

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.17441842>

AUTOIMMUN KASALLIKLARDA ENDOTELIAL DISFUNKSIYA VA UNING TROMBOGENEZDAGI ROLI

Aminova Nafisa Narzullayevna

*Abu Ali ibn Sina nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti, Gematogiya, klinik laboratoriya
diagnostika, nefrologiya va gemodializ kafedrası assistenti*

Email: aminova.nafisa@bsmi.uz

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6687-0064>

Annotatsiya - Ushbu maqolada autoimmun kasalliklarda gemostaz tizimining o'zgarishlari, ularning patogenetik mexanizmlari, immun yallig'lanish bilan bog'liqligi va klinik ahamiyati yoritilgan. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatadiki, autoimmun jarayonlarda koagulyatsion va antikoagulyant tizim o'rtasidagi muvozanat buzilishi giperkogulyatsiya, tromboz va gemorragik sindromlarga olib keladi. Gemostazdagi bu o'zgarishlar kasallikning og'irlik darajasini belgilab, trombotik asoratlarni xavfini oshiradi.

Kalit so'zlar: autoimmun kasalliklar, gemostaz, tromboz, antifosfolipid sindrom, lupus antikoagulyanti, D-dimer, antitrombin III.

KIRISH

So'nggi o'n yilliklarda autoimmun kasalliklar inson salomatligiga jiddiy xavf tug'diruvchi kasalliklar sirasiga kirib, ularning uchrash chastotasi dunyo bo'yicha ortib bormoqda. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma'lumotlariga ko'ra, dunyo aholisining 5–10 foizida kamida bitta autoimmun kasallik aniqlanadi, ulardan taxminan 80–90 foizi ayollar orasida qayd etilgan [1]. Eng ko'p uchraydigan autoimmun patologiyalar qatoriga sistemali qizil volchanka (SLE), antifosfolipid sindrom (AFS), revmatoid artrit (RA), autoimmun tireoidit, va turli shakldagi vaskulitlar kiradi [2].

Autoimmun kasalliklarning asosiy patogenetik mexanizmi organizm immun tizimining o'z hujayralariga qarshi yo'naltirilgan patologik faolligi bilan bog'liqdir. Bu jarayonda sitokinlar (IL-1, IL-6, TNF- α), yallig'lanish mediatorlari, reaktiv kislorod turlari va immun komplekslar ortadi [3].

Ularning ta'siri ostida qon tomir endoteliasini morfologik va funksional jihatdan shikastlanadi, natijada trombomodulin ekspressiyasi kamayadi, endotelial NO-sintaza faolligi pasayadi, lekin von Willebrand omili va adgeziya molekulalarining ifodalanishi kuchayadi [4]. Ular qon tomir endoteliasining shikastlanishiga, trombomodulin ifodalanishining kamayishiga va von Willebrand omili ortishiga sabab bo'ladi [4].

Autoimmun yallig'lanish bilan birga gemostaz tizimining muvozanati ham izdan chiqadi: koagulyatsion omillar faollashadi, antikoagulyant va fibrinolitik tizimlar esa susayadi [5]. Natijada koagulyatsiya tizimi faollashadi, antikoagulyant va

fibrinolitik tizimlar esa sustlashadi. Bu esa mikrotromboz, venoz tromboemboliya, infarkt, insult kabi og'ir asoratlarning rivojlanishiga olib keladi [5]. Shuningdek, antifosfolipid antitanalar qon plazmasidagi fosfolipid bilan bog'lanib, paradoksal tromboz holatini keltirib chiqaradi. Shu sababli, autoimmun kasalliklarda gemostaz tizimini o'rganish kasallik prognozini aniqlash va individual davolash yondashuvlarini tanlashda muhim ahamiyatga ega [6].

Endotelial disfunktsiya autoimmun kasalliklarda nafaqat trombogenez mexanizmining markaziy bo'g'ini, balki kasallik og'irligi va prognozini belgilovchi asosiy ko'rsatkichlardan biri hisoblanadi. Shu sababli, endotelial va gemostatik markerlarning (D-dimer, fibrinogen, antitrombin III, lupus antikoagulyanti, trombomodulin) monitoringi klinik amaliyotda muhim diagnostik ahamiyat kasb etadi [7].

So'nggi yillarda olib borilgan klinik va eksperimental tadqiqotlar autoimmun kasalliklarda endotelial disfunktsiyani immun yallig'lanish, oksidlovchi stress va gormonlar disbalansi bilan bog'laydi [8]. Bularning barchasi trombotik holatlarning rivojlanishiga, yurak-qon tomir asoratlari chastotasining ortishiga olib keladi. Shu munosabat bilan, mazkur tadqiqot autoimmun kasalliklarga chalingan bemorlarda gemostaz tizimi komponentlarining o'zgarishini aniqlash va ularning klinik ahamiyatini baholashga qaratilgan [9].

ADABIYOTLAR SHARHI

Autoimmun kasalliklarda gemostaz tizimi o'zgarishlari murakkab immun-patogenetik jarayonlar bilan bog'liq bo'lib, ularning markazida endotelial disfunktsiya, yallig'lanish mediatorlari va koagulyatsion tizimning faollashuvi turadi. Antifosfolipid sindrom (AFS) patogenezida asosiy rol fosfolipidga qarshi antitanalarning qon tomir endoteliasini va plazma oqsillari bilan o'zaro ta'sirida, natijada tromboz rivojlanishida namoyon bo'ladi [1].

Yallig'lanish jarayonlari davomida sitokinlar (IL-1, IL-6, TNF- α) va adgeziya molekulalari ifodasi ortadi, bu esa endotelial hujayralarning prokoagulyant fenotipga o'tishiga sabab bo'ladi [2]. Ushbu holat koagulyatsion inhibitörler — antitrombin III, protein C va S tizimlarining susayishiga olib keladi, bu esa tromboz xavfini kuchaytiradi.

Autoimmun kasalliklar, xususan, sistemali qizil volchanka va AFSda, immun yallig'lanish va trombogenez o'rtasidagi o'zaro bog'liqlik klinik va eksperimental tadqiqotlarda isbotlangan [3]. Autoimmun jarayon natijasida endotelial hujayralari shikastlanadi, trombomodulin darajasi kamayadi, von Willebrand omili esa ortadi [4]. Shu tariqa, koagulyatsiya tizimining faollashuvi va antikoagulyant mexanizmlarning susayishi giperkoagulyatsion fonni yuzaga keltiradi.

Sistemali qizil volchanka bilan og'rigan bemorlarda antifosfolipid antitanalar qon ivish vaqtini paradoksal uzaytirishi, shu bilan birga tromboz xavfini oshirishi aniqlangan [5]. Bunday paradoksal holat lupus antikoagulyanti bilan bog'liq bo'lib, u fosfolipidga bog'liq koagulyatsion reaksiyalarga to'sqinlik qiladi, ammo in vivo sharoitda tomir ichida tromb hosil bo'lishini rag'batlantiradi [6].

Yangi tadqiqotlarda lupus koagulopatiyasining patofiziologiyasi chuqur

o'rganilib, D-dimer va fibrinogen darajasining ortishi mikrotromboz rivojlanishining muhim belgisi sifatida qayd etilgan [7]. Shuningdek, O'zbekiston olimlari autoimmun revmatik kasalliklarda gemostatik disbalansning o'ziga xos xususiyatlarini ko'rsatib, ularning tromboz bilan bog'liqligini isbotlaganlar [8].

Immunogemostatik o'zgarishlar SLEda D-dimerning yuqori bo'lishi, antitrombin III kamayishi va trombositopeniya bilan kechadi, bu esa tromboz xavfini oshiradi [9]. Kelgusida olib boriladigan tadqiqotlar trombomodulin, PAI-1 va mikropartikulalar kabi yangi biomarkerlarni klinik amaliyotga joriy etish orqali diagnostika va davolash samaradorligini oshirishga qaratilgan [10].

TADQIQOT MAQSADI

Autoimmun kasalliklarga chalingan bemorlarda gemostaz tizimi komponentlaridagi o'zgarishlarni aniqlash, ularning klinik ahamiyatini baholash va trombotik asoratlar xavfi bilan bog'liqligini tahlil qilish.

MATERIALLAR VA USULLAR

Tadqiqot 60 nafar autoimmun kasallikka chalingan bemor (30 — SLE, 20 — RA, 10 — AFS) va 20 nafar sog'lom nazorat guruhi ishtirokida olib borildi. O'lgan laborator ko'rsatkichlar quyidagilar: protrombin vaqti (PT), faollashgan qisman tromboplastin vaqti (aPTT), fibrinogen (g/l), D-dimer (ng/ml), antitrombin III (%), trombositlar soni ($\times 10^9/l$), lupus antikoagulyanti (LA). Qon namunalari natriy sitratli probirkalarda olingan va koagulyatsion analizator yordamida tekshirildi. Ma'lumotlar SPSS 26.0 dasturida qayta ishlanib, $p < 0.05$ darajada statistik ahamiyatli deb baholandi.

NATIJALAR VA MUHOKAMA

Ko'rsatkich	Nazorat	SLE	RA	AFS	p
PT (sek)	12.8 ± 0.5	13.5 ± 0.7	13.2 ± 0.6	14.1 ± 0.8	<0.05
aPTT (sek)	32.1 ± 1.2	36.7 ± 2.5	34.3 ± 1.9	44.8 ± 3.1	<0.01
Fibrinogen (g/l)	3.1 ± 0.4	4.9 ± 0.6	4.5 ± 0.5	5.1 ± 0.8	<0.01
D-dimer (ng/ml)	220 ± 40	610 ± 120	480 ± 100	870 ± 140	<0.001
Antitrombin III (%)	100 ± 5	78 ± 9	83 ± 7	70 ± 8	<0.05
Trombositlar ($\times 10^9/l$)	245 ± 25	180 ± 30	160 ± 28	190 ± 22	<0.05

Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, autoimmun bemorlarda fibrinogen va D-dimer darajalari nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada oshgan ($p < 0.01$), bu esa giperkoagulyatsiya holati rivojlanganini bildiradi [7].

AFS bemorlarida aPTTning paradoksal uzayishi antifosfolipid antitanalar ta'sirida koagulyatsiya tizimining fosfolipid komponentlariga bog'lanish natijasida yuzaga keladi [8].

Antitrombin III darajasining kamayishi antikoagulyant himoya tizimining sustlashganligini ko'rsatadi. Trombositopeniya, ayniqsa RA guruhida, immun trombositopenik jarayonlar yoki suyak iligi megakaryotsit disfunktsiyasi bilan izohlanadi. SLE va AFSda kuzatilgan D-dimerning yuqori darajasi faol trombin hosil bo'lishi va mikrotromboz rivojlanishini ko'rsatadi [9].

Statistik tahlil asosida D-dimerning 500 ng/ml dan yuqori bo'lishi trombotik asoratlarni rivojlanish xavfini 4,3 barobar oshirishi aniqlandi ($p < 0.01$). Shuningdek, antifosfolipid antitanalarga ijobiy bemorlarning 60% da venoz, 40% da esa arterial tromboz qayd etilgan.

XULOSA

So'nggi o'n yilliklarda autoimmun kasalliklar inson salomatligiga jiddiy xavf tug'diruvchi kasalliklar sirasiga kirib, ularning uchrash chastotasi dunyo bo'yicha ortib bormoqda. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma'lumotlariga ko'ra, dunyo aholisining 5–10 foizida kamida bitta autoimmun kasallik aniqlanadi, ulardan taxminan 80–90 foizi ayollar orasida qayd etilgan. Eng ko'p uchraydigan autoimmun patologiyalar qatoriga sistemali qizil volchanka (SLE), antifosfolipid sindrom (AFS), revmatoid artrit (RA), autoimmun tireoidit, va turli shakldagi vaskulitlar kiradi.

Autoimmun kasalliklarning asosiy patogenetik mexanizmi organizm immun tizimining o'z hujayralariga qarshi yo'naltirilgan patologik faolligi bilan bog'liqdir. Bu jarayonda sitokinlar (IL-1, IL-6, TNF- α), yallig'lanish mediatorlari, reaktiv kislorod turlari va immun komplekslar ortadi [3]. Ularning ta'siri ostida qon tomir endoteliasini morfologik va funksional jihatdan shikastlanadi, natijada trombomodulin ekspressiyasi kamayadi, endotelial NO-sintaza faolligi pasayadi, lekin von Willebrand omili va adgeziya molekulalarining ifodalanishi kuchayadi. Ushbu o'zgarishlar natijasida endotelial o'zining antitrombotik funksiyasini yo'qotib, prokoagulyant xususiyat kasb etadi.

Autoimmun yallig'lanish bilan birga gemostaz tizimining muvozanati ham izdan chiqadi: koagulyatsion omillar faollashadi, antikoagulyant va fibrinolitik tizimlar esa susayadi. Bu esa giperkoagulyatsiya, mikrotromboz va makrotromboz holatlarini yuzaga keltirib, trombotik asoratlarni xavfini oshiradi. Ayniqsa antifosfolipid antitanalarning hosil bo'lishi paradoksal tarzda tromboz xavfini kuchaytiradi, garchi ular laborator sharoitda aPTTni uzaytiruvchi ta'sir ko'rsatadi.

Endotelial disfunktsiya autoimmun kasalliklarda nafaqat trombogenez mexanizmining markaziy bo'g'ini, balki kasallik og'irligi va prognozini belgilovchi asosiy ko'rsatkichlardan biri hisoblanadi. Shu sababli, endotelial va gemostatik markerlarning (D-dimer, fibrinogen, antitrombin III, lupus antikoagulyanti, trombomodulin) monitoringi klinik amaliyotda muhim diagnostik ahamiyat kasb etadi.

So'nggi yillarda olib borilgan klinik va eksperimental tadqiqotlar autoimmun kasalliklarda endotelial disfunktsiyani immun yallig'lanish, oksidlovchi stress va gormonlar disbalansi bilan bog'laydi. Bularning barchasi trombotik holatlarning rivojlanishiga, yurak-qon tomir asoratlari chastotasining ortishiga olib keladi. Shu munosabat bilan, mazkur tadqiqot autoimmun kasalliklarga chalingan bemorlarda

gemostaz tizimi komponentlarining o'zgarishini aniqlash va ularning klinik ahamiyatini baholashga qaratilgan .

O'tkazilgan tahlil va adabiyotlar sharhi autoimmun kasalliklarda gemostaz tizimi va endotelial disfunktsiya o'rtasida yaqin patogenetik bog'liqlik mavjudligini ko'rsatadi. Endotelial shikastlanishi natijasida prokoagulyant faollik ortadi, antikoagulyant mexanizmlar susayadi va fibrinoliz tizimi yetarlicha faollashmaydi. Bu o'zgarishlar klinik jihatdan giperkogulyatsiya sindromi, mikrotromboz, venoz va arterial trombozlar ko'rinishida namoyon bo'ladi .

Sistemali qizil volchanka va antifosfolipid sindromda kuzatilgan aPTTning paradoksal uzayishi bilan birga D-dimer va fibrinogenning oshishi, antitrombin III kamayishi tromboz xavfining oshganini ko'rsatadi. Revmatoid artridda esa immun trombositopeniya va megakaryotsitar disfunktsiya trombositopenik holatni kuchaytiradi, bu esa immuno-koagulyatsion disbalansni yanada murakkablashtiradi .

Autoimmun kasalliklarning ushbu gemostatik o'zgarishlarini nazorat qilish bemorning prognozini yaxshilashda muhim ahamiyatga ega. Shu sababli, klinik amaliyotda lupus antikoagulyanti, antifosfolipid antitanalar, D-dimer, fibrinogen va antitrombin III kabi markerlarni muntazam o'lchash, shuningdek, antikoagulyant terapiyani (geparin, varfarin yoki zamonaviy DOAC preparatlari) individual tarzda qo'llash tavsiya etiladi. Kelgusida olib boriladigan ilmiy izlanishlar trombomodulin, PAI-1, endotelial mikropartikulalar, NO-metabolitlar va endotelial bilan bog'liq boshqa biomarkerlarning autoimmun kasalliklarda rolini chuqur o'rganish orqali diagnostika va davolashning aniqligi hamda samaradorligini yanada oshirishga xizmat qiladi. Shuningdek, endotelial disfunktsiyani farmakologik tuzatish yo'nalishidagi innovatsion terapiyalar (biologik dori vositalari, antioksidantlar, sitokin inhibitörleri) istiqbolli yo'nalishlardan biri sifatida baholanmoqda.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Giannakopoulos B., Krilis S.A. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. N Engl J Med. 2013.
2. Esmon C.T. Role of coagulation inhibitors in inflammation. Thromb Haemost. 2015.
3. Cervera R. et al. Autoimmune diseases and thrombosis. Semin Thromb Hemost. 2018.
4. Shoenfeld Y., Sherer Y. Autoimmunity and coagulation interplay. Clin Rev Allergy Immunol. 2021.
5. Petri M. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. Rheum Dis Clin N Am. 2020.
6. Sidelnikov E. et al. Hemostatic disorders in autoimmune pathology. J Immunopathol. 2022.
7. Aringer M. Pathophysiology of lupus coagulopathy. Lupus Sci Med. 2023.
8. Khamidova D., Rasulova N. Hemostatic imbalance in autoimmune rheumatic diseases. Uzbekistan Med J. 2024.
9. Zhernakova A. et al. Immunohemostatic alterations in systemic lupus

erythematosus. J Clin Immunol. 2023.

10. Thompson J., et al. Emerging biomarkers in immune-mediated coagulopathies. Front Immunol. 2024.