

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

MEHRİBAN AZAD qızı QULİYEVA

**KEYSƏRİYYƏ ƏMƏLİYYATI İCRA OLUNAN ANTİFOSFOLİPİD
SİNDROMLU HAMILƏ QADINLARDA UZUNMÜDDƏTLİ
ANTİTROMBOTİK PROFİLAKTİKANIN EFEKTİVLİYİNİN
QIYMƏTLƏNDİRİLMƏSİ**

3215.01 – «Mamalıq və ginekologiya»

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün
təqdim edilmiş dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

Bakı – 2018

Dissertasiya işi Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutunda yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər:

tibb üzrə elmlər doktoru, professor

C.F. QURBANOVA

Elmi məsləhətçi:

əməkdar elm xadimi, tibb üzrə elmlər doktoru, professor

M.Y. NƏSİROV

Rəsmi opponentlər:

tibb üzrə elmlər doktoru, professor

Ş.Q. ŞAHBAZOV

tibb üzrə elmlər doktoru

Z.F. ABBASOVA

Aparıcı təşkilat: Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun Mamalıq və ginekologiya kafedrası

Dissertasiyanın müdafiəsi “___” _____2018-ci il tarixdə saat “___”-da Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən D.03.011 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: AZ1022, Bakı şəh., Ə.Qasımzadə küç., 14 (konfrans zalı).

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq olar.

Avtoreferat “___” _____2018-ci il tarixdə göndərilmişdir.

D.03.011 Dissertasiya Şurasının elmi katibi,
tibb üzrə elmlər doktoru, dosent

E.A. ƏLİYEV

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı. İnkişaf etmiş əksər ölkələrdə ana ölümü də daxil olmaqla bir çox ölüm hadisələrinin əsas səbəbi kimi tromboz və tromboemboliyaların üstünlük təşkil etməsi ilə əlaqədar olaraq son 20 il ərzində trombofilik vəziyyərin patogenezinə, onun profilaktikasına maraq artmışdır. Qadınlarda trombotik ağırlaşmalar problemi böyük əhəmiyyət kəsb edir, belə ki, trombozlara əsas etibarilə reproduktiv yaşda rast gəlinir. O, hamiləlik və doğuşdan sonrakı dövrlə əlaqədar olur və əlilliyə səbəb olan posttromboflebitik sindromdan letal nəticələrə qədər ciddi fəsadlara gətirib çıxara bilər [Ахмедзаде В.А., 2009; Mills D. et al., 2012; Тотчиев Г.Ф., Тапек Ф., 2017]. Trombozlardan baş verən ölümlərin böyük əksəriyyəti doğuşdan və ya əməliyyatdan sonrakı dövrə təsadüf edir, bir çox letal hallar diaqnostikanın mümkünlüyü və müalicənin başlanmasına qədərki dövrdə baş verir. İlk tromboz və onun residivlərinin qarşısının alınması tromboembolik ağırlaşmaların risk dərəcəsinin və amillərinin öncədən proqnozlaşdırılmasına əsaslanır [Балуда В.П. и др., 2002, Baker W. et al. 2004; Акинъшина С.В., Бицадзе В.О., 2017].

Məlum olduğu kimi, fizioloji hamiləlik və doğuşdan sonrakı dövr hiperkoagulyasiya ilə xarakterizə olunur [Боннар Д., 2002; Ельцова-Стрелкова Л.И., 2007; Игнатъева А.С. и др., 2016]. Müxtəlif somatik xəstəliklər və hestasiya ağırlaşmaları hemostaz sistemində qanın damardaxili laxtalanma (DDL) sindromuna və trombofiliyaya səbəb olan adaptasiya pozğunluqlarına gətirib çıxara bilər [Clark F., 2004; Лызикова Ю.А. и др., 2016]. Abdominal doğuşların sayının (15-20%-ə qədər) artmasına meyllik hamiləlik və doğuş ağırlaşmalarının tezliyinin artması ilə əlaqədardır. Tromboembolik ağırlaşma riskinin tezliyi fizioloji doğuşla müqayisədə keysəriyyə əməliyyatları zamanı 10-15 dəfə artır [Şəmsədinskaya N.M., 2007; Макацария А.Д., 2009].

R.Brick-in verdiyi məlumatlara görə, trombotik ağırlaşmaların əsas səbəbi antifosfolipid sindromudur (AFS). Bu xəstəlik zamanı antifosfolipid antitellərinin (AFA) sirkulyasiya müddəti və hemostaz sistemində zədələnmənin çoxfaktorlu olması bu autoimmun prosesi trombotik ağırlaşmalara münasibətdə həddən artıq təhlükəli edir [Brick R., 2004; 2007].

Damar trombozlarının profilaktikası məqsədlə istifadə olunan dərman arsenalı son illər aşağımolekullu heparinlər və heparinoidlərdən başlayaraq geniş antiaqreqantlar spektri, vazoprotektorlar və kompleks preparatlara qədər əhəmiyyətli dərəcədə artmışdır [Harenberg J., 2007; Harker L., 2008]. Son iyirmi ildən artıq dövrdə mamalıq praktikasında venaların

trombotik ağırlaşmaları olan xəstələrdə, hamilələrin hipertenziyasında, eləcə də AFA sirkulyasiya edən xəstələrdə hamiləliyin pozulmasının və dölün inkişafdan qalmasının qarşısını almaq üçün antitrombotik terapiyadan müvəffəqiyyətlə istifadə olunur [Henry M., 2008]. Hazırkı dövrdə hamı tərəfindən qəbul olunmuşdur ki, AFS-li xəstələrin də daxil olduğu əməliyyatdan sonrakı trombotik ağırlaşmalar riski yüksək olan xəstələr kontingenti dərman vasitələri ilə tromboz əleyhinə profilaktika almalıdırlar ki, bunların arasında da aşağı molekullu heparinlər (AMH) ən effektiv preparatlardandır [Hirsch J., 2015]. Hamiləlik və doğuşdan sonrakı dövrdə trombotik ağırlaşmaların müalicəsi ümumi populyasiyadan əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənməsə də, onların qarşısının alınma üsulları əksər hallarda müzakirə mövzusu olaraq qalmaqdadır. Yüksək risk qrupu təşkil edən hamilələrdə AFS-nin doğuş və ya əməliyyatın təyini və tromboembolik ağırlaşmaların doğuşdan və ya əməliyyatdan sonrakı profilaktikası demək olar ki, tədqiq olunmamışdır. Antifosfolipid sindromu olan hamilələrdə trombotik ağırlaşmaların profilaktika probleminin daim aktual olmasını və praktik məmaliq üçün yüksək əhəmiyyət kəsb etməsini nəzərə alaraq tədqiqatın məqsəd və vəzifələri formalaşdırılmışdır.

Tədqiqatın məqsədi antifosfolipid sindromlu hamilə qadınlarda doğuşa qədərki və keysəriyyə əməliyyatından sonrakı dövrdə aparılan antitrombotik profilaktikanın xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi və onun effektivliyinin qiymətləndirilməsi olmuşdur.

Tədqiqatın vəzifələri

1. Antifosfolipid sindromu olan hamilə qadınlarda hemostaz sisteminin vəziyyətinin və hamiləliyin gediş xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi;
2. Antifosfolipid sindromu olan hamilə qadınlarda trombotik ağırlaşmaların profilaktikasına erkən başlanmanın vacibliyinin əsaslandırılması;
3. Antifosfolipid sindromu olan hamilə qadınlarda keysəriyyə əməliyyatından sonrakı dövrdə hemostaz sisteminin vəziyyətinin öyrənilməsi;
4. Antifosfolipid sindromu olan hamilə qadınlarda trombotik ağırlaşmaların profilaktikası məqsədlə istifadə olunan aşağımolekullu heparinlərin (fraksiyaların) uzunmüddətli istifadəsinin effektivliyinin və təhlükəsizliyinin klinik qiymətləndirilməsi.

İşin elmi yeniliyi. Yüksək risk qrupu təşkil edən antifosfolipid sindromlu hamilə qadınlarda hamiləliyin erkən dövründə təklif olunan diaqnostik alqotitm əsasında qanda antifosfolipid antitelin aşkar olunmasına yönəlmiş müayinələr həyata keçirilmişdir.

Yüksək risk qrupu təşkil edən antifosfolipid sindromlu hamilə qadınlarda bütün hamiləlik ərzində uzunmüddətli antikoagulyant müalicənin aparılmasının vacibliyi əsaslandırılmışdır.

Aşağımolekullu heparinin (fraksiparinin) tətbiqinin effektivlik və təhlükəsizlik meyarları işlənib hazırlanmışdır.

Əməliyyatdan sonrakı tromboembolik ağrılaşmaların profilaktikasında aşağı-molekullu heparinin (fraksiparinin) yüksək effektivliyi trombofiliya markerlərinin (trombin-antitrombin kompleksi (TAT), protrombin fraqmentləri (F1+2), D-dimer və s.) köməyi ilə sübut olunmuşdur.

İşin praktik əhəmiyyəti. Antifosfolipid sindromlu, eləcə də antifosfolipid antiteli sirkulyasiya edən hamilə qadınlarda doğuşa qədərki və keysəriyyə əməliyyatından sonrakı dövrdə qanın əsas hemostazioloji göstəriciləri öyrənilərək onun əsasında hemostaz sisteminin pozğunluqlarını vaxtında aşkar edən və tənzimləyən uzunmüddətli antitrombotik profilaktika tədbiri işlənib hazırlanmışdır.

Dissertasiyanın müdafiəyə təqdim olunmuş əsas müddələri:

- Hamiləliyin erkən dövrlərində antifosfolipid sindromun təyin olunması trombotik ağrılaşmanın inkişafına meyliyin olmasını aşkar etməyə, doğuşa qədərki və keysəriyyə əməliyyatından sonrakı dövrdə trombotik ağrılaşmaların profilaktikasını aparmağa imkan verir.
- Antifosfolipid sindromun klinik əlamətləri olmayan hamilə qadınlarda antifosfolipid antitelin titrinin yüksəlməsi trombotik ağrılaşmaların inkişafı üçün gizli risk faktorudur və antitrombotik profilaktikanın aparılmasını tələb edir.
- Antifosfolipid sindromlu, eləcə də antifosfolipid antitelin simptomuz sirkulyasiyası aşkar edilən hamilə qadınlarda aşağımolekullu heparinin (fraksiparinin) tətbiqi doğuşa qədərki və keysəriyyə əməliyyatından sonrakı dövrdə trombotik ağrılaşmaların patogenetik əsaslandırılmış, yüksək effektiv və təhlükəsiz profilaktika metodudur.

Praktikaya tətbiqi. Tədqiqatın nəticələri və əsas tövsiyələri Elmi Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutunun klinik praktikasında tətbiq olunur.

İşin aprobasiyası. İşin ilkin müzakirəsi Azərbaycan Tibb Universitetinin I və II mamalıq və ginekologiya kafedralarının, III Cərrahi xəstəliklər kafedrasının birgə iclasında keçirilmişdir (31.05.16, protokol №7). Dissertasiya işinin ilkin aprobasiyası Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdindəki D.03.011 Dissertasiya Şurasının Elmi seminarında (05.07.2016 protokol №5) keçirilmişdir.

Dərc olunmuş elmi işlər. Dissertasiya mövzusu üzrə 1-i xarici jurnalda olmaqla 7 elmi iş, o cümlədən 6 jurnal məqaləsi və 1 tezis çap edilmişdir.

Dissertasiyanın quruluşu və həcmi. Dissertasiya işi 142 kompyuter səhifəsində yazılmışdır, giriş, ədəbiyyat icmal, 4 fəsil, yekun, nəticələr, praktik tövsiyələr və ədəbiyyat siyahısından ibarətdir. Dissertasiyada 18 cədvəl və 13 şəkil verilmişdir. Ədəbiyyat siyahısı 6 Vətən, 47 – MDB və 206 – digər xarici ölkələrin ədəbiyyat mənbələrini əhatə edir.

TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

Klinik material və müayinə metodları. Tədqiqatın əsasını 2008-2015-ci illərdə Elmi Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutunda antifosfolipid sindromu olan hamilələrdə keysəriyyə əməliyyatından əvvəl və sonrakı dövrlərdə aparılmış klinik müşahidələrin və laborator müayinələrin nəticələrinin təhlili təşkil etmişdir.

Hamilələrin vəziyyətinin dəqiq qiymətləndirilməsi üçün müayinə kompleksi dinamikada həyata keçirilmişdir. Müşahidələr hamiləliyin I trimestrindən başlanmış, sonra 21-23-cü həftə, 27-28 həftə, 32-34-cü həftə və doğuşdan və ya əməliyyatdan əvvəl və doğuşdan və ya keysəriyyə əməliyyatından sonrakı dövrdə aparılmışdır. Tədqiqatın məqsədinə uyğun olaraq, aparılan müalicənin və profilaktika tədbirlərinin effektivlik meyarları kimi hemostaz sisteminin göstəriciləri, hamiləliyin, doğuşların və doğuşdan sonrakı dövrün klinik gedişi əsas götürülmüşdür.

Tədqim edilən klinik-laborator kriteriyalar əsasında ümumilikdə yaşı 19-dan 41-ə qədər olan 92 xəstə ayrılmışdır ki, bunlar da 3 əsas müayinə qruplarını təşkil etmişdir. Birinci və ikinci qrupları antifosfolipid sindromunun klinik və laborator kriteriyalarına tam uyğun gələn 64 xəstə daxil edilmişdir.

Birinci qrupa birincili AFS olan 35, ikinci qrupa ikincili AFS-i olan 29 hamilə qadın (birləşdirici toxumanın autoimmun xəstəlikləri – sistemli qırmızı qurdeşənəyi, revmatoid artrit və s.), üçüncü qrupa isə AFS-in seroloji əlamətləri olan 28 hamilə daxil edilmişdir.

Nəzarət qrupunu lupus antikoagulyantı və antifosfolipid antiteli aşkar edilməyən (neqativ-test) və hamiləliyi fizioloji normal keçən 22 xəstə təşkil etmişdir ki, bu da müqayisə qrupunu yaratmağa imkan vermişdir.

Müayinə olunan hamilələrdə mamalıq anamnezinin təhlili aşağıdakıları aşkar etməyə imkan vermişdir: ilk dəfə hamilə olanların sayı 35 (38,04%), təkrar hamilə olanların sayı isə 57 (61,96%) olmuşdur (cədvəl 1). Təkrar doğanlar qrupu 27 (29,35%), ilk dəfə doğanların sayı isə 65 (70,65%) qadından ibarət olmuşdur.

Müayinə olunan hamilələrin yaşı və generativ funksiyası

Yaş	İlk hamilə olanlar		Təkrar hamilə olanlar		Cəmi	
	Mütəq	%-lə	Mütəq	%-lə	Mütəq	%-lə
21-ə qədər	6	6,52	8	8,69	14	15,22
22-dən 25-ə qədər	11	11,96	14	15,22	25	27,17
26-dan 30-a qədər	9	9,78	18	20,8	27	29,35
31-dən 35-ə qədər	4	4,35	11	11,96	15	16,30
35-dən yuxarı	5	5,43	6	6,52	11	11,96
Cəmi	35	38,04	57	61,96	92	100

Tədqiqat obyektinə daxil edilmiş bütün hamilələr klinik müayinələrlə yanaşı, laborator müayinələrdən də keçmişdir. Antikardiolipin antitelinin təyini bərk-fazalı immunoferment ELİSA analizi vasitəsilə, Lupus (qurdeşənəyi) antikoaqulyantının təyini isə koaqulyasion sınaqları həyata keçirilmişdir. Qeyri-aktiv trombin-antitrombin III (TAT) komplekslərinin qatılığının təyini “Enzygnost – TAT” (Boehringwerke, Almaniya) dəstinin köməyi ilə “Boehringer – ELISA – Photometr” spektrofotometrində immunoferment üsulu ilə aparılmışdır. Protrombinin F_{1+2} fraqmentlərinin konsentrasiyasının “Enzygnost F_{1+2} ” (Boehringwerke, Almaniya) dəstinin köməyi ilə təyin edilməsi. “Enzygnost – TAT”-da olduğu kimi, tədqiq olunan qan plazması nümunəsində immunoferment metodu ilə protrombinin F_{1+2} fraqmentlərinin konsentrasiyası təyin edilir. Fibrinin və fibrinogenin deqradasiya məhsullarının konsentrasiyasının təyini qanın damardaxili laxtalanmasının daha aydın nəzərə çarpan əlamətlərinin diaqnostikası məqsədilə aparılmışdır. “Dimertest” (Agen, Avstriya) lateks sınağının köməyi ilə D-dimerin təyini yüksək-spesifik antitelin lateks hissəciklər üzərində fiksə olunmuş D-dimerlə qarşılıqlı təsirinə əsaslanmışdır. Trombositlərin aqreqasiyasının tədqiqi “Chonolog” (Fransa) aqreqometrində Born metodu – aqreqometrin küvetində aqreqasiyanın stimulyatorları ilə qarışdırarkən trombositlərin aqreqasiyasının dinamikası və intensivliyinin qrafiki qeyd edilməsi ilə həyata keçirilmişdir. Aqreqasiya induktorları kimi 1×10^{-3} M, 1×10^{-5} M, 1×10^{-7} M adenzindifosfat (ADF)

məhlulu, 1×10^{-4} M adrenalin məhlulu, 1×10^{-3} M ristomisin məhlulu və 0,04 mq/ml kollagen məhlulundan istifadə olunmuşdur.

Tədqiqat zamanı alınmış bütün rəqəm göstəricilərinin müasir tövsiyyələr nəzərə alınmaqla statistik təhlili aparılmışdır. Qruplardakı göstəricilər variason sıraya düzülüş və hər bir variason sıra üçün orta hesabı göstərici (M), bu göstəricinin orta kvadratik meyli (σ), standart xətası (m), minimal (min) və maksimal (max) qiymətləri hesablanmışdır. İlk mərhələdə parametrik üsullardan, sonrakı mərhələdə qruplardakı göstəricilərin sayı nəzərə alınaraq göstəricilər arasındakı fərqi müəyyən etmək üçün qeyri-parametrik üsuldən – Uilkokson (Mann-Uitni) meyarından istifadə olunmuşdur.

TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİ VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

Tədqiqatın məqsəd və vəzifələrini yerinə yetirmək üçün bizim tərəfimizdən 19 yaşdan 41 yaşa qədər olan 92 xəstə seçilmişdir. Birinci və ikinci qruplara seçimin əsas klinik meyarı ağırlaşmış mamalıq anamnezi, daha dəqiq desək, keçmiş hamiləliklər zamanı döl itkisi olmuşdur. Müayinə zamanı bütün xəstələrdə müsbət lupus antikoagulyantı aşkar edilmişdir. Bu müayinə ilk dəfə aparılan xəstələrdə lupus antikoagulyantın olmasını təsdiqləyən təkrari müayinə ilk müayinədən 4-6 həftə sonra aparılmışdır.

Lupus antikoagulyantının və antikardiolipin antitelinin pozitiv sınaqları birinci və ikinci qrupdakı hamilələrdə AFS diaqnozunu qoymağa imkan verdi. AFS və onun seroloji variantları olan qadınlarda hamiləliyin gedişinin təhlili bu kateqoriya xəstələrdə hamiləliyin inkişafı, doğuş və doğuşdan sonrakı dövrün özünəməxsus xüsusiyyətlərinin olduğunu göstərdi.

Birinci qrupda xəstələrin 7-də əvvəlki hamiləliklər zamanı kortikosteroidlərlə müalicənin aparılmasına (prednizolonun dozası 5 mq/gün-dən 15 mq/gün-ə qədər dəyişmişdir) baxmayaraq döl itkisi olmuşdur. Bu qrupda aşağımolekullu heparini – fraksiparini 23 hamilə bütün hamiləlik boyunca fasiləsiz almışdır, 3 hamilə qeyri-fraksion heparinlə müalicə almış və sonradan aşağımolekullu heparinə keçmişlər. Qalan 9 xəstə isə fraksiparindən istifadə etməklə müxtəlif müddətli müalicə kursları almışlar.

İkinci qrupda 29 xəstədən 27-i fasiləsiz olaraq fraksiparinlə müalicə almış, 2-i isə fraksiparindən istifadə etməklə müxtəlif müddətli müalicə kursları almışdır. Sistemli qırmızı qurdeşənəyi olan hamilələr 5-15 mq/gün dozada metipred qəbul etmişlər. Dozanın tədricən azaldılması və kortikosteroidlərin qəbulunun dayandırılması aşağımolekullu heparinlə

(fraksişparinlə) müalicənin başlanması fonunda aparılmışdır. Antiaqreqant preparatların qəbulu aşağımolekullu heparinlərlə müalicəyə başlayana qədər birmomentli olaraq dayandırılmışdır. Klinik olaraq hamiləliyin aydın nəzərə çarpan pozulma təhlükəsinin və / və ya fetoplasentar çatışmazlıq əlamətlərinin trombositlərin hiperfunksiya əlamətləri və damardaxili laxtalanmanın aktivləşməsinin laborator əlamətləri ilə müşayiət olunması hallarında müalicəni qeyri-effektiv hesab etmişik.

Üçüncü qrupu AFS-in seoloji əlamətləri olan 28 hamilə qadın təşkil etmişdir. Onlar bizim müşahidəmiz altına hamiləliyin 6 həftəliyindən 26 həftəliyinə qədər olan dövrdə ilk dəfə olaraq düşmüşlər. Bu qrupda əsas klinik təzahür düşük təhlükəsi və plasentar çatışmazlıq olmuşdur. Xəstələrdən 18-i preparat təyin olunduqdan hamiləliyin sonuna qədər fraksişparinlə fasiləsiz, 9 hamilə isə müxtəlif müddətli müalicə kursları almışlar.

Qeyd etdiyimiz kimi, birincili AFS olan hamilələr (I qrup) hemostaz sisteminin aydın nəzərə çarpan ilkin pozğunluqları ilə xarakterizə olunur. Belə ki, bu qrupda trombositlər həlqənin aktivləşməsi - 60%, TAT komplekslərinin konsentrasiyasına görə təyin edilən trombofiliyanın erkən əlamətləri - 71,4%, FDM-in olması isə - 51,4% xəstələrdə aşkar edilmişdir.

Bu qrupda aşağımolekullu heparin – fraksişparini 23 (65,7%) hamilə qadın fasiləsiz olaraq profilaktik dozada bütün hamiləlik dövründə, 9 (25,7%) hamilə qadın müxtəlif müddətli kurslarla, 3 (8,6%) hamilə qadın isə ilk trimestr ərzində almışdır.

Fraksişparinin dozası xəstələrin bədən çəkisi nəzərə alınmaqla hesablanmış və orta hesabla günə 0,3-0,6 ml təşkil etmişdir. Preparat gündə bir dəfə, günün müəyyən vaxtlarında, inyeksiyalar arasındakı bərabər vaxtlar prinsipinə əməl edilməklə dəri altına yeridilmişdir. Planlı doğuş zamanı preparatın qəbulu doğuş əməliyyatına başlamazdan 24-48 saat əvvəl dayandırılmışdır. Preparatın təkrar tətbiqi abdominal doğuşdan 8 saat sonra yenidən bərpa edilmiş və hemorragik təzahürlər olmayan hallarda əməliyyatdan sonrakı 7-10-cu günə qədər davam etdirilmişdir.

Birinci qrupda antitrombotik müalicəyə başlayana qədərki dövrdə yalnız 3 (8,6%) halda trombositlərin sayının kritik həddə çatmayan progressiv azalması və damardaxili laxtalanmanın aktivləşməsi əlamətləri aşkar edilmişdir. Fraksişparin təyin edildikdən və damardaxili laxtalanma sindromunun (DDL-sindrom) əlamətləri aradan qaldırıldıqdan sonra trombositlərin sayının normallaşması ilə müşayiət olunan müsbət dinamika qeyd edilmişdir.

Fraksişparinin trombositlərin funksional aktivliyinə təsiri müalicəyə başladıqdan 10 gün sonra, hamiləliyin 20-ci və 28-ci həftələrində və

doğuşdan bir gün əvvəl qiymətləndirilmişdir. Trombositar həlqədə ilkin hiperaktivasiya olan bütün xəstələrdə trombositlərin funksiyasının normallaşması baş vermişdir. Bundan əlavə, trombositlərin aqreqasiya qabiliyyətinin azalması da qeyd edilmişdir. Aşağımolekullu heparinin istifadəsi fonunda hamiləliyin 12-ci və 20-ci həftələrində trombositar həlqənin funksiyası I qrupun xəstələrində hestasion norma daxilində olmuşdur. Müalicənin 10-cu günündə müşahidə olunan trombositlərin funksiyasının azalması 12-ci və 20-ci həftələrdə qeyd edilməmişdir. Yuxarıdakı deyilənlərə əsasən belə nəticəyə gəlmək olar ki, aşağımolekullu heparinin istifadəsi fonunda qeyd edilən hestasiya müddətlərində (12-20-ci həftələrdə) trombositlərin funksiyasına praktik məqsədlərlə nəzarət etməyə ehtiyac yoxdur.

I qrupda trombositar həlqənin hiperaktivliyi 28-30-cu həftədə 6 (17,1%) xəstədə qeyd edilmişdir. Bu zaman həm amplituda, həm də aşkar edilmə tezliyi üzrə cüzi dəyişikliklər yalnız induktor kimi rostimisindən istifadə edilən hallarda qeydə alınmışdır. Bu isə endotelial zədələnmənin proqressivləşməsi ilə əlaqədar ola bilər. Çox güman ki, 28-30 həftəlik hestasiya dövrü kritikdir, belə ki, bu müddətdə ananın hemostaz sistemində təbii prokoagulyasion dəyişikliklər baş verir ki, bu da AFA-nın trombofilik təsiri ilə aktivləşir.

Aşağımolekullu heparinin (fraksiyalarının) uzunmüddətli istifadəsi fonunda aktiv parsial tromboplastin vaxtı (APTV), aktiv rekalsifikasiya vaxtı (ARV) və protrombin indeksi (PI) kimi göstəricilərdən istifadə etməklə hemostazın plazma komponentləri və daxili həlqə faktorlarının summar aktivliyi qiymətləndirilmişdir. Bu zamanı sağlam hamilə qadınlar üçün qəbul edilmiş hestasion normadan ciddi kənara çıxma halı müşahidə olunmamışdır. Nəzarət müalicənin 7-10-cu günlərində, 12-20-ci, sonra isə 28-30-cu həftəlik dövrdə və nəhayət doğuşdan bir gün əvvəl həyata keçirilmişdir. Bizim tədqiqatda heç bir halda APTV-nin və ya ARV-nin uzanmasına rast gəlinməmişdir. Müalicənin 7-10-cu günlərində, 12-20-ci həftədə, 28-30-cu həftəlik dövrdə və nəhayət doğuşdan bir gün əvvəl APTV-nin orta göstəricisi uyğun olaraq $36,9 \pm 3,2$; $30,2 \pm 4,7$; $35,8 \pm 3,2$; $34,2 \pm 3,8$ və $31,7 \pm 4,2$ saniyə təşkil etmişdir ki, bu da sağlam hamilələr üçün orta populyasion normadan fərqlənmir.

Aşağımolekullu heparinin (fraksiyalarının) istifadəsinə qədərki dövrdə trombofiliya markerlərinin tədqiqi zamanı 25 (71,4%) xəstədə TAT komplekslərinin konsentrasiyasının yüksəlməsi, 18 (51,4%) xəstədə isə FDM-in konsentrasiyasının artması aşkar edilmişdir ki, bu da damardaxili trombozlaşmanın aktivləşməsinin erkən əlamətidir.

Birinci qrupa daxil olan 34 (97,1%) xəstədə aşağımolekullu heparinlə uzunmüddətli müalicə fonunda damardaxili trombəmələgəlmə əlamətləri aşkar edilməmişdir.

İkinci qrupa daxil olan hamilələrdə AFS diaqnozu sistemli qırmızı qurdeşənəyi (24 hamilədə), revmatoid artrit (2 hamilədə) və autoimmun tireoidit (3 hamilədə) kimi autoimmun proseslər fonunda təyin edilmişdir. Bu qrupa müalicəyə hamiləliyin I trimestrindən kortikosteroidlərin (metipred 5-15 mq/gün) təyini ilə başlanan və sonradan aşağımolekullu heparinə keçmiş 24 (82,8%) hamilə və daimi rejimdə aşağımolekullu heparinlə (fraksiparinlə) müalicə almış 5 (17,2%) hamilə daxil edilmişdir. Aşağımolekullu heparin (fraksiparin) xəstənin bədən çəkisi nəzərə alınmaqla profilaktik dozada təyin edilmişdir. Doza orta hesabla 0,3-0,6 ml/gün təşkil etmişdir. Preparat inyeksiyalar arasında bərabər vaxtlara əməl etməklə gündə bir dəfə dəri altına yeridilmişdir.

Aşağımolekullu heparinin (fraksiparinin) uzunmüddətli istifadəsi fonunda aktiv parsial tromboplastin vaxtı (APTV), aktiv rekalsifikasiya vaxtı (ARV) və protrombin indeksi (PI) kimi göstəricilərdən istifadə etməklə hemostazın plazma komponentləri və daxili həlqə faktorlarının summar aktivliyi sağlam hamilə qadınlar üçün qəbul edilmiş hestasion normadan fərqlənməmişdir. Nəzarət müalicənin 7-10-cu günlərində, 20-ci və 28-30-cu həftələrdə və nəhayət doğuşdan bir gün əvvəl həyata keçirilmişdir. Bu qrupa daxil olan hamilələrdə də heç bir halda APTV-nin və ya ARV-nin uzanması halı qeyd olunmamışdır. Damardaxili trombəmələgəlmənin markerləri olan TAT komplekslərinin və FDM-in təyini trombositlər və plazma həlqələrinin qiymətləndirilməsi ilə eyni vaxtda, yəni hamiləliyin 28-30-cu həftəsində və doğuşdan bir gün əvvəl aparılmışdır.

Üçüncü qrupa daxil olan hamilələrin patogenetik müalicəsinə yanaşma AFS-in klinik və laborator əlamətləri aşkar edilən (I və II qrup) hamilələrdəki müalicə prinsiplərindən bir qədər fərqlənmişdir.

AFA sirkulyasiya edən, lakin AFS-in klinik əlamətləri olmayan hamilələrdə damardaxili trombəmələgəlmənin aktivləşməsi ilə müşayiət olunan hemostazın trombositlər və plazma həlqələrinin aktivləşməsi haqqında laborator məlumatların əldə olunması bu qrup xəstələrdə antitrombotik müalicənin aparılmasına patogenetik yanaşmaya səbəb olmuşdur. Trombositlərin hiperfunksiyası 16 (57,1%) hamilədə, trombofiliyanın TAT komplekslərinin təyininə əsaslanmış erkən əlamətləri 20 (71,4%) hamilədə, trombofiliyanın FDM-ə əsaslanmış erkən əlamətləri 10 (35,7%) hamilədə aşkar edilmişdir.

İlkin hemostazioloji pozğunluqları aradan qaldırmaq məqsədilə xəstələrə aşağımolekullu heparin – fraksiyaların təyin etməklə antikoagulyant terapiya kursu həyata keçirilmişdir. Yalnız bir halda aydın nəzərə çarpan ilkin damardaxili tromboməğəlmə prosesi olduğundan xəstəyə fraksiyalarının müalicəvi dozasını təyin etmək tələb olunmuşdur. Yerdə qalan hamilələrə fraksiyaların profilaktik rejimdə təyin edilmişdir. Bütün xəstələrdə aşkar olunmuş hemostazioloji pozğunluqları müalicənin 7-10-cu günlərində aradan qaldırmaq mümkün olmuşdur.

Üçüncü qrupda bütün müşahidə müddətində heç bir halda heparinlə induksiya olunan trombositopeniyaya rast gəlinməmişdir. Bir xəstədə müalicə başlayana qədər damardaxili tromboməğəlmənin erkən əlamətləri ilə eyni vaxtda periferik qanda trombositlərin sayının progressiv azalması aşkar edilmişdir. Aşağımolekullu heparinlə müalicə fonunda hər iki xəstədə artıq birinci həftədə trombositlərin sayında müsbət dinamika və eyni zamanda FDM-in və TAT komplekslərinin itməsi qeyd edilmişdir. Sonrakı kontrol müayinələrdə heç bir halda hemostazın plazma həlqəsinin parametrlərində dəyişiklik, yəni ARV və APTV göstəricilərində uzanma aşkar edilməmişdir.

Trombositlərin aqreqasiya parametrlərinə dinamik nəzarət sübut etdi ki, fraksiyaların trombositlərin ADF- və ristomisinlə induksiya olunan aqreqasiyasına əhəmiyyətli tormozlayıcı təsir göstərir. Ən yüksək tormozlayıcı təsir müalicənin 7-10-cu günlərində qeydə alınır.

Aşağımolekullu heparinlə uzunmüddətli müalicə zamanı hestasiyanın 28-30-cu həftələrini hemostazın trombositlər həlqəsinin funksiyasına nəzarət üçün, eləcə də hestasion prosesdə klinik ağırlaşmalar olan hallarda onu vaxtında korreksiya üçün optimal vaxt hesab etmək olar.

Beləliklə, biz birincili və ikincili AFS-i olan hamilələrdə uzunmüddətli fasiləsiz rejimdə aşağımolekullu heparinlə müalicə fonunda apardığımız müşahidələrə əsasən belə bir nəticəyə gəldik ki, qeyd edilən kateqoriyadan olan hamilələrdə erkən dövrdən etibarən aşağımolekullu heparindən istifadə etməklə antitrombotik profilaktikanın aparılması göstərişdir. Qeyd edilən yanaşma tromboembolik ağırlaşmaların profilaktikasını həyata keçirməyə, ciftin daha adekvat inkişafını təmin etməyə imkan verir ki, bu da öz növbəsində vaxtından əvvəl doğuş, dölün antenatal ölümü, ana ölümü və s. kimi ağırlaşmaların tezliyini azaldır. Antifosfolipid antiteli sirkulyasiya edən hamilələr isə hamiləliyin pozulması və digər trombofilik ağırlaşmalar üzrə yüksək risk qrupunu əmələ gətirir.

Trombotik ağırlaşmaların ən çox ehtimal olduğu vaxt doğuşdan sonrakı erkən dövrdür, belə ki, hamiləliyin müddətinin artması və sonradan doğuş fəaliyyəti ilə əlaqədar olaraq qanın laxtalanma sisteminin

potensialının fizioloji artması baş verir. Fizioloji doğuşdan sonra qanın laxtalanma sisteminin göstəricilərinin normallaşması doğuşdan 3-5 gün sonra qeyd olunur, lakin bütün hemostaz sisteminin tam bərpa olunması doğuşdan 3-4 həftəyə qədər davam edir. Hətta ağırlaşmamış doğuşdan sonra qanın damardaxili laxtalanması intensivləşir (TAT, F_{1+2} , FDM, FMHK (fibrin monomerlərinin həll olan kompleksləri) səviyyəsinin yüksəlməsi), trombofiliya markerlərinin səviyyəsi doğuşdan sonra 3-cü gün normaya enir. Operativ müdaxilə güclü stress olub, bir sıra neyrohumoral dəyişikliklərə (qlikoneogenezin aktivləşməsi, lipolizin, proteinlərin katabolizminin sürətlənməsi və s.), mikrosirkulyator pozğunluqlara, su-duz mübadiləsinin və turşu-qələvi tarazlığının pozulmasına, eləcə də pretrombotik vəziyyətin tromboza keçməsinə səbəb olur. Somatik və / və ya mamalıq patologiyası olan xəstələrdə klinik risk faktorları və gizli trombofilianın birgə təsadüf olunması, AFA-nın sirkulyasiyası fonunda trombofilianın tromboza keçməsi ehtimalını dəfələrlə artırır.

Birincili antifosfolipid sindromu olan qadınlarda keysəriyyə əməliyyatından 8 saat sonra fraksiparinin 150 İU/kq dozası gündə 1 dəfə dəri altına yeridilməklə profilaktik antikoagulyant terapiya bərpa edilmişdir. Keysəriyyə əməliyyatından sonra hemostaz sisteminin pozğunluqları 25 (71,4%) qadında əhəmiyyətli dərəcədə olmuş və DDL-sindromun xroniki formasının əlamətləri ilə özünü göstərmişdir. Belə ki, 20 (57,1%) xəstələrdə trombositlərin funksiyası yüksəlmiş, 9 (25,7%) xəstələrdə norma hüdudunda olmuş, 5 (14,3%) xəstədə isə azalmışdır. Somatik sağlam (nəzarət qrupu) qadınlarla müqayisədə AFS olan (I qrup) xəstələrdə əməliyyatdan 1 gün sonra trombofiliya markerləri və trombositlərin aqreqasiya aktivliyi kəskin artmışdır. Eyni zamanda fibrinəmələgəlmənin (FDM, D-dimer) həm az intensivlikli, həm də aydın nəzərə çarpan əlamətlərinin meydana çıxması xüsusilə diqqəti cəlb edir. Belə ki, D-dimerə nəzarət qrupunda rast gəlinmədiyi halda, əsas qrupda ona 0,2-0,4 intervalında təsadüf olunmuşdur.

AFS-i olan qadınlarda fibrin və fibrinogenin destruksiya məhsullarının (FDM) konsentrasiyasının ($3,2 \pm 0,04 \times 10^{-3} \text{q/l}$) nəzarət qrupu ($1,2 \pm 0,08 \times 10^{-3} \text{q/l}$) ilə müqayisədə artması bu kontingent xəstələrin qanında fibrinogen dövriyyəsinin artmış olduğunu və damardaxili tromboəmələgəlmə prosesinin ilkin aktivləşdiyini əks etdirir. Damardaxili tromboəmələgəlmə prosesinin aydın nəzərə çarpan aktivləşmə əlamətləri FDM-in köməyi ilə 11 (31,4%) xəstədə aşkar edilmişdir.

Fibrinogenin deqradasiyasının gecikmiş aşağımolekullu fraqmentlərinin (D-dimer) təyin edilməsi hazırkı dövrdə qanın patoloji damardaxili tromboəmələgəlmə prosesini aşkarlayan vacib sınaqlardan hesab olunur. O,

müayinə olunan qanda həm fibrinin əmələ gəlməsi, həm də lizisi proseslərini əks etdirir. Bizim müşahidələrimizdə I qrupa daxil olan xəstələrin əksəriyyətində əməliyyatdan sonrakı 1-ci gün D-dimer 0,2-0,4 mq/l konsentrasiyada aşkar edilmişdir.

Birincili AFS-i olan xəstələr qrupunda əməliyyatdan sonrakı 1-ci gün F_{1+2} -nin nəzarət qrupu ilə müqayisədə 4 dəfə artmış olduğu müəyyən edilmişdir ki, bu da erkən mərhələlərdə qanın damardaxili laxtalanmasının aktivləşmiş olduğunu sübut edir.

Əməliyyatdan sonrakı dövrdə həm nəzarət, həm də I qrupda trombotik ağırlaşmalara rast gəlinməmişdir. Belə ki, I qrupa daxil olan xəstələrdə fraksiparinlə monoterapiya 32 (91,4%) xəstədə trombofiliyanın tromboza keçməsinə aradan qaldırmaq mümkün olmuşdur. I qrupa daxil olan və doğuşa qədər fraksiparin almış xəstələrdə də trombofiliya markerlərinin səviyyəsinin normallaşması 2-5-ci günlərdə baş vermiş və ümumilikdə nəzarət qrupundakı uyğun göstəricilərlə korrelyasiya olunmuşdur. Qanın damardaxili laxtalanma əlamətləri 4 (11,4%) xəstədə aşkar olunmuşdur. Trombositlərin funksiyası 10 (28,6%) xəstədə artmış, 22 (62,5%) xəstədə norma daxilində olmuş, 3 (8,6%) xəstədə isə azalmışdır.

Aşağımolekullu heparinin istifadəsi fonunda I qrupa daxil olan hamilələrin hamiləlik əsasən sağlam uşağın doğulması ilə başa çatmışdır.

İkincili antifosfolipid sindromu olan xəstələrin əksəriyyətində əməliyyatdan sonrakı 1-ci gündə aparılan hemostazioloji müayinələr zamanı trombofiliya markerlərinin və trombositlərin aqreqasiya aktivliyinin yüksəlməsi qeyd olunmuşdur. Əməliyyatdan sonrakı erkən dövrdə hemostaz göstəricilərinin təhlili göstərdi ki, ikincili AFS olan xəstələrdə qanın laxtalanma potensialı kifayət qədər yüksəlmiş olur. Məhz buna görə də ikincili antifosfolipid sindromu olan xəstələrdə əməliyyatdan 8 saat sonra fraksiparinin 150 İU/kq dozası ilə gündə 1 dəfə olmaqla dəri altına təyin edilərək 10 günlük profilaktik antikoagulyant terapiya aparılmışdır.

Əməliyyatdan sonrakı ilk gün nəzarət qrupu ilə müqayisədə hemostaz sisteminin vəziyyətində, xüsusən də trombositlərin funksional aktivliyində ciddi dəyişikliklər qeyd olunmuşdur. Belə ki, əsas qrupda trombositlərin funksional aktivliyi 20-30%-ə qədər (norma 30-50%) azalmışdır, nəzarət qrupunda isə bu göstərici 40-50% təşkil etmişdir.

Hemostaz sisteminin tədqiqi göstərdi ki, nəzarət qrupu ilə müqayisədə, ikincili AFS olan xəstələrdə trombofiliya markerləri və trombositlərin aqreqasiya aktivliyi əməliyyatın 1-ci günü əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlir. Belə ki, əməliyyatdan sonra hemostaz sisteminin pozğunluqları 19 (65,8%) qadında aydın nəzərə çarpmaqla yanaşı, həm də DDL-sindromun başlanğıc formasının gizli əlamətləri ilə özünü büruzə vermişdir. Trombositlərin

fəallığının artmasına 15 (51,7%) xəstədə, normal göstəricilər çərçivəsində olmasına 7 (24,1%) xəstədə, fəallığın azalmasına isə 4 (13,8%) xəstədə rast gəlinmişdir.

Əməliyyatdan sonrakı 1-ci gün fibrinogenin yüksəlmiş səviyyəsi əməliyyatın 10-cu gününə qədər azalmaqla davam etmişdir ki, bu da trombotik ağırlaşmaların profilaktikasında mühüm faktorlardan biri hesab olunur. APTV-nin qısalmış vaxtı fraksiyalarının təyinindən sonra artmaqda davam edərək 10-cu gün həttə nəzarət qrupunun uyğun göstəricisindən də yüksək olmuşdur. Fibrinəmələgəlmənin (FDM, D-dimer) göstəricilərində də müəyyən dəyişiklik izlənmişdir. Belə ki, D-dimerə nəzarət qrupunda rast gəlinmədiyi halda, əsas qrupda ona 0,2-0,4 intervalında təsadüf olunmuşdur. İkincili AFS-i olan xəstələrdə fibrin və fibrinogenin destruksiya məhsullarının (FDM) konsentrasiyasının əməliyyatdan sonrakı ilk gündə artması bu kontingent xəstələrin qanında fibrinogen dövriyyəsinin artmış olduğunu və damardaxili trombomələgəlmə prosesinin ilkin aktivləşdiyini əks etdirir. Əməliyyatdan sonrakı 10-cu günə qədər FDM-in konsentrasiyası tədricən azalaraq nəzarət qrupunun uyğun göstəricisi səviyyəsinə çatır. Damardaxili trombomələgəlmə prosesinin aydın nəzərə çarpan aktivləşmə əlamətləri FDM-in köməyi ilə 9 (31,0%) xəstədə aşkar edilmişdir. Damardaxili trombomələgəlmə prosesini aşkarlayan D-dimer II qrupa daxil olan xəstələrin əksəriyyətində əməliyyatdan sonrakı 1-ci gün 0,2-0,4 mq/l konsentrasiyada aşkar edilmiş, əməliyyatdan sonrakı 5-ci gündən etibarən isə 0, qanda aşkar olunmamışdır.

İkincili AFS-i olan xəstələr qrupunda da əməliyyatdan sonrakı 1-ci gün F_{1+2} -nin səviyyəsi nəzarət qrupu ilə müqayisədə təxminən 4 dəfə artmışdır ki, bu da bir daha ilk günlər trombomələgəlmənin aktivləşmiş olduğunu göstərir. Əməliyyatın 3-cü günündən etibarən F_{1+2} -nin səviyyəsi azalmağa başlayaraq 10-cu gün nəzarət qrupu göstəricisinə yaxınlaşmışdır ki, biz bunu fraksiyalarının istifadəsi ilə əlaqələndiririk. Bununla əlaqədar olaraq ikincili AFS olan xəstələrdə trombotik ağırlaşmalara rast gəlinməmişdir.

Antifosfolipid antiteli sirkulyasiya edən hamilələrdə cərrahi hemostazı təmin etmək məqsədilə planlı keysəriyyə əməliyyatından 12-24 saat əvvəl fraksiyalarının yeridilməsini dayandırılmışıq. Bu zaman heç bir halda birbaşa antikoagulyantlar üçün xarakterik olan ağırlaşmalara, xüsusən də qanaxmaya və qansızmanın artmasına rast gəlinməmişdir. Digər qruplarda olduğu kimi III qrup xəstələrdə də fraksiyaların antitrombotik terapiya əməliyyatdan 8-10 saat sonra bərpa olunmuş və onun birdəfəlik dozası 150 İU/kq təşkil etməklə 10 gün davam etdirilmişdir.

Keysəriyyə əməliyyatından sonrakı 5-ci gün fraksiyalarının istifadəsi fonunda hemostaz göstəriciləri normaya yaxınlaşmışdır. Aşağımolekullu heparinlə müalicə qeyd etdiyimiz kimi, əməliyyatdan sonrakı 10-cu günə qədər davam etmiş və sonda hemostaz sisteminin göstəriciləri normal göstəricilərdən fərqlənməmişdir.

Beləliklə, apardığımız tədqiqatlar zamanı əldə etdiyimiz məlumatlar antifosfolipid sindromu olan, eləcə də qanında antifosfolipid antiteli sirkulyasiya edən hamilələrdə antitrombotik müalicənin aparılmasının vacib olduğunu söyləməyə imkan verir. Fikrimizcə, qeyd edilən kontingent xəstələrdə əməliyyatdan sonrakı dövrdə də aşağımolekullu heparin – fraksiyaların seçimi preparat kimi istifadə olunmalıdır, belə ki, o, fibrinolizin aktivləşməsinin və trombinin əmələ gəlməsinin qarşısını almaq hesabına uzunmüddətli antitrombotik təsir göstərir. Bununla yanaşı olaraq, fraksiyalarının uzunmüddətli istifadəsi həm ana, həm də döl üçün maksimal effektiv və təhlükəsizdir.

NƏTİCƏLƏR

1. Antifosfolipid sindromu olan hamilə qadınların hemostaz sistemində baş verən dəyişikliklər trombotik ağırlaşmalar baxımından yüksək risk təşkil edir və onlarda erkən antitrombotik profilaktikanın aparılması qanın damardaxili laxtalanma prosesinin aktivləşməsinin qarşısını almaqla yanaşı, həm də hamiləliyi optimal doğuş vaxtına qədər çatdırmağa kömək edir.
2. Antifosfolipid sindromu olan hamilə qadınlarda aşağımolekullu heparinlə uzunmüddətli antitrombotik profilaktika trombofiliya markerlərinin səviyyəsini əhəmiyyətli dərəcədə aşağı salmağa imkan verir. Belə ki, trombin-antitrombin komplekslərinin səviyyəsi birincili AFS olan hamilələrdə - $6,8 \pm 2,1$ mkq/l-dən $2,1 \pm 1,36$ mkq/l-ə qədər, yəni 69,1% ($p < 0,01$), ikincili AFS-i olan hamilələrdə $6,5 \pm 1,1$ mkq/l-dən $2,0 \pm 1,4$ mkq/l-ə qədər, yəni 69,3% azalır ($p < 0,05$), F₁₊₂-nin səviyyəsi isə birincili AFS olan hamilələrdə $3,5 \pm 1,02$ nmol/l-dən $0,6 \pm 0,02$ nmol/l-ə qədər, yəni 82,9%, ikincili AFS olan hamilələrdə isə $3,4 \pm 1,3$ nmol/l-dən $0,5 \pm 0,01$ nmol/l-ə qədər, yəni 85,3% azalır ($p < 0,05$).
3. Keysəriyyə əməliyyatından 1 gün sonra birincili antifosfolipid sindromu olan qadınlarda trombin-antitrombin kompleksləri $12,4 \pm 1,2$ mkq/l, ikincili antifosfolipid sindromu olan qadınlarda $11,1 \pm 1,7$ mkq/l, antifosfolipid antiteli sirkulyasiya edən qadınlarda isə $10,5 \pm 1,1$ mkq/l səviyyəsində olduğu halda, aparılan

antitrombotik profilaktika bu göstəricilərin əməliyyatın 10-cu günü uyğun olaraq $2,1 \pm 0,21$ mkq/l, $3,7 \pm 0,1$ mkq/l və $2,7 \pm 0,3$ mkq/l səviyyəsinə qədər enməsinə səbəb olur ($p < 0,01$). Trombositlərin aqreqasiya aktivliyi isə əməliyyatdan sonrakı 1-ci gün birincili antifosfolipid sindromu olan qadınlarda $88,3 \pm 3,3\%$, ikincili antifosfolipid sindromu olan qadınlarda $85,7 \pm 2,8\%$, antifosfolipid antiteli sirkulyasiya edən qadınlarda isə $85,8 \pm 2,3\%$ olduğu halda, əməliyyatın 10-cu günü bu göstəricilər uyğun olaraq $54,2 \pm 2,2\%$, $50,2 \pm 3,1\%$, və $48,6 \pm 2,1\%$ -ə qədər azalır ($p < 0,05$).

4. Antifosfolipid sindromu olan hamilə qadınlarda keysəriyyə əməliyyatı zamanı və əməliyyatdan sonrakı dövrdə qanaxmanın olmaması, hamiləlik dövründə trombositopeniya, osteoporoz kimi fəsadların meydana çıxması aşağımolekullu heparinlərlə (fraksiparinlə) antitrombotik profilaktikanın təhlükəsizliyini və effektivliyini sübut edir.

PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. Antifosfolipid sindromun bütün növləri hamiləliyin gedişi üçün yüksək risk təşkil edir və buna görə də fəsadlarla müşayiət olunan hamiləlik zamanı təklif olunan diaqnostik alqoritm əsasında antifosfolipid sindromun aşkar olunmasına yönəlmiş müayinələrin həyata keçirilməsi məqsədəuyğundur.
2. Antifosfolipid sindromu aşkar olunan qadınlarda ağırlaşmaların qarşısını almaq və hamiləliyi normal doğuş vaxtına qədər çatdırmaq məqsədilə fraksiparinin profilaktik dozası ($0,3$ ml - 150 İU/kq, gündə 1 dəfə, dəri altına) ilə uzunmüddətli antitrombotik profilaktikanın aparılması məsləhətdir.
3. Cərrahi aqressiya nəticəsində antifosfolipid sindromu olan hamilə qadınlara hemostaz sistemində ciddi dəyişikliklər baş verdiyindən keysəriyyə əməliyyatından sonrakı trombotik ağırlaşmaların profilaktikası məqsədilə əməliyyatdan sonra ilk saatlardan etibarən 10 gün ərzində aşağımolekullu heparinlərlərin (fraksiparinin) profilaktik dozasından istifadə olunması məqsədəuyğundur.

DİSSERTASIYA MÖVZUSU ÜZRƏ ÇAP EDİLMİŞ

ELMİ ƏSƏRLƏRİN SİYAHISI

1. Antifosfolipid sindrom olan hamilələrdə trombotik ağırlaşmaların profilaktika və müalicəsinin müasir vəziyyəti // Ginekologiya və Perinatologiyanın aktual məsələləri, 2014, №2, s.31-36 (həmmüəl.: C.F.Qurbanova, M.Y.Nəsirov).
2. Antifosfolipid antitelin fərqli səviyyələri aşkar edilən hamilələrdə AFS ilə assosiasiya olunan klinik təzahürlərin təhlili // Ginekologiya və Perinatologiyanın aktual məsələləri, 2014, №3, s.23-28 (həmmüəl.: C.F.Qurbanova, D.A.İsmayılova).
3. Keysəriyyə əməliyyatı icra olunan birincili antifosfolipid sindromlu hamilələrdə uzunmüddətli antitrombotik profilaktikanın nəticələri // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, 2015, №1, s.94-99 (həmmüəl.: C.F.Qurbanova).
4. Результаты длительной антиромботической профилактики у беременных с вторичным антифосфолипидным синдромом, в отношении которых было применено кесарево сечения / Oncology – XXI Century, Svetlogorsk, 28 April – 3 May 2015, p.128-133 (həmmüəl.: Дж.Ф.Курбанова).
5. Antifosfolipid antiteli sirkulyasiya edən hamilələrdə antitrombotik profilaktikanın effektivliyinin qiymətləndirilməsi // Sağlamlıq jurnalı, 2016, №4, s.21-23.
6. Antifosfolipid sindromun müasir aspektləri və mamalıq ağırlaşmalarının inkişafında onun rolu // Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, 2016, №2, s.128-133 (həmmüəl. C.F.Qurbanova).
7. Сравнительная динамика эффективности антиромботической профилактики, проводимой беременным женщинам с отличительными формами антифосфолипидного синдрома в дородовой период // Биомедицина, 2016, №2, с.53-59 (həmmüəl.: Дж.Ф.Курбанова).

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОЙ
АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ
У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ
СИНДРОМОМ, ПЕРЕНЕСШИХ КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ**

Частота риска тромбозмболических осложнений у беременных с антифосфолипидным синдромом (АФС) при кесаревом сечении, по сравнению с физиологическими родами, возрастает в 10-15 раз. В связи с этим, основной целью исследования явилось изучение особенностей антитромботической профилактики у женщин с антифосфолипидным синдромом, проводимой в дородовой период и в период после кесарева сечения и оценка ее эффективности.

Для достижения этой цели были изучены результаты проведенных клинических наблюдений и лабораторных исследований, проведенных в период до и после кесарева сечения у беременных с антифосфолипидным синдромом. 92 больные в возрасте от 10-и до 41 года составили 3 основные группы исследования. В I группу вошли 35 беременных с первичным АФС, во II – 29 беременных со вторичным АФС, а в III группу – 28 беременных с серологическими признаками АФС. Было выявлено, что длительная антитромботическая профилактика низкомолекулярным гепарином у беременных женщин с АФС позволяет в значительной степени снизить уровень маркеров тромбофилии. Отсутствие у беременных женщин с антифосфолипидным синдромом осложнений в виде кровотечений до и после кесарева сечения, тромбоцитопении в период беременности, остеопороза доказывает безопасность и эффективность антитромботической профилактики низкомолекулярным гепарином.

Наиболее вероятным временем для тромботических осложнений является ранний послеродовой период, т.к. в связи с увеличением срока беременности и последующей родовой деятельностью происходит физиологическое повышение потенциала свертывающей системы. Поэтому низкомолекулярный гепарин должен приниматься в качестве препарата выбора и после кесарева сечения у беременных с АФС, т.к. он оказывает длительное антитромботическое воздействие за счет активации фибринолиза и предупреждает образования тромбина. Наряду с этим, длительный прием фраксипарина максимально эффективен и безопасен как для матери, так и для ребенка.

**ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF PROLONGED
ANTITHROMBOTIC PROPHYLAXIS IN PREGNANT WOMEN
WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME UNDERGOING
CESAREAN SECTION**

The frequency of risk of thromboembolic complications in pregnant women with antiphospholipid syndrome (APS) for caesarean section, compared with the physiological childbirth increases by 10-15 times. In this regard, the main aim of the study was to investigate the characteristics of antithrombotic prophylaxis in women with antiphospholipid syndrome, conducted in antenatal and post-cesarean period and evaluation of its effectiveness.

To achieve this goal we have studied the results of the clinical observations and laboratory tests carried out in the period before and after cesarean section in pregnant women with antiphospholipid syndrome. 92 patients aged from 10 to 41 years were divided into 3 main groups of the study. Group I included 35 pregnant women with primary APS, in II - 29 pregnant women with secondary APS, and in the III group - 28 pregnant women with serological evidence of APS. It was found that long-term antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in pregnant women with APS allows to reduce the levels of markers of thrombophilia. In pregnant women with antiphospholipid syndrome absence of bleeding complications before and after cesarean section, thrombocytopenia during pregnancy, osteoporosis prove the safety and efficacy of antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin.

The most likely time for thrombotic events is the early post-natal period, as due to the increase in the duration of pregnancy and the subsequent birth activity occurs physiological capacity building of coagulation. Therefore, low molecular weight heparin should be taken as the drug of choice and after cesarean section in pregnant women with APS, so, it has a long-term antithrombotic effects due to activation of fibrinolysis and prevents thrombin generation. In addition, prolonged use of fraxiparin is the most effective and safe for both mother and child.

ŞÖRTİ İXTİSARLARIN SİYAHISI

- AFA – antifosfolipid antitellərinin
AFS – antifosfolipid sindrom
AMH – aşağı molekullu heparinlər
DDL – damardaxili laxtalanma
TAT – trombin-antitrombin kompleksi

Kağız formatı 60x84 ¹/₁₆.
Sifariş 710 Tiraj 100.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel.: 595-55-76

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

МЕХРИБАН АЗАД КЫЗЫ ГУЛИЕВА

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОЙ
АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ
У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ
СИНДРОМОМ, ПЕРЕНЕСШИХ КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ**

3215.01 – «Акушерство и гинекология»

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

Баку – 2018