



IDIOPATIK ODATIY HOMILA TASHLASHDA DIAGNOSTIKA VA TERAPEVTIK TAKTIKA: EMPIRIK YONDASHUVLARDAN DALILLARGA ASOSLANGAN TIBBIYOTGA (ADABIYOTLAR SHARHI)

Ravshanova Dilnoza Olim qizi

Samarqand davlat tibbiyot universiteti

Samarqand shahri, O'zbekiston

Annotatsiya: Dolzarbligi. Idiopatik odatiy homila tashlashda (OHT) yo'qotishlar sababi aniqlanmaydi va bunday juftliklarni olib borish ko'pincha randomizatsiyalangan ma'lumotlar bilan doim ham tasdiqlanmagan empirik tayinlovlarga tayanadi.

Maqsad - idiopatik OHTda diagnostik va davolash yondashuvlarining dalillar bazasini baholash.

Material va usullar. PubMed, Scopus, Cochrane Library va eLIBRARY.ru bazalaridagi nashrlarning narrativ sharhi; ustuvorlik - klinik tavsiyalar, tizimli sharhlar va randomizatsiyalangan tadqiqotlar.

Natijalar. Aniqlangan sabablarni istisno qilish uchun standart tekshiruv, qo'llab-quvvatlovchi yordam va turmush tarzini tuzatish asosli bo'lib qolmoqda. Progesteron tushuntirib bo'lmaydigan OHTda tirik bola tug'ilish chastotasini oshirmaydi, erta muddatda qon ketishi bo'lgan kichik guruh bundan mustasno; aspirin bilan geparin, levotiroksin, immunoglobulin va implantatsiyadan oldingi genetik tekshiruv idiopatik OHTda foyda ko'rsatmadi.

Xulosalar. Isbotlangan samaradorlikka ega bo'lmagan empirik terapiya tavsiya etilmaydi; ustuvorlik - tuzilgan kuzatuv va klinik tadqiqotlarda ishtirok.

Kalit so'zlar: idiopatik odatiy homila tashlash, progesteron, geparin, immunoterapiya, dalillarga asoslangan tibbiyot.

Abstract: **Background.** In idiopathic recurrent pregnancy loss (RPL) no cause is found, and management often relies on empirical treatments.



Aim: to assess the evidence for diagnostic and therapeutic approaches in idiopathic RPL.

Methods. Narrative review of PubMed, Scopus, Cochrane Library and eLIBRARY.ru, prioritising guidelines, systematic reviews and randomised trials.

Results. Standard investigation to exclude established causes, supportive care and lifestyle modification remain justified. Progesterone does not increase live birth in unexplained RPL except in women with early-pregnancy bleeding; aspirin with heparin, levothyroxine, immunoglobulin and preimplantation genetic testing showed no benefit in idiopathic RPL.

Conclusion. Empirical treatment without proven efficacy is not recommended; structured follow-up and participation in trials should be prioritised.

Keywords: idiopathic recurrent pregnancy loss, progesterone, heparin, immunotherapy, evidence-based medicine.

Kirish

Odatiy homila tashlash - ikki va undan ortiq homiladorlikning yo'qotilishi - reproduktiv yoshdagi ayollarning 1-3 foiziga ta'sir qiladi [1, 4, 5]. Standart tekshiruvdan keyin juftliklarning sezilarli qismida (turli baholarga ko'ra, taxminan yarmida) sabab aniqlanmaydi va bunday variant idiopatik, ya'ni tushuntirib bo'lmaydigan OHT deb ataladi [1, 2]. Klinik dilemma shundaki: bir nechta yo'qotishni boshdan kechirgan juftlik faol davolashni kutadi, tushuntirib bo'lmaydigan OHTda esa aralashuvlarning ko'pchiligi foydasi isbotlanmagan. Bu preparatlarni «ehtiyot shart» tayinlashga - progestagenlar, antikoagulyantlar, immunomodulyatsiyalovchi vositalar - olib keladi, ko'pincha ko'rsatmalardan tashqari va foyda hamda xavf nisbatini baholamasdan [1, 3].

Shu bilan birga, idiopatik OHTda prognoz umuman qulay: ayollarning katta qismi keyingi homiladorlikda, hatto o'ziga xos davolashsiz ham, tirik bola tug'adi; shu sababli terapiyani kuzatuv va platsebo bilan to'g'ri solishtirish ayniqsa muhim [22, 23]. Ushbu sharhning **maqsadi** - idiopatik OHTda diagnostika va terapevtik



taktika bo'yicha zamonaviy ma'lumotlarni tizimlashtirish va asosiy aralashuvlarning dalillar kuchini baholash.

Material va usullar

Narrativ sharh bajarildi. Qidiruv PubMed, Scopus, Cochrane Library va eLIBRARY.ru bazalarida «recurrent pregnancy loss», «recurrent miscarriage», «unexplained», «progesterone», «heparin», «aspirin», «levothyroxine», «immunotherapy», «preimplantation genetic testing», «odatiy homila tashlash» («привычное невынашивание», «привычный выкидыш») kalit so'zlari bo'yicha o'tkazildi. Asosan 2010-2026 yillardagi ingliz va rus tillaridagi nashrlar, shuningdek asosiy dastlabki ishlar tahlil qilindi. Kiritish mezonlari: klinik tavsiyalar, tizimli sharhlar va metatahlillar, tushuntirib bo'lmaydigan yoki aralash OHTli ayollarda randomizatsiyalangan nazoratli tadqiqotlar. Idiopatik OHT guruhini ajratmaydigan alohida klinik kuzatuvlar va ishlar chiqarib tashlandi. Tanlov sarlavha va annotatsiyalar bo'yicha, so'ng to'liq matnlar bo'yicha o'tkazildi. Topilgan va tanlangan manbalar soni: [qidiruv yakunlangach ko'rsatiladi]. Tadqiqotlarning klinik turlichaligi sababli miqdoriy sintez bajarilmadi; natijalar tavsifiy tarzda, tadqiqot turi va tavsiyalar kuchiga urg'u berilgan holda keltirilgan.

Natijalar

Diagnostic minimum

ESHRE (2022) tavsiyalariga ko'ra, tekshiruv maxsus davolash mumkin bo'lgan aniqlangan sabablarni topishga qaratilgan [1]. Unga antifosfolipid antitanachalarni aniqlash (volchanka antikoagulyanti, antikardiolipin antitanachalari va β 2-glikoprotein I ga antitanachalar), bachadon anatomiyasini baholash (afzalroq uch o'lchamli ultratovush tekshiruvi, zarur bo'lsa gisteroskopiya) hamda qalqonsimon bez funksiyasini TTG va TPO antitanachalarini aniqlash bilan baholash kiradi [1, 2]. Er-xotinning kariotiplanishi muntazam emas va individual ko'rsatmalar bo'yicha o'tkaziladi; yo'qotish materialining genetik tekshiruvi sodir bo'lganini tushuntirishga foydali bo'lishi mumkin, ammo terapiya tanloviga ta'sir qilmaydi [1]. Shunga o'xshash ro'yxat Britaniya va mahalliy tavsiyalarda keltirilgan, bu esa



tekshiruvning asosiy hajmi bo'yicha konsensus haqida gapirishga imkon beradi [2, 3]. Agar bu tekshiruvlar sabab aniqlamasa, yo'qotishlar idiopatik deb tasniflanadi, va bu ta'rif amalda sabab izlashdan kuzatuv va empirik terapiya o'rtasida tanlovga o'tish zarurligini bildiradi.

Ilmiy protokollardan tashqarida tavsiya etilmaydigan tekshiruvlar

Amaliyotda keng tarqalgan testlarning bir qismi tasdiqlangan klinik qiymatga ega emas. ESHRE irsiy trombofiliyalarni, NK-hujayralar faolligini va boshqa immunologik markerlarni, HLA tipirlashni muntazam aniqlashni, shuningdek homiladorlik oqibatini bashorat qilish maqsadida tuxumdon zaxirasini baholashni tavsiya etmaydi [1]. Sababi shundaki, bunday testlar natijalari taktikani o'zgartirmaydi va oqibat bilan bog'liqligi isbotlanmagan, ijobiy topilmalar esa isbotlanmagan samaradorlikdagi aralashuvlar tayinlanishiga olib keladi. Ilmiy protokollardan tashqarida ular, qoida tariqasida, faqat xavotir va ortiqcha xarajatlarni keltirib chiqaradi.

Qo'llab-quvvatlovchi yordam va turmush tarzi

Olib borishning asosi qo'llab-quvvatlovchi yordam (tender loving care) bo'lib qolmoqda: muntazam kuzatuv, erta ultratovush tekshiruvlari, axborot berish va psixologik yordam. Takroriy yo'qotishli juftliklar bo'yicha klassik kogort tadqiqotda tizimli kuzatuv muvaffaqiyatli homiladorliklarning yuqori ulushi bilan birga kechgan, bu davolashsiz kutilgandan yuqori edi [6], biroq nazorat guruhi yo'qligi sababli yordamning o'zi hissasini baholab bo'lmaydi. OHTning psixologik yuki sezilarli: yo'qotishlar xavotir, depressiv simptomlar va hayot sifatining pasayishi bilan bog'liq [5]. ESHRE psixologik yordamni yordamning majburiy komponenti sifatida ko'rib chiqishni tavsiya etadi [1]. O'zgartirish mumkin bo'lgan omillardan tana massasini normallashtirish, chekishni to'xtatish va spirtli ichimliklarni cheklashga yo'naltirilish kerak: tana massasi indeksining oshishi takroriy yo'qotish xavfi bilan [19], chekish esa homila tushishi xavfi bilan bog'liq [20]. Bu choralar xavfsiz, arzon va qo'shimcha tekshiruvlarni talab qilmaydi.



Progestagenlar

Progesteron - eng keng tarqalgan empirik tayinlov. Katta ikki tomonlama ko'r platsebo-nazoratli PROMISE tadqiqotida homiladorlik testi ijobiy bo'lgan paytdan boshlab tayinlangan vaginal mikronizatsiyalangan progesteron tushuntirib bo'lmaydigan OHTli ayollarda tirik bola tug'ilish chastotasini oshirmadi [7]. Progestagenlar bo'yicha Cochrane sharhi, shu jumladan avvalgi ishlar ham, ishonarli ustunlikni aniqlamadi va kiritilgan tadqiqotlar sifatiga e'tiroz bildirdi [9]. Birinchi trimestrda qon ketishi bo'lgan ayollarda vaziyat boshqacha: PRISM tadqiqotida uch va undan ortiq oldingi yo'qotishi bo'lgan kichik guruhda progesteron tirik bola tug'ilish chastotasini oshirdi [8]. Shu asosda ESHRE OHT va erta muddatda qon ketishi bo'lgan ayollarga mikronizatsiyalangan vaginal progesteron tayinlashga yo'l qo'yadi, ammo qon ketishsiz tushuntirib bo'lmaydigan OHTda uni universal qo'llashni tavsiya etmaydi [1].

Antitrombotik terapiya

Antitrombotik vositalar - chastotasi bo'yicha ikkinchi empirik taktika. Antifosfolipid sindromi uchun randomizatsiyalangan ma'lumotlar mavjud: bir tadqiqotda aspirin va geparin kombinatsiyasi bir o'zi aspiringa nisbatan tirik bola tug'ilish chastotasini sezilarli yuqori qildi (71 foiz va 42 foiz) [10]. Biroq AFS ta'rifga ko'ra idiopatik OHT guruhidan chiqariladi va bu natijalar unga ko'chirilmaydi. Tushuntirib bo'lmaydigan OHTli ayollar uchun yirik randomizatsiyalangan tadqiqot aspirin bilan past molekulyar og'irlikdagi geparin kombinatsiyasi ham, yolg'iz aspirin ham platseboga nisbatan tirik bola tug'ilish chastotasini oshirishini aniqlamadi: uchala guruhda ham natija taqqoslanadigan bo'lib, homiladorliklarning taxminan yarmini tashkil etdi [11]. Shu sababli ESHRE tushuntirib bo'lmaydigan OHTda aspirin va geparinni tadqiqotlardan tashqarida tavsiya etmaydi [1]. Xavflarni ham hisobga olish kerak - qon ketishlar, trombotsitopeniya, geparin bilan uzoq davolashda osteopeniya, shuningdek har kuni in'yeksiya qilishning qimmatligi va noqulayligi.



Qalqonsimon bez

TPO ga antitanachalar homiladorlik yo'qotilishi xavfining oshishi bilan bog'liq [13], bu davolash urinishlarini rag'batlantirdi. TABLET randomizatsiyalangan tadqiqotida TPO antitanachali, qalqonsimon bez funksiyasi normal, bepushtligi yoki yo'qotishlari anamnezida bo'lgan ayollarga levotiroksin tayinlash platseboga nisbatan tirik bola tug'ilish chastotasini oshirmadi [12]. ESHRE TPO antitanachali ayollarda TTG yuqori bo'lganda (2,5 mME/l dan yuqori) levotiroksinni ko'rib chiqishga yo'l qo'yadi, manifest gipotireozda esa davolash sababdan qat'i nazar ko'rsatilgan [1]. Idiopatik OHT uchun bu antitanachalarni yakka tashish gormonni muntazam tayinlash uchun asos bo'lmasligini anglatadi.

Immunoterapiya

Idiopatik ikkilamchi OHTda vena ichiga yuboriladigan immunoglobulin ko'p markazli platsebo-nazoratli tadqiqotda platseboga nisbatan oqibatlarni yaxshilamadi [14]. Immunoterapiya (sherik yoki donor limfotsitlari bilan immunizatsiya, trofoblast membranalar, immunoglobulin) bo'yicha Cochrane sharhi ham ishonarli foydani aniqlamadi [15]. Glyukokortikoidlar uchun endometriy NK-hujayralari sonining kamayishi ko'rsatilgan [16], biroq klinik ustunliklar isbotlanmagan, nojo'ya ta'sirlar (shu jumladan homiladorlik diabeti, arterial gipertenziya) esa muhim. Boshqa usullar - intralipidlar, granulotsitar koloniya-stimullovchi omil va shu kabilar - yetarlicha o'rganilmagan. ESHRE tushuntirib bo'lmaydigan OHTda immunoterapiyani klinik tadqiqotlardan tashqarida qo'llamaslikni tavsiya etadi [1].

Yordamchi reproduktiv texnologiyalar va implantatsiyadan oldingi tekshiruv

Euploid embrionlarni tanlash g'oyasi aneuploidiya rolini hisobga olganda mantiqiy, biroq ma'lumotlar bunday yondashuvning foydasini tasdiqlamaydi. Tizimli sharh tushuntirib bo'lmaydigan OHTli juftliklarda implantatsiyadan oldingi skrining oqibatni yaxshilashining dalillari yetarli emas degan xulosaga keldi [18], «davolashga niyat» tahlilida esa implantatsiyadan oldingi tekshiruv bilan EKO kutish taktikasiga nisbatan kumulyativ tirik bola tug'ilish chastotasini oshirmadi



[17]. Bundan tashqari, EKOning o'z xavflari va xarajatlari bor, ko'plab juftliklarda esa tabiiy homiladorlik va bola tug'ilish ehtimoli yuqori bo'lib qoladi. Shu sababli ESHRE tushuntirib bo'lmaydigan OHTda tirik bola tug'ilish chastotasini oshirish uchun aneuploidiyaga implantatsiyadan oldingi genetik tekshiruvni tavsiya etmaydi [1].

Prognoz va maslahat berish

Tejamkor taktikaning asosiy dalili qulay prognoz bo'lib qolmoqda. Kogort tadqiqotlar ma'lumotlariga ko'ra, idiopatik OHTda tirik bola tug'ilish ehtimoli yuqori, biroq ona yoshi va oldingi yo'qotishlar soni bilan kamayadi [22, 23]. Maslahat berishda juftlikka aralashuvlarning yo'qligi yordamning yo'qligini bildirmasligini, sabab tasodifiy bo'lishi mumkinligini (masalan, embrion aneuploidiyasi) va takroriy yo'qotish ayolning harakati yoki harakatsizligi natijasi emasligini tushuntirish muhim. Bunday maslahat xavotirni kamaytiradi va asossiz davolashga undaydigan bosimni susaytiradi [1, 5].

Muhokama

Adabiyotlar tahlili shuni ko'rsatadiki, idiopatik OHT uchun tirik bola tug'ilish chastotasi bo'yicha isbotlangan va takrorlanadigan ustunlikka ega aralashuv yo'q, yagona shartli istisno - erta muddatda qon ketishi bo'lgan ayollarda progesteron [1, 8]. Bunga bir nechta sabab bor. Birinchidan, idiopatik OHT guruhi bir jinsli emas: unda dori bilan davolash befoyda bo'lgan aneuploid embrionlar yo'qotilishi ham, endometrial va immun mexanizmlar mumkin bo'lgan euploid embrionlar yo'qotilishi ham bor [21]. Ta'sirni bunday tanlanma bo'yicha o'rtalashtirish kichik guruhlardagi foydani «suyultirishi» mumkin. Ikkinchidan, ko'plab tadqiqotlar hajmi kichik va kiritish mezonlari bir xil bo'lmagan. Uchinchidan, nazorat guruhisiz ta'sirni oshirib baholash oson: muvaffaqiyatning yuqori bazaviy imkoniyati har qanday tayinlov «ishlayotgandek» ko'rinishiga olib keladi [6, 22].

Zamonaviy tavsiyalarga [1-3] mos amaliy algoritmi quyidagilarni o'z ichiga oladi: (1) aniqlangan sabablarni istisno qilish (antifosfolipid sindromi, bachadon anomaliyalari, qalqonsimon bez buzilishlari); (2) axborot berish va psixologik



yordam; (3) o'zgartirish mumkin bo'lgan omillarni tuzatish; (4) keyingi homiladorlikda erta ultratovush nazoratli dinamik kuzatuv; (5) erta muddatda qon ketishida progesteron tayinlash; (6) tadqiqotlardan tashqarida empirik aralashuvlardan voz kechish va klinik sinovlarda ishtirok etishni taklif qilish. Mahalliy amaliyot uchun klinik tavsiyalarni xalqaro tavsiyalar bilan uyg'unlashtirish va dalillar bilan qo'llab-quvvatlanmaydigan amaliyotlardan voz kechish dolzarb [3, 24].

Sharhning cheklovlari uning narrativ xarakteri bilan bog'liq: tizimli qidiruv va miqdoriy umumlashtirish o'tkazilmagan; bachadon anomaliyalari bo'yicha jarrohlik aralashuvlar va surunkali endometrit ko'rib chiqilmagan. Istiqbolli yo'nalishlar - bemorlarni biomarkerlar (shu jumladan endometriy holati va yo'qotishlar kariotipi) bo'yicha stratifikatsiya qilish, yirik ko'p markazli randomizatsiyalangan tadqiqotlar va OHT registrlerini yaratish.

Xulosa

Idiopatik OHTda aniqlangan sabablarni istisno qilish uchun standart tekshiruv, qo'llab-quvvatlovchi yordam va turmush tarzini tuzatish asosli. Empirik terapiya (aspirin va geparin, levotiroksin, immunoglobulin, immunosupressiya, implantatsiyadan oldingi tekshiruv) tushuntirib bo'lmaydigan OHTda ustunlikni ko'rsatmadi va tadqiqotlardan tashqarida tavsiya etilmaydi; progesteron erta muddatda qon ketishida o'rinli. Asosiy vazifalar - bemorlarni stratifikatsiya qilish va sifatli randomizatsiyalangan tadqiqotlar o'tkazish.

ADABIYOTLAR

1. Bender Atik R., et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. Hum Reprod Open. 2023;2023(1):hoad002.
2. Regan L., Rai R., Saravelos S., Li T.C. Recurrent miscarriage. Green-top Guideline No. 17. BJOG. 2023;130(12):e9-e39.
3. Министерство здравоохранения РФ. Клинические рекомендации «Привычный выкидыш». 2022.



4. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;113(3):533-535.
5. Quenby S., et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658-1667.
6. Stray-Pedersen B., Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;148(2):140-146.
7. Coomarasamy A., et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2141-2148.
8. Coomarasamy A., et al. A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1815-1824.
9. Haas D.M., Hathaway T.J., Ramsey P.S. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(11):CD003511.
10. Rai R., Cohen H., Dave M., Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies. *BMJ*. 1997;314(7076):253-257.
11. Kaandorp S.P., et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1586-1596.
12. Dhillon-Smith R.K., et al. Levothyroxine in women with thyroid peroxidase antibodies before conception. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1316-1325.
13. Thangaratinam S., et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*. 2011;342:d2616.
14. Stephenson M.D., et al. Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod*. 2010;25(9):2203-2209.



15. Wong L.F., Porter T.F., Scott J.R. Immunotherapy for recurrent miscarriage. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(10):CD000112.
16. Quenby S., et al. Prednisolone reduces preconceptual endometrial natural killer cells in women with recurrent miscarriage. Fertil Steril. 2005;84(4):980-984.
17. Murugappan G., et al. Intent to treat analysis of in vitro fertilization and preimplantation genetic screening versus expectant management in patients with recurrent pregnancy loss. Hum Reprod. 2015;30(12):2812-2820.
18. Musters A.M., et al. Pregnancy outcome after preimplantation genetic screening or natural conception in couples with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review of the best available evidence. Fertil Steril. 2011;95(6):2153-2157.
19. Metwally M., et al. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. Fertil Steril. 2010;94(1):290-295.
20. Pineles B.L., Park E., Samet J.M. Systematic review and meta-analysis of miscarriage and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy. Am J Epidemiol. 2014;179(7):807-823.
21. Dimitriadis E., et al. Recurrent pregnancy loss. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):98.
22. Lund M., et al. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: what is the best measure of success? Obstet Gynecol. 2012;119(1):37-43.
23. Brigham S.A., Conlon C., Farquharson R.G. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. Hum Reprod. 1999;14(11):2868-2871.
24. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х; 2005.