлар юзага келишига олиб келади. Шунингдек, прогестерон даражасининг етишмовчилиги ҳомиладорлик жараёнида гипоксия хавфини ҳам оширади. Қалқонсимон без гормонлари, прогестерон ва андрогенлар концентрацияси ва касалликнинг фаоллик даражасини аниқлаш, такрорий репродуктив йўқотишлар, ҳомиладорлик давридаги асоратларни олдини олиш ва башоратлаш, ва айти пайтда терапияга бўлган заруратни танлаш имконини беради.

4.4. Текширилаётган аёлларда қин микробиотаси хусусиятлари

Ўз-ўзидан ҳомила тушиши сабаблари орасида кўпчилик олимлар инфекцияни етакчи этиологик омил сифатида эътироф этадилар. Организмда узоқ вақт сақланиб қоладиган вирусли ёки бактериал инфекция ҳомиладорликни тўхтаб қолишини (ушлаб тураолмасликни) асосий сабабларидан бири ҳисобланади. Аксарият ҳолларда (80% дан кўп) инфицирланиш аралаш тусга эга бўлади. Бироқ сийдик-таносил трактининг нормал ишини сақлаб туришда алоҳида ўринни вагинал микробиота эгаллайди, зеро унда аёл микробиотасининг тахминан 10% бўлиб, қинда патологик ўзгаришлар ривожланишининг олдини олади. Камида 50 турдаги микроорганизмларни ўз ичига олган вагинал микробиота қиннинг таркибий компонентлари ва микробиологик экологик тизимнинг бошқа биотоплари билан, шунингдек бутун сийдик-таносил тизимнинг функционал фаоллиги, айниқса унинг иммун ва эндокрин фаолияти билан узвий симбиотик боғланган бўлади.

Қин суртмалари таҳлили натижаларига кўра, антифосфолипид синдроми кузатилган аёлларда асосан энтерококклар ва эпидермал стафилококклар (62,5%) аниқланган. 50%дан кам ҳолларда *Klebsiella pneumoniae* (43,75%) ажратиб олинган, *Candida albicans*, *Bacillus subtilis* ва лактобациллалар 37,5% ҳолларда учраган. *Staphylococcus aureus*, стрептококклар ва пептострептококклар – 25% ҳолларда, *E.coli* ва бифидобактериялар – 12,5% ҳолларда, гарднерелла ҳамда бактероидлар эса 6,25% ҳолларда аниқланган. 4 КОЕ/см² дан юқори миқдорда (4,0 дан 5,17 гача) стрептококклар, пептострептококклар, бифидобактериялар, клостридиялар, бактероидлар ва гарднереллалар ажратилган. 4 КОЕ/см² дан паст миқдорда (1,47 дан 3,97 гача) эса энтерококклар, олтин ва эпидермал стафилококклар, лактобациллалар, клебсиеллалар, ичак таёқчаси, *Candida albicans* ва *Bacillus subtilis* униб чиққан.

Соғлом аёлларда кўпроқ ҳолларда қуйидаги микроорганизмлар аниқланади: *Lactobacillus* spp. – 64%, *Enterococcus* spp. – 60%, *Bifidobacterium* spp. – 48%. Камроқ ҳолларда *Staphylococcus epidermidis*, *Peptococcus* spp. (3%),

Peptostreptococcus spp. (33%), *Bacillus* spp. (27%), *Candida albicans* (21%), *Bacteroides* spp. (18%) учраган. 10%дан кам ҳолларда эса *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Gardnerella* spp. аниқланган. Микроорганизмлар сони *Staphylococcus aureus* учун 2,2 КОЕ/см² дан то *Gardnerella* spp. учун 6,77 КОЕ/см² гача ўзгарган. Лактобациллалар миқдори ўртача 3,8 КОЕ/см² ни ташкил этган, энтерококклар, бифидобактериялар, пептококклар, пептострептококклар, бактероидлар, микрококклар, вейлонеллалар миқдори эса 4 КОЕ/см² дан юқори бўлган.

Шундай қилиб, АФСли аёлларнинг қин микрофлорасида доминант микроорганизмлар лактобациллалар эмас, балки энтерококклар бўлиб, улар 60% ва ундан кўп ҳолларда учраган. Аёллар қини микробиотаси, асосан, факультатив шартли патоген бактериялар билан ифодаланган: эпидермал стафилококклар, стрептококклар, бациллалар, клебсиеллалар, кандидалар ва бошқалар.

Аёллар организмининг турли ҳаётий жараёнларини тартибга солувчи функцияни таъминлашда муҳим рол ўйнайдиган лактобациллаларнинг камайиши негизида, шартли патоген бактериялар ўз метаболитлари орқали салбий рол ўйнаши мумкин. Улар нафақат қин ичида яллиғланиш жараёнларини сақлаб туради, балки ҳомиладорликнинг ривожланишига ҳам салбий таъсир кўрсатиши мумкин.

4.5. Антифосфолипид синдромли аёлларни ҳомиладорлик олди даврида олиб бориш алгоритми

Олинган ретроспектив, проспектив таҳлил натижалари, ва клиник-лаборатор текширувлари маълумотлари асосида биз анамнезида такрорий репродуктив йўқотишлар бўлган аёлларнинг ҳомиладорлик олди даврида текширув ва олиб борилиши алгоритмини ишлаб чиқдик. Биз репродуктив йўқотишлари бўлган беморларни олиб бориш усулини танлашда дифференциал ёндашувни қўладик. У кўплаб омиллар билан белгиланади: беморларнинг ёши, касалликнинг клиник ифодалари, репродуктив функция ҳолати ҳамда ультратовуш, гемостазиологик ва гормонал текширувлар натижалари.

Текширув алгоритми қуйидагиларни ўз ичига олди:

- анамнез йиғиш (1 ва ундан ортиқ ўз-ўзидан ҳомила тушиши, 1 ва ундан ортиқ ривожланмай қолган ҳомиладорлик, 1 ва ундан ортиқ муддатидан олдинги туғруқлар);

- ирсий анамнез (яқин қариндошларда тромбозлар мавжудлиги) ва соматик анамнез (аутоиммун касалликлар, сурункали инфекция ўчоқлари, артериал гипертензия ва бошқалар мавжудлиги);

- умумий клиник текширув усуллари (УҚТ – умумий қон таҳлили, УПТ – умумий пешоб таҳлили, коагулограмма);

- диагностик антитаначалар (ВА – волчанкали антикоагулянт, АКЛ – кардиолипинга антитаначалар ва бошқалар);

Умум-клиник текширувидан кейин, асоратланган соматик анамнезига эга бўлган аёллар тор мутахассислар кўригига юборилди, ва кўрсатма бўйича қуйидаги текширувлар ўтказилди:

- биокимёвий текширувлар;

- гормонал текширувлар;

- гемостазиограмма;

- УТТ (кичик чанок аъзолари ((эндометрий қалинлиги), қалқонсимон без, буйраклар);

- сийдик чиқариш йўллари инфекциясида: вирус-бактериал инфекцияларига ИФА (IgG), уч нуктадан ажратмаларнинг микроскопик текшируви, яллиғланиш ва дисбиотик ҳолатларни аниқлаш учун;

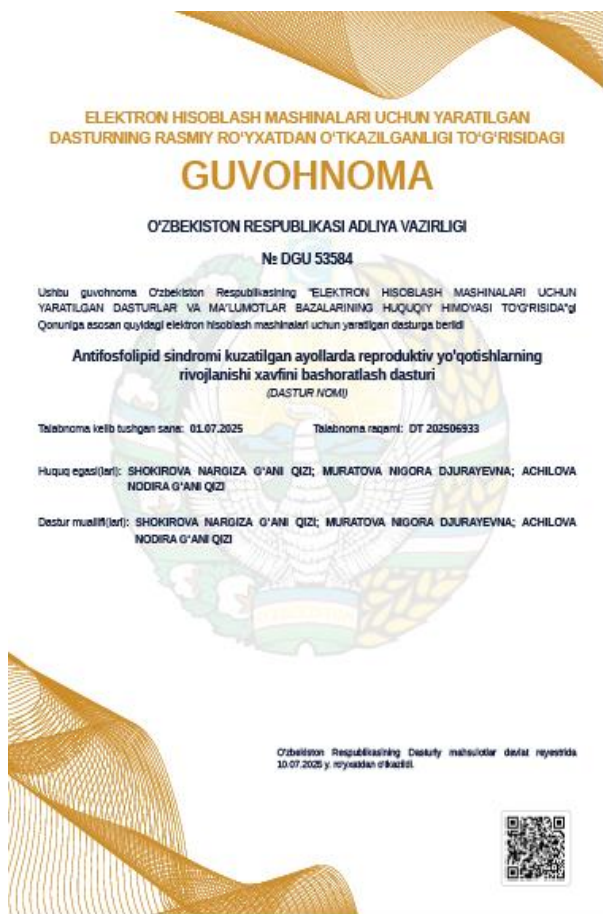
Текширув алгоритми натижалари асосида антифосфолипид синдромига хос махсус мезонлар белгиланди, жумладан:

Клиник мезонларга қуйидагилар киради: анамнезда 1 ва ундан ортиқ ҳомиланинг ўз-ўзидан тушиши, 1 ва ундан ортиқ ривожланмай қолган ҳомиладорлик, 1 ва ундан ортиқ муддатидан олдинги туғруқ; ирсий анамнезида – яқин қариндошларда тромбоз ҳолатларининг мавжудлиги;

АФСнинг махсус лаборатория мезонларига қуйидагилар киради: аутоиммун касалликлар мавжудлиги – волчанкали антикоагулянт,

кардиолипинга антитаначалар (70% ҳолатларда, $p<0,001$); фибриноген миқдорининг ошиши (2,5 баравар, $p<0,01$) ва тромбоцитлар агрегацияси вақти ҳамда АЧТВнинг қисқариши ($p<0,05$), гипергомоцистеинемия (2,5 баравар, $p<0,01$), ревмопроба даражасининг ошиши (2,5 баравар, $p<0,01$) ва ТПОга антитаначаларнинг кўтарилиши (4,5 баравар, $p<0,001$).

Текширув алгоритми асосида биз ЭХМ учун дастур ишлаб чиқдик, у АФС тасдиқланган аёлларда репродуктив йўқотишлар ривожланиши хавфини башоратлаш имконини беради. Дастур балл тизими кўринишида бўлиб, унга аниқ мезонлар киритилган: анамнестик маълумотлар, биокимёвий кўрсаткичлар, диагностик антитаначалари титри, гемостазиограмма кўрсаткичлари ва бошқалар. Шундай қилиб, жамғарилган умумий баллар йиғиндиси аниқ бир бемор мисолида ушбу аёлда ҳомиладорликни сақлаб қололмаслик хавфи бор-йўқлигини башорат қилиш имконини беради.



1-расм. ЭХМ дастури учун

гувоҳнома

Текширув алгоритми натижалари асосида бемор аёллар ҳомиладорликка

тайёргарликдан ўтказилди.

Асоратланган соматик анамнезига эга аёлларни, тор мутахассислар томонидан даволаниш жараёнида, ҳомиладорликдан сақланиш мақсадида тусиқ усуллардан фойдаланишни тавсия этдик.

Анамнезиде такрорий репродуктив йўқотишлар бўлган аёлларнинг комплекс даволаш таркибига қуйидагилар киритилди (жадвал 4.12):

- сурункали инфекция ўчоқлари аниқланганда – уларни санация қилиш;
- кичик тос аъзоларининг яллиғланиш касалликлари аниқланганда – бактерияга қарши воситалар ва иммунокорректор препаратлар қўшилган комплекс даволаш. Латент фазада – реабилитация;
- вирус-бактериал-инфекция қўзғатувчилари аниқланганда – вирусга қарши ва антибактериал даволаш, иммуномодулятор ва иммуностимулятор препаратлар қўллаш;

4.12-Жадвал

Ҳомиладорликдан олдинги тайёргарлик даврида қўлланиладиган дори воситалари

Тактика турлари	Мақсад	Қўлланиладиган препаратлар	Тавсия этиладиган давр
Антикоагулянт терапия	Тромбоз хавфини камайтириш	Гепарин, эноксапарин	Ҳомиладорликдан олдин ва давомида
Антиагрегант терапия	Тромб ҳосил бўлишини олдини олиш	Аспирин (75-100 мг/кун)	Ҳомиладорликдан олдин ва давомида
Гормонал қўллаб-қувватловчи терапия	Гормонал мувозанатни қўллаб-қувватлаш	Прогестерон шамчалари ёки таблеткалари	Ҳомиладорликдан олдин ва биринчи триместрда
Иммуномодуляция ва плазмаферез	Антифосфолипид антитаначаларни камайтириш	Иммуноглобулинлар, метилпреднизолон	Антифосфолипид антитаначалар юқори даражада бўлганда
Витамин ва антиоксидант терапияси	Қон айланишини яхшилаш ва ҳужайра ҳимояси	Фолий кислотаси, Е витамини, В6, В12 витаминлари	Ҳомиладорликдан олдин ва давомида
Психоэмоционал қўллаб-қувватлаш	Стрессни камайтириш ва психоэмоционал барқарорлик	Психолог маслаҳати, стрессни камайтириш тадбирлари	Ҳомиладорлик давомида
Тизимли энзимотерапия	ЦИКдаражасини пасайтириш, яллиғловчи цитокинлар ишлаб чиқарилишини пасайтириш, эндотелий функциясини нормаллаштириш, ва	Вобэнзим (3та таблеткадан х 3 маҳал) 1 ой давомида	Ҳомиладорликдан олдин

Тактика турлари	Мақсад	Қўлланиладиган препаратлар	Тавсия этиладиган давр
	қонни реологик хусусиятларини яхшилаш		
Индивидуал диета ва ҳаёт тарзи тавсиялари	Қон айланишини яхшилаш ва қон қуюқлашиш хавфини камайтириш	Омега-3 ёғ кислоталари, кам тузли овқатлар	Ҳар қандай вақтда саломатликни қўллаб-қувватлаш учун

- гемостазиограмма кўрсаткичларини меъёрлаштириш мақсадида – антикоагулянтлар, антиагрегантлар;
- қоннинг реологик хусусиятларини ва моддалар алмашинувини яхшилаш учун – энзимотерапия препаратлари;
- танқислик ҳолатларида – витаминли терапия;
- парҳез – К витаминига бой озиқ-овқат маҳсулотлари.

Антифосфолипид синдроми (АФС) билан оғриган аёлларда предгравидар даврда тизимли энзимотерапияни қўллаш аутоиммун реакцияларнинг ифодаланиш даражасини камайтиришга, гемостаз тизими кўрсаткичларини барқарорлаштиришга ва бачадон–плацента қон айланишини яхшилашга имкон беради. Даволаш комплекс чора-тадбирларига тизимли энзимотерапия (СЭТ)ни қўшиш натижасида гиперкоагуляцион ҳолатлар, плацентар гипоксия, ҳомиладорликни сақлаб қолиш таҳдиди ва эрта репродуктив йўқотишлар частотасининг ишончли камайиши қайд этилди.

Энзимотерапия айниқса АФС ва сурункали инфекция ўчоқлари қўшилиб келган беморларда муҳим аҳамият касб этади, чунки уни қўллаш яллиғланиш жараёни фаоллигини пасайтиришга ва антикоагулянт терапия самарадорлигини оширишга ёрдам беради. СЭТни қўллаш паст молекулали гепаринлар дозаларини оптималлаштириш, гипокоагуляция ҳолатлари ва геморрагик асоратлар ривожланиш хавфини камайтириш имконини беради [45,48,56].

Ўтказилган тадқиқотларимиз натижасида шу аниқландики, антифосфолипид синдроми билан оғриган аёлларни предгравидар даврда комплекс даволаш таркибида тизимли энзимотерапияни қўллаш яллиғланишга қарши, иммуномодуляцияловчи, фибринолитик ва ангиопротектив таъсир кўрсатади ҳамда қоннинг реологик хусусиятларини яхшилайдди. Бу ҳолат гемостазиограмма натижалари орқали тасдиқланди. АФС билан оғриган беморларда гемостаз тизими кўрсаткичларининг яхшиланиши ва гиперкоагуляция ҳолатлари частотасининг ишончли камайиши ($p<0,05$) кузатилди.

Шундай қилиб, қон томир тизимидаги аниқланган бузилишлар ва уларнинг экстрагенитал патология ва анамнезидаги оғир акушерлик асоратлари билан боғлиқлиги, гемостазиограмма кўрсаткичларидаги (плазма ва тромбоцитар бўғинлар гемостази) бузилишлар, фосфолипидлар ва уларнинг кофакторларига, тиреопероксидаза (ТПО), волчанкали антикоагулянт (ВА) ва гомоцистеин антитанача титрларини аниқлаш — буларнинг барчаси такрорий репродуктив йўқотишлар каби оғир акушерлик-гинекологик бузилишларга олиб келади. АФС бўлган аёлларда ҳомиладорликдан олдинги тайёргарлик индивидуал ёндашув асосида амалга оширилиши лозим. Текширувлар, даволаш чоралари ва доимий мониторинг ҳомиладорлик жараёнида асоратларни камайтиришга имкон беради. Ҳар бир ҳолатда замонавий текширув ва терапия усулларини қўллаш ҳомиладорликнинг муваффақиятли кечишига ёрдам беради. Барвақт антикоагулянт, антиагрегант, гормонал ва энзимотерапияни қўллаш ҳомиладорлик асоратларининг олдини олишда самарали экани клиник тадқиқотларимизда ифодаланган.

V БОБ. ҲОМИЛАДОРЛИК ОЛДИ ТАЙЁРГАНЛИКДАН КЕЙИН АФС_{ли} ҲОМИЛАДОР АЁЛЛАРНИ ЭРТА ГЕСТАЦИЯ МУДДАТЛАРИДА ОЛИБ БОРИШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ

Сўнгги йилларда олиб борилган тадқиқотлар АФС нинг консерватив терапияси самарадорлигини кўрсатиб берди, бу айниқса репродуктив ёшдаги аёлларга, шу жумладан ҳали репродуктив функцияси фаоллашмаган аёлларга тегишли. Антифосфолипид синдроми (АФС) бўлган аёлларда ҳомиладорликдан олдинги тайёргарликнинг мақсади такрорий репродуктив йўқотишлар ва ҳомиладорлик даврида асоратларини олдини олиш ва ҳомиланинг муваффақиятли ривожланишини таъминлашга қаратилган. Асоратланган акушерлик анамнези, жумладан, ўз-ўзидан ҳомила йўқотиш, ривожланмаган ҳомиладорлик, плацентар гипоксия ва тромбозлар каби ҳолатларда махсус ёндашувлар талаб этилади. Бу ҳолатларда беморларни тайёрлаш жараёни мураккаб бўлиб, индивидуал, комплекс ёндошув асосида амалга оширилиши лозим.

5.1. АФС тасдиқланган аёлларда ҳомиладорликни эрта гестация муддатларини олиб бориш.

Биз ўтказган тадқиқотлар тўғри ташҳис қўйиш, даволаш усулини танлаш, фертилликни тиклаш, АФС асоратларининг ривожланишини олдини олиш имконини берди, бу эса репродуктив ёшдаги аёлларда гинекологик асоратлар келиб чиқиш сонини камайтириш имконини беради.

Такрорий репродуктив йўқотишлар бўлган аёллар ҳомиладорлик олди даврида тайёргарликдан ўтказилгандан сўнг, ушбу контингент аёлларни олиб боришга дифференциал ёндашув ишлаб чиқилди.

Текширувдан сўнг аёллар 2 гуруҳга бўлинди:

1-гуруҳ (асосий) – тасдиқланган антифосфолипид синдроми бўлган 74 нафар ҳомиладор аёл;

2-гуруҳ (қиёслаш) – амалий соғлом 41 нафар ҳомиладор аёл аналогик гестация муддатларида.

Текширилган аёлларнинг ёши 18 дан 42 гача бўлиб, 1-гуруҳдагиларда

ўртача $27,6 \pm 0,63$ ёшни, 2-группада $25,3 \pm 0,96$ ёшни ташкил қилди, бу эса, гуруҳлар умуман олганда, бир хил ва ёшга кўра таққосланувчанлигидан далолат беради (5.1-жадвал).

5.1-жадвал

Текширилган беморларнинг ёши

Аёллар ёши	I гуруҳ, n=74		II гуруҳ, n=41	
	абс	%	абс	%
20 ёшдан кичик	7	9,5	8	19,5
21-30 ёш	44	59,5	22	53,7
31-40	21	28,4	10	24,4
41 ва ундан катта	2	2,7*	1	2,4*
Ўртача ёш	27,6 $\pm$ 0,63		25,3 $\pm$ 0,96	

Изоҳ: *- қиёсий гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли (*-P<0,05)

Антифосфолипид синдромли аёлларда даволашдан кейин ҳомиладорликка тест мусбат чиққанидан сўнг ва биринчи мурожаат пайтида алгоритмга мувофиқ текширувдан ўтказилди:

- Ҳомиладорликнинг аниқланиши ва биринчи ташрифда гинеколог ва тор мутахассислар билан маслаҳат ўтказилиб, ҳомиладорлик ҳолати тасдиқланади ва умумий саломатлик баҳоланади

- УТТ – трофобласт ўсиши ва ҳомила юрак уришини аниқлаш учун. Ҳомила юрак уриши аниқланмаса - қонда ХГЧ ва прогестерон даражасини аниқлаш (динамикада)

- Умум-клиник текширувлар: УҚТ, ҚИВ, УПТ, Нечипоренко тахлили, Коагулограмма (фибриноген, ПТИ)

- Кардиолипинга антитанача, бўри антикоагулянтларини аниқлаш ҳар 12 ҳафтада ўтказиш

- Б/к: АлТ, АсТ, билирубин, мочевино, креатинин, умумий оксил қон таҳлили ўтказилиб, гемоглобин ва тромбоцитлар даражаси баҳоланади

- Биокимёвий: Ревма проба (CRP, ASlo, Ревмо фактор), Д-витамин, Гомоцистеин

- Гормонал таҳлиллар доирасида: прогестерон, ТТГ, Т4 эркин, ТПОга антитаначалар, тестостерон даражалари аниқланади.

- Гемостаз таҳлилларида: тромбоцитлар агрегациясининг функцияси, фибриноген, протромбин вақти, D-димер.

- сийдик чиқариш йўллари инфекциясида: вирус-бактериал-инфекция қўзғатувчиларида IgG ИФА, 3 нуктадан олинган ажратмаларнинг бактериологик экмаси.

Ушбу алгоритм ҳомиладорликнинг эрта босқичларида асоратларни камайтириш ва ҳомиланинг муваффақиятли ривожланишини таъминлаш учун ишлаб чиқилган. Барча қадамлар индивидуал ёндашув асосида амалга оширилиши керак. Гемостаз ҳолатини мунтазам назорат қилиш ва терапияни ўз вақтида бошлаш муҳим.

Антифосфолипид синдроми (АФС) бўлган аёлларда ҳомиладорлик давомидаги гормонал ўзгаришлар, ҳомиладорлик жараёни ва унинг натижаларига жиддий таъсир кўрсатади. Тадқиқот натижаларига кўра, прогестерон, хорион гонадотропини (hCG) ва қалқонсимон без фаолиятининг кўрсаткичларида сезиларли ўзгаришлар қайд этилган.

АФС бўлган аёлларда ҳомиладорликнинг биринчи триместрида прогестерон даражаси 22 ± 5 нг/мл ни, назорат гуруҳида эса прогестерон даражаси ўртача 30 ± 4 нг/мл ташкил этган. Бу фарқ ҳомиладорликни қўллаб-қувватловчи механизмларнинг АФС билан боғлиқ ҳолатларда заиф эканлигини кўрсатади.

Прогестерон даражасининг динамикаси ҳомиладорлик жараёнининг муваффақияти учун муҳим кўрсаткич ҳисобланади. АФС бўлган аёлларда гормонал мониторингни мунтазам ташкил қилиш ва прогестерон қўллаш терапиясини ўз вақтида бошлаш тавсия этилади. Тадқиқот натижаларига кўра,

АФС билан боғлиқ ҳолатларда прогестерон даражасини меъёрлаштириш ҳомиладорликнинг муваффақиятли кечишига ёрдам беради. Ҳар бир кўрсаткичнинг статистик аҳамияти ($p<0.05$) бўлиб, натижаларнинг ишончлилигини тасдиқлайди.

Йўлдош функциясининг муҳим маркерларидан бири одам хорион гонадотропин (β -ХГЧ) ҳисобланади, у имплантация, прогестерон синтези, бачадон ўсиши, ангиогенез ва иммун толерантликка таъсир этувчи гормондир. β -ХГЧ даражаларидаги ўзгаришлар ҳам плацента функцияси бузилишлари билан боғлиқ.

Хорион гонадотропин (hCG) динамикаси: антифосфолипид синдроми (АФС) бўлган аёлларда хорион гонадотропин (hCG) даражасининг динамикаси ҳомиланинг ривожланишини қўллаб-қувватлашда ва унинг ҳаётийлигини баҳолашда муҳим аҳамиятга эга. hCG ҳомиланинг барвақт ривожланиш жараёнида плацентар хужайралар томонидан ишлаб чиқариладиган асосий гормонлардан бири бўлиб, унинг паст даражаси ҳомиладорликнинг асоратлари билан боғлиқ.

АФС бўлган аёлларда ҳомиладорликнинг биринчи триместрида hCG даражаси ўртача $60,000\pm 8,000$ мХБ/мл бўлиб, қиёсий гуруҳда бу кўрсаткич ўртача $90,000\pm 10,000$ мХБ/мл даражасини ташкил этган ($p<0.001$). Бу фарқ ҳомиланинг барвақт ривожланиши учун керакли гормонал етишмовчилигини кўрсатган. Шу билан бирга, 1-гуруҳдаги АФС билан оғриган бемор аёлларнинг учдан бир қисмидан ортиғида қонда β -ХГЧ даражасининг динамик пасайиши кузатилди, бу эса ҳомиладорликнинг тушиши хавфидан далолат берди.

β -ХГЧ кўрсаткичлари билан ТПОга антитаначалар даражаси ва ўз-ўзидан ҳомила тушиши частотаси ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш мақсадида корреляцион таҳлил ўтказилди (5.2-жадвал).

1-гуруҳда АФС билан оғриган аёлларда кучли тескари боғлиқлик аниқланди. Корреляцион таҳлил β -ХГЧ ва ТПОга антитаначалар кўрсаткичлари ҳамда ҳомиладорликни сақлаб туrolмаслик частотаси ўртасидаги тескари боғлиқликни тасдиқлади, бу эса ТПОга антитаначалар ташувчи аёлларда

репродуктив йўқотишлар хавфи борлигини кўрсатди.

5.2-жадвал

β-ХГЧ, анти-ТПО даражалари ва репродуктив йўқотишлар ўртасидаги корреляцион кўрсаткич

Кўрсаткич	I-триместр			
	β-ХГЧ даражаси	ТПОга антитаначалар даражаси	Репродуктив йўқотишлар	r
АФС	60,000±8,000 (↓)	56,63±3,48 (↑)	Ҳомила тушиши частотасининг ортиши	-0,57
P	<0,05	<0,001	<0,001	

Шундай қилиб, қон зардобиди қалқонсимон без гормонлари ва хорион гонадотропини концентрациясини динамикада аниқлаш репродуктив йўқотишлар ривожланишини башоратлаш ва айна пайтда қанчалик терапияга эҳтиёж мавжудлигини белгилаш имконини беради.

АФС бўлган аёлларда hCG даражасининг пастлиги ҳомиладорликни қўллаб-қувватлашдаги функционал механизмларнинг бузилишига олиб келган. Бу ҳолатларда ҳомиланинг ривожланиши орқда қолиши, гипоксия ва йўлдошда қон айланиши бузилишлари кузатилган. Шунингдек, hCG даражасининг пастлиги ҳомиладорликнинг барвақт тўхташ хавфини оширган.

Хорион гонадотропини (hCG) даражасининг динамикаси ҳомиланинг ҳаёттичилигини таъминлаш учун муҳим кўрсаткич бўлиб, уни мунтазам назорат қилиш тавсия этилади. АФС бўлган аёлларда hCG даражасини барвақт аниқлаш ва унинг меъёрдан четга чиқишини коррекция қилиш ҳомиладорликнинг муваффақиятли кечишига ёрдам беради. Барча кўрсаткичларнинг статистик аҳамияти ($p<0.001$) натижаларнинг ишончилигини кўрсатади. Бу АФС билан боғлиқ ҳолатларда ҳомиладорлик мониторингини яхшилаш зарурлигини тасдиқлайди.

Антифосфолипид синдроми (АФС)да кузатиладиган акушерлик асоратларини даволаш комплекс ёндашувни талаб этади, у антикоагулянт терапиясини, антиагрегант терапиясини, шунингдек, аёл ва ҳомила ҳолатини мунтазам мониторинг қилишни ўз ичига олади. Эрта ташхис қўйиш ва даволаш

стратегиясини тўғри танлаш шак-шубҳасиз муҳим аҳамиятга эга, чунки бу ҳомиладорлик натижалари ва она соғлиғига тўғридан-тўғри таъсир кўрсатади.

Текширувдан сўнг клиник-лаборатор кўрсаткичларида ўзгаришлар аниқланган барча ҳомиладор аёлларга қуйидагиларни ўз ичига олган комплекс дифференциал даволаш ўтказилди:

1. Прогестерон даражаси паст аниқланган аёлларда ҳомила тушишининг олдини олиш мақсадида: - микронизирланган прогестерон
2. Қалқонсимон без фаолияти бузилишларда, андрогенлар даражаси юқорилигида – L-тироксин, Метипред
3. Экстрагенитал яллиғланиш касалликларда – вирусга қарши ва антибактериал даво
4. Витаминотерапия кўрсатма бўйича: В гуруҳ витаминлари, Д витамин, Mg, Zn, Se, Метил фолат
5. Коагулопатияларда – антикоагулянт даво - ПМГ (Эноксипарин). Ушбу беморларни даволаш динамикасида антикоагулянтларнинг дозасини коррекция қилиш, гипокоагуляция ва қон кетишини олдини олиш мақсадида **Анти Ха фаоллигининг (Стюарт Прауэр омилини фаоллигини пасайиши)** миқдорини аниқлаш
6. Тромбоцитлар функцияси бузилишида – антиагрегант даво Аспирин
7. Доимий гемостаз бузилишларида – плазмаферез.

Антикоагулянт терапия АФСни даволашнинг асосий йўналишидир. Тромб ҳосил бўлишининг олдини олиш мақсадида қон ивиш фаоллигини пасайтиришга қаратилган препаратлар — Гепарин ва паст молекуляр гепаринлар (ПМГ) қўлланилади. Паст молекуляр гепаринлар, масалан, эноксапарин, ҳомиладорликда танлов препаратари ҳисобланади, чунки улар йўлдош ўсиғидан ўтмайди ва оддий гепаринга нисбатан ножўя таъсирлари камроқ бўлади. Бироқ ПМГни узлуксиз ва такрорий юбориш гипокоагуляция ҳолатига ва, охир-оқибат, қон кетишга олиб келиши мумкин.

Шуни инобатга олган ҳолда, биз гипокоагуляция ва қон кетишнинг олдини олиш ҳамда зарурат туғилганда препаратни бекор қилиш мақсадида ПМГ

дозасини коррекция қилиш учун анти-Ха фаоллиги даражасини аниқлашни таклиф этдик. Антикоагулянтлар қўлланилганда анти-Ха фаоллиги даражасини назорат қилиш ортиқча доза бериш хавфини олдини олишга ёрдам беради.

Анти-Ха — бу лаборатория кўрсаткичи бўлиб, паст молекуляр гепариннинг (фраксипарин, клексан) қон ивишига қарши фаоллигини акс эттиради. Анти-Ха таҳлили қон ивиши омили Ха (Стюарт-Прауэр омили) — гепариннинг асосий нишони — қон ивишининг сустлашиши даражасини кўрсатади. Анти-Ха фаоллигини аниқлаш таҳлили гепарин терапиясида мониторинг тадқиқотларининг бир қисми бўлиб, унинг самарадорлигини баҳолаш ва дозага тузатиш киритиш учун амалга оширилади. Тадқиқот натижаларига кўра препарат дозаси тўғриланади.

Анти-Ха фаоллигини таҳлил қилиш – гепарин терапияси вақтида олиб бориладиган мониторинг тадқиқотларидан бири бўлиб, гепариннинг антикоагулянт фаоллигини кўрсатади, яъни препарат қанчалик самарали равишда қонни суюлтиришини баҳолайди. Ушбу таҳлил даволаш самарадорлигини баҳолаш ва ПМГ дозасини тўғрилаш мақсадида тайинланади, бу эса оптимал терапевтик таъсирни сақлаш имконини беради.

Тадқиқот натижаларига кўра, пасайган кўрсаткич – 0,5 МЕ/мл дан паст бўлиши препарат дозасининг етарли эмаслигини ва тромбоз хавфини кўрсатади. Ошган кўрсаткич – 1,2 МЕ/мл дан юқори бўлиши эса ПМГ дозасининг ортиқча эканлигидан ва қон кетиш хавфининг мавжудлигидан далолат беради.

Бирламчи мурожаат вақтида қон зардобиди хорионик гонадотропин ижобий аниқланган ҳомиладор аёллар ацетилсалицил кислотасини суткасига 100 мг дозада қабул қилган. Кейинчалик, беморларни олиб бориш алгоритмига мувофиқ, уларга паст молекуляр гепаринлар (ПМГ) билан антикоагулянт терапия тайинланган. Тадқиқотимизда биз эноксапарин натрий препаратидан фойдаландик.

ПМГнинг биринчи дозаси мурожаат вақтидаги бемор танаси массасини ҳисобга олган ҳолда ҳисоблаб чиқилди. Акушерлик анамнези оғирлашган, яъни

уч ва ундан ортиқ ўз-ўзидан ҳомила тушиши ёки ривожланмай қолган ҳомиладорлик, шунингдек анамнезида муддатидан олдин туғруқ мавжуд бўлган ҳомиладор аёлларда ПМГ терапияси акушерлик ва гинекологияда тромбоэмболик асоратларни профилактика қилиш бўйича клиник тавсияларга мувофиқ терапевтик дозада бошланган.

Хусусан, танаси массаси 50–70 кг бўлган ва анамнезида битта ўз-ўзидан ҳомила тушиши ёки ривожланмай қолган ҳомиладорлик эпизоди мавжуд беморларга ПМГ 0,4 МЕ дозада тери остига кунига 1 марта тайинланган. Оғирлашган анамнезга эга ҳомиладор аёлларга эса танаси массасидан қатъи назар, ПМГ 0,6 МЕ дозада тери остига кунига 1 марта тайинланган.

ПМГ терапиясининг самарадорлигини баҳолаш, олиб борилаётган терапия давомийлигини аниқлаш ва препарат дозасини коррекция қилиш мақсадида ҳомиладор аёллар қон зардобидида анти-Ха фаоллик даражаси аниқланди. Анти-Ха фаолликнинг биринчи мониторинги ПМГ терапияси бошланганидан 10 кун ўтгач ўтказилди, чунки адабиёт маълумотларига кўра, организмнинг гепарин билан тўйиниши терапия бошланганидан кейин ўн кун давомида содир бўлади ва охириги юборилишдан 3–4 соат ўтгач аниқланади [34]. Анти-Ха фаолликнинг мақсадли даражалари адабиёт маълумотларига асосланиб белгилаб олинди [94]. Паст молекуляр гепаринлар билан терапия олиб боришда лаборатор мониторинг хусусиятлари 5.3-жадвалда келтирилган.

5.3-жадвал

ПМГ терапиясида анти-Ха фаолликни назорат қилиш

Анти-Ха фаоллик даражаси (ПМГ юборилгандан 3–4 соат ўтгач)	ПМГнинг кейинги дозасини кечиктириш	ПМГ дозасини ўзгартириш	Анти-Ха фаолликни кейинги ўлчаш назорати
< 0,35	Йўқ	25 % га ошириш	Кейинги дозадан 4 соат ўтгач
0,35-0,49	Йўқ	10 % га ошириш	Кейинги дозадан 4 соат ўтгач
0,5-1,0	Йўқ	Ўзгартирилмайди	Кейинги куни, бир ҳафта давомида
1,1-1,5	Йўқ	20 % га камайтириш	Кейинги юборилишдан олдин
1,6-2,0	3 соатга	30 % га	Кейинги юборилишдан

Анти-Ха фаоллик даражаси (ПМГ юборилгандан 3–4 соат ўтгач)	ПМГнинг кейинги дозасини кечиктириш	ПМГ дозасини ўзгартириш	Анти-Ха фаолликни кейинги ўлчаш назорати
		камайтириш	олдин ва кейинги дозадан 4 соат ўтгач
>2,0	Даража < 0,5 ХБ/мл бўлгунча	40 % га камайтириш	Кейинги юборилишдан олдин ва даража < 0,5 МЕ/мл бўлгунча ҳар 12 соатда

5.3-жадвалдан кўриниб турибдики, қон зардобиди анти-Ха фаолликнинг паст даражаси ПМГнинг етарли самарадор эмаслигини кўрсатади, яъни бундай ҳолатда эноксапарин дозасини ошириш зарур. Аксинча, анти-Ха фаоллик даражаси қанчалик юқори бўлса, гипокоагуляцион ҳолат ва қон кетиши ривожланиш эҳтимоли шунчалик юқори бўлади. Бундай вазиятда препаратни бекор қилиш, беморни ПМГнинг перорал шаклига ўтказиш ёки препарат дозасини камайтириш лозим.

Анти-Ха фаоллик мониторингининг такрорланиш частотаси акушерлик анамнезининг оғирлигига, беморлар томонидан билдирилган шикоятларга ва ҳар 15 кунда ўтказилган коагулограмма натижаларига боғлиқ бўлган.

Олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, 1-гуруҳдаги антифосфолипид синдромли ҳомиладорларда анти-Ха фаоллиги даражаси 0,5 дан 1,11 ХБ/мл гача бўлган. Уларнинг 33,8%ида анти-Ха фаоллиги 1,1 МЕ/мл дан юқори, лекин критик қийматга (1,2 МЕ/мл) етмаган ҳолларда доза коррекцияси ўтказилган ва ҳомиладорларнинг бир қисми ПМГнинг перорал шаклига ўтказилган. 4 нафар (5,3%) ҳомиладорда анти-Ха фаоллиги даражаси 1,2 МЕ/мл дан юқори бўлган, яъни қон кетиш хавфи мавжуд бўлган (жадвал 5.4.). Уларда препарат бекор қилинган ва ҳомиладорликни олиб бориш гематолог назорати остида амалга оширилган.

Жадвал 5.4.

ПМГ қабул қилаётган назоратдаги ҳомиладорларда Анти-Ха фаоллиги даражаси

Анти-Ха фаоллиги диапазони ХБ/мл	(n=74, %)
0,5 дан - 1,11 гача ХБ/мл	60,90%

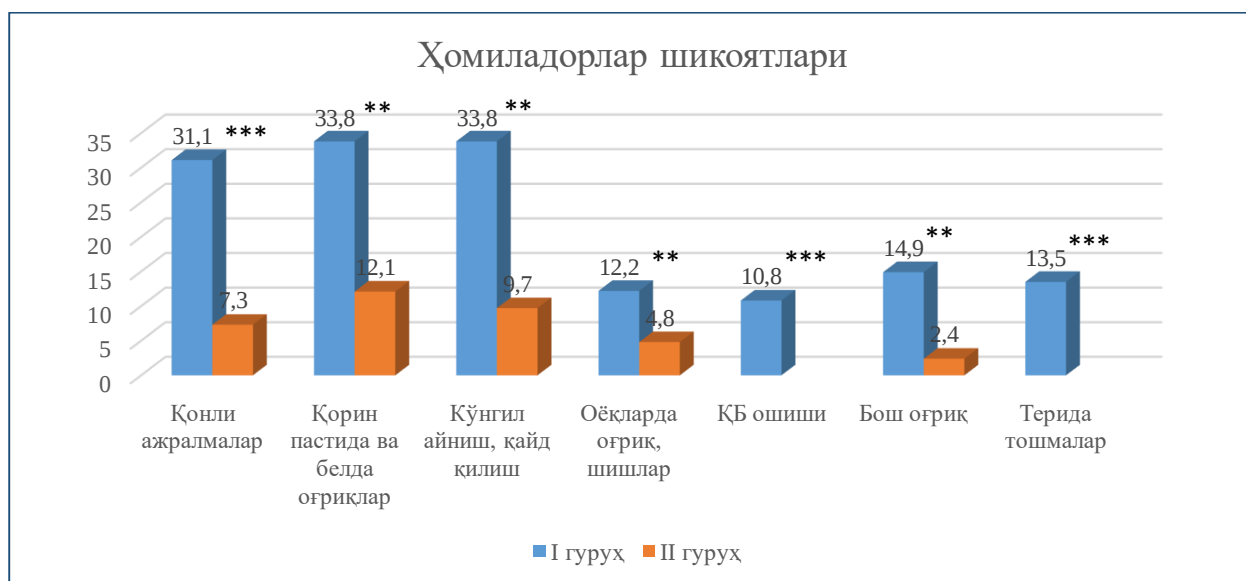
Анти-Ха фаоллиги диапазони ХБ/мл	(n=74, %)
1,12 дан - 1,2 гача ХБ/мл	33,80%
1,2 дан юқори	5,30%

47,3 % (35 нафар) ҳомиладор аёлларда, яъни анамнезида 3 ва ундан ортиқ ўз-ўзидан ҳомила тушиши ёки ривожланмай қолган ҳомиладорлик бўлган ҳамда қўл ва/ёки оёқларда увишиш, бош оғриқлари, артериал қон босимининг кўтарилиши ва бошқа шикоятларни билдирган (5.1-расм), эноксапаринни даволовчи дозада қабул қилган беморларда анти-Ха фаоллик мониторинги ҳар 10 кунда ўтказилган.

У беременных с благоприятным течением гестации кратность мониторинга анти-Ха активности определялся результатами показателей коагулограммы.

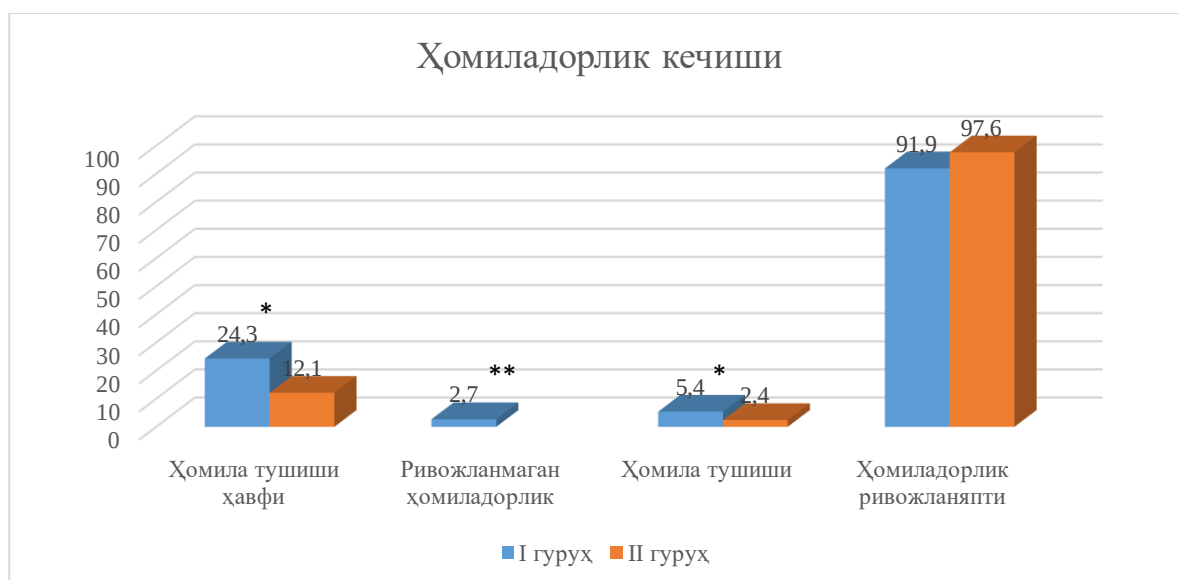
1-гурухдаги ҳомиладор аёллар мавжуд асоратлар турига қараб юқорида кўрсатилган комплекс даволашни қабул қилдилар.

Ҳомиладорлик кечишини ва шикоятларни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, 1-гурухдаги аёллар 33,8% ҳолатда қорин пастида ва белда оғриқлар ҳамда кўнгил айланиши ва қусиш, 31,1% да қонли ажралмалар ва бошқа шикоятлар (бош оғриғи, артериал босим ошиши, шишлар ва тошмалар) 2-гурух соғлом ҳомиладорларга нисбатан 3 - 4,5 баробар ишончли кўпроқ кузатилганлиги аниқланди ($P < 0,001$) (5.1-расм).



5.1-расм. Ҳомиладорларнинг шикоятлари (киёсий гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли (* - $P<0,05$; ** - $P<0,01$; *- $P<0,001$))**

Ҳомиладорлик кечиши ва асоратлари таҳлили шуни кўрсатдики 1-гуруҳдаги 4 нафар (5,4%, $p<0.05$) беморда ўз-ўзидан ҳомила тушиши ҳолати рўй берган, 2 нафар (2,7%, $p<0.01$) беморда ривожланмай қолган ҳомиладорлик аниқланган, 24,3% ($p<0.05$) аёлларда ҳомиладорликнинг тушиши хавфи билан асоратланган ҳолат кузатилган. Бу кўрсаткичлар 2-гуруҳ соғлом ҳомиладорларга нисбатан ишончли даражада юқорилиги тасдиқланди (5.2-расм).



5.2-расм. Ҳомиладорликнинг кечиши. (киёсий гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли (* - $P<0,05$; ** - $P<0,01$))

Шу билан бирга, таъкидлаш жоизки, ҳомиладорлик давом этиши биринчи гуруҳ аёлларида 91,9% ҳолатда 2-гуруҳ соғлом ҳомиладорларда эса 97,6%да қайд этилди.

Шу тариқа, аёллар гестациянинг 22 ҳафтасигача бизнинг кузатувимиз остида бўлган. Гестацияси даври ижобий кечаётган ҳомиладор аёлларнинг 53%и яшаш жойи бўйича оилавий шифокор назоратига йўналтирилган. Акушерлик анамнези оғирлашган ва анамнезида муддатидан олдин туғруқлар мавжуд бўлган ҳомиладор аёлларнинг 47%и эса туғруққа қадар антенатал парвариш учун шаҳар ва республика перинатал марказларига

йўналтирилган.

Даволаш динамикасида кузатувдаги аёлларда лаборатория текширувларида ижобий динамика қайд этилди. Жумладан, ТПОга антитаначалар даражаси 3 баравар пасайиб, $19,14 \pm 0,81$ га етди ($p < 0,01$).

Гемостазиограмма натижалари ҳам ижобий ўзгаришларни кўрсатди. АФСли ҳомиладорларда деярли барча кўрсаткичлар референс қийматларга яқинлашди, (5.2-жадвал).

Шу билан бирга, айтиш керакки, 1-гурухдаги 11 нафар (14,8%) беморда АФА аниқланиб, гемостазиограмма таҳлилларида кўрсаткичлар доимий равишда юқори бўлиб қолгани сабабли улар плазмаферезга йўналтирилди. Ушбу ҳомиладорларда қайта текширув ўтказилганда ижобий динамика қайд этилди.

5.2-жадвал

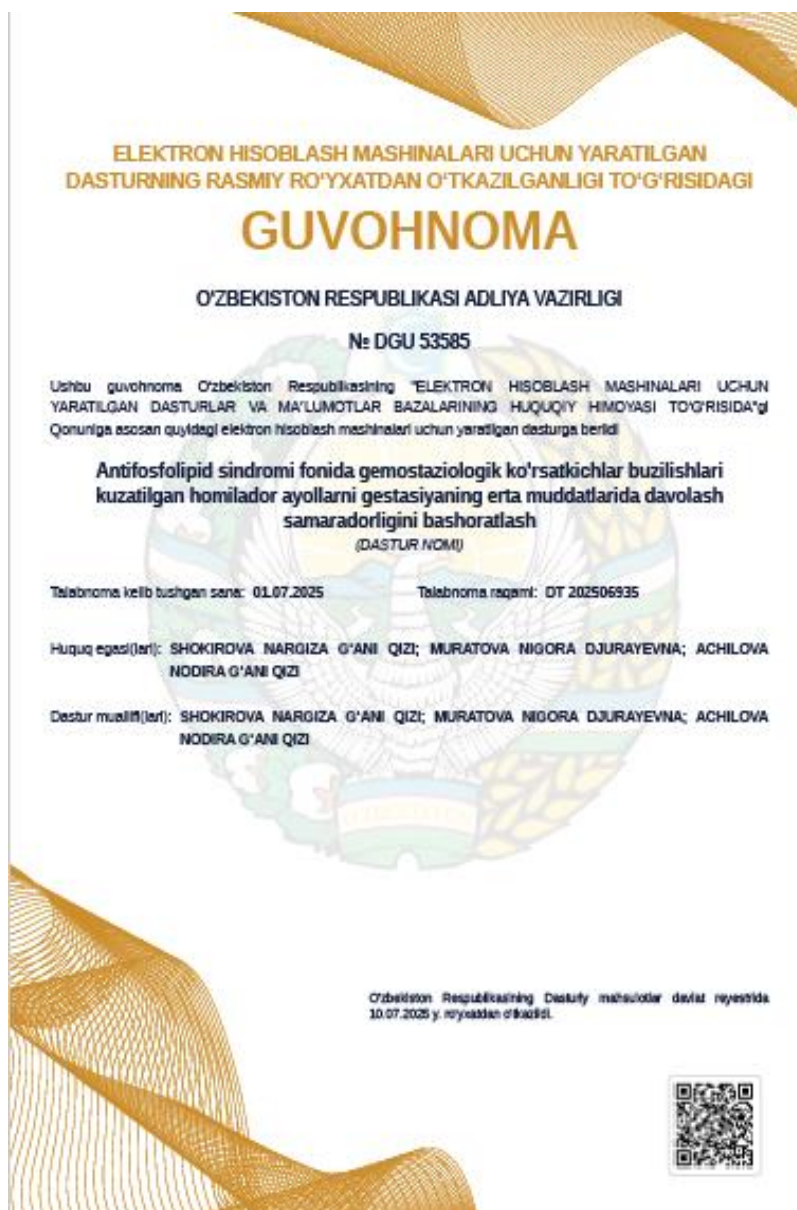
Текширилганда гемостазиограмма кўрсаткичлари

Тадқиқот номи	1-гурух, n=30 Даволанишдан олдин	1-гурух, n=30 Даволанишдан кейин	Норма	Р
	M±m	M±m		
10^{-2}	$15,22 \pm 0,09$	$16,71 \pm 0,10$	15-17 сек	$p > 0,05$
10^{-6}	$32,17 \pm 0,15$	$33,45 \pm 0,05$	32-34 сек	$p > 0,05$
АЧТВ	$24,95 \pm 0,18$	$31,54 \pm 0,15$	25,0-36,5 сек	$p > 0,05$
ПТИ	$104,85 \pm 0,93$	$90,58 \pm 0,50$	70-140%	$p > 0,05$
МНО	$0,92 \pm 0,01$	$1,12 \pm 0,01$	0,9-1,2	$p > 0,05$
ПВ	$9,15 \pm 0,10$	$12,02 \pm 0,05$	9,4-12,5	$p > 0,05$
Тромбин вакти	$12,11 \pm 0,10$	$15,58 \pm 0,13$	12,0-16,6 сек	$p > 0,05$
Плазма фибриногени	$5,13 \pm 0,11$	$3,35 \pm 0,03^*$	2,0-3,93 г/л	$P < 0,05$
Д-димер	$255,15 \pm 1,40$	$236,60 \pm 0,69$	500 нг/л дан (0,55 мкг/мл) 0 гача	$p > 0,05$

Изоҳ: * - фарқлар даволанишдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан ишончли ($P < 0,05$).

Олинган тадқиқот натижалари асосида биз антифосфолипид синдроми фонида гемостазиологик бузилишлари бўлган аёлларни даволаш самарадорлигини баҳолаш дастурини ишлаб чиқдик (расм 3). Олинган маълумотларга кўра, даволаш самарадорлиги 85% ни ташкил этди.

Шундай қилиб, антикоагулянт терапия қўллаш натижасида беморларда тромбоз ҳолатларининг қайд этилиши 35% дан 15% га камайди ($p<0.01$). Даволаш жараёнида анти-Ха фаоллик даражасини динамикада аниқлаш нафақат олиб борилаётган терапия самарадорлигини баҳолаш, балки ПМГ қўллашнинг давомийлиги ва зарурлигини белгилаш, препарат дозасини коррекция қилиш, беморни препаратнинг бошқа шаклига ўтказиш ёки гипокоагуляцион ҳолатлар ва қон кетишнинг олдини олиш мақсадида ПМГни бекор қилиш имконини беради. Бу гемостаз тизимини мунтазам кузатиш ва антикоагулянт терапиянинг клиник аҳамиятини тасдиқлайди. Шунингдек, гипоксия ҳолатлари 36% дан 18% га камайганлиги қайд этилди ($p<0.05$). Бу кўрсаткичлар беморларнинг нафақат ҳаёт сифати яхшиланганлигини, балки даво чора-тадбирлари натижасида хавф омилларини самарали бошқариш имконияти яратилганлигини кўрсатади.



3-расм. ЭХМ учун

дастур

Гемостаз тизими текширувлари билан бирга гормонал ўзгаришларни мунтазам кузатиш натижасида ҳомиладорлик муваффақияти сезиларли даражада ошгани қайд этилди. Бунда прогестерон даражасининг пасайиши ҳолатлари 42% дан 20% га тушгани ($p < 0.05$) ва хорион гонадотропин даражасининг ўз вақтида мониторинг қилингани туфайли гипоксия ва бошқа асоратларнинг олди олингани исботланди. Ушбу натижалар мунтазам мониторинг, индивидуал терапия режалари ишлаб чиқиш ва беморларнинг клиник ҳолатини доимий равишда баҳолаш аҳамиятини яна бир бор тасдиқлади.

§ 5.2. Антифосфолипид синдроми бўлган аёлларда ҳомиладорлик олди

даврида ва гестациянинг эрта муддатларида комплекс даволашнинг иктисодий самарадорлиги ва ижтимоий аҳамияти.

АФС бўлган аёлларда ҳомиладорликнинг эрта босқичларида текширув ва олиб бориш алгоритмининг иктисодий самарадорлиги унинг профилактик ва даволовчи чораларининг харажат-натижа самарадорлиги асосида баҳоланади. Алгоритм, биринчи навбатда, ҳомиладорлик асоратларининг олдини олишга, оналик ва болалик саломатлигини яхшилашга, шунингдек, соғлиқни сақлаш тизими ресурсларидан оқилона фойдаланишга йўналтирилган. Европа Соғлиқни сақлаш ташкилоти томонидан ўтказилган тадқиқотларга кўра [157], антикоагулянт терапия (эноксапарин ёки гепарин) ва антиагрегантлар (аспирин) қўлланган ҳолларда ҳомиладорлик асоратларининг камайиши 70% ҳолатларда қайд этилган, бу стационарда даволаниш харажатларини ўртача 30% га қисқартиришга имкон берган.

Ҳомиладорликдан олдинги тайёргарлик ва антифосфолипид синдроми (АФС) диагностикаси бўйича тавсия этилган усул самарадорлиги ҳар томонлама таҳлил қилинган. Ушбу услуб ҳомиладорлик асоратларининг частотасини камайтириш, стационар даволанишга кетадиган харажатларни қисқартириш, оналик саломатлигини яхшилаш ва соғлом бола туғилишини таъминлаш имконини яратади.

Қиймат/самарадорлик (С/Э) таҳлили

Таҳлилда «қиймат/самарадорлик» нисбати 1999 йилда Fillips S., Thompson G. томонидан таклиф қилинган формула асосида ҳисобланди:

$$C/\mathcal{E} = \frac{(C_2 - C_1)}{(\mathcal{E}_2 - \mathcal{E}_1)} \times 100$$
$$C/\mathcal{E} = \frac{(\mathcal{E}_2 - \mathcal{E}_1)}{(C_2 - C_1)} \times 100$$

Бу ерда:

- $C/\mathcal{E}$ – «қиймат/самарадорлик» нисбати.
- C_1 ва C_2 – биринчи ва иккинчи аралашувларнинг умумий қиймати.
- $\mathcal{E}_1$ ва $\mathcal{E}_2$ – биринчи ва иккинчи аралашувнинг самарадорлиги, исталган натижаларнинг эҳтимоллари нисбатида.

Ҳисоб-китоб:

1. **Амалга оширилаётган жараёнлар қиймати:** Биринчи ҳолатда (C1C1C1): 1 560 000 сўм. Иккинчи ҳолатда (C2C2C2): 2 810 000 сўм.
2. **Самарадорлик кўрсаткичлари:** Биринчи ҳолатда (Э1Э1Э1): 65% асоратлар камайиши. Иккинчи ҳолатда (Э2Э2Э2): 85% асоратлар камайиши.

$$\begin{aligned} C/\text{Э} &= (2810000 - 1560000)(85 - 65) \times 100 / \{(2810000 - 1560000)\} \{(85 - 65)\} \\ C/\text{Э} &= (85 - 65)(2810000 - 1560000) \times 100 \\ C/\text{Э} &= 1250000 \times 100 / 20 = \{1250000\} \{20\} \quad \backslash 100 C/\text{Э} = 201250000 \times 100 \\ C/\text{Э} &= 6250000 \text{ сўм. } C/\text{Э} = 6\,250\,000 \text{ сўм. } C/\text{Э} = 6250000 \text{ сўм.} \end{aligned}$$

Бу натижа тавсия этилган усулни жорий этиш орқали ҳар бир қўшимча 1% самарадорликка эришиш учун 6 250 000 сўм сарфланиши мумкинлигини кўрсатади.

Ушбу усулнинг самарадорлиги

1. Тиббий самарадорлик:

Ушбу услуб ривожланмаган ҳомиладорлик ҳолатларини 50% гача камайтириши мумкин.

Гипертоник синдром ва плацентар етишмовчиликларнинг частотаси 40% га камаяди.

Муддатидан олдин туғруқ хавфи 30% га камаяди.

2. Иқтисодий самарадорлик:

Асоратлар пайдо бўлишининг олдини олиш орқали стационар даволаниш харажатлари сезиларли даражада қисқаради.

Ҳомиладорлик давомийлиги узайтирилган ҳолатларда неонатал реанимация эҳтиёжи 60% ҳолатда камайган.

3. Ижтимоий аҳамият:

Ҳомиладорлик натижасида соғлом бола туғилиши оналик саломатлигига ижобий таъсир кўрсатади.

Психоэмоционал барқарорлик яратиш орқали аёлларнинг ҳаёт сифати яхшиланади.

Тавсия этилган усул ҳомиладорликнинг муваффақиятли кечишига ёрдам берадиган самарали усул бўлиб, оналик асоратларининг олдини олиш ва саломатликни яхшилашда қўлланилиши мумкин. Ҳисоб-китоб натижалари алгоритмнинг иқтисодий жиҳатдан самарадор эканлигини кўрсатади, бу соғлиқни сақлаш тизимида бюджет тежамкорлигига ва умумий ижтимоий аҳамиятга олиб келади.

Хулоса қилиб айтганда, АФС бўлган аёлларда ҳомиладорликнинг эрта босқичларида текширув ва олиб бориш алгоритми иқтисодий самарадор ва ижтимоий аҳамиятли ёндашув ҳисобланади. Тадқиқотлар натижалари ($p < 0,01$) алгоритмнинг самарали эканлигини статистик жиҳатдан ҳам тасдиқлайди. Ушбу ёндашув нафақат оналик ва болалик саломатлигини яхшилайти, балки жамиятнинг умумий фаровонлигига ҳисса қўшади.

ХОТИМА

Антифосфолипид синдроми (АФС) билан боғлиқ ҳолатларда ҳомиладорлик жараёнида юзага келадиган асоратларнинг ўзига хослиги ҳамда уларнинг камайишига йўналтирилган диагностика, профилактика ва даволаш чора-тадбирлари бўйича амалий тавсиялар ишлаб чиқиш бугунги куннинг долзарб масалаларидан бири бўлиб қолмоқда.

Антифосфолипид синдроми (АФС) ҳақидаги адабиётлар таҳлили ушбу касалликнинг ҳомиладорлик жараёнида юзага келтирувчи асоратларидаги аҳамиятини тасдиқлайди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, АФС ҳомиладорликнинг 15-25% асоратлари, жумладан, тромбоз, ривожланмаган ҳомиладорлик ва плацентар етишмовчилик билан боғлиқ ҳолларда аниқланади. АФС билан боғлиқ иммунопатологик жараёнлар, айниқса, антифосфолипид антитаначаларнинг қон тизимига таъсири ва плацента тўқималаридаги ўзгаришлар, ҳомиладорлик муваффақиятига салбий таъсир кўрсатади. Илмий адабиётларда антифосфолипид антитаначаларнинг D-димер даражаси, фибриноген, лупус антикоагулянти ва кардиолипинга қарши антитаначалар билан боғлиқлиги қайд этилган. Бу кўрсаткичларнинг ошиши тромбоз хавфини сезиларли даражада кучайтиради ва плацентар қон айланишига салбий таъсир кўрсатади.

Гемостаз тизимидаги ўзгаришлар ҳақидаги маълумотлар АФС ташхиси қўйиш ва уни даволашда асосий аҳамият касб этади. Ҳозирги замонавий тадқиқотларда антикоагулянт терапиянинг самарадорлиги, айниқса, гепарин ва аспирин қўллаш орқали асоратларнинг олдини олиш имконияти тасдиқланган. Айрим адабиётларда гормонал қўллаб-қувватлаш билан бирга иммуномодулятор терапиянинг қўлланиши ҳомиладорликнинг муваффақиятли якунланишига ижобий таъсир кўрсатиши қайд этилган.

Шунингдек, клиник тадқиқотларда индивидуал даво тактикалари ва мониторинг режаларини ишлаб чиқиш, ҳомиладорликка тайёргарлик босқичида плацентар вазиятни баҳолаш учун замонавий диагностика усуллари

қўлланиши тавсия этилмоқда. Бу усуллар орқали АФСга чалинган аёлларда ҳомиладорлик жараёнида соғлом бола туғилиш кўрсаткичлари сезиларли даражада оширилиши мумкин.

Қўйилган вазифаларни амалга ошириш мақсадида биз 2018–2020 йиллар давомида ҳомиладорлик кечишининг асоратлари туфайли мурожаат қилган аёлларнинг 230 та амбулатор анкетаси ва касаллик тарихи бўйича ретроспектив тадқиқот ўтказдик. Проспектив тадқиқотлар 115 нафар аёлда ўтказилди. Барча беморлар 2 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳ – антифосфолипид синдроми аниқланган 74 нафар аёл; 2-гуруҳ – амалий соғлом 41 нафар ҳомиладор аёл ташкил этди. Ретроспектив тадқиқотда аёллар ёш тоифаларига ажратилди. Мурожаат қилган аёлларнинг ёши 18 дан 44 ёшгача бўлиб, ўртача $27,4 \pm 0,45$ ёшни ташкил қилди. Турли ёш гуруҳларининг салмоғи қуйидаги тақсимланди: 20 ёшдан кичик – 2,17%, 20-30 ёш – 73,5%, ўрта ёш – $25,8 \pm 0,40$; 31-40 ёш – 23%, ўрта ёш $34,4 \pm 0,16$; 41 ва ундан катта – 1,3% беморлар ташкил қилди.

Биз репродуктив йўқотишлар ва ҳомиладорлик асоратлари юзасидан мурожаатлар частотасини ўргандик, мурожаатларнинг йиллар кесимидаги частотаси 53,6 фоиздан 66,4 фоизгача диапазонда бўлган.

Репродуктив йўқотишларнинг турларини таҳлили шуни кўрсатдики, улар ичида энг кўп ҳомилани ўз ўзидан тушиши 36,8% аёлларда кузатилган ва йиллар кесимида кўпайиб бормоқда. Репродуктив йўқотишлар сони кўпроқ 20-30 ёшдаги бўлган аёлларда учради (73,5%). Бироқ, кечки репродуктив ёш – 31-40 ёшдаги аёллар (23%) ўзига эътиборни тортади. Ушбу аёллар орасида антифосфолипид синдроми маркерлари аниқланган, жумладан АФС маркерлари ҳисобланган бури антикоагулянтлари 20% аёлларда, $\beta 2$ гликопротеин антитаначалари 10%, кардиолипинга антитаначалар 70% аёлларда аниқланган ва бу аёллар касаллик тарихлари батафсил ўрганилди.

Анамнез маълумотларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, соматик касалликлар орасида биринчи ўринда 80% аёлларда камқонликни темир танқислик тури, турли оғирлик даражалада, кейинги ўринда сийдик йўллари инфекциялари 26% аёлларда (асоратланган ва асоратланмаган турлари), 16%

аёлларда сурункали яллиғланиш ўчоқлари ва 11% аёлларда эндокрин касалликлар аниқланди. Аутоиммун касалликлар орасида бириктирувчи тўқима касалликлари – барча текширилган аёллар орасида 11 нафар беморда (4,8%) аниқланди, шулардан: 2 ҳолатда тизимли қизил волчанка, яна икки ҳолатда тизимли склеродермия, 3 ҳолатда Рейно синдроми ва 4 ҳолатда ревматоид артрит учради. Гинекологик касалликлардан кўпроқ колпит 26,3 ҳолларда аниқланди. Частотаси бўйича кейинги нозология – 15,2 фоиз ҳолларда бачадон бўйни эрозияси, сальпингофарит 14,2 фоиз ҳолларда ва 13% да цервицит ташхисланди. Репродуктив анамнезни таҳлил қилиш натижаларининг кўрсатишича, 33,9 фоиз аёлларнинг анамнезида туғруқлар бўлган, тиббий абортлар 9,8 фоиз аёлларда қайд этилган. Репродуктив йўқотишлар умумий 61,3% ташкил этди, муддатидан олдин туғруқлар 12,4%. Бепуштлиқ 19,1% аёлларда учраган.

Ҳомиладорлик кечишини тахлили шуни кўрсатдики 43% аёлларда бачадон-ҳомила-йўлдош комплексида қон айланиши бузилиши аниқланган, 25 фоиз ҳолларда ҳомила ривожланиши орқада қолиши 20% аёлларда презклампсия ва 25% аёлларда камқонликнинг II оғирлик даражаси аниқланган.

Ҳомиладорлик кечиши ва яқунлари қуйидагича асоратланди, кечки ҳомила тушишлари 18,5 фоиз ҳолларда, муддатидан олдин туғруқлар 14,3% аёлларда, ҳомила ўлими 2 фоиз ҳолларда ва ҳомила гемолитик касаллиги 4,5 фоиз ҳолларда учраган.

Шундай қилиб, олинган ретроспектив таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, текширилган ҳомиладор аёллар орасида антифосфолипид синдроми 13,4 фоиз ҳолларда учради. Репродуктив йўқотишлар частотаси йиллар кесимида 1,8 баравар ошган бўлиб, стационарда даволаниш учун мурожаат қилган барча ҳомиладорлар орасида 56,8%ни ташкил қилди. Антифосфолипид синдроми ривожланишининг энг аҳамиятли хавф омилларига: 1. Асоратланган акушерлик ва гинекологик анамнез: 38,7%; 2. Ёндош соматик касалликлардан: темир танқислик камқонлигининг турли

оғирлик даражалари – 80% аёлларда; сурункали инфекция ўчоқлари мавжудлиги 37%; ва эндокрин бузилишлар 26%.

Биз ўтказган ретроспектив тадқиқот натижалари асосида анамнестик маълумотлари ва клиник-лаборатор кўрсаткичлари ўрганилган 74 нафар аёл танлаб олдик. Ушбу аёлларда ҳомиладорлик олди текширув ва даволаш усуллари ўтказилди.

Оғирлашган акушерлик-гинекологик анамнезни ҳисобга олган ҳолда – эрта ва кеч такрорий репродуктив йўқотишлар, 34 ҳафталик муддатга етмасдан туғруқ, ҳомиланинг ўсиши сусайиш синдроми, бачадон-йўлдош-йўлдош уруғ йўллари қон айланиши бузилишлари, ҳомиладорлик даврида гипертензив бузилишлар мавжудлиги – ушбу контингент аёлларда ҳомиладорлик кечишини ва унинг натижаларини яхшилаш мақсадида предгравидар текширув ўтказилди.

Текширилган аёлларнинг ёши 18 дан 42 гача бўлиб, ўртача $27,6 \pm 0,63$ ёшни, ташкил қилди. Текширилган аёллар ёшини ўрганиш шуни кўрсатдики, асосий қисми эрта репродуктив ёшдаги аёллар ташкил қилади. Бунда, 20 ёшдан кичик бўлган аёллар 10% ташкил этган бўлса, 21-30 ёшдаги аёллар кўпчиликти ташкил қилди (60 фоиз).

Антифосфолипид синдроми генезида соматик анамнезнинг аҳамиятини аниқлаш мақсадида, беморларнинг болаликда ва катта ёш даврида ўтказган касалликлари тўғрисидаги маълумотлар таҳлил қилинди. Анамнезда ўтказилган касалликлар репродуктив йўқотишлар ривожланиши хавфи учун замин бўлиши мумкин. Ўтказилган касалликлар таҳлили шуни кўрсатдики энг кўп учраган касалликлар бу юқори нафас йўлларининг ўткир респиратор касалликлари, ангина ва сурункали тонзиллит эди. Камқонликнинг темир танқислиги тури турли оғирлик даражалари ва юрак-қон томир тизими касалликлари тенг миқдорда бўлиб 67% ташкил этди, сийдик йўллари инфекциялари 47,3%ни ва эндокринопатиялар частотаси 35,1% ташкил этди. Оғирлашган соматик анамнез ва юқори касалланиш индекси иммунитет бузилиши, сурункали инфекция ўчоқларининг шаклланиши учун замин

яратади, ҳамда акушерлик патологияси ривожланишига шарт-шароит ҳосил қиладиган преморбид фон ҳисобланади.

АФС (антифосфолипид синдроми) экстрагенитал тромбозлар ва акушерлик патологияси кўринишида намоён бўлиб, даволаш ўтказилмаган ҳолларда ҳомила йўқотиш синдроми частотаси 50–75% гача ортади. Текширилганлар орасида энг кўп учрайдиган акушерлик патологияси репродуктив йўқотишлар (ривожланмаган ҳомиладорлик, эрта ва кечки ўз-ўзидан ҳомила тушиши) бўлди. Шу тариқа, беморларда одатий ҳомила тута олмаслик частотаси 42,0 % ни ташкил қилди. Бир беморда йўқотишлар сони 2 тадан 12 тагача ўзгариб турди.

Шу билан бирга, клиник мезонларга кўра аниқ АФС деб белгиланадиган, 10 ҳафталиккача кетма-кет уч марта ҳомила йўқотган беморлар сони жами 13 нафар аёл (17,6 %) ни ташкил қилди. 10 ҳафта ва ундан ортиқ муддатдаги кечки репродуктив йўқотишлар, муайян АФСнинг клиник мезони сифатида, текширилганларнинг 31,1 % ида аниқланди. Бошқа тромбоген хавф омиллари ва соматик касалликлар тоифалари бўйича беморлар ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланмади. Аёлларнинг деярли ярмида оёқларнинг варикоз касаллиги ва бешдан бир қисмида артериал гипертензия учраши қайд этилди.

Юқорида айтилганларни, яъни бемор аёлларда тромбозлар ва акушерлик асоратларининг қўшимча хавф омиллари мавжудлигини ҳисобга олган ҳолда, аёлларда антифосфолипид антитаначаларини (АФА) аниқлаш бўйича тест ўтказилди. АФА бўйича скрининг қуйидагиларни ўз ичига олди: кардиолипин антитаначаларига (аКЛ) нисбатан IgG ва IgM изотипларини ҳамда волчанкали антикоагулянтни (ВА) аниқлаш.

Антифосфолипид антитаначалар бўйича скрининг натижалари, АФА спектрида кардиолипинга қарши антитаначалар (АКЛ) устунлик қилди, бунда асосан G синфи иммуноглобулинлари кузатилганини кўрсатди (4.5-жадвал). Волчанкали антикоагулянт аниқланган ҳолатлар муайян АФС ташхиси қўйилган бемор аёлларнинг ярмидан кўпида учради. Юқорида кўрсатилган

антитаначаларнинг бирга учраши бемор аёлларининг 56% да кузатилди.

Антифосфолипид синдроми мултифакториал касаллик эканлигини ва текширилганлар асоратли соматик тарихга эга эканлигини ҳисобга олиб, беморлар тор мутахассисларга маслаҳат учун юборилган. Қўшимча тарзда биз қуйидаги текширувларни ўтказдик: умумий қон таҳлили, қоннинг биокимёвий таҳлили, коагулограмма.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, умумий қон таҳлилида патологик ўзгаришлар аниқланмади, бироқ бемор аёлларда енгил ва ўрта даражадаги камқонлик (темир танқислиги тури) беморларнинг учдан икки қисмида (67,6%) қайд этилди. Беморларнинг 41,5% да эса ЭЧТ кўтарилгани аниқланди.

Шундай қилиб, сурункали инфекция ўчоқлари бўлган беморлар ревматолог, кардиолог ва оториноларингологга маслаҳат учун юборилди.

Қоннинг биокимёвий таҳлилида D-витамин, гомоцистеин даражаси ҳамда ревмосинама (ревматоид омил, C-реактив оқсил - CRP, антистрептолизин-O - ASLO) текширилди.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, бемор аёлларда ревмопроба кўрсаткичлари нормага нисбатан ишончли даражада юқори эди. Шунингдек, D-витаминнинг ўрта даражада танқислиги қайд этилди ва норма кўрсаткичларига нисбатан 4,4 баравар паст бўлди ($p < 0,001$).

Шунингдек, биз қоннинг коагуляцион хусусиятларини ҳам ўргандик. Гемостаз кўрсаткичлари (протромбин вақти индекси - ПВИ, фибриноген, D-димер ва бошқалар) бемор аёлларда ўзгарганлиги қайд этилди. Тромботест кўрсаткичи 10% га юқори бўлиб, V дан VII гача диапазонда бўлди. Гематокрит кўрсаткичлари 29% дан 43% гача ўзгарди (4.7-жадвал). Коагулограммада энг юқори кўрсаткич D-димер бўлиб, унинг ўртача қиймати $255,15 \pm 1,40$ нг/мл ни ташкил қилди. Фибриноген миқдори 2,25 дан 5,85 мг/мл гача ўзгариб, ўртача 4,41 мг/мл ни ташкил қилди.

Антифосфолипид синдроми бўлган аёлларда ҳомиладорлик олди даврида УТ текширувида қайд этилган параметрлар қуйидаги ўзгаришлар билан

характерланди. Базал қатламда предгравидар даврда эхогенлик доимий бўлмай, парчаланган, узлуксиз шаклда кузатилган, бу трофик ўзгаришлар ва қон айланиши сусайганлигини кўрсатади. Функционал қатламда гиперэхоген участкалар, шакли ноаниқ бўлган тузилмалар, тарқоқ гиперэхо участкалар, киста каби шакллар аниқланди, функционал гипоплазия ҳолатлари қайд этилди. Эндометрий қалинлиги ҳомиладорлик олди босқичда АФСли аёлларда нормал кўрсаткичлардан анча паст бўлиб, ўртача 6,8–7,1 мм ни ташкил этди, бу эса ҳомила имплантацияси учун етарли бўлмаган муҳит эканлигини кўрсатади.

Гемостаз тизими ўзгаришларини текшириш мақсадида барча бемор аёллар гематолог кўригига юборилди. Гемостазиограмма кўрсаткичларини баҳолаш натижалари, биринчи навбатда, тромбоцитар бўғинда бир қатор фарқларни кўрсатди. АФСли аёлларда тромбоцитларнинг ўртача микроагрегация қийматлари меъёрнинг қуйи чегарасида бўлди, бироқ 32 нафар (43,2%) беморда тромбоцитлар агрегацияси вақти қисқариб, кўрсаткичлар 14,1 сониядан 14,7 сониягача ўзгарди, бу эса гиперкоагуляция ҳолатининг бошланишидан далолат беради. Таҳлил натижалари тромбопластин ҳосил бўлишининг I фазасида АЧТВ вақтининг бироз қисқариши кўринишидаги бузилишни кўрсатди - ўртача $24,95 \pm 0,18$ бўлиб, бу ҳам тромбозлар, тромбоэмболиялар ва организмда яллиғланиш ўчоқлари мавжуд бўлганда кузатилиши мумкин. Тромбопластин ҳосил бўлишининг II фаза кўрсаткичлари - МНО, ПТИ, ПВ - меъёр доирасида бўлди, бироқ МНО ва протромбин вақти меъёрнинг қуйи чегарасида қайд этилди: МНО - $0,92 \pm 0,01$, ПВ эса ўртача $9,15 \pm 0,10$ сониягача қисқарган бўлиб, бу ҳам ушбу беморларда гиперкоагуляцияга мойилликка ишора қилади.

Фибрин ҳосил бўлишининг III фазаси фибриноген миқдорининг меъёрдан 1,5 баробар ошиши ($P < 0,05$) билан тавсифланди, шу билан бирга, тромбин вақти меъёр доирасида бўлса-да, қуйи чегарада эди, бу ҳам гиперкоагуляция белгиси ҳисобланади. D-димер даражаси меъёр доирасида бўлиб, ўртача $255,15 \pm 1,40$ нг/л ни ташкил қилди.

АЧТВ вақти кўрсаткичлари ва фибриноген даражаси, шунингдек

агрегация вақти ва фибриноген даражаси ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш мақсадида биз корреляцион таҳлилни ўтказдик. Антифосфолипид синдромли аёлларда таққосланаётган кўрсаткичлар ўртасида тескари кучли боғлиқлик аниқланди. Бу эса, фибриноген даражаси қанчалик юқори бўлса, АЧТВ ва тромбоцитлар агрегация вақти шунча қисқаради, ва аксинча, фибриноген даражаси қанча паст бўлса, АЧТВ ва тромбоцитлар агрегация вақти шунчалик узаяди, деган хулосага олиб келади.

Шундай қилиб, гемостаз тизимида аниқланган номутаносиблик қуйидагиларни ўз ичига олади: гиперкоагуляция - тромбоцитлар, эндотелий ҳужайралари ва коагуляция тизимининг фаоллашиши натижасида тромбларнинг кўп ҳосил бўлиши; фибринолизнинг бузилиши - организмнинг тромбларни парчалаш қобилияти пасайиши; иммун ўзгаришлар - антифосфолипид антитаначалари (АФА), масалан, кардиолипинга антитаначалар, $\beta 2$ -гликопротеин-I га қарши антитаначалар ва бўри антикоагулянт ишлаб чиқарилиши ифодаланади.

Бу механизмлар қон томир асоратларига олиб келади, улар, айниқса, ҳомиладорлик даврида хавфли, чунки гемостаз тизимидаги физиологик ўзгаришлар тромбозларга мойилликни оширади. Юқорида баён қилинган барча ҳолатлар анамнезида такрорий репродуктив йўқотишлар бўлган аёлларда ҳомиладорликкача бўлган даврда муносиб терапия ва гемостазиологик мониторинг ўтказиш зарурлигини кўрсатади. Бу муваффақиятли уруғланишга эришиш, акушерлик-гинекологик асоратлар частотасини камайтириш, ҳомиладорлик жараёни ва унинг натижаларини яхшилашга имкон беради.

Антифосфолипид синдроми (АФС) бўлган аёлларда ҳомиладорликдан олдин ва унинг давомидаги гормонал ўзгаришлар ҳомиладорлик жараёни ва унинг натижаларига жиддий таъсир кўрсатади. Тадқиқотимиздаги бемор аёллар орасида 35% ҳолларда турли эндокринопатиялар аниқланганлиги сабабли, улар эндокринолог кўригига юборилди. Бемор аёлларда прогестерон даражасини ва қалқонсимон безнинг айрим гормонлари кўрсаткичларини, тиреоид пероксидазага қарши антитаначаларни ва қонда эркин тестостерон

миқдорини аниқлаш текшируви ўтказилди. Тадқиқот натижаларига кўра, прогестерон даражасида сезиларли ўзгаришлар қайд этилган. Ҳомиладорликдан олдин АФС бўлган аёлларда прогестерон даражаси ўртача 18 ± 4 нг/мл ни ташкил этган, бу эса ҳомиладорликни бошлаш учун паст даража сифатида баҳоланади. Даволашгача беморларда ТТГ ва эркин Т4 кўрсаткичларини аниқлаш қуйидаги натижаларни кўрсатди: ТТГ даражаси АФСли аёлларда мейёр кўрсаткичларига нисбатан 1,2 мартага фарқ қилди. Аммо шунини қайд этиш керакки, 15 нафар (20,3%) беморда ТТГ даражаси 3,5–4 баравар юқори бўлган ($P < 0,001$), эркин Т4 кўрсаткичи мейёрга нисбатан 1,3 марта юқори бўлиб, $18,93 \pm 1,05$ ни ташкил қилди.

Беморларда ТПОга антитаначаларнинг юқори кўрсаткичлари кузатилиб, мейёрдан 4,6 марта юқори бўлди ($P < 0,001$). Эркин тестостерон даражаси мейёр доирасида бўлиб, фақат 9 нафар (12,2%) аёлда биров юқориюқ қийматлар аниқланди. ТПОга антитаначалар даражаси ва ҳомила тушишлари частотаси ўртасида боғлиқликни ўрганиш мақсадида биз корреляцион таҳлилни ўтказдик. АФС билан касалланган аёлларда тўғридан-тўғри ўрта куч муносабатлари аниқланди. Корреляцион таҳлил ТПОга антитаначалар кўрсаткичи ва репродуктив йўқотишлар частотаси ўртасидаги тўғридан-тўғри боғлиқликни тасдиқлади, ва бу ТПОга антитаналар ташувчи аёлларда юқори репродуктив йўқотишлар хавфининг боғлиқлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, АФС бўлган аёлларда прогестерон даражасининг пастлиги ҳомиладорликни қўллаб-қувватловчи функционал механизмларнинг бузилишига олиб келади. Бу ҳолатларда ҳомиладорликнинг барвақт тўхташи ёки йўлдошда функционал бузилишлар юзага келишига олиб келади. Шунингдек, прогестерон даражасининг етишмовчилиги ҳомиладорлик жараёнида гипоксия хавфини ҳам оширади. Қалқонсимон без гормонлари, прогестерон ва андрогенлар концентрацияси ва касалликнинг фаоллик даражасини аниқлаш, такрорий репродуктив йўқотишлар, ҳомиладорлик давридаги асоратларни олдини олиш ва башоратлаш, ва айти пайтда терапияга бўлган заруратни танлаш имконини беради.

Ўз-ўзидан ҳомила тушиши сабаблари орасида кўпчилик олимлар инфекцияни етакчи этиологик омил сифатида эътироф этадилар. Организмда узоқ вақт сақланиб қоладиган вирусли ёки бактериал инфекция ҳомиладорликни тўхтаб қолишини (ушлаб тураолмасликни) асосий сабабларидан бири ҳисобланади. Бироқ сийдик-таносил трактининг нормал ишини сақлаб туришда алоҳида ўринни вагинал микробиота эгаллайди, зеро унда аёл микробиотасининг тахминан 10% бўлиб, қинда патологик ўзгаришлар ривожланишининг олдини олади.

Қин суртмалари таҳлили натижаларига кўра, антифосфолипид синдроми кузатилган аёлларда асосан энтерококклар ва эпидермал стафилококклар (62,5%) аниқланган. 50%дан кам ҳолларда *Klebsiella pneumoniae* (43,75%) ажратиб олинган, *Candida albicans*, *Bacillus subtilis* ва лактобациллалар 37,5% ҳолларда учраган. *Staphylococcus aureus*, стрептококклар ва пептострептококклар – 25% ҳолларда, *E.coli* ва бифидобактериялар – 12,5% ҳолларда, гарднерелла ҳамда бактероидлар эса 6,25% ҳолларда аниқланган. 4 КОЕ/см² дан юқори миқдорда (4,0 дан 5,17 гача) стрептококклар, пептострептококклар, бифидобактериялар, клостридиялар, бактероидлар ва гарднереллалар ажратилган. 4 КОЕ/см² дан паст миқдорда (1,47 дан 3,97 гача) эса энтерококклар, олтин ва эпидермал стафилококклар, лактобациллалар, клебсиеллалар, ичак таёқчаси, *Candida albicans* ва *Bacillus subtilis* униб чиққан.

Соғлом аёлларда кўпроқ ҳолларда қуйидаги микроорганизмлар аниқланади: *Lactobacillus* spp. – 64%, *Enterococcus* spp. – 58%, *Bifidobacterium* spp. – 48%. Камроқ ҳолларда *Staphylococcus epidermidis*, *Peptococcus* spp. (3%), *Peptostreptococcus* spp. (33%), *Bacillus* spp. (27%), *Candida albicans* (21%), *Bacteroides* spp. (18%) учраган. 10%дан кам ҳолларда эса *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Gardnerella* spp. аниқланган. Микроорганизмлар сони *Staphylococcus aureus* учун 2,2 КОЕ/см² дан то *Gardnerella* spp. учун 6,77 КОЕ/см² гача ўзгарган. Лактобациллалар миқдори ўртача 3,8 КОЕ/см² ни ташкил этган, энтерококклар, бифидобактериялар, пептококклар,

пептострептококклар, бактероидлар, микрококклар, вейлонеллалар миқдори эса 4 КОЕ/см² дан юқори бўлган.

Шундай қилиб, АФСли аёлларнинг қин микрофлорасида доминант микроорганизмлар лактобациллалар эмас, балки энтерококклар бўлиб, улар 60% ва ундан кўп ҳолларда учраган. Аёллар организмнинг турли ҳаётий жараёнларини тартибга солувчи функцияни таъминлашда муҳим рол ўйнайдиган лактобациллаларнинг камайиши негизида, шартли патоген бактериялар ўз метаболитлари орқали салбий рол ўйнаши мумкин. Улар нафақат қин ичида яллиғланиш жараёнларини сақлаб туради, балки ҳомиладорликнинг ривожланишига ҳам салбий таъсир кўрсатиши мумкин.

Олинган ретроспектив, проспектив таҳлил натижалари, ва клиник-лаборатор текширувлари маълумотлари асосида биз анамнезида такрорий репродуктив йўқотишлар бўлган аёлларнинг ҳомиладорлик олди даврида текширув ва олиб борилиши алгоритмини ишлаб чиқдик.

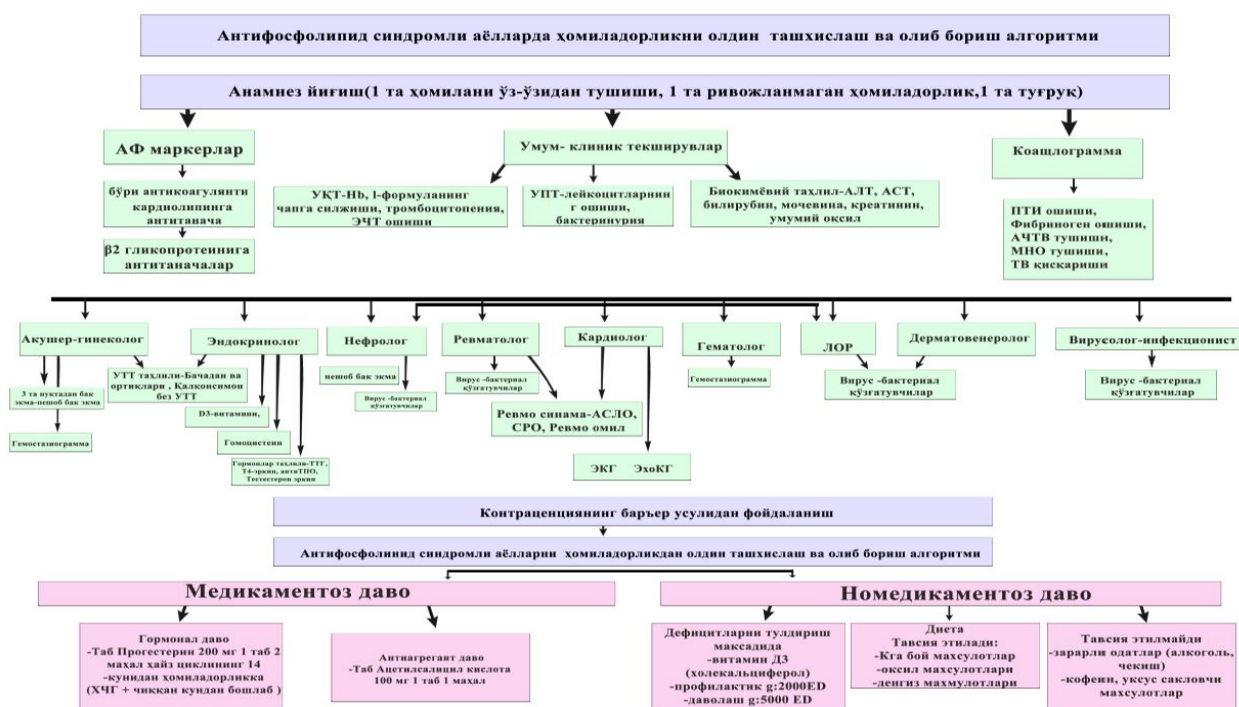
Биз репродуктив йўқотишлари бўлган беморларни олиб бориш усулини танлашда дифференциал ёндашувни қўлладик. У кўплаб омиллар билан белгиланади: беморларнинг ёши, касалликнинг клиник ифодалари, репродуктив функция ҳолати ҳамда ультратовуш, гемостазиологик ва гормонал текширувлар натижалари (расм 1.).

Текширув алгоритми натижалари асосида антифосфолипид синдромига хос махсус мезонлар белгиланди, жумладан:

Клиник мезонларга қуйидагилар киради: анамнезда 1 ва ундан ортиқ ҳомиланинг ўз-ўзидан тушиши, 1 ва ундан ортиқ ривожланмай қолган ҳомиладорлик, 1 ва ундан ортиқ муддатидан олдинги туғруқ; ирсий анамнезида – яқин қариндошларда тромбоз ҳолатларининг мавжудлиги;

АФСнинг махсус лаборатория мезонларига қуйидагилар киради: аутоиммун касалликлар мавжудлиги – волчанкали антикоагулянт, кардиолипинга антитаначалар (70% ҳолатларда, $p < 0,001$); фибриноген миқдорининг ошиши (2,5 баравар, $p < 0,01$) ва тромбоцитлар агрегацияси вақти ҳамда АЧТВнинг қисқариши ($p < 0,05$), гипергомоцистеинемия (2,5 баравар,

$p < 0,01$), ревмопроба даражасининг ошиши (2,5 баравар, $p < 0,01$) ва ТПОга антитаначаларнинг кўтарилиши (4,5 баравар, $p < 0,001$).



Расм 1. Антифосфолипид синдромли аёлларни текшириш ва даволаш алгоритми.

Текширув алгоритми асосида биз ЭХМ учун дастур ишлаб чиқдик, у АФС аниқланган аёлларда репродуктив йўқотишлар ривожланиши хавфини баҳолаш имконини беради. У балл тизими кўринишида тузилган бўлиб, унга маълум мезонлар киритилган: анамнез маълумотлари, биокимёвий кўрсаткичлар, диагностик антитаначалар миқдори, гемостазиограмма кўрсаткичлари ва бошқалар. Шундай қилиб, жамланган умумий балл миқдори муайян бемор мисолида ушбу аёлда ҳомиладорликнинг тўхтаб қолиши хавфи бор-йўқлигини прогноз қилиш имконини беради.

Текширув алгоритми асосида биз ЭХМ учун дастур ишлаб чиқдик, у АФС тасдиқланган аёлларда репродуктив йўқотишлар ривожланиши хавфини башоратлаш имконини беради. Дастур балл тизими кўринишида бўлиб, унга аниқ мезонлар киритилган: анамнестик маълумотлар, биокимёвий кўрсаткичлар, диагностик антитаначалари титри, гемостазиограмма кўрсаткичлари ва бошқалар. Шундай қилиб, жамғарилган умумий баллар

йиғиндиси аниқ бир бемор мисолида ушбу аёлда ҳомиладорликни сақлаб қололмаслик хавфи бор-йўқлигини башорат қилиш имконини беради.

Текширув алгоритми натижалари асосида бемор аёллар ҳомиладорликка тайёргарликдан ўтказилди.

Асоратланган соматик анамнезига эга аёлларни, тор мутахассислар томонидан даволаниш жараёнида, ҳомиладорликдан сақланиш мақсадида тусиқ усуллардан фойдаланишни тавсия этдик (расм 1.).

Шундай қилиб, қон томир тизимидаги аниқланган бузилишлар ва уларнинг экстрагенитал патология ва анамнезидаги оғир акушерлик асоратлари билан боғлиқлиги, гемостазиограмма кўрсаткичларидаги (плазма ва тромбоцитар бўғинлар гемостази) бузилишлар, фосфолипидлар ва уларнинг кофакторларига, тиреопероксидаза (ТПО), волчанкали антикоагулянт (ВА) ва гомоцистеин антитанача титрларини аниқлаш — буларнинг барчаси такрорий репродуктив йўқотишлар каби оғир акушерлик-гинекологик бузилишларга олиб келади. АФС бўлган аёлларда ҳомиладорликдан олдинги тайёргарлик индивидуал ёндашув асосида амалга оширилиши лозим. Текширувлар, даволаш чоралари ва доимий мониторинг ҳомиладорлик жараёнида асоратларни камайтиришга имкон беради. Ҳар бир ҳолатда замонавий текширув ва терапия усулларини қўллаш ҳомиладорликнинг муваффақиятли кечишига ёрдам беради. Барвақт антикоагулянт, антиагрегант ва гормонал терапияни қўллаш ҳомиладорлик асоратларининг олдини олишда самарали экани клиник тадқиқотларимизда ифодаланган.

Биз ўтказган тадқиқотлар тўғри ташҳис қўйиш, даволаш усулини танлаш, фертилликни тиклаш, АФС асоратларини ривожланишининг олдини олиш имконини берди, бу эса репродуктив ёшдаги аёллар анамнезида гинекологик асоратлар келиб чиқиш сонини камайтириш имконини беради.

Такрорий репродуктив йўқотишлар бўлган аёллар ҳомиладорлик олди даврида тайёргарликдан ўтказилгандан сўнг, ушбу контингент аёлларни олиб боришга дифференциал ёндашув ишлаб чиқилди.

Текширувдан сўнг аёллар 2 гуруҳга бўлинди:

1-гурух (асосий) – тасдиқланган антифосфолипид синдроми бўлган 74 нафар ҳомиладор аёл;

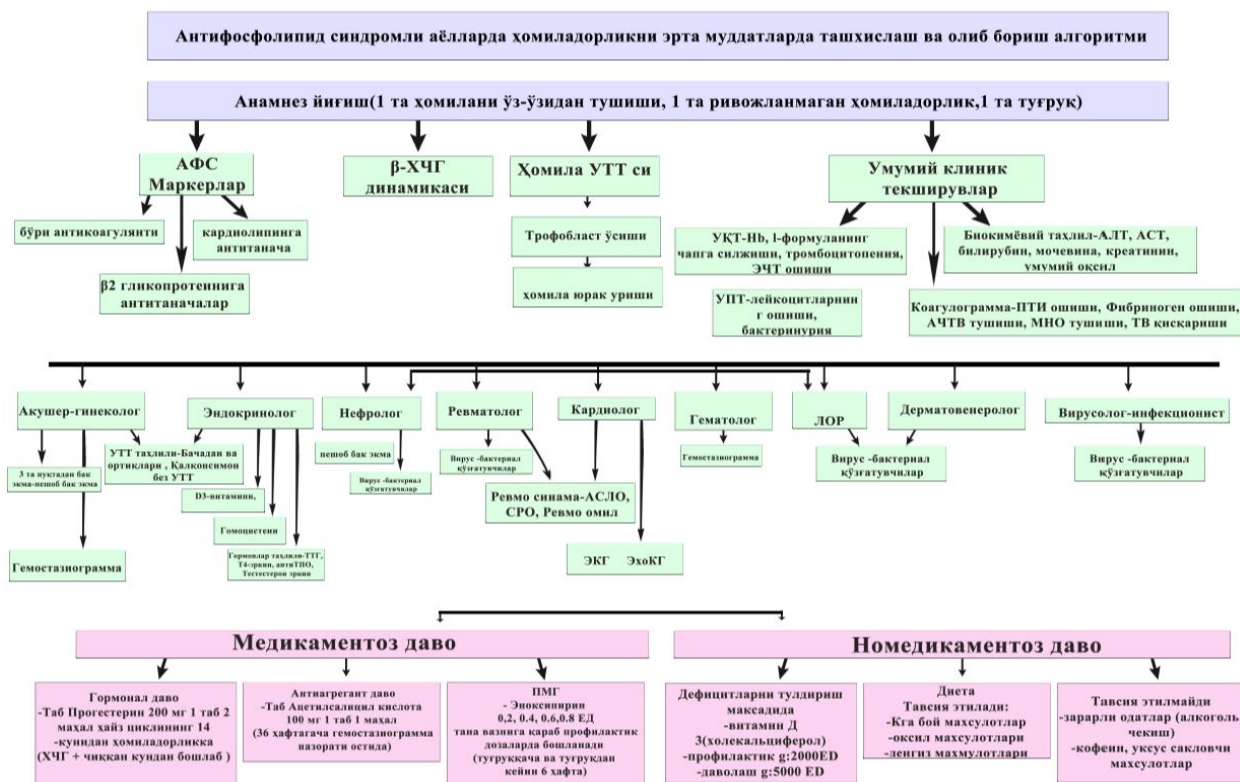
2-гурух (киёслаш) – амалий соғлом 41 нафар ҳомиладор аёл аналогик гестация муддатларида.

Текширилган аёлларнинг ёши 18 дан 42 гача бўлиб, 1-гурухдагиларда ўртача $27,6 \pm 0,63$ ёшни, 2-гурухда $25,3 \pm 0,96$ ёшни ташкил қилди, бу эса, гуруҳлар умуман олганда, бир хил ва ёшга кўра таққосланувчанлигидан далолат беради.

Такрорий репродуктив йўқотишлар бўлган аёлларда предгравидар тайёргарлик ўтказилгандан сўнг, мазкур контингент аёлларини олиб бориш учун дифференциал ёндашув ишлаб чиқдик. Антифосфолипид синдромли аёлларда даволашдан кейин ҳомиладорликка тест мусбат чиққанидан сўнг ва биринчи мурожаат пайтида алгоритмга мувофиқ текширувдан ўтказилди (2-расм).

Ушбу алгоритм ҳомиладорликнинг эрта босқичларида асоратларни камайтириш ва ҳомиланинг муваффақиятли ривожланишини таъминлаш учун ишлаб чиқилган. Барча қадамлар индивидуал ёндашув асосида амалга оширилиши керак. Гемостаз ҳолатини мунтазам назорат қилиш ва терапияни ўз вақтида бошлаш муҳим.

Антифосфолипид синдроми (АФС)даги акушерлик асоратларини даволаш учун комплекс ёндашув талаб этилади, бундай ёндашув антикоагулянт терапия, антиагрегант терапия, шунингдек, аёл ва ҳомила ҳолатини мунтазам назорат қилишни ўз ичига олади. Эрта ташхис қўйиш ва даволаш стратегиясини тўғри танлашнинг аҳамияти шубҳа туғдирмайди, зеро бу ҳомиладорлик натижалари ва она соғлигига таъсир кўрсатади.



Расм 2. Антифосфолипид синдроми кузатилган ҳомиладор аёлларни гестациянинг эрта муддатларида текшириш ва олиб бориш алгоритми.

Ҳомиладорлик олди тайёргарликдан ўтган антифосфолипид синдромли ҳомиладорларда гестациянинг биринчи триместрида прогестерон даражаси 22 ± 5 нг/мл ни, назорат гуруҳида эса прогестерон даражаси ўртача 30 ± 4 нг/мл ташкил этган. Бу фарқ ҳомиладорликни қўллаб-қувватловчи механизмларнинг АФС билан боғлиқ ҳолатларда заиф эканлигини кўрсатади.

Йўлдош функциясининг муҳим маркерларидан бири одам хорион гонадотропин (β -ХГЧ) ҳисобланади, у имплантация, прогестерон синтези, бачадон ўсиши, ангиогенез ва иммун толерантликка таъсир этувчи гормондир. АФС бўлган аёлларда ҳомиладорликнинг биринчи триместрида hCG даражаси ўртача $60,000 \pm 8,000$ мХБ/мл бўлиб, қиёсий гуруҳда бу кўрсаткич ўртача $90,000 \pm 10,000$ мХБ/мл даражасини ташкил этган ($p < 0.001$). Бу фарқ ҳомиланинг барвақт ривожланиши учун керакли гормонал етишмовчилигини кўрсатган. Шу билан бирга, 1-гуруҳдаги АФС билан оғриган бемор аёлларнинг учдан бир қисмидан ортиғида қонда β -ХГЧ даражасининг динамик пасайиши кузатилди, бу эса ҳомиладорликнинг тушиши хавфидан далолат берди.

β -ХГЧ кўрсаткичлари билан ТПОга антитаначалар даражаси ва ўз-ўзидан ҳомила тушиши частотаси ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш мақсадида корреляцион таҳлил ўтказилди.

1-гурухда АФС билан оғриган аёлларда кучли тескари боғлиқлик аниқланди. Корреляцион таҳлил β -ХГЧ ва ТПОга антитаначалар кўрсаткичлари ҳамда ҳомиладорликни сақлаб туролмаслик частотаси ўртасидаги тескари боғлиқликни тасдиқлади, бу эса ТПОга антитаначалар ташувчи аёлларда репродуктив йўқотишлар хавфи борлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, қон зардобида қалқонсимон без гормонлари ва хорион гонадотропини концентрациясини динамикада аниқлаш репродуктив йўқотишлар ривожланишини башоратлаш ва айни пайтда қанчалик терапияга эҳтиёж мавжудлигини белгилаш имконини беради.

АФС бўлган аёлларда hCG даражасининг пастлиги ҳомиладорликни қўллаб-қувватлашдаги функционал механизмларнинг бузилишига олиб келган. Бу ҳолатларда ҳомиланинг ривожланиши орқда қолиши, гипоксия ва йўлдошда қон айланиши бузилишлари кузатилган. Шунингдек, hCG даражасининг пастлиги ҳомиладорликнинг барвақт тўхташ хавфини оширган.

Хорион гонадотропини (hCG) даражасининг динамикаси ҳомиланинг ҳаётийлигини таъминлаш учун муҳим кўрсаткич бўлиб, уни мунтазам назорат қилиш тавсия этилади.

Текширувдан сўнг клиник-лаборатор кўрсаткичларида ўзгаришлар аниқланган барча ҳомиладор аёлларга қуйидагиларни ўз ичига олган комплекс дифференциал даволаш ўтказилди. Антифосфолипид синдроми (АФС)да кузатиладиган акушерлик асоратларини даволаш комплекс ёндашувни талаб этади, у антикоагулянт терапиясини, антиагрегант терапиясини, шунингдек, аёл ва ҳомила ҳолатини мунтазам мониторинг қилишни ўз ичига олади. Антикоагулянт терапия АФСни даволашнинг асосий йўналишидир. Тромб ҳосил бўлишининг олдини олиш мақсадида қон ивиш фаоллигини пасайтиришга қаратилган препаратлар — Гепарин ва паст молекуляр гепаринлар (ПМГ) қўлланилади. Паст молекуляр гепаринлар, масалан,

эноксапарин, ҳомиладорликда танлов препаратари ҳисобланади, чунки улар йўлдош ўсиғидан ўтмайди ва оддий гепаринга нисбатан ножўя таъсирлари камроқ бўлади. Бироқ ПМГни узлуксиз ва такрорий юбориш гипокоагуляция ҳолатига ва, охир-оқибат, қон кетишга олиб келиши мумкин. Шуни инобатга олган ҳолда, биз гипокоагуляция ва қон кетишнинг олдини олиш ҳамда зарурат туғилганда препаратни бекор қилиш мақсадида ПМГ дозасини коррекция қилиш учун анти-Ха фаоллиги даражасини аниқлашни таклиф этдик. Антикоагулянтлар қўлланилганда анти-Ха фаоллиги даражасини назорат қилиш ортикча доза бериш хавфини олдини олишга ёрдам беради.

Тадқиқот натижаларига кўра, пасайган кўрсаткич – 0,5 МЕ/мл дан паст бўлиши препарат дозасининг етарли эмаслигини ва тромбоз хавфини кўрсатади. Ошган кўрсаткич – 1,2 МЕ/мл дан юқори бўлиши эса ПМГ дозасининг ортикча эканлигидан ва қон кетиш хавфининг мавжудлигидан далолат беради.

Олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, 1-гуруҳдаги антифосфолипид синдромли ҳомиладорларда анти-Ха фаоллиги даражаси 0,5 дан 1,11 ХБ/мл гача бўлган. Уларнинг 33,8%ида анти-Ха фаоллиги 1,1 МЕ/мл дан юқори, лекин критик қийматга (1,2 МЕ/мл) етмаган ҳолларда доза коррекцияси ўтказилган ва ҳомиладорларнинг бир қисми ПМГнинг перорал шаклига ўтказилган. 4 нафар (5,3%) ҳомиладорда анти-Ха фаоллиги даражаси 1,2 МЕ/мл дан юқори бўлган, яъни қон кетиш хавфи мавжуд бўлган. Уларда препарат бекор қилинган ва ҳомиладорликни олиб бориш гематолог назорати остида амалга оширилган.

1-гуруҳдаги ҳомиладор аёллар мавжуд асоратлар турига қараб юқорида кўрсатилган комплекс даволашни қабул қилдилар.

Ҳомиладорлик кечишини ва шикоятларни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, 1-гуруҳдаги аёллар 33,8% ҳолатда қорин пастида ва белда оғриқлар ҳамда кўнгил айланиши ва қусиш, 31,1% да қонли ажралмалар ва бошқа шикоятлар (бош оғриғи, артериал босим ошиши, шишлар ва тошмалар) 2-гуруҳ соғлом ҳомиладорларга нисбатан 3 - 4,5 баробар ишончли кўпроқ кузатилганлиги аниқланди ($P < 0,001$).

Ҳомиладорлик кечиши ва асоратлари тахлили шуни кўрсатдики 1-гуруҳдаги 4 нафар (5,4%, $p<0.05$) беморда ўз-ўзидан ҳомила тушиши ҳолати рўй берган, 2 нафар (2,7%, $p<0.01$) беморда ривожланмай қолган ҳомиладорлик аниқланган, 24,3% ($p<0.05$) аёлларда ҳомиладорликнинг тушиши хавфи билан асоратланган ҳолат кузатилган. Бу кўрсаткичлар 2-гуруҳ соғлом ҳомиладорларга нисбатан ишончли даражада юқорилиги тасдиқланди. Шу билан бирга, таъкидлаш жоизки, ҳомиладорлик давом этиши биринчи гуруҳ аёлларида 91,9% ҳолатда 2-гуруҳ соғлом ҳомиладорларда эса 97,6%да қайд этилди.

Даволаш ўтказилгандан сўнг кузатувдаги гуруҳларда лаборатория текширувларида ижобий динамика қайд этилди. Жумладан, ТПОга антитаначалар даражаси 3 барабар пасайиб, $19,14 \pm 0,81$ га етди ($p<0,01$).

Гемостазиограмма натижалари ҳам ижобий ўзгаришларни кўрсатди. АФСли ҳомиладорларда деярли барча кўрсаткичлар референс қийматларга яқинлашди.

Шу билан бирга, айтиш керакки, 1-гуруҳдаги 11 нафар (14,8%) беморда АФА аниқланиб, гемостазиограмма таҳлилларида кўрсаткичлар доимий равишда юқори бўлиб қолгани сабабли улар плазмаферезга йўналтирилди. Ушбу ҳомиладорларда қайта текширув ўтказилганда ижобий динамика қайд этилди.

Олинган тадқиқот натижалари асосида биз антифосфолипид синдроми фонида гемостазиологик бузилишлари бўлган аёлларни даволаш самарадорлигини баҳолаш дастурини ишлаб чиқдик. Олинган маълумотларга кўра, даволаш самарадорлиги 85% ни ташкил этди.

Шундай қилиб, антикоагулянт терапия қўллаш натижасида беморларда тромбоз ҳолатларининг қайд этилиши 35% дан 15% га камайди ($p<0.01$). Бу гемостаз тизимини мунтазам кузатиш ва антикоагулянт терапиянинг клиник аҳамиятини тасдиқлайди. Шунингдек, гипоксия ҳолатлари 36% дан 18% га камайганлиги қайд этилди ($p<0.05$). Бу кўрсаткичлар беморларнинг нафақат ҳаёт сифати яхшиланганлигини, балки даво чора-тадбирлари натижасида хавф

омилларини самарали бошқариш имконияти яратилганлигини кўрсатади. Гемостаз тизими текширувлари билан бирга гормонал ўзгаришларни мунтазам кузатиш натижасида ҳомиладорлик муваффақияти сезиларли даражада ошгани қайд этилди. Бунда прогестерон даражасининг пасайиши ҳолатлари 42% дан 20% га тушгани ($p < 0.05$) ва хорион гонадотропин даражасининг ўз вақтида мониторинг қилингани туфайли гипоксия ва бошқа асоратларнинг олди олингани исботланди. Ушбу натижалар мунтазам мониторинг, индивидуал терапия режалари ишлаб чиқиш ва беморларнинг клиник ҳолатини доимий равишда баҳолаш аҳамиятини яна бир бор тасдиқлади.

Ҳомиладорликдан олдинги тайёргарлик ва антифосфолипид синдроми (АФС) диагностикаси бўйича тавсия этилган усул самарадорлиги ҳар томонлама таҳлил қилинган. Ушбу услуб ҳомиладорлик асоратларининг частотасини камайтириш, стационар даволанишга кетадиган харажатларни қисқартириш, оналик саломатлигини яхшилаш ва соғлом бола туғилишини таъминлаш имконини яратади.

Тиббий самарадорлик: Ушбу методология ривожланмаган ҳомиладорлик ҳолатларини 50% гача камайтириши мумкин.

Гипертоник синдром ва плацентар етишмовчиликларнинг частотаси 40% га пасаяди. Муддатидан олдин туғруқ хавфи 30% га камаяди.

Иқтисодий самарадорлик: Асоратлар пайдо бўлишининг олдини олиш орқали стационар даволаниш харажатлари сезиларли даражада қисқаради. Ҳомиладорлик давомийлиги узайтирилган ҳолатларда неонатал реанимация эҳтиёжи 60% ҳолатда камайган.

Ижтимоий аҳамият: Ҳомиладорлик натижасида соғлом бола туғилиши оналик саломатлигига ижобий таъсир кўрсатади. Психоэмоционал барқарорлик яратиш орқали аёлларнинг ҳаёт сифати яхшиланади.

Тавсия этилган усул ҳомиладорликнинг муваффақиятли кечишига ёрдам берадиган самарали усул бўлиб, оналик асоратларининг олдини олиш ва саломатлиқни яхшилашда қўлланилиши мумкин. Ҳисоб-китоб натижалари алгоритмнинг иқтисодий жиҳатдан самарадор эканлигини кўрсатади, бу

соғлиқни сақлаш тизимида бюджет тежамкорлигига ва умумий ижтимоий аҳамиятга олиб келади.

Хулоса қилиб айтганда, АФС бўлган аёлларда ҳомиладорликнинг эрта босқичларида текширув ва олиб бориш алгоритми иқтисодий самарадор ва ижтимоий аҳамиятли ёндашув ҳисобланади. Тадқиқотлар натижалари ($p < 0,01$) алгоритмнинг самарали эканлигини статистик жиҳатдан ҳам тасдиқлайди. Ушбу ёндашув нафақат оналик ва болалик саломатлигини яхшилайти, балки жамиятнинг умумий фаровонлигига ҳисса қўшади.

ХУЛОСАЛАР

1. Асоратланган акушерлик анамнезли ҳомиладор аёлларда антифосфолипид синдром 13,4% фоиз ҳолларда учради. АФС

ривожланишининг энг аҳамиятли хавф омилларига асоратланган акушерлик анамнез (39%), ёндош соматик касалликлар: темир танқислик камқонлиги (80%), сурункали инфекция ўчоқлари мавжудлиги (37%), қин дисбиотик ҳолатлари (60%) ва эндокрин бузилишлар (26%) киради.

2. Антифосфолипидли ҳомиладорларда гемостазиологик бузилишлар 56% ҳолларда бури антитаначалари ва 70% ҳолларда кардиолипинга антитаначалар аниқланиши намоён бўлди ($P<0,001$). Тромбоцитлар агрегацияси ва АЧТВ вақти 1,5 баробар қисқариши ($p<0,05$), фибриноген миқдори 2,5 баробар ошиши ($p<0,05$), ва гормонал бузилишлар ТПОга антитаначалар 4,5 баробар ошиши ($p<0,001$) аниқланди. Клиник-лаборатор кўрсаткичлар ўртасида: фибриноген ва АЧТВ ўртасида ($r = -0,54$; $p<0,001$), фибриноген ва тромбоцитлар агрегацияси ўртасида ($r=-0,58$; $p<0,001$), анти-ТПО ва β -ХГЧ кўрсаткичлари ўртасида тесқари кучли корреляцион боғлиқлик борлиги аниқланди ($r=-0,57$; $p<0,001$); антифосфолипид антитаначалари ва ТПОга антитаначалар ўртасида эса тўғри ўртақучли алоқа ($r=0,44$; $p<0,001$) борлиги аниқланди

3. Антифосфолипид синдроми кузатилган аёлларда паст молекуляр гепаринларни узоқ вақт ва қайта қўллаш гипокоагуляцияга олиб келиши мумкин, анти-Ха фаолликни динамикада аниқлаш ПМГ дозасини коррекция қилиш учун маркер бўлиб, унинг даражаси 1,0 дан 1,2 ХБ/мл гача бўлса препарат дозасининг коррекцияси талаб этилади ёки бемор перорал шаклдаги препаратга ўтказилади, анти-Ха фаолликни миқдори 1,2 ХБ/мл дан ошса ПМГ тўхтатилади, бу эса қон кетишини олдини олишга хизмат қилади.

4. Ишлаб чиқилган ҳомиладорлик олди тайёрлаш алгоритмини қўллаш антифосфолипид синдромли аёлларда перинатал ва акушерлик асоратларининг ривожланиши частотасини 32%га қисқаришига ($ОШ=2,6$, $p<0,05$) ва 85% ҳолларда муддатидаги туғруқ ва соғлом бола туғилиши имконини берди ($ОШ=6,1$, $p<0,001$).

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

Такрорий репродуктив йўқотишлари бўлган аёлларни ҳомиладорликка тайёрлашда гемостаз тизими кўрсаткичлари (гемостазиограмма) ва гормонал ўзгаришларни (ТПОга антитанчалар) мунтазам назорат қилиш тавсия этилади. Шунингдек, антикоагулянт терапияни (гепарин ва аспирин) қўллаш орқали ҳомиладорлик асоратларини камайтириш мумкин.

Ҳомиладорликнинг илк ойларида мунтазам текширувлар ўтказиш (УТТ, клиник-лаборатор таҳлиллари) орқали асоратларни эрта аниқлаш ва уларни олдини олиш мумкин.

Ҳомиладорларни эрта муддатларида олиб бориш алгоритмида таклиф этилган Анти Ха фаолликни аниқлаш асосида ҳомиладорларда антикоагулянтларни қўлланилиши заруриятини ва дозасини коррекция қилиш ва шу билан бирга гипокоагуляция ва қон кетишининг олдини олиш имконини беради

АФС бўлган аёлларда ҳомиладорликнинг барқарор якунланиши учун ишлаб чиқилган алгоритмни миллий амалиётга жорий қилиш тавсия этилади. Бу алгоритм стационардаги харажатларни камайтириш, ҳомиладорликнинг муваффақиятли якунланишини таъминлаш ва аёлларнинг ҳаёт сифатини оширишга хизмат қилади.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Абрамова Н.В., Иванова О.П. Антифосфолипидный синдром у

женщин репродуктивного возраста: современные подходы к диагностике и лечению. *Акушерство и гинекология*. 2020; (5): 25–32.

2. Абросимова Е.А., Кузнецова М.И. Значение антифосфолипидных антител в патогенезе привычного невынашивания беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021; 21(4): 15–21.

3. Агабабова Е. А., Амосова В. С. Антифосфолипидный синдром: современные подходы к диагностике и лечению // *Российский журнал кардиологии*. 2018. №5. С. 84–88.

4. Агапова Е.А., Петрова О.В. Гемостазиограмма в оценке риска тромбозов у беременных с АФС. *Вестник гематологии*. 2023; 29(1): 45–51.

5. Адамян Л.В., Сухих Г.Т. Вопросы организации акушерско-гинекологической помощи при АФС // *Материалы XV Международного конгресса по репродуктивной медицине*. – Москва, 2021. – С. 145-152.

6. Акопян А.В., Гаврилова Н.М. Метаболические маркеры при АФС у женщин. *Медицинская иммунология*. 2021; 23(2): 178–184.

7. Алексеев С.В., Чекалина С.И. Коагулопатии при АФС: диагностика и коррекция // *Медицинская диагностика*. – 2020. – №4. – С. 62–67.

8. Амбарцумян В.Г., Киселева О.С. Маркеры активации свёртывания крови при АФС. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2022; 4: 33–39.

9. Андреева М.С., Лебедева Л.А. Влияние АФС на течение беременности и родов. *Акушерство и гинекология*. 2021; (7): 40–46.

10. Антонова Т.В., Мельникова Н.А. Диагностические критерии АФС в акушерской практике. *Российский медицинский журнал*. 2020; 28(9): 23–28.

11. Арсеньева Н.А., Колесникова Е.В. Применение низкомолекулярных гепаринов при АФС у беременных. *Гематология и трансфузиология*. 2023; 68(2): 135–142.

12. Арсланбекова М.О. Сравнительная оценка эффективности различных режимов терапии у женщин с АФС и отягощённым акушерским анамнезом. Кандидат медицинских наук; 2021; 158 страниц. Сеченовский Университет Кибер Ленинка

13. Астахова И.Р., Лукина С.С. Перспективы терапии АФС при беременности // Женское здоровье. – 2021. – №1. – С. 50–55.
14. Атаманова О.В., Бородина А.Н. Роль антифосфолипидных антител в развитии неразвивающейся беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2022; 22(6): 29–35.
15. Атласова И.И., Чиждова Н.В. Антифосфолипидный синдром и тромбофилии у женщин. Современные проблемы науки и образования. 2020; (3): 145–150.
16. Бабич С.М., Маниезова Г.М., Негматшаева Х.Н. Содержание провоспалительных цитокинов в крови при антитело – опосредованном тромбозе // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2013 № 3. – С. 39-41. (14.00.00 №3)
17. Балабанова А.Н., Киреева Е.А. Гемостазиограмма как инструмент прогнозирования осложнений беременности. Акушерство, гинекология и репродукция. 2024; 18(1): 57–64.
18. Барсукова Н.В., Журавлева Т.С. Лабораторные маркеры АФС у женщин репродуктивного возраста. Клиническая лабораторная диагностика. 2021; 66(5): 311–318.
19. Белова Н.П., Климов А.А. Тромбофилии в акушерстве: диагностика и лечение // Российская медицина. – 2019. – №5. – С. 70–76.
20. Белоусова Л.И., Дмитриева О.Н. Акушерские осложнения при АФС: анализ 120 случаев. Российский вестник акушера-гинеколога. 2022; 22(3): 15–22
21. Бережная Н.А., Хазова Е.А. Современные подходы к лечению АФС в акушерстве. Акушерство и гинекология. 2024; (9): 59–65.
22. Блинова Ю.В., Петрова М.С. Неразвивающаяся беременность при АФС: клинический случай. Врач. 2020; (4): 42–45.
23. Борисова Т. Н., Давыдова О. В. Антифосфолипидный синдром: клинические проявления и лабораторная диагностика // Акушерство и гинекология. 2020. №3. С. 45–50.

24. Брагина И.В., Ефимова А.В. Дифференциальная диагностика АФС и наследственных тромбофилий. Гинекология. 2023; 25(1): 19–24.
25. Бурлакова И.С., Климова Л.А. Значение гемостазиограммы в прогнозировании осложнений беременности при АФС. Медицинский альманах. 2022; (2): 84–89.
26. Вавилова С.В., Сидоренко М.Н. Антифосфолипидный синдром у женщин после ЭКО. Российский журнал акушерства и гинекологии. 2020; 12(4): 17–23.
27. Ваисов А.Ш. и др. Эффективность антикоагулянтной терапии при ведении беременных с АФС // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2020. – № 1-2. – С. 30-36.
28. Ваисов А.Ш., Каримова Д.Ф. Современные методы ведения беременности при антифосфолипидном синдроме // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2023. – № 2. – С. 22-27.
29. Васильев А. А., Смирнов А. В., Михайлов А. В. Роль антифосфолипидных антител в патогенезе осложнений беременности // Клиническая медицина. 2017. №2. С. 35–39.
30. Васильева Л.В., Николаева К.А. Применение низкомолекулярных гепаринов при АФС. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2024; 23(4): 44–51.
31. Власова О.Н., Юдина А.Г. Динамика маркеров АФС на фоне терапии. Лечащий врач. 2022; (7): 18–23.
32. Воробьева Л.А., Дмитриева И.Е. Антифосфолипидный синдром у беременных: современные рекомендации // Репродуктивное здоровье. – 2021. – №2. – С. 55–60.
33. Воронова Н.А., Сидоров А.В. Антифосфолипидный синдром: диагностика и терапевтические стратегии // Медицинские аспекты женского здоровья. – 2019. – №3. – С. 31–36.
34. Гаврилова М.Н., Чернова И.А. Роль анти-Ха мониторинга в акушерской практике. Российский вестник акушера-гинеколога. 2023; 23(5):

29–35.

35. Гаврилюк В. И., Козлова Н. В. Антифосфолипидный синдром в практике врача // Терапевтический архив. 2019. №4. С. 59–63.

36. Галимова Л.С., Исламова А.Ф. Влияние антифосфолипидных антител на исходы беременности. Медицинский вестник Башкортостана. 2020; 15(6): 35–41.

37. Герасимова И.П., Степанова Е.В. Акушерские потери при АФС. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022; 21(5): 42–49.

38. Гинтер Е. К., Лапина Н. Л., Юшкова М. Н. Антифосфолипидный синдром у беременных: особенности ведения и прогнозы // Акушерство, гинекология и репродуктология. 2018. №6. С. 72–78.

39. Глазкова Н.А., Хасанова С.М. Лабораторная диагностика АФС. Лабораторная служба. 2023; 12(3): 13–19.

40. Гончарова Т.И., Зверева Н.В. Проблемы диагностики АФС у женщин репродуктивного возраста. Клиническая медицина. 2024; 102(5): 38–45.

41. Горюнова А.С., Белова И.Г. Дисфункция трофобласта при АФС. Акушерство, гинекология и репродукция. 2025; 19(2): 22–29.

42. Гордеева А. В., Николаева Т. П. Антифосфолипидный синдром и тромбофилия: диагностика и терапия // Российский медицинский журнал. 2021. №7. С. 31–36.

43. Горшкова И.В., Блинова Н.С. АФС и тромбоз: патогенез и лечение // Терапевтические стратегии. – 2021. – №2. – С. 60–65.

44. Данилова Е. А., Фролова Н. В., Коваленко Л. В. Лечение антифосфолипидного синдрома в акушерской практике // Медицинский вестник. 2020. №10. С. 47–52.

45. Дмитриева В.А., Погорелова М.И. АФС и аутоиммунные заболевания: патогенетические аспекты // Аутоиммунитет в клинике. – 2018. – №5. – С. 25–30.

46. Егорова А. И., Смирнова И. А., Брагина О. Н. Антифосфолипидный

синдром: патогенез и современные подходы к лечению // Журнал акушерства и женских болезней. 2019. №5. С. 60–65.

47. Захарова Е. В., Петрова О. А. Диагностические критерии антифосфолипидного синдрома // Вестник российской медицины. 2020. №8. С. 42–46.

48. Зуева Н.А., Кравченко А.С. Комплексная терапия антифосфолипидного синдрома в акушерстве // Современные медицинские технологии. – 2020. – №3. – С. 18–24.

49. Ивлева Л. В., Савельева Г. М., Горбунова Е. П. Современные аспекты диагностики антифосфолипидного синдрома // Российский журнал акушерства и гинекологии. 2018. №3. С. 51–57.

50. Ихтиярова Г.А., Бахранова Ш.У., Аслонова М.Ж. Молекулярно-генетические маркеры риска гипертензии у беременных с антифосфолипидным синдромом // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2021. – № 3-4. – С. 528-533.

51. Карпова Л. А., Семенов А. Б. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике: новые данные // Российская ревматология. 2021. №6. С. 38–43.

52. Карташова Л.А., Ермакова Т.П. Антифосфолипидный синдром у женщин с привычным невынашиванием // Вопросы гинекологии. – 2020. – №6. – С. 40–45.

53. Кодирова Д.А., Убайдуллаева З.И., Хаджиметов А.А. Оценка морфологии тромбоцитов у женщин с привычным невынашиванием беременности при наличии антифосфолипидных антител // World Bulletin of Public Health. – 2023. – Т. 21. – С. 78-84.

54. Королев В. Н., Андреева О. П. Антифосфолипидный синдром: диагностика и лечение в условиях стационара // Клиническая ревматология. 2019. №4. С. 75–80.

55. Кравченко Т. И., Орлова С. А. Антифосфолипидный синдром у беременных: аспекты лечения // Практическая медицина. 2020. №5. С. 30–35.

56. Кузнецова Е.И., Орлов А.Б. Иммунологические аспекты антифосфолипидного синдрома у беременных // Актуальные вопросы иммунологии. – 2020. – №4. – С. 33–38.
57. Кузьмин А.В., Сергеева И.А. Антифосфолипидный синдром: анализ клинических случаев // Медицинский обзор. – 2018. – №6. – С. 37–42.
58. Лазарев А. М., Фомина Н. А., Юрова В. В. Антифосфолипидный синдром: роль в патогенезе осложнений беременности // Российский медицинский журнал. 2021. №10. С. 53–57.
59. Лапина Е.А., Кудрявцева Н.В. Антифосфолипидный синдром у женщин с осложнённой беременностью // Медицинская наука и практика. – 2019. – №2. – С. 47–52.
60. Мельникова А. Н., Белова Е. И., Климова А. М. Антифосфолипидный синдром и беременность: современные подходы // Вестник акушерства и гинекологии. 2019. №7. С. 44–48.
61. Михайлова Л. Ю., Рогова Н. И. Лечение антифосфолипидного синдрома у беременных: перспективы и ограничения // Российская медицинская практика. 2020. №9. С. 29–33.
62. Морозов А. В., Дмитриева И. С. Антифосфолипидный синдром: роль антител и современные методы диагностики // Журнал ревматологии. 2021. №8. С. 63–68.
63. Морозова Л.И., Левина А.С. Иммунопатология при антифосфолипидном синдроме // Фундаментальная медицина. – 2021. – №3. – С. 39–44.
64. Нажмутдинова Д.К. и др. Клинические характеристики женщин с ранней гестационной потерей плода при антифосфолипидном синдроме // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2021. – Т. 11, № 8. – С. 203–209. DOI: 10.5923/j.ajmms.20211108.03.
65. Нажмутдинова Д.К. Особенности гормонального фона у женщин с АФС // Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2022. – № 9. – С. 67–72.
66. Нажмутдинова Д.К., Маниезова Г.М., Тураева Г.Ю., Бабич С.М.

Содержание цитокинов у беременных с антифосфолипидным синдромом // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2015 № 3. – С.85-87. (14.00.00 №3)

67. Никитина Л.В., Петрова В.А. Особенности ведения беременных с антифосфолипидным синдромом // Клиническая практика врача. – 2018. – №6. – С. 29–35.

68. Никулина Н. Г., Тихонова А. В. Антифосфолипидный синдром и беременность: диагностика и лечение // Актуальные вопросы медицины. 2018. №2. С. 49–54.

69. Орлова Е. С. — Клинико-иммунологические аспекты ведения беременных с антифосфолипидным синдромом; автореф. диссертации; 2025; 131 с.

70. Орлова И. Н., Захарова Т. Е. Диагностические и лечебные подходы к антифосфолипидному синдрому // Вестник медицинской науки. 2019. №6. С. 34–39.

71. Осипова О.М., Калинина С.П. Сравнительная эффективность терапии АФС у беременных // Вестник современной медицины. – 2020. – №3. – С. 66–74.

72. Панина Т.М., Корнилова Н.А. Мультидисциплинарный подход к ведению беременных с АФС // Практическая ревматология. – 2018. – №7. – С. 28–34.

73. Петрова Н. С., Карташова О. А. Современные методы диагностики антифосфолипидного синдрома // Журнал клинической медицины. 2020. №3. С. 58–62.

74. Романова Е.А., Лебедева Н.Ю., Смирнов Д.В. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике: новые данные // Вестник акушерства и женских болезней. – 2021. – №5. – С. 42–47.

75. Савченко Т.Е., Минаева А.П. АФС и невынашивание беременности: современные взгляды // Репродуктивная медицина. – 2020. – №1. – С. 53–58.

76. Сборник материалов V Международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва, 2021. – С. 200-210.
77. Сергеев А. Л., Плотникова И. В. Антифосфолипидный синдром и тромбофилия // Клиническая медицина. 2020. №4. С. 50–55.
78. Сидорова Т. В., Иванова Е. А., Федорова А. С. Антифосфолипидный синдром: современные подходы к терапии // Российский ревматологический журнал. 2018. №6. С. 35–41.
79. Соколов И. В., Григорьева Л. С. Антифосфолипидный синдром и беременность: современные рекомендации // Акушерство и гинекология. 2019. №8. С. 63–68.
80. Танышева Г. А., Бериханова К.Е., Кинаятова Ш. К и соавт. Оптимизация лечения антифосфолипидного синдрома у беременных: клиническое исследование; Репродуктивная медицина (Центральная Азия); 2025; №1:108–114.
81. Танышева Г. А., Бериханова К. Е., Саркучикова К. Е. и соавт. — Динамика иммунологических показателей в зависимости от прегравидарной подготовки у женщин фертильного возраста с антифосфолипидным синдромом: обсервационное исследование; Репродуктивная медицина (Центральная Азия); 2025; №2:112–118.
82. Тимофеева А. П., Шестакова Н. И. Лабораторная диагностика антифосфолипидного синдрома // Вестник российской медицины. 2020. №5. С. 39–44.
83. Ткаченко О. Ю. Характеристика иммунологических и иммуногенетических факторов риска клинических проявлений антифосфолипидного синдрома; автореф. диссертации; 2020.
84. Федоров В. П., Сидорова Л. Н. Антифосфолипидный синдром: патогенез и клинические проявления // Клиническая медицина. 2021. №3. С. 28–33.
85. Филиппов С.К., Романов И.П. Антифосфолипидный синдром: новые горизонты в диагностике и лечении // Российский вестник акушерства и

гинекологии. – 2021. – №7. – С. 44–49.

86. Фролова А.П., Денисова Л.М. Ведение пациенток с АФС в амбулаторной практике // Амбулаторная медицина. – 2019. – №5. – С. 53–58.

87. Хасанова Н.Ш. Гестационная гипертензия у женщин с антифосфолипидным синдромом // Молодой учёный. – 2017. – № 24 (158). – С. 45-49.

88. Хохлова Н. В., Пименова А. Ю. Современные подходы к лечению антифосфолипидного синдрома // Российский медицинский журнал. 2020. №2. С. 33–37.

89. Шатилов Р. В., Савельева Г. М. Антифосфолипидный синдром: аспекты диагностики и ведения беременности // Журнал акушерства и гинекологии. 2019. №4. С. 45–51.

90. Щеглова А. И., Трофимова Л. Н. Антифосфолипидный синдром: новые перспективы в лечении // Российский журнал ревматологии. 2020. №7. С. 30–36

91. Юрьева Т. В., Филиппова С. П., Кузьмина Е. И. Антифосфолипидный синдром: особенности течения и подходы к терапии // Акушерство и женские болезни. 2018. №3. С. 49–54.

92. Яковлева Е.А., Громова Н.И. Применение антикоагулянтов у беременных с АФС // Медицинская практика. – 2020. – №4. – С. 45–50.

93. Adams J., Brown L., Smith K. Antiphospholipid syndrome in reproductive-aged women: diagnostic challenges. Journal of Reproductive Immunology. 2022; 149: 103474.

94. Adamson R., Clark H., Wu Y. Anti-Xa monitoring in pregnant women with antiphospholipid syndrome. Thrombosis Research. 2024; 227: 72–79.

95. Adelhelm J. B. H., Christensen R., Balbi G. G. et al. Therapy with direct oral anticoagulants for secondary prevention of thromboembolic events in the antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised trials; Lupus Sci Med; 2023; 10(2):e001018 pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.

96. Akankwasa P., Kakooza J., Katongole J. et al. Antiphospholipid

syndrome in pregnancy: A comprehensive review. *World Journal of Rheumatology*, 2025; 12(2): 103837. [WJGNet](#)

97. Allen C., Patel M. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss: meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2023; 120(5): 812–821.

98. Alekseeva I.V., Makarova S.A. Obstetric outcomes in antiphospholipid syndrome: a retrospective study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2020; 150(3): 395–401.

99. Alessandro Conforti, Luigi Carbone, Raffaella Di Girolamo et al. Therapeutic management in women with a diminished ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and Sterility*, 2025; 123(3): 457–476 (Epub 2024 Sep 26) [PubMed](#).

100. Ambati A., Knight J. S., Zuo Y.; Antiphospholipid syndrome (APS) management: a 2023 update and practical algorithm-based approach; *Curr Opin Rheumatol*; 2023; 35(3):149–160 [pmc.ncbi.nlm.nih.gov](#).

101. Anne Voss, Joséfine B. H., Adelhelm et al. Balbi Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Lupus Science & Medicine*, 2023; 10(2): e001018. DOI: 10.1136/lupus-2023-001018 [PubMed](#)

102. Anonymous (BMC Study Group). Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a comprehensive review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2025 (online early publication). [BioMed Central](#)

103. Anonymous (MDPI IJMS group). Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Pathogenesis and Management. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024; 25(1): 668. [ScienceDirect](#)

104. Andreoli L., Banzato A., Pons-Estel G.J., et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning in SLE and/or APS // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 76, No. 3. – P. 476–485.

105. Anderson D., Choi J., Kumar P. Antiphospholipid syndrome in women's health: 2025 update. *Lupus*. 2025; 34(1): 56–65.

106. Aptekar L., Johnson R. Antiphospholipid antibodies: prevalence in

young women with unexplained infertility. *Human Reproduction*. 2022; 37(11): 2541–2549.

107. Ashraf M., Yilmaz O., Garcia E. Novel biomarkers in antiphospholipid syndrome: systematic review. *Autoimmunity Reviews*. 2024; 23(3): 103015.

108. Baines R., Clark D., Huang T. Antiphospholipid syndrome: pregnancy outcomes in the era of targeted therapy. *Obstetric Medicine*. 2021; 14(2): 75–82.

109. Bala M. M., Celinska-Lowenhoff M., Szot W. et al. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of thrombosis in people with antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020; 10: CD012169.

110. Banerjee P., Li M., Cooper S. Meta-analysis of low-dose aspirin efficacy in APS-related pregnancy complications. *Blood Advances*. 2023; 7(15): 3540–3548.

111. Batista A., Romero C., Singh R. Hemostatic changes in antiphospholipid syndrome: implications for pregnancy management. *Thrombosis Research*. 2020; 196: 92–99.

112. Beća S., Borrell M., Cervera R. et al. Non-Criteria Obstetric Antiphospholipid Syndrome: Myth or Reality? *Journal of Clinical Medicine*; 2025; 14:1299

113. Beća S, Baños N., Borrell M. et al. Pregnancy Outcomes in Non-Criteria Obstetric Antiphospholipid Syndrome: Analysis of a Cohort of 91 Patients; *Journal of Clinical Medicine*; 2024; 13(24):7862.

114. Bennett M., Zhang X., Patel J. Antiphospholipid antibodies and anti-Xa activity in pregnant patients receiving LMWH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2023; 21(4): 765–774.

115. Bernardini S., Costa M., Lopes G. Prognostic significance of lupus anticoagulant in APS-related miscarriage. *Lupus*. 2021; 30(14): 2151–2159.

116. Borisov A.N., Dmitrieva L.I. Clinical outcomes of APS patients undergoing IVF. *Fertility and Sterility*. 2022; 117(2): 315–322.

117. Bruno V. et al. Uterine and placental blood flow indexes and antinuclear autoantibodies in unexplained recurrent pregnancy loss: should they be investigated

in pregnancy as correlated potential factors? A retrospective study //BMC pregnancy and childbirth. – 2020. – T. 20. – №. 1. – C. 44.

118. Brighenti M., Russo L., Zanetti M. APS and recurrent miscarriage: a meta-analysis of clinical trials. *Obstetrics & Gynecology*. 2021; 138(3): 457–466.

119. Butler J., Ahmed Z., Klein R. Direct oral anticoagulants in APS: updated systematic review. *Blood Reviews*. 2023; 58: 100960.

120. Cacciapaglia F, et al. Evaluating the Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants Compared to Vitamin K Antagonists in Patients with Antiphospholipid Syndrome: Updated Systematic Review and Meta-Analysis; *Clin Appl Thromb Hemost*; 2025; 31:10760296251364269

pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.

121. Depietri L. et al. Antiphospholipid syndrome: state of the art of clinical management //Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2025. – T. 39. – №. 2. – C. 385-404.

122. Espinosa G., Bucciarelli S., Asherson R.A. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical guidelines // *Lupus*. – 2015. – Vol. 24, No. 6. – P. 530–534.

123. Exploratory retrospective study: Evgeny L. Nasonov; Tatiana M. Reshetnyak et al. Risk factors and recurrent thrombosis in primary antiphospholipid syndrome. *Exploration Immunology*, 2023; 3: 475–489. DOI: 10.37349/ei.2023.00114 [Exploration Publishing](#)

124. Garcia D., Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 378, No. 21. – P. 2010–2021.

125. Galli M., Barbui T., Rinaldi F. Clinical significance of triple positivity in APS during pregnancy. *Lupus*. 2024; 33(1): 45–53.

126. Georgiou E., Nicolaides K., Papantoniou N. Management of pregnant women with APS: 5-year experience. *Thrombosis Research*. 2021; 198: 144–150.

127. Glasson J., Martin M., Lopez C. Anti-Xa assay utility in APS pregnancy management. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2020; 33(14): 2471–2478.

128. Gordon A., Rhee S., Kim H. Anticoagulant therapy duration in obstetric

APS: randomized trial. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2022; 54(1): 102–110.

129. Granger R., Patel A., Simon K. APS and infertility treatment outcomes: systematic review. *Fertility Research and Practice*. 2021; 7: 15.

130. Guerby P., Fillion A., O'Connor S. et al. Heparin for preventing adverse obstetrical outcomes in pregnant women with antiphospholipid syndrome, a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 2021; 50(2): 101974. [PubMed](#)

131. Haase I.; Fischer-Betz R. Pregnancy planning in lupus and APS patients; *Frontiers in Lupus*; 2024; 2:1479881.

132. Hamulyák E. N., Scheres L. J., Marijnen M. C. et al. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020; 5: CD012852.

133. He L., Sims C. et al. Impact of Antiphospholipid Syndrome on Reproductive Outcomes: Current Insights and Management Approaches. *Seminars in Reproductive Medicine*; 2024; 42(3):197–208 pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.

134. Hemmati N, Sahebari M, Larki M. et al. Investigating the association between antiphospholipid syndrome and ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis of the literature; *Lupus*; 2025; 34(6):588–596

135. Hoxha A.; Tormene D.; Campello E.; Simioni P. et al. Treatment of refractory/high-risk pregnancies with antiphospholipid syndrome: A systematic review of the literature. *Frontiers in Pharmacology*, 2022; 13: 849692. [PubMed](#)

136. International Journal of Molecular Sciences (Authors unspecified) Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: Pathogenesis and Management. *IJMS*, 2024; 25(1): 668. DOI: 10.3390/ijms25010668 [MDPI](#)

137. Jarne-Borràs M., Miró-Mur F., Anunciación-Llunell A. et al. Antiphospholipid antibodies in women with recurrent embryo implantation failure: A systematic review and meta-analysis; *Autoimmun Rev*; 2022; 21(6):103101 pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.

138. Jacobs L., Wauters N., Lablad Y. et al. Diagnosis and Management of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome and the Potential Impact of the 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Antibodies*, 2024; 13(1): 21. [MDPI](#)
139. Kimberly A. Moyle, D. Ware Branch, Lisa K. et al. Novel Antiphospholipid Antibodies and Adverse Pregnancy Outcomes. *Obstetrics & Gynecology*, 2025; 145(1): 55–64 [PubMed](#)
140. Knight, Jason S., D. Ware Branch, and Thomas L. et al. Ortel. "Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management." *Bmj* 380 (2023).
141. Kravchenko E.N., Goncharova A.A., Kropmaer K.P. et al. Features of the course of pregnancy in women with antiphospholipid syndrome, depending on the therapy and the presence of TORCH infection; *Russian Journal of Human Reproduction*; 2020; 26(1):83–89.
142. Li L, Chen J, Feng J et al. Anti- β 2 glycoprotein domain 1 antibody as a diagnostic marker for antiphospholipid syndrome and a predictor of thrombosis: a systematic review and meta-analysis; *Frontiers in Immunology*; 2025; 16:1541165 [pmc.ncbi.nlm.nih.gov](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/pmc.ncbi.nlm.nih.gov)
143. Limper M. et al. Diagnosing and treating antiphospholipid syndrome: a consensus paper // *The Netherlands journal of medicine*. – 2019. – T. 77. – №. 3. – C. 98-108.
144. Ling Q., Xu J., Tian Y. et al. Effect of IVIG therapy on pregnant women with unexplained recurrent spontaneous abortion with positive antiphospholipid antibodies: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 2024; 15: 1381461. [PubMed](#)
145. Marion Mercier, Alain Lescoat, Morgane Pierre-Jean et al. Prevalence of Antiphospholipid Antibody Syndrome Among Patients with Recurrent Pregnancy Loss: Impact of the Revised 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Criteria. *Journal of Clinical Medicine*, 2024; 13(24): 7698. DOI: 10.3390/jcm13247698

146. Martínez-Taboada V.M., Gómez A.M., del Barrio-Longarela S. et al. Impact of the 2023 ACR/EULAR Classification Criteria in Women with Primary Antiphospholipid Syndrome during Pregnancy; *Diagnostics*; 2024; 14(19):2162.
147. Mercier M., Lescoat A., Pierre-Jean M. Et al. Prevalence of Antiphospholipid Antibody Syndrome Among Patients with Recurrent Pregnancy Loss: Impact of the Revised 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Criteria. *Journal of Clinical Medicine*, 2024; 13(24): 7698.
148. Murvai V.R., Galiş R., Panaitescu A. et al. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a comprehensive literature review; *BMC Pregnancy and Childbirth*; 2025; 25:337.
149. Musiał J. et al. Guidelines for the management of antiphospholipid syndrome // *Journal of Transfusion Medicine and Hemostasis*. – 2025. – T. 18. – C. 30-43.
150. Negrini S. et al. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment // *Clinical and experimental medicine*. – 2017. – T. 17. – №. 3. – C. 257-267.
151. N.F. Kuneshko et al. Plasmapheresis for lowering the risks of placenta-associated complications in antiphospholipid syndrome // *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. – 2025. – T. 19. – №. 1. – C. 47-58.
152. Noureldine M. H. A. et al. Insights into the diagnosis and pathogenesis of the antiphospholipid syndrome // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. – WB Saunders, 2019. – T. 48. – №. 5. – C. 860-866.
153. Oliveira E.C.F., Ribeiro D.D., Senra J.C. et al. Prevalence of antiphospholipid syndrome among women with recurrent pregnancy loss: a cohort study; *RBGO Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*; 2025; 47:e-rbgo23.
154. Papadimitriou E., Boutzios G., Mathioudakis A. G. et al. Presence of antiphospholipid antibodies is associated with increased implantation failure following in vitro fertilization technique and embryo transfer: A systematic review and meta-analysis; *PLoS One*; 2022; 17(7):e0260759 pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.
155. Patriarcheas V., Tsamos G., Vasdeki D. et al. Antiphospholipid

Syndrome: A Comprehensive Clinical Review. Journal of Clinical Medicine, 2025; 14(3): 733. DOI: 10.3390/jcm14030733 [MDPI](#)

156. Ruiz-Irastorza G., Crowther M., Branch W. Management strategies in APS // Rheumatol. Int. – 2015. – Vol. 35, No. 10. – P. 1693–1704.

157. Sammaritano L. R. Antiphospholipid syndrome //Best Practice & Research Clinical Rheumatology. – 2020. – T. 34. – №. 1. – C. 101463.

158. Schreiber K., Sciascia S., de Groot P.G., et al. Antiphospholipid syndrome: diagnosis, management, and future challenges // Nat. Rev. Dis. Primers. – 2018. – Vol. 4. – P. 18005.

159. Sciascia S. et al. Diagnosing antiphospholipid syndrome:'extra-criteria'manifestations and technical advances //Nature Reviews Rheumatology. – 2017. – T. 13. – №. 9. – C. 548-560.

160. Shalamov M.M., Kaufman L., Simchen M.J. et al. Outcomes of IVF treatments in women with antiphospholipid antibodies or antiphospholipid syndrome; Thrombosis Research; 2024; 243:109144.

161. Shi Y. et al. Thrombocytopenia in primary antiphospholipid syndrome: association with prognosis and clinical implications //Rheumatology. – 2023. – T. 62. – №. 1. – C. 256-263.

162. Spinillo A. et al. Maternal and foetal placental vascular malperfusion in pregnancies with anti-phospholipid antibodies //Rheumatology. – 2021. – T. 60. – №. 3. – C. 1148-1157.

163. Tian Y., Xu J., Chen D. et al. The additional use of hydroxychloroquine can improve the live birth rate in pregnant women with persistent positive antiphospholipid antibodies: A systematic review and meta-analysis. Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction, 2021; 50(8): 102121. [PubMed](#)

164. Urban M. L. et al. Comparison of treatments for the prevention of fetal growth restriction in obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic review and network meta-analysis. Internal and Emergency Medicine, 2021; 16(5): 1357–1367. [PubMed](#)

165. Uthman I. et al. Management of antiphospholipid syndrome //Annals of

the rheumatic diseases. – 2019. – T. 78. – №. 2. – C. 155-161.

166. Valente G., Costa P., Miranda L. Anti-Xa levels in APS pregnant patients: prospective analysis. *Thrombosis Journal*. 2025; 23(1): 12–19.

167. Vasquez J., Li Y., Turner M. Antiphospholipid antibody titers and obstetric outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021; 224(2): 189–197.

168. Vries T., Molhoek J., Vermeer H. Hemostatic parameters in APS women with recurrent fetal loss. *Haemostasis*. 2020; 50(2): 141–148.

169. Walter I.J., Klein Haneveld M.J., Lely A.T. et al. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis; *Autoimmunity Reviews*; 2021; 20(10):102901.

170. Xu J., Chen D., Duan X. et al. Antiphospholipid Antibodies Increase the Risk of Fetal Growth Restriction: A Meta-Analysis. *Medicine*, 2022; detailed data on effect sizes provided. [PubMed](#)

171. Xu X., Wang H., Cai S. et al. Female patients with systemic lupus erythematosus (SLE)-associated antiphospholipid syndrome (APS) have a lower ovarian reserve than either primary APS or SLE patients. *Journal of Laboratory Medicine*, 2024; 48(2): 83–90 [De Gruyter Brill](#).

172. Yang Z., Shen X., Zhou C. et al. Prevention of recurrent miscarriage in women with antiphospholipid syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Lupus*, 2021; 30(1): 70–79.

МУНДАРИЖА

КИРИШ

I БОБ. РЕПРОДУКТИВ ЁШДАГИ АЁЛЛАРДА АНТИФОСФОЛИПИД СИНДРОМИ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, РЕПРОДУКТИВ ФУНКЦИЯ ВА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВЛАР

- 1.1. Антифосфолипид синдроми тушунчаси, этиологияси ва патогенези
- 1.2. Ҳомиладор аёлларда коагуляцион ва антикоагуляцион тизим физиологияси
- 1.3. АФСнинг клиник кўриниши, лаборатор ўзгаришлар ва ҳомиладорликка хавф солувчи омиллар
- 1.4. АФС ривожланишида гемостаз тизимининг ўрни
- 1.5. АФС кузатилган аёлларни ҳомиладорликка тайёрлаш
- 1.6. АФС бўлган аёлларда ҳомиладорликни олиб бориш, ташхислаш ва даволашда замонавий ёндашувлар

II БОБ. ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА УСУЛЛАРИ

III БОБ. АФС РИВОЖЛАНИШИДА СОМАТИК АНАМНЕЗ ЎРНИ ВА ҲОМИЛАДОРЛИК ЯКУНЛАРИГА ТАЪСИРИ

IV БОБ. АФС КУЗАТИЛГАН АЁЛЛАРНИ ҲОМИЛАДОРЛИК ОЛДИ ТАЙЁРЛАШ ВА ЗАМОНАВИЙ ТАШХИСЛАШ УСУЛЛАРИ

V БОБ. ПРЕДГРАВИДАР ТАЙЁРГАРЛИКДАН КЕЙИН АФСЛИ ҲОМИЛАДОР АЁЛЛАРНИ ЭРТА ГЕСТАЦИЯ МУДДАТЛАРИДА ОЛИБ БОРИШНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ

ХОТИМА

ХУЛОСАЛАР

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати