РИВОЖЛАНМАЙ ҚОЛГАН ҲОМИЛАДОРЛИКНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШДА ИММУНОМОРФОЛОГИК КЎРСАТКИЧЛАРНИНГ КЛИНИК АҲАМИЯТИ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ.

Ахмадова Дилноза Фуркатовна

Бухоро давлат тиббиёт институти

Аннотация. Ривожланмай қолган ҳомиладорлик — ҳомила ёки эмбрион ривожланиши тўхтаган, аммо ҳомиладорлик маҳсулотлари бачадон бўшлиғидан ҳали чиқмаган ҳолат бўлиб, уни аниқлашда клиник маълумотлар ва ультратовуш текшируви асосий аҳамиятга эга. Она–ҳомила интерфейсидаги иммунологик мувозанат трофобласт инвазияси, плацентация ва ҳомиладорликнинг сақланишида иштирок этади. Ушбу адабиётлар шарҳида децидуал табиий киллер ҳужайралари (NK), регулятор Т-лимфоцитлар (Treg), макрофаглар, цитокинлар, комплемент тизими ва HLA-G молекуласининг эҳтимолий патогенетик аҳамияти ҳамда уларни иммуногистокимёвий усуллар билан баҳолаш имкониятлари кўриб чиқилди. Таҳлил иммуноморфологик маркерлар ҳомила ривожланишининг тўхташини мустақил равишда эрта тасдиқловчи стандарт тестлар эмаслигини кўрсатади. Уларнинг асосий қиймати тўқима ўзгаришларини тавсифлаш, айрим ҳолатларда патогенезни ўрганиш ва илмий тадқиқотларни қўллаб-қувватлаш билан боғлиқ. Клиник ташхисни тасдиқлашда трансвагинал ультратовуш текшируви, заруратда такрорий текширув ва β-hCG динамикаси устувор ўрин тутади.

Калит сўзлар: ривожланмай қолган ҳомиладорлик, эрта ҳомила йўқотилиши, иммуноморфология, иммуногистокимё, децидуа, трофобласт, NK-ҳужайралар, Treg, HLA-G, CD56, FOXP3.

Аннотация. Неразвивающаяся беременность характеризуется прекращением развития эмбриона или плода при сохранении продуктов зачатия в полости матки. Основу диагностики составляют клиническая оценка и ультразвуковое исследование; в отдельных ситуациях применяют повторное УЗИ и динамическое

измерение β-ХГЧ. Иммунные клетки и молекулы материнско-плодового интерфейса участвуют в имплантации, инвазии трофобласта и формировании плаценты. В обзоре рассмотрены возможное патогенетическое значение децидуальных NK-клеток, регуляторных Т-лимфоцитов, макрофагов, цитокинов, системы комплемента и молекулы HLA-G, а также возможности иммуногистохимической оценки соответствующих тканевых изменений. Анализ литературы показывает, что иммуноморфологические маркеры пока не являются самостоятельными стандартными тестами для раннего подтверждения неразвивающейся беременности. Их значение преимущественно связано с характеристикой тканевой патологии и исследованием механизмов нарушения беременности. Интерпретация результатов должна учитывать срок гестации, хромосомные причины потери беременности, клинический контекст и методологическую неоднородность исследований.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, ранняя потеря беременности, иммуноморфология, иммуногистохимия, децидуальная ткань, трофобласт, NK-клетки, Treg, HLA-G, CD56, FOXP3.

Abstract. Missed miscarriage is defined by cessation of embryonic or fetal development with retention of pregnancy tissue in the uterine cavity. Clinical assessment and ultrasonography remain the cornerstone of diagnosis, with repeat scanning and serial β-hCG measurements used when findings are inconclusive. Immune cells and mediators at the maternal–fetal interface contribute to implantation, trophoblast invasion, placentation, and maintenance of pregnancy. This review summarizes the potential pathophysiological relevance of decidual natural killer cells, regulatory T cells, macrophages, cytokines, complement activation, and HLA-G, together with the use of immunohistochemistry to characterize tissue changes. The reviewed evidence indicates that immunomorphological markers are not currently validated as stand-alone standard tests for early confirmation of missed miscarriage. Their principal role is to characterize products-of-conception pathology and to investigate mechanisms associated with pregnancy failure. Results require cautious interpretation because of variation in gestational age, tissue sampling,

laboratory methods, and the high contribution of embryonic chromosomal abnormalities to early pregnancy loss.

Keywords: missed miscarriage, early pregnancy loss, immunomorphology, immunohistochemistry, decidua, trophoblast, natural killer cells, regulatory T cells, HLA-G, CD56, FOXP3.

Кириш. Эрта ҳомила йўқотилиши акушерлик амалиётида кўп учрайдиган ҳолатлардан бири бўлиб, унинг этиологияси генетик, анатомик, эндокрин, инфекцион, гемостазга оид ва иммунологик омилларни қамраб олади. Биринчи триместрдаги ҳомила йўқотилишларининг катта қисми эмбрион хромосомал аномалиялари билан боғлиқ; шу сабабли ҳар бир ҳолатни она иммун тизимидаги бузилиш билан изоҳлаш илмий жиҳатдан тўғри эмас [1–4]. Ривожланмай қолган ҳомиладорликни ўз вақтида, шу билан бирга ҳомила ҳаётчан бўлган ҳолатни нотўғри равишда ҳомила йўқотилиши деб баҳоламасдан ташхислаш муҳим клиник вазифадир.

Ҳомиладорликда иммун тизими умумий равишда сусаймайди; балки бачадон шиллиқ қавати, децидуал тўқима ва трофобласт ўртасида мураккаб маҳаллий иммунологик мувозанат шаклланади. Бу жараён ҳомила антигенларига нисбатан назоратланган толерантликни таъминлаш билан бирга, трофобласт инвазияси ва спирал артерияларнинг қайта қурилишига ёрдам беради [5–9]. Иммунологик механизмларни ўрганиш ҳомиладорликнинг физиологияси ва айрим патологияларини тушуниш учун муҳим, бироқ бундай маркерларнинг патогенетик аҳамияти уларни клиник ташхис учун текширилган тестга айлантирмайди.

Ривожланмай қолган ҳомиладорликда эмбрион ёки ҳомиланинг ривожланиши тўхтайди, аммо ҳомиладорлик тўқималари бачадонда сақланиб қолиши мумкин. Клиник белгилари — қонли ажралма, қорин пастидаги оғриқ ёки ҳомиладорликка хос белгиларнинг камайиши — ўзига хос эмас ва ҳаётчан ҳомиладорликда ҳам учраши мумкин. Шу сабабли бемор анамнези, кўрик ва инструментал текширув биргаликда баҳоланади [2,15].

Трансвагинал ультратовуш текшируви бачадон ичидаги ҳомиладорлик ҳаётчанлигини баҳолашнинг асосий усули ҳисобланади. Эмбрионнинг тож-думғаза узунлиги, юрак фаолияти ва ҳомила қопчаси ўлчамлари белгиланган мезонлар бўйича таҳлил қилинади. Агар натижалар қатъий ташхис қўйиш учун етарли бўлмаса, такрорий УТТ ва клиник ҳолатга қараб β-hCG динамикаси талаб этилиши мумкин. Нотўғри эрта хулоса ҳаётчан ҳомиладорликни тўхтатиш хавфини туғдириши туфайли, шубҳали ҳолатларда эҳтиёткор ёндашув муҳим [2,16].

Иммуноморфологик кўрсаткичлар клиник ташхиснинг мазкур босқичида биринчи қатор тестлар қаторига кирмайди. Иммуногистокимёвий таҳлил одатда биопсия ёки ҳомиладорлик маҳсулотлари тўқимаси мавжуд бўлгандагина ўтказилиши мумкин. Шу боис у кўп ҳолларда ҳомила ривожланиши тўхтаганини олдиндан аниқлашдан кўра, тўқимадаги морфологик ўзгаришларни тавсифлаш ва уларнинг эҳтимолий механизмларини ўрганишга хизмат қилади [1,3,4].

Она–ҳомила интерфейсининг иммунологик тузилиши ва таъсир механизмлари. Эрта ҳомиладорликда децидуал строма, экстра-виллез трофобласт, томирлар ва иммун ҳужайралар функционал жиҳатдан бир-бирига боғлиқ тизимни ташкил этади. Децидуал иммун ҳужайралар орасида NK ҳужайралари, макрофаглар, Т-лимфоцитлар ва дендрит ҳужайралари муҳим ўрин тутади. Бир ҳужайра турининг фақат миқдорини аниқлаш эмас, балки унинг фенотипи, локализацияси, фаоллашув даражаси ва трофобласт билан ўзаро таъсирини ҳам ҳисобга олиш лозим [5–9].

Vento-Tormo ва ҳаммуаллифлар ягона ҳужайра таҳлили орқали эрта она–ҳомила интерфейсининг турли ҳужайра популяциялари ва лиганд-рецептор ўзаро таъсирларини кўрсатганлар [9]. Бундай тадқиқотлар иммун муҳитнинг гетерогенлигини тушунишга ёрдам беради. Бироқ физиологик ҳомиладорлик тўқимасидан олинган бундай маълумотларни бевосита клиник предиктор сифатида ишлатиб бўлмайди: намуна олиш вақти, ҳомиладорлик муддати ва материалнинг клиник ҳолати натижаларга таъсир қилади.

Децидуал NK (dNK) ҳужайралари эрта ҳомиладорликдаги лейкоцитларнинг муҳим қисмини ташкил этади. Қондаги NK ҳужайраларидан фарқли равишда,

децидуал NK ҳужайралари одатда цитотоксик таъсирни кучайтиришдан кўра ангиоген омиллар секрецияси, трофобласт билан алоқа ва спирал артериялар қайта қурилишида иштирок этади [8,9]. Иммуногистокимёда CD56 кўпинча NK ҳужайраларини белгилаш учун қўлланади; CD16 эса айрим NK популяцияларининг фенотипини тавсифлашга ёрдам беради.

Ҳомила йўқотилиши бўлган айрим гуруҳларда NK ҳужайралари сони ёки фенотипида фарқлар ҳақида хабар қилинган. Бироқ тадқиқотлар натижалари бир хил эмас; уларда тўқима олиш вақти, ҳужайраларни санаш усули, маркерни ифодалаш мезонлари ва назорат гуруҳларининг хусусиятлари сезиларли фарқ қилади. Шунинг учун CD56 ёки CD16 мусбат ҳужайраларининг кўпайиши ривожланмай қолган ҳомиладорликнинг сабабини якка ҳолда исботламайди ва эрта ташхис учун тасдиқланган чегара қиймати мавжуд эмас [3,4,14].

Moffett ва Colucci децидуал NK ҳужайралари оддий цитотоксик эффекторлар эмас, балки плацентация ва трофобласт билан ўзаро танишишда фаол регуляторлар эканини таъкидлайдилар [8]. Демак, уларнинг функциясини фақат «кўп» ёки «кам» деган кўрсаткич билан баҳолаш етарли эмас. Ҳужайралар таркиби ва фаолиятини морфологик контекстда ўрганиш тадқиқот нуқтаи назаридан муҳим бўлса-да, NK-тестларни барча беморларда рутинага киритиш учун етарли далиллар йўқ [3,4,14].

Т-лимфоцитлар ва регулятор Т-ҳужайралар ва бошқа миелоид ҳужайраларнинг клиник аҳамияти. CD3 умумий Т-лимфоцитларни, CD4 ёрдамчи Т-ҳужайраларни, CD8 эса цитотоксик Т-лимфоцитларни аниқлашда қўлланадиган маркерлардир. Она–ҳомила интерфейсида бу ҳужайралар антигенларга жавоб бериш ва маҳаллий иммун муҳитни бошқаришда иштирок этади. Иммун мувозанатнинг бузилиши трофобласт билан ўзаро муносабатларга таъсир қилиши мумкин, аммо аниқ механизмлар ҳомиладорликнинг босқичига ва маҳаллий тўқима муҳитига боғлиқ [5–7].

Регулятор Т-ҳужайралар (Treg) толерантликни қўллаб-қувватлашда муҳим вазифа бажаради. Уларнинг фенотипини баҳолашда CD4, CD25 ва FOXP3 каби маркерлардан фойдаланилиши мумкин. FOXP3 ифодаланиши Treg биологиясини

ўрганишда аҳамиятли бўлса-да, битта маркерни аниқлаш ҳужайранинг тўлиқ функционал хусусиятини ифодаламайди. Айрим тадқиқотларда такрорий ҳомила йўқотилишида Treg ҳужайралари сони ёки фаолиятида фарқлар тасвирланган; бироқ бу натижаларни якка ҳомила йўқотилишига тўғридан-тўғри татбиқ этиш мумкин эмас [5–7].

Th1/Th2/Th17 йўналишларига оид гипотезалар цитокинлар профили орқали иммун муҳитни тушунтиришга интилади. Аммо «Th1 устунлиги» ёки муайян цитокиннинг ошиши ҳомиладорлик тўхташининг универсал биомаркери сифатида қабул қилинмаган. Цитокинлар миқдори вақт, намуна тури, лаборатория платформаси ва бошқа яллиғланиш жараёнларига боғлиқ бўлиши мумкин. ESHRE ва RCOG қўлланмалари ривожланмай қолган ҳомиладорлик ёки такрорий ҳомила йўқотишни баҳолашда цитокин ва NK панелларини рутина тартибида қўллашни тавсия этмайди [3,4].

Децидуал макрофаглар тўқимадаги ҳужайра қолдиқларини фагоцитоз қилиш, яллиғланишни бошқариш, томирлар ремоделланиши ва трофобластга нисбатан иммун толерантликни сақлашда иштирок этади. CD68 макрофагларни аниқлашда кенг қўлланади, аммо у барча макрофаг функционал ҳолатларини бир хил ажратмайди. Ҳужайралар сонидан ташқари, уларнинг децидуал тўқима ва хорион ворсинкаларига нисбатан жойлашуви ҳамда бошқа маркерлар билан бирикмаси муҳим [6,7,13].

Ҳомиладорлик маҳсулотлари тўқимасида яллиғланиш ҳужайраларининг мавжудлиги инфекция, тўқима шикастланиши ёки ҳомиладорлик тўхтагандан кейинги иккилламчи ўзгаришлар билан боғлиқ бўлиши мумкин. Шу сабабли CD68-мусбат ҳужайралар миқдори ошганини иммунологик сабабнинг бевосита далили деб талқин қилиш мумкин эмас. Морфологик хулоса клиник маълумот, хорион ворсинкалари ҳолати, трофобласт ўзгаришлари ва зарур ҳолларда бошқа лаборатор ёки генетик маълумотлар билан биргаликда кўриб чиқилиши лозим [1,17].

Трофобласт ва HLA-G молекуласининг клиник аҳамияти. HLA-G — трофобластнинг экстра-виллез ҳужайраларида ифодаланувчи ноклассик HLA-I

молекуласи бўлиб, децидуал NK ҳужайралари, Т-лимфоцитлар ва миелоид ҳужайралар функциясини бошқаришда иштирок этади. Ушбу йўл маҳаллий толерантлик, трофобласт инвазияси ва плацентацияни таъминловчи механизмлардан бири ҳисобланади [10–12]. HLA-G экспрессияси ва генетик вариантлари ҳомила йўқотилиши билан боғлиқ ҳолда ўрганилган, аммо тадқиқот натижалари ҳамма популяцияларда бир хил эмас.

HLA-G иммуногистокимёвий бўёғи трофобласт ҳужайраларидаги экспрессияни ва тўқимадаги тақсимланишни баҳолашга ёрдам бериши мумкин. Бироқ HLA-G ифодаланиш даражасини ягона ташхис мезонига айлантириш мумкин эмас: натижа антитело клони, фиксация, антигенни очиш протоколи, тўқима сақланиши ва баҳолаш шкаласига боғлиқ. Barbaro ва ҳаммуаллифлар HLA-G йўли ва такрорий ҳомила йўқотилиши бўйича далилларни таҳлил қилиб, биологик асослар мавжуд бўлса-да, клиник қўлланиш учун қўшимча стандартлаштирилган тадқиқотлар талаб этилишини кўрсатганлар [11].

Цитокинлар ва комплемент тизими. IL-10 ва TGF-β каби медиаторлар иммун назорат ва толерантлик механизмларида, TNF-α ва IFN-γ эса яллиғланишга оид жавобларда иштирок этади. Уларнинг вазифаси абсолют равишда «фойдали» ёки «зарарли» эмас; физиологик натижа цитокинлар концентрацияси, вақт ва маҳаллий муҳитга боғлиқ. Айрим иммунологик профиллар ҳомила йўқотилишида ўрганилган бўлса-да, қондаги цитокин миқдори децидуал тўқимадаги жараёнларни ишончли равишда акс эттирмаслиги мумкин [5–7].

Комплемент тизимининг ортиқча ёки нотўғри бошқарилган фаоллиги айрим ҳомиладорлик асоратларининг патогенезида иштирок этиши мумкин. Бироқ ривожланмай қолган ҳомиладорликнинг барча ҳолатларини комплемент активацияси билан боғлаш мумкин эмас. Клиник нуқтаи назардан муҳим иммунопатологик ҳолатлардан бири антифосфолипид синдромидир; уни текшириш белгиланган клиник мезонлар ва лаборатор таҳлилларга асосланади. Бу ёндашувни экспериментал комплемент маркерлари ёки умумий иммун профилини барча беморларга буюришдан фарқлаш зарур [1,3,4].

Иммуногистокимёвий усуллар ва морфологик баҳолаш. Иммуногистокимё тўқима кесмаларида муайян антигенларнинг локализацияси ва ифодаланишини визуал аниқлаш имконини беради. Мавзу доирасида CD56 ва CD16 — NK ҳужайралари; CD3, CD4 ва CD8 — Т-лимфоцитлар; FOXP3 — регулятор Т-ҳужайра фенотипи; CD68 — макрофаглар; HLA-G — трофобласт билан боғлиқ толерантлик механизмларини ўрганишда қўлланадиган маркерлар сифатида қаралиши мумкин. Бу маркерлар ўзаро алмаштирилмайди ва ҳар бири фақат ўзининг биологик контекстида талқин этилади [8–12].

Натижанинг ишончлилиги тўқима намунасининг тўғри олиниши ва белгилашидан, ҳомиладорлик муддатидан, фиксация ва бўяш протоколидан, антитело спецификлигидан, назорат тўқималаридан ҳамда ҳужайраларни санаш усулидан боғлиқ. Хорион ворсинкалари ва децидуал тўқимани бир-биридан ажратиш, натижани майдон бирлигига нисбатан ифодалаш ва баҳоловчилар ўртасидаги мувофиқликни таъминлаш муҳим. Стандартлаштирилмаган «мусбат ҳужайралар кўпайган» деган баён турли марказлар натижаларини ишончли солиштиришга имкон бермайди [9,13,17].

Иммуноморфологик текширув материалини талқин қилишда ҳомиладорлик тўхтагандан кейинги иккиламчи ўзгаришлар алоҳида аҳамиятга эга. Апоптоз, трофобласт дегенерацияси, фибрин тўпланиши ва яллиғланиш инфильтрати ҳомила ҳаётчанлиги йўқолгандан кейин пайдо бўлиши ёки кучайиши мумкин. Шунинг учун текширувда кузатилган иммунологик ўзгариш ҳомила ривожланиши тўхташидан олдин мавжуд бўлганми ёки кейин пайдо бўлганми, деган сабабий саволга фақат бир марталик кесма орқали жавоб бериш қийин.

Иммуноморфологик кўрсаткичларнинг клиник аҳамияти. Ушбу маркерлар бир нечта йўналишда аҳамиятли бўлиши мумкин: ҳомиладорлик маҳсулотлари тўқимасидаги морфологик жараёнларни тавсифлаш; иммунологик гипотезаларни текшириш; такрорий ҳомила йўқотилишидаги эҳтимолий тўқима фенотипларини ўрганиш; кейинги тадқиқотлар учун номзод биомаркерларни аниқлаш. Агар тўқима текширувида моляр ҳомиладорлик ёки бошқа махсус патологияга шубҳа пайдо

бўлса, морфологик ва тегишли махсус таҳлиллар клиник бошқарувга таъсир кўрсатиши мумкин [1,17].

Бироқ эрта ташхис ва патогенетик баҳолаш икки хил вазифадир. Эрта ташхисда мақсад ҳомиладорлик ҳаётчан ёки ҳаётчан эмаслигини хавфсиз ва ишончли аниқлашдир; иммуногистокимё эса кўпинча тўқима олингандан кейин амалга оширилади ва ҳомиладорликни сақлаб қолиш мумкин бўлган босқичда одатда мавжуд бўлмайди. Шу сабабли CD56, FOXP3 ёки HLA-G кўрсаткичлари ультратовуш текшируви ва β-hCG динамикасининг ўрнини босмайди [2,15,16].

Такрорий ҳомила йўқотилиши бўлган аёлларда текширувлар клиник тарих, ёш ва аввалги ҳомиладорликлар натижалари асосида индивидуал режалаштирилади. Хромосомал таҳлил, бачадон анатомиясини баҳолаш ва клиник кўрсатмалар мавжуд бўлганда антифосфолипид синдромини аниқлаш каби йўналишлар қўлланмаларда белгиланган. RCOG ва ESHRE тавсиялари NK-ҳужайра тестлари, цитокин панеллари ва кўплаб кенг иммунологик скринингларни тадқиқот шароитидан ташқарида рутина тартибида ўтказиш учун далиллар етарли эмаслигини қайд этади [3,4,14].

Бунда «иммунологик сабаб йўқ» деган қатъий хулоса ҳам, ҳар қандай иммун маркердаги ўзгаришни сабаб деб қабул қилиш ҳам тўғри эмас. Клиник амалиётда тестларнинг сезгирлиги, спецификлиги, такрорланувчанлиги ва натижа даволаш қарорини ҳақиқатан ўзгартирадими-йўқми, деган саволлар муҳим. Исботланмаган иммуномодулятор даволашни маркер натижасига асосланиб қўллаш кераксиз харажат ва эҳтимолий зарарга олиб келиши мумкин [1,3,4].

Янги ва истиқболли терапевтик йўналишлар. Ривожланмай қолган ҳомиладорликни эрта ташхислаш ва такрорий ҳомиладорлик йўқотилишининг олдини олишда она–ҳомила иммунологик муносабатларини ўрганишга асосланган янги ёндашувлар ривожланмоқда. Хусусан, бачадон децидуал тўқимаси ва трофобластдаги иммуноморфологик ўзгаришлар, табиий киллер ҳужайралари (NK), регулятор Т-лимфоцитлар (Treg), яллиғланиш цитокинлари ҳамда инсон лейкоцитар антигени G (HLA-G) экспрессиясини ўрганиш ҳомиладорликнинг патологик

тугалланишига олиб келувчи иммунологик механизмларни тушунишда муҳим илмий йўналиш ҳисобланади.

Замонавий тадқиқотларда CD56, CD16, FOXP3 ва HLA-G каби иммуноморфологик маркерларни иммуногистокимёвий усуллар ёрдамида баҳолашга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Ушбу маркерлар маҳаллий иммун муҳити, иммунологик толерантлик ва трофобластнинг она организми билан ўзаро таъсирини тавсифлаш имконини беради. Айниқса, HLA-G экспрессияси ҳамда децидуал NK-ҳужайраларининг функционал хусусиятларини ўрганиш ҳомиладорликни сақлаш механизмларини ва айрим ҳолларда ҳомила йўқотилишининг эҳтимолий патогенезини аниқлашга ёрдам бериши мумкин. Бироқ мазкур кўрсаткичларнинг диагностик сезгирлиги, спецификлиги ва прогностик қиймати етарлича стандартлаштирилмаган. Шу сабабли уларни ривожланмай қолган ҳомиладорликни мустақил равишда эрта ташхисловчи клиник тестлар сифатида қўллаш ҳозирча асосланмаган [19, 20].

Ривожланмай қолган ҳомиладорликни эрта аниқлашда трансвагинал ультратовуш текшируви асосий диагностик усул ҳисобланади. Ташхис ноаниқ бўлган ҳолатларда клиник вазиятга қараб β-хорионик гонадотропин (β-hCG) миқдорини динамикада баҳолаш ва ультратовуш текширувини белгиланган муддатдан кейин такрорлаш талаб этилиши мумкин. Иммуноморфологик таҳлиллар эса асосан децидуал ва трофобласт тўқималаридаги патологик ўзгаришларни ўрганиш, ҳомила йўқотилишининг эҳтимолий механизмларини аниқлаш ҳамда келгусидаги тадқиқотлар учун биомаркерларни танлаш нуқтаи назаридан аҳамиятга эга. ESHRE ва RCOG тавсияларига кўра, такрорий ҳомиладорлик йўқотилишида NK-ҳужайралари, цитокинлар ва HLA билан боғлиқ иммунологик текширувларни клиник амалиётда рутин тарзда ўтказиш тавсия этилмайди; уларни қўллаш асосан илмий тадқиқотлар доирасида баҳоланади [20].

Терапевтик тактикани танлашда иммунологик омилларнинг мавжудлигини тахмин қилишдан кўра, клиник ва лаборатор текширувлар билан тасдиқланган

сабабларни аниқлаш муҳимдир. Масалан, антифосфолипид синдроми ташхиси тасдиқланган беморларда ҳомиладорлик натижаларини яхшилаш мақсадида паст дозали аспирин ва гепарин қўллаш тавсия этилиши мумкин. Бироқ сабаби аниқланмаган такрорий ҳомиладорлик йўқотилишида аспирин ёки гепаринни асоссиз буюриш тавсия этилмайди. Шунингдек, глюкокортикостероидлар, томир ичига иммуноглобулинлар ва бошқа иммуномодуляторларни барча беморларда эмпирик қўллашнинг клиник самарадорлиги етарлича исботланмаган. RCOGнинг 2023 йилги қўлланмасида сабаби аниқланмаган такрорий ҳомиладорлик йўқотилишида иммуномодулятор даволашни рутин тарзда қўллаш тавсия этилмайди [19].

Келгусидаги истиқболли йўналишлардан бири иммуноморфологик маркерларни ультратовуш, гормонал, генетик ва клиник кўрсаткичлар билан биргаликда таҳлил қилиш асосида комплекс диагностик моделларни ишлаб чиқишдир. Бунинг учун етарли ҳажмдаги проспектив тадқиқотлар ўтказиш, текширув протоколларини стандартлаштириш, назорат гуруҳларини шакллантириш ва маркерларнинг диагностик ҳамда прогностик қийматини баҳолаш зарур. Шу билан бирга, истиқболли биомаркерларнинг клиник самарадорлиги тасдиқланмагунча улар асосида даволаш тактикасини белгилаш ёки иммунологик муолажаларни тайинлаш мақсадга мувофиқ эмас.

Шундай қилиб, ривожланмай қолган ҳомиладорликни эрта ташхислашда иммуноморфологик кўрсаткичларни ўрганиш патогенетик механизмларни чуқурроқ англаш ва келажакда индивидуаллаштирилган диагностик ёндашувларни ишлаб чиқиш учун истиқболли илмий йўналиш ҳисобланади. Бироқ ҳозирги босқичда ушбу маркерлар стандарт клиник диагностика усулларини алмаштирмайди. Уларнинг амалий аҳамиятини аниқлаш учун юқори сифатли клиник тадқиқотлар ва далилларга асосланган баҳолаш талаб этилади.

Муаммонинг замонавий концепцияси. Мавжуд адабиётларни умумлаштирганда, иммуноморфологик тадқиқотларни уч босқичли ёндашув асосида кўриб чиқиш мумкин:

Биринчи босқич — иммун ҳужайралар ва трофобласт ўртасидаги нормал муносабатларни тавсифлаш, жумладан NK ҳужайралари ва HLA-G каби механизмлар.

Иккинчи босқич — ҳомиладорлик тўхтаганидан кейин тўқимадаги морфологик ва иммуногистокимёвий ўзгаришларни аниқлаш.

Учинчи босқич — бу ўзгаришларнинг сабабий аҳамиятини узоқ муддатли, стандартлаштирилган клиник тадқиқотларда текшириш. Учинчи босқичсиз маркерни мустақил клиник тест сифатида жорий этиш асосланмаган.

Келгуси тадқиқотларда бир хил ҳомиладорлик муддатида олинган намуна, аниқ клиник таърифлар, кариотип ёки молекуляр генетик маълумотлар, стандартлаштирилган иммуногистокимёвий протоколлар ҳамда натижани кўр-кўрона баҳолаш усуллари қўлланиши керак. Иммун маркерларни клиник маълумотлар билан биргаликда баҳолаш, уларнинг прогноз қийматини мустақил когорталарда тасдиқлаш ва тест натижаси даволаш тактикасини ўзгартириб, репродуктив натижани яхшилашини кўрсатиш муҳим [1,3,9–13].

Муҳокама. Адабиётлар она–ҳомила интерфейсидаги иммун ҳужайралар ва молекулалар имплантация, плацентация ва ҳомиладорликнинг сақланишида муҳим биологик вазифаларга эга эканини кўрсатади. NK ҳужайралари, Treg, макрофаглар ва HLA-G бўйича маълумотлар ҳомиладорлик иммунологиясининг мураккаблигини очиб беради [5–13]. Бироқ ҳомила йўқотилиши кузатилган тўқимадаги корреляцион фарқлар ҳар доим ҳам касалликнинг бошланғич сабабини англатмайди. Хромосомал аномалиялар улуши катта эканини ва ҳомиладорлик тўхтаганидан кейин тўқимада иккиламчи ўзгаришлар ривожланишини инобатга олмасдан иммун маркерларни ортиқча талқин қилиш хавфи мавжуд [1,2].

Шу нуқтаи назардан иммуноморфологияни клиник ташхиснинг ўрнини босувчи восита эмас, балки тўқима фенотипини ўрганувчи қўшимча илмий-

инструментал ёндашув сифатида баҳолаш тўғри. Агар стандарт диагностика ҳомила ҳаётчанлигини аниқлашга қаратилган бўлса, иммуноморфологиянинг эҳтимолий роли патогенезни аниқлаш, муайян патологияни тавсифлаш ва келажакда текширилиши лозим бўлган биомаркерларни шакллантиришдан иборат. Ҳозирги далиллар иммуноморфологик маркерларнинг эрта клиник ташхисда мустақил самарадорлигини тасдиқлаш учун етарли эмас [2–4,14–16].

Хулоса. Ривожланмай қолган ҳомиладорлик патогенезида она–ҳомила интерфейсидаги иммунологик механизмлар иштирок этиши мумкин. Децидуал NK ҳужайралари, Treg, макрофаглар, цитокинлар, комплемент тизими ва трофобластда HLA-G экспрессияси ҳомиладорликнинг иммунологик мувозанатини тушунишда муҳим тадқиқот йўналишлари ҳисобланади. CD56/CD16, CD3/CD4/CD8, FOXP3, CD68 ва HLA-G каби маркерлар тўқима ўзгаришларини характерлашга ёрдам бериши мумкин, аммо улар ҳозирча ривожланмай қолган ҳомиладорликни эрта тасдиқлайдиган мустақил стандарт тестлар эмас. Клиник ташхис трансвагинал УТТ, заруратда такрорий текширув ва β-hCG динамикасига асосланиши лозим. Иммуноморфологик маълумотлар эса морфологик, генетик ва клиник кўрсаткичлар билан биргаликда, эҳтиёткор талқин қилиниши керак. Маркерларнинг ҳақиқий клиник қийматини белгилаш учун стандартлаштирилган проспектив тадқиқотлар ва мустақил тасдиқлаш ишлари зарур.

Фойдаланилган адабиётлар

1. American Society for Reproductive Medicine Practice Committee. Recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertility and Sterility. 2026;125:1023–1041.

2. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss. Obstetrics & Gynecology. 2018;132:e197–e207. https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2018/11/early-pregnancy-loss

3. ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R., et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. Human Reproduction Open. 2023;2023(1):hoad002. https://doi.org/10.1093/hropen/hoad002

4. Regan L., et al. Recurrent Miscarriage: Green-top Guideline No. 17. BJOG. 2023. https://doi.org/10.1111/1471-0528.17515

5. Erlebacher A. Immunology of the maternal-fetal interface. Annual Review of Immunology. 2013;31:387–411.

6. Mor G., Aldo P., Alvero A.B. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. Nature Reviews Immunology. 2017;17:469–482.

7. Ander S.E., Diamond M.S., Coyne C.B. Immune responses at the maternal-fetal interface. Science Immunology. 2019;4(31):eaat6114.

8. Moffett A., Colucci F. Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface. Journal of Clinical Investigation. 2014;124(5):1872–1879. https://doi.org/10.1172/JCI68107

9. Vento-Tormo R., Efremova M., Botting R.A., et al. Single-cell reconstruction of the early maternal–fetal interface in humans. Nature. 2018;563:347–353. https://doi.org/10.1038/s41586-018-0698-6

10. Mao J., Feng Y., Zhu X., Ma F. The molecular mechanisms of HLA-G regulatory function on immune cells during early pregnancy. Biomolecules. 2023;13(8):1213. https://doi.org/10.3390/biom13081213

11. Barbaro G., Inversetti A., Cristodoro M., Ticconi C., Scambia G., Di Simone N. HLA-G and recurrent pregnancy loss. International Journal of Molecular Sciences. 2023;24(3):2557. https://doi.org/10.3390/ijms24032557

12. Peng L., Zhao W., Yin T., et al. The unique expression pattern of human leukocyte antigen in trophoblasts potentially explains the key mechanism of maternal-fetal tolerance and successful pregnancy. Journal of Reproductive Immunology. 2023;158:103980. https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.103980

13. Mosebarger A., Vidal M.S. Jr., Cosi Bento G.F., et al. Immune cells at the feto-maternal interface: comprehensive characterization and insights into term labor. Journal of Reproductive Immunology. 2024;163:104239. https://doi.org/10.1016/j.jri.2024.104239

14. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Role of Natural Killer Cells in Human Fertility. Scientific Impact Paper No. 53. RCOG.

https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/scientific-impact-papers/the-role-of-natural-killer-cells-in-human-fertility-scientific-impact-paper-no-53/

15. National Institute for Health and Care Excellence. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. NICE Guideline NG126. https://www.nice.org.uk/guidance/ng126

16. Doubilet P.M., Benson C.B., Bourne T., Blaivas M. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. New England Journal of Medicine. 2013;369:1443–1451. https://doi.org/10.1056/NEJMra1302417

17. Khong T.Y., Mooney E.E., Ariel I., et al. Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2016;140(7):698–713. https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0225-CC

18. American College of Obstetricians and Gynecologists. Early Pregnancy Loss. Patient FAQ. ACOG. https://www.acog.org/womens-health/faqs/early-pregnancy-loss

19. Regan L., Rai R., Saravelos S., Li T.-C., RCOG. Recurrent Miscarriage: Green-top Guideline No. 17. BJOG. 2023;130(12):e9–e39. DOI: 10.1111/14710528.17515.

20.ESHRE Guideline Group. Guideline on the management of recurrent pregnancy loss. ESHRE, 2023.