

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
16.07.2013.Тиб.18.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**«РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН АКУШЕРЛИК
ВА ГИНЕКОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ» АЖ**

ЛЮБЧИЧ НАТАЛЬЯ ИВАНОВНА

**ТРОМБОФИЛИЯДА МУДДАТИДАН ОЛДИН СОДИР БЎЛУВЧИ
ТУҒРУҚЛАРНИНГ ПАТОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ
(ТАШХИСЛАШ ВА ПРОФИЛАКТИКА МЕЗОНЛАРИ)**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент шаҳри– 2016 йил

Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской диссертации
Content of the abstract of doctoral dissertation

Любчич Наталья Ивановна
Тромбофилияда муддатидан олдин содир бўлувчи
туғуруқларнинг патогенетик хусусиятлари(ташхислаш
ва профилактика мезонлари) 3

Любчич Наталья Ивановна
Патогенетические аспекты преждевременных родов
при тромбофилии (принципы диагностики и профилактики) 27

Lyubchich Natalya Ivanovna
Pathogenetic aspects of preterm labor in thrombophilia
(principles of diagnostics and prophylaxis) 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works 73

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
16.07.2013.Тиб.18.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**«РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН АКУШЕРЛИК ВА
ГИНЕКОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ» АЖ**

ЛЮБЧИЧ НАТАЛЬЯ ИВАНОВНА

**ТРОМБОФИЛИЯДА МУДДАТИДАН ОЛДИН СОДИР БЎЛУВЧИ
ТУҒРУҚЛАРНИНГ ПАТОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ
(ТАШХИСЛАШ ВА ПРОФИЛАКТИКА МЕЗОНЛАРИ)**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент– 2016 йил

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.09.2014/Б2014.5.Тиб450 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси «Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий- амалий тиббиёт маркази» АЖда бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ва “Ziynet” Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

**Илмий
маслаҳатчи:**

Султонов Саидазим Носирович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий
оппонентлар:**

Ходжаева Зулфия Сагдуллаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Пахомова Жанна Евгеньевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Арипова Тамара Уктамовна
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи
ташкilot:**

«Д.О.Отт номидаги АГваРИТИ» федерал давлат бюджет
ташкilotи (Санкт-Петербург).

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги 16.07.2013.Тиб.18.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2016 й. «29» апрел соат 13.00 даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент ш., Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел./факс: +99871-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

Докторлик диссертацияси билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (10 рақами билан рўйхатга олинган), (Манзил:100140, Тошкент ш., Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй.Тел./факс: +99871-262-33-14).

Диссертация автореферати 2016 йил «___» _____ кuni тарқатилди.
(2016 йил _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В.Алимов

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

Э.А. Шамансурова

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д., профессор

Д.К. Нажмутдинова

Фан доктори илмий даражасини берувчи
илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, т.ф.д., профессор

КИРИШ (Докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон миқёсида тромбофилия билан касалланган хомиладор аёлларда кузатиладиган муддатидан олдинги туғруқлар (МОТ)га тегишли тиббий-ташкилий тадбирларнинг амалга оширилиши ва муддатдан олдинги туғилган болаларни ташхислаш ва даволаш соҳасида эришилган муайян ютуқларга қарамай, ушбу муаммо долзарблигича қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра (2015), хомиладорликнинг 22-ҳафтасидан бошлаб перинатал ўлим ҳолатларини қайд этади, 184 мамлакатда МОТ частотаси туғилган болалар сонига нисбатан 5% дан 18% га қадар тебраниб туради, ҳар йили 15 миллион гўдаклар муддатидан олдин туғилади ва бу кўрсаткич тобора ўсиб бормоқда. МОТ оқибатидаги асоратлар беш ёшгача бўлган болалар ўлимининг асосий сабабчиси ҳисобланиб, 2013 йилда МОТ деярли 1 миллион ҳолларда ўлим билан яқун топган. Муддатидан олдинги туғруқлар учраши турли давлатларда 6% дан 12% гача ўзгариб туради, шу билан бирга сўнги йилларда ушбу кўрсаткичнинг ортиш тенденцияси кузатилмоқда. Хомила вазни 500 гр ва ундан ортиқ бўлганда илк неонатал ўлим ҳолатларининг 60-70% ва болалар ўлими ҳолатларининг 65-75% ва чала туғилган болалар улушига тўғри келади.

Ҳозирги вақтда перинатология амалиётида ташхислашнинг стандарт усуллари ёрдамида муддатидан олдинги туғруқларни эрта аниқлашда илмий-амалий жиҳатдан маълум қийинчиликлар мавжуд. Чала туғилган болалар ўртасида перинатал ўлим ҳолатлари муддатига етиб туғилган болалардан кўра 33 баробар юқори. Перинатал талофатлар ва болалардаги оғир ногиронликнинг олдини олишнинг асосий йўли гестация муддати ва хомиланинг туғилгандаги тана вазнини оширишдан иборат. Муддатдан олдинги туғруқларнинг тиббий-ижтимоий аҳамияти репродуктив йўқотишларнинг нисбатан юқори эканлиги билан боғлиқдир. Кўп йиллар мобайнида аёллардаги тромбозлар ва тромбоземболия асоратларининг олдини олиб бўлмади деб ҳисобланар эди. Артериал ва веноз тромбозларнинг, шунингдек тромбоземболияларининг юзага келишида тромбофилиянинг орттирилган ва ирсий сабаблари муҳим рол ўйнайди, бундай сабабларга антифосфолипид синдром (АФС) ва қон ивиши омилларининг ирсий мутациялари ёки қон ивиш ингибиторларининг ирсият билан боғлиқ танқисликлари: FV Leiden омили мутацияси, протромбин мутацияси, АТ III, C, S протеинлари танқислиги ва ҳ.к. киради. Хомиладорлик даврида мавжуд тромбофилия негизида тромбоземболия асоратлари хавфи ўнлаб, ҳаттоки юзлаб баробар ортади. Ҳозирги пайтда умумий популяцияда энг кўп кузатиладиган тромбофилия ирсий шаклларининг (FV Leiden мутацияси, RтG20210A, MTHFR C677T) акушерлик асоратлари тузилмасидаги роли жадал ўрганилмоқда. Клиник амалиётга антифосфолипид антитаналар ва тромбозга қарши химоя механизмлари фаолиятини издан чиқарувчи ирсий тромбофилиялар – табиий антикоагулянтлар, эндотелий, фибринолиз тизимини аниқлашга оид янги технологияларнинг тадбиқ этилиши билан

тромбозлар ва тромботик асоратларни ўз вақтида ташхислаш ва олдини олишнинг имкониятлари пайдо бўлди.

Жаҳон тажрибасининг кўрсатишича, тромбофилия билан касалланган ҳомиладор аёлларда кузатиладиган муддатидан олдинги туғруқлар (МОТ) ўзаро таъсири, ташхис ва даволаш усуллари такомилаштириш бўйича бир қатор илмий-амалий муаммоларни, айниқса қуйидагиларни илмий жиҳатдан ҳал этиш зарурдир: тромбофилия билан ҳомиладор аёлларда энг кўп кузатиладиган ҳолатлар ва турли касалликларда муддатидан олдинги туғруқлар ривожланиш хавфи ва имкониятларини аниқлаш; ҳомиладорликнинг нохуш оқибатларини баҳолаш; муддатидан олдинги туғруқлар қайд этилган аёлларда тромбофилиянинг ирсий ва орттирилган шаклларига моиллигининг мавжудлигини аниқлаш; муддатидан олдинги туғруқлар ривожланишида FV Лейден омили, протромбин G20210A, метилентетрагидрофолатредуктаза мутацияларининг қўшилиб келишининг, шунингдек уларнинг тромбофилия орттирилган шакллари билан қўшилиб келишининг клиник диагностик аҳамиятини қиёсий баҳолаш; муддатидан олдин туғиш хавфи юқори бўлган аёлларда тромбофилия генлари полиморфизмини аниқлашнинг прогностик моҳиятини (сезувчанлик, махсуслик, ижобий ва салбий прогностик аҳамиятини) аниқлаш; тромбофилиянинг турли шакллари қайд этилган аёлларда муддатидан олдинги туғруқларда гемостазнинг айрим кўрсаткичларини қиёсий ўрганиш; тромбофилияда ҳомилдорликни олиб бориш алгоритминини ишлаб чиқиш ва унинг клиник самарадорлигини баҳолаган ҳолда, тромбозларга қарши профилактика ва даволашни усуллари такомилаштириш зарур.

Шулар билан бирга, текширувларимизга кўра, тромбофилияда МОТни коррекция қилиш усуллари самарадорлиги атиги 78%ни ташкил қилади. Бу эса, ҳомиладорликнинг асоратли кечишини прогнозлаш ва ҳомиладорлик асоратлари ривожланишига мойиллиги бўлган аёлларни аниқлаш зарурлигини ва МОТ нинг бирламчи профилактикаси бўйича комплекс дастурлар ишлаб чиқиш учун тромбофилия генлари – FV генининг G1691A ва MTHFR генининг C677T генотипларини аниқлаш усуллари ўтказишни олдиндан белгилаб беради, ҳамда қисқа муддатларда ва аниқ мақсадга йўналтирилган максимал самара билан тромбофилияда муддатидан олдинги туғруқ профилактика усуллари, тромбофилия мавжуд бўлган ҳомиладор аёлларда тромбозларга қарши дифференциалланган даволаш ва витаминотерапия ўтказишни амалга ошириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2014 йил 19 февралдаги ПҚ-2133-сон «Соғлом бола йили» Давлат дастури тўғрисида»ги қарорида белгиланган вазифаларни муайян даражада ҳал этишга мазкур диссертация тадқиқоти хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур диссертация тадқиқоти республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига

мувофик ДИТД-9 «Одам касалликлари профилактикаси, ташхислаш, даволаш ва реабилитациясига доир янги технологияларини ишлаб чиқиш» лойиҳаси доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи. Акушерликда тромбофилик касалликларни замонавий ўрганишга бағишланган бир мунча батафсил ва ҳар томонлама ёритилган илмий изланишлар дунёнинг етакчи тиббий илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, American Perelman and Claudia Cohen Center for Reproductive Medicine (Германия), Weill Cornell Medical College (Англия), New York Presbyterian Hospital-Weill Cornell Medical Center, and New York University School of Medicine (АҚШ), Charite (Германия), The Medical University of Vienna (Австрия), Heart Hospital (Буюк-Британия), American Heart Association (АҚШ) олиб борилмоқда.

Амалга оширилган илмий изланишлар натижалари тромбофилиянинг аксарият наслий шакиллари орасида репродуктив йўқотишлар ва акушерликдаги асоратлар ҳолатида Европа ва Америка аҳолиси ўртасида метилентет-рагидрофолатредуктаза гени мутацияси, ҳамда FV (Leiden) омили мутацияси муҳим ўринга эга эканлиги аниқланди. Charite (Германия) ва Medical University of Vienna (Австрия) МОТ ривожланиш хавфи 2 баробарга ошиб кетувчи МТНFR ва МОТ гетерозигот мутациялар ўртасида аниқ ўзаро боғлиқлик исботланган бўлиб, ушбу мутация МОТ билан оғриган 46% аёлларда аниқланган. МТНFR C677T мутацияси ва МОТ ўртасида ўзаро боғлиқликлар аниқланмаган (Weill Cornell Medical College (Англия), New York Presbyterian Hospital-Weill Cornell Medical Center, and New York University School of Medicine (АҚШ)).

Бугунги кунда тромбофилияда муддатидан олдинги туғруқлар, уларни ташхислаш ва олдини олиш бўйича дунёнинг илмий марказларида турли йўналишларда, жумладан: тромбофилия фонидаги МОТ ни прогнозлаш, турли хил тромбофилик маркерларнинг гемостаз тизимига таъсирини аниқлаш ва уларни ҳомиладорликни кечуви ва репродуктив тизимига таъсирини ўрганиш, хомила перинатал касалликларини олдини олиш каби устивор йўналишларда илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Мазкур касаликка оид муаммоларни тадқиқ этишга бағишланган илмий ишлар АҚШ, Германия, Куба, Хиндистон, Туркия, Ўзбекистон Республикаси, Россия Федерацияси ва бошқа ҳамдустлик давлатлари олим-мутахассислари томонидан амалга оширилаётган ишларни алоҳида таъкидлаб ўтиш зарур.

R.L.Vick ва ҳаммуаллифлари (2008) маълумотларига кўра, МТНFR гетерозигота мутацияси билан МОТ ўртасида аниқ боғлиқлик мавжуд бўлиб, буларнинг ривожланиш хавфи 2 баробарга ортади. В.Vrenner ва ҳаммуаллифлар (2009) фикрига кўра, бундай мутация МОТ қайд этилган 46% аёлда кузатилган. Айни пайтда W.H. Kutteh (2006) МТНFR генининг C677T мутацияси ва одатий хомила тушиши ўртасида аниқ боғлиқлик мавжуд эмаслигини аниқлаган. S.C. Guba ва ҳаммуаллифлар (2009), V. Kakkar ва

хаммуаллифлар (2011) ўз тадқиқотларида мутациянинг гетерозигота шакли ва одатий ҳомила тушиши ўртасида аниқ боғлиқлик мавжудлигини, бунда хавф 2 баробар ортишини кўрсатиб берди. МОТ қайд этилган аёлларни текшириб Р.М. Ridker FV (Leiden) омил мутациясининг учраши уларда 2-3 баробар ортишини аниқлади. Шунингдек, мутациянинг ушбу тури ва ҳомила нобуд бўлиш синдромлари ўртасида боғлиқлик аниқланмайдиган тадқиқотлар ҳам мавжуд. Бундай натижаларга W.H. Kutten (2005), A.I. Pabinger ва хаммуаллифлар (2007) эга бўлишди, улар FV (Leiden) омили мутациясида тромбозлар хавфининг 3 баробар ортишини аниқлашган бўлсада, бироқ МОТ билан боғлиқлик мавжудлигини аниқлашмади. Бугунги кунда турли маълумотлар мавжуд, аммо уларнинг барчасини жамлаб хулоса қилиш мумкинки, ҳаттоки FV (Leiden) омилининг гетерозигота мутацияси ҳам МОТ ривожланиш хавфининг муҳим омилларидан бири ҳисобланади. MTHFR C677T мутациясининг турли этник гуруҳларда тарқалганлиги 4% дан 65% гача, яъни сезиларли вариацияланади. Осиё популяцияси ўртасида қуйидаги маълумотлар аниқланган: Японияда гомозиготалар 13,1%, гетерозиготалар – 47,5%, Хитойда – мос равишда 14,0 ва 43,8% ни, Корея популяциясида – мос равишда 7,3 ва 66,1% ни ташкил этади. Кенг миқёсдаги назорат қилинадиган тадқиқотларда ҳомила ўсиши секинлашган, преэклампсия, плацента кўчиши ёки ҳомиладорлик тўхтаганлиги қайд этилган 52% аёлда FV (Leiden) ёки PtG20210A II омиллари бўйича гетерозиготалик ёки MTHFR гени бўйича гомозиготалик (назорат гуруҳидаги 17% га нисбатан) аниқланган. Бу маълумотлар МОТ қайд этилган ҳомиладорларда ирсий тромбофилияларни аниқлашни, шунингдек нафақат аёлларнинг ўзида, балки яқин қариндошларида тромбозлар мавжуд бўлганида ирсий тромбофилияларни аниқлаш бўйича мажбурий текширув ўтказиш зарурлигини тақазо этади. МОТ сабабларини ўрганишда этник таркибнинг, шунингдек танлов меъзонларининг турли-туманлигига қарамасдан барча тадқиқотларда МОТ қайд этилган аёлларда FV (Leiden) омили мутациясининг устунлик қилиш частотаси сезиларли юқорилиги қайд этилган.

Гемостаз тизимидаги бузилишларнинг, хусусан тромбофилиянинг муддатидан олдинги туғруқлар ривожланиш сабабларидан бири сифатидаги роли кўп сонли тадқиқотларда исботланган (Вученеч В., 2009; Candra M. J., 2011). Сўнгги йилларда туғма, баъзида эса ҳаёт мобайнида орттирилган қон плазмасидаги оксиллар нуқсонларига катта аҳамият берилмоқда, бу нуқсонлар тромб ҳосил бўлишига мойилликни келтириб чиқаради ва тромбозлар ривожланиш хавфининг мустақил омили саналади (Баймурадова С. М., 2005; Блинецкая С.Л., 2009). Турли тромботик асоратларга олиб келувчи гемостаз тизимидаги қатор номаълум ирсий нуқсонларнинг: G20210A, протромбин мутацияси, метилентетрагидрофо-латредуктаза (MTHFR, C677T) мутацияси, тромбоцитар рецепторлар полиморфизми, плазминоген (РА I-146156) активаторининг кашф этилиши акушерлик-гинекология амалиётидаги турли асоратлар патогенезини мутлоқ янги

позициядан баҳолаш имконини берди (Alonso A. et al., 2010). Бундан ташқари, репродуктив йўқотишлар генезида нафақат она, балки ҳомила тромбофилиясининг ҳам аҳамиятга эга эканлиги ҳақида маълумотлар ҳақида таъриф берилган.

Х.Я. Каримов ва К.Т.Бобоевлар (2008) бир гуруҳ муаллифлар билан биргаликда бир қатор генетик маркерларнинг – FV (G1691A) омил гени, қон ивиш II омил гени (G20210A) ва метилентетрагидрофалатредуктаза (MTHFR) гени (C677T) мутацияси ҳолатларининг учраш суръатини ўрганиш устида изланишлар олиб бордилар. Улар томонидан олиб борилган изланишлар натижасида Ўзбекистондаги беморлар ўртасида мутант аллелларнинг тарқалганлиги FV Leiden учун – 12,9%, MTHFR учун – 47,8% ташкил қилади. Келтирилган мутацияларнинг оёқлардаги чуқур веналар тромбози ҳосил бўлишидаги ўрни ва роли баҳоланди.

Замонавий адабиётларда тромбофилияда МОТ лар ривожланишининг янги клиник-патологик омилларини излаб топиш ва ўрганишга қаратилган бўлиб, ушбу патологияни даволаш ва олдини олишнинг самарали чоратadbирларини ишлаб чиқилишига етарлича эътибор қаратилмаган. Олиб борилган ишлар билан қиёсий таҳлиллар маълумотларини ҳисобга олиб, шунини тасдиқлаш мумкинки, ушбу текширув Республикада илк бор режалаштирилмоқда.

Булар барчаси тромбофилия билан ҳомиладорларда муддатидан олдинги туғруқларни эрта аниқлаш, даволаш ва олдини олишнинг самарали чоратadbирларини ишлаб чиқиш учун асос бўлиб ҳисобланади, бу ўз навбатида муаммонинг долзарблиги ва устиворлигини белгилаб беради.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика акушерлик ва гинекология ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот режасига мувофиқ ИТСС.3.1 «Гестация даврида тромбофилия ҳолатлари ва уларнинг асоратларини ташхислаш, олдини олиш ва фармакокинетика асосида даволаш тамойиллари комплекс дастурини ишлаб чиқиш» (2009-2011 йй.), АДСС.2.1. «Ҳомиладор аёлларда фетоплацентар етишмовчилик патогенези, диагностикаси, олдини олиш ва даволаш» (2012-2014 йй) лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади муддатидан олдинги туғруқлар ривожланиш механизмида қон ивиш тизими генларининг полиморфизм ролини аниқлаш, прогнозлашда хавф омилларининг аҳамиятини баҳолаш ва патогенетик асосланган профилактика тадбирларини ишлаб чиқишдан иборат.

Ушбу мақсадга эришиш учун қуйидаги **тадқиқот вазифалари** белгиланган:

ретроспектив ва проспектив таҳлил асосида Республика перинатал маркази мисолида муддатидан олдинги туғруқлар ва перинатал ўлим ҳолатлари частотасини аниқлаш;

оналарда энг кўп кузатиладиган ҳолатлар ва касалликларда муддатидан олдинги туғруқлар ривожланиш хавфи ва имкониятларини аниқлаш, ҳамда ҳомиладорликнинг нохуш оқибатларини баҳолашнинг прогностик мезонини ишлаб чиқиш;

муддатидан олдинги туғруқлар қайд этилган аёлларда тромбофилиянинг ирсий ва орттирилган шакллари структурасини таҳлил этиш ва частотасини аниқлаш;

муддатидан олдинги туғруқлар ривожланишида FV Leiden омили, протромбин G 20210A, метилентетрагидрофолатредуктаза мутацияларининг кўшилиб келишининг, шунингдек уларнинг тромбофилия орттирилган шакллари билан кўшилиб келишининг клиник диагностик аҳамиятини қиёсий баҳолаш;

муддатидан олдин туғиш хавфи юқори бўлган аёлларда тромбофилия генлари полиморфизминини аниқлашнинг прогностик моҳиятини (сезувчанлик, спецификлик, ижобий ва салбий прогностик аҳамиятини) аниқлаш;

тромбофилиянинг турли шакллари қайд этилган аёлларда муддатидан олдинги туғруқларда гемостазнинг айрим кўрсаткичларини қиёсий ўрганиш;

плацентадаги морфологик ўзгаришлар билан тромбофилиянинг ривожланиш омиллари ҳамда муддатдан олдинги туғруқнинг муддати ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш;

тромбофилия генларининг хавф омиллари, полиморфизми, гемостаз кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда муддатидан олдинги туғруқлар патогенезининг схемасини ишлаб чиқиш;

тромбофилияда ҳомилдорликни олиб бориш алгоритминини ишлаб чиқиш ва унинг клиник самарадорлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика перинатал марказининг акушерлик бўлимларида 121 нафар муддатидан олдин туғган аёл ва 114 нафар ўз муддатида туғган аёллар бўлди.

Тадқиқотнинг предмети. Периферик қон, плацента.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот жараёнида умумклиник, лаборатор, генетик, гемостазиологик, морфологик ва статистик усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

муддатидан олдинги туғруқ ривожланиш хавфига FV G1691A+MTHFR C677T генотипларини биргаликда ташувчанликнинг юқори даражада таъсир этиши аниқланган;

аёлларда муддатидан олдинги туғруқда MTHFR генининг C677T гомозигота генотиби муҳим омил эканлиги ҳамда муддатидан олдин туғган аёлларда тромбофилия частотаси ва уларнинг структураси аниқланган;

тромбофилияли аёлларда муддатидан олдинги туғруқнинг ривожланиш механизмида она-плацента-ҳомила тизимидаги микроциркуляция ва гемостаз тизимидаги бузилишлар етакчи ўрин тутиши ҳамда бу фетоплацентар етишмовчилик ривожланишига ва ҳомиладорликнинг муддатидан олдинги туғруқ билан якун топишига олиб келиши исботланган;

тромбофилияда муддатидан олдинги туғрукни прогнозлаш меъзонлари, тромбофилияда ҳомиладорликни олиб бориш алгоритми ҳомиладорликнинг ушбу асоратининг олдини олишга доир патогенетик ёндошувлар ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ҳомиладорлик асоратлари ривожланишига мойиллиги бўлган аёлларни аниқлаш ва МОТ нинг бирламчи профилактикаси бўйича комплекс дастурлар ишлаб чиқиш учун тромбофилия генлари – FV генининг G1691A ва MTHFR генининг C677T генотипларини ҳамда уларнинг бирга келишини аниқлаш мақсадга мувофиқлиги асосланган;

тадқиқот натижалари бўйича ҳомиладорликнинг асоратли кечишини прогнозлаш шкаласи қўлланилишининг мақсадга мувофиқлиги исботланган (бу шкала МОТ юзага келишини 78% ҳолатда прогнозлаш имконини берган);

анамнезида турли хил муддатдан олдин туғрук ва ҳомила йўқотиш синдроми билан аёлларда муддатдан олдин туғрукни олдини олиш бўйича олинган натижалар бу гуруҳ бемор аёлларининг хаёт сифатини яхшилаш, перинатал касалланиш ва ўлимни камайтириш имконини берган;

тромбофилия мавжуд бўлган ҳомиладор аёлларда тромбозларга қарши дифференциалланган даволаш ва витаминотерапия ўтказиш зарурияти асосланган;

тромбофилияда “Клексан” препарати ёрдамида ҳомиладорлик асоратларининг олдини олиш юқори самара бериши аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги услубий ёндошув ва объектив клиник, клиник-лаборатор, лаборатор ва статистик текширув усулларининг объектив кўрсаткичлари билан тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Диссертация тадқиқотида олинган илмий натижаларнинг илмий аҳамияти тромбофилия фонидаги муддатидан олдин туғруқларни индивидуал олдини олиш ва даволашга ёндашувларни ишлаб чиқиш, ҳомиладор аёлни муддатидан олдинги туғруқ ривожланиш хавф гуруҳига ўз вақтида киритиш орқали, қуйи молекулали гепаринлар ёрдамида тромбофилия асоратларининг олдини олиш ва даволаш самарадорлигини ошириш, МОТ хавфи юқори бўлган ҳомиладорларда гемостазиологик бузилишларни олдини олиш ва даволашнинг самарали усулларини такомиллаштиришда, бу усуллар перинатал ўлим ва касалланиш ҳолатларини камайтиришида илмий-услубий аппарат сифатида амал қилишдан иборат.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти тадқиқот натижаларидан тромбофилия фонидаги МОТ ларни олиб бориш жараёнида гемостазиологик кўрсаткичларни барқарорлаштириш имконини берувчи самарали препаратларни (клексан) аниқлаш, шунингдек, МОТ ривожланиш хавфи юқори бўлган ҳомиладорларда тромбофилиянинг олдини олиш ва даволаш бўйича ишлаб чиқилган алгоритм акушерлик ва перинатал асоратлар сонини камайтириш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тромбофилияда МОТнинг патогенетик хусусиятлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Муддатидан олдин туғруқни прогнозлаш усули» бўйича Ўзбекистон Республикасининг ихтиро патентида (№IAP 20150358, 21.09.2015й.) ўз аксини топган. Ушбу усул тромбофилияда муддатидан олдинги туғруқлар патогенетик ташхиси ва олдини олиш сифатини оширишга имкон берган;

«Муддатидан олдин туғруқлар ривожланишида тромбофилиянинг роли» услубий тавсиялари асосида соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Акушерлик ва гинекология РИИАТМ, Республика перинатал маркази ва Жиззах, Чирчиқ, Андижон, Бухоро, Навоий ва Сирдарё вилоят перинатал марказлари, Тошкент шаҳридаги 9-, 5-, 8-, 6-сонли туғруқ мажмуалари фаолиятига тадбиқ этилган (соғлиқни сақлаш вазирлигининг 6-сон хулосаси; 19.01.2015 й.). Илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши ҳомиладорлик ва туғруқларнинг кечишини сезиларли яхшилаш ҳамда муддатидан олдинги туғруқлар ва уларнинг асоратлари частотаси 24,6 фоизга камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертация тадқиқоти натижалари баён қилинган асосий ҳолатлар «Ёш олимлар кунлари» илмий-амалий конференцияси (Тошкент, 2009), Ўзбекистон Республикаси акушер-гинекологларининг VII съезди (Тошкент, 2010), Акушерлик ва гинекология РИИАТМ илмий кенгаши (Тошкент, 2014), Халқаро олимлар иштирокидаги Ўзбекистон Республикаси акушер-гинекологларининг VIII съезди (Тошкент, 2010), «Она ва бола» Халқаро форумида (Москва, 2014) маърузалар қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 40 та илмий иш: шу жумладан, 19 та илмий мақола, шулардан 14 таси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар рўйхатидаги журналларда, жумладан, 3 таси хорижда илмий нашрларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, олтита боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхати, 41 та жадвалдан, 27 та расмдан ташкил топган 178 саҳифадан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, илмий янгилиги ва амалий аҳамияти баён этилган.

Диссертациянинг биринчи боби «**Тромбофилиядаги муддатидан олдин туғруқлар ҳақида замонавий тушунчалар (этиология, патогенез, ташхислаш ва даволаш)**»да адабиёт таҳлили келтирилган. Акушерлик асоратларининг ривожланишида тромбофилия ирсий шакллариининг роли ва уларнинг МОТ ривожланишидаги эҳтимолий таъсири кўрсатиб берилган. Муддатидан олдинги туғруқларнинг олдини олиш ва даволаш борасида

мавжуд усуллар батафсил кўриб чиқилган. Муддатидан олдинги туғруқларда тромбофилик бузилишларнинг олдини олиш ва даволашда мавжуд усулларнинг афзалликлари ва камчиликлари таҳлил этилган.

Диссертациянинг иккинчи боби «**Тромбофилиянинг турли шакллари ҳолатида муддатдан олдинги туғруқ ҳолатидаги аёлларни текшириш усуллари**»да тадқиқот материаллари ва усуллари, клиник материаллар тавсифлари, тадқиқотнинг клиник, морфологик, генетик ва статистик усуллари келтирилган.

Кўйилган мақсадга эришиш ва белгиланган вазифаларни ҳал этиш учун тадқиқот бир неча босқичда ўтказилди.

1. Муддатидан олдинги туғруқлар частотаси, структураси ва хавф омилларини аниқлаш мақсадида тадқиқотнинг биринчи босқичида 2007-2011 йиллар мобайнида РПМ да бўлган 3890 нафар ҳомиладор аёлларнинг туғруқ тарихлари ретроспектив таҳлили қилинди, бу аёлларнинг 700 нафарида МОТ қайд этилган.

2. Тадқиқотнинг иккинчи босқичида 121 нафар муддатидан олдин туғган аёл (асосий гуруҳ) ва 114 нафар ўз муддатида туғган (назорат гуруҳи) аёллар бевосита назоратга олинди ва текширилди. МТНFR генининг С677Т мутацияси, FV (Leiden) ва протромбин мутацияларини ташувчанлигини тахминий аниқлаш учун муддатидан олдин туғган 121 ва ўз муддатида туғган 114 нафар аёлнинг ДНК намуналари молекуляр генетик текширувдан ўтказилди. Тромбофилияда муддатидан олдинги туғруқларни ривожланишининг патогенетик механизмларини ўрганиш учун гемостаз тизими текширувлари ўтказилди.

3. Учинчи босқичда МОТ қайд этилган ҳомиладорларни олиб боришнинг ишлаб чиқилган алгоритми самарадорлигини аниқлаш мақсадида 62 нафар ҳомиладор аёл текширилди ва динамикада кузатилди, уларнинг барчаси ҳомиладорликнинг олиб борилиши тактикасига кўра икки гуруҳга ажратилди. Асосий гуруҳни анамнезида МОТ бўлган ҳамда ишлаб чиқилган алгоритмга мувофиқ олиб борилаётган 38 нафар аёл ва анамнезида МОТ бўлган, аммо тегишли профилактика муолажаларини олмаган 24 нафар ҳомиладор аёл ташкил этди.

Тадқиқот натижалари IBM SPSS V20 ва Microsoft Excel статистик таҳлили учун мўлжалланган дастурий таъминот ёрдамида умумқабул қилинган вариацион статистика усулида ишлов берилди, ўртача арифметик (M), ўртача квадратик оғишлар (y), ўртача арифметик хатолар (m), нисбий қийматлар ҳисоблаб чиқарилди (частота, %). Ўртача қийматлар билан қийматлар билан олинган ўлчовларнинг статистик аҳамияти Стьюдент (t) мезони бўйича эҳтимолий хатолар (P) тақсимланиш меъёрдалигини текшириш (эксцесс мезони бўйича) ва бош дисперсиялар (Фишер- F мезони) тенглигида белгилаб олинди. Статистик сезиларли ўзгаришларнинг асослилик, ишончлилик даражаси $P < 0,05$ деб қабул қилинди. Сифат қийматларининг статистик аҳамияти χ^2 мезон (хи-квадрат) ва z -мезон ёрдамида ҳисоблаб чиқарилди.

Диссертациянинг учинчи боби «Муддатидан олдинги туғруқ ва перинатал яқунларнинг хавф омиллари ва уларни прогнозлаш»да 2007-2011 йиллар мобайнидаги 3890 нафар ҳомиладор аёлнинг туғруқ тарихининг ретроспектив таҳлили натижалари, МОТ ривожланиши ва хавф омиллари ўртасидаги сабаб-оқибат боғлиқликларини аниқлаш учун бу беморларда МОТ юзага келишининг имконияти (OR) ва хавфи (RR) ни ҳисоблаб чиқиш натижалари, МОТ ривожланиш хавфи гуруҳини тузиш учун ишончли статистика ёрдамида эҳтимолий хавф омилларини аниқлаш натижалари ёритилган.

Ретроспектив таҳлил натижасида жами 3890 аёлнинг 700 нафариди МОТ қайд этилган. Ретроспектив таҳлил МОТ нинг юқори даражада эканлигини кўрсатди, МОТ частотаси 18% ни ташкил этди.

МОТ сабабларини ўрганиш натижаси шуни кўрсатдики бу ҳолат кўпроқ гестациянинг 34-36 ҳафталик муддатларида (51,6%) ва 28-33 ҳафталик муддатларида (43,4%) содир бўлади. МОТ 22-27 ҳафталик гестациясида 5% аёлларида кузатилди. МОТ да перинатал ўлим ҳолатлари 274,8% ни ташкил этди ва чақалоқлар тана вазни 500 дан 999 г гача бўлган ҳолатларда юқори бўлди – 928,7%.

Ўтказилган тадқиқотлар натижаси шуни кўрсатдики, МОТ ривожланишига аёлларда сурункали соматик патология, шулардан сурункали тонзиллит ($F=17,3$; $P<0,01$), сурункали пиелонефрит ($F=14,6$; $P<0,01$) каби бир нечта нозологиялар таъсир кўрсатган. МОТ содир бўлган аёлларнинг касаллик структурасида варикоз касаллигининг юқори кўрсаткичи қайд этилиб ($F=8,4$; $P<0,01$), бу гемостаз тизимида бузилишлар мавжудлигидан далолат беради ва фетоплацентар комплекс функциясида муҳим рол ўйнайди. МОТ ривожланишига анамнезида беихтиёрый бола ташлаш ($F=11,8$; $P<0,05$), ривожланмаган ҳомиладорлик ($F=10,6$; $P<0,05$), муддатидан олдинги туғруқ ($F=26,3$; $P<0,001$), перинатал йўқотишлар ($F=5,5$; $P<0,01$) мавжудлиги ҳам таъсир этди. МОТ бўлган аёлларда кичик чаноқ аъзоларининг яллиғланиш касалликлари (КЧАЯК) ($F=25,43$; $P<0,001$), бактериял ва/ёки вирусли инфекциялар ($F=24,7$; $P<0,001$) мавжудлиги ҳам муҳим аҳамиятга эга бўлди.

Ретроспектив таҳлил МОТ бўлган аёлларда гестациянинг асоратли кечишини кўрсатди, бу эса ўз навбатида муайян даражада муддатидан олдин туғруққа сабаб бўлди. МОТ нинг энг кўп кузатилган омиллари ўткир респиратор инфекция (ЎРИ) ($F=10,6$; $P<0,001$), преэклампсия ($F=22,3$; $P<0,01$), фетоплацентар етишмовчилик (ФПЕ) ($F=17,8$; $P<0,001$) бўлди. МОТ ривожланишига ҳомиладорликнинг нохуш яқунлари бўйича ирсий мойиллик ҳам сезиларли таъсир кўрсатади ($F=40,5$; $P<0,001$).

МОТ ривожланиши ва хавф омиллари ўртасидаги сабаб-оқибат боғлиқликларини аниқлаш учун бу беморларда МОТ юзага келишининг имконияти (OR) ва хавфи (RR) ҳисоблаб чиқилди.

Сурункали тонзиллит ва варикоз касаллиги билан оғриган аёлларда МОТ ривожланиш имконияти 3,3 ва 9,6 марта юқори бўлди. Ривожланишининг нисбий хавфи бу ҳолатда мос равишда 2,7 ва 8,1 баробар

баланд бўлди. Бу касалликлар тромбофилиянинг орттирилган шаклларида (АФС) МОТ ривожланишида аҳамият касб этади.

МОТ ривожланиши имкониятлари ва нисбий хавф юқори кўрсаткичлари сурункали пиелонефрити бор аёлларда қайд этилди (OR=2,4; RR=2,3).

МОТ ни прогнозлашда асоратланган акушерлик анамнези ҳам муҳим рол ўйнайди. Анамнезида беихтиёрий бола ташлаш ва МОТ қайд этилган аёлларда кейинги ҳомиладорликда МОТ ривожланиш имконияти 2,3 ва 7 баробар юқори, нисбий ривожланиш хавфи - 2,3 ва 8,9 баробар юқори.

Гинекологик касалликлардан эндометрит (OR=1,9; RR=1,92), ИЦЕ (OR=8,5; RR=7,2) МОТ ривожланишидаги муҳим хатар омиллари ҳисобланди. Бактериал ва/ёки вирусли инфекциялар билан оғриган аёлларда бу инфекциялар билан оғримаган аёлларга нисбатан МОТ ривожланиш имконияти ва нисбий хавфи 10,6 ва 8,9 марта юқори.

Ҳомиладорлик асоратлари ичида преэклампсия (OR=7,9; RR=7,5), ҳомиланинг ривожланишдан орқада қолиши (ХРОҚ) (OR=10,4; RR=8,7) МОТ ривожланишининг аҳамиятли хавф омилларидан бўлди.

МОТ ривожланишида, юқорида қайд этилганидек, ҳомиладорликнинг нохуш яқунлари бўйича ирсий мойиллик муҳим рол ўйнайди. Ижобий ирсиятга эга аёлларга нисбатан ирсий мойиллиги бўлган аёлларда МОТ ривожланиш имконияти ва нисбий хавфи 13,1 ва 10 марта юқори.

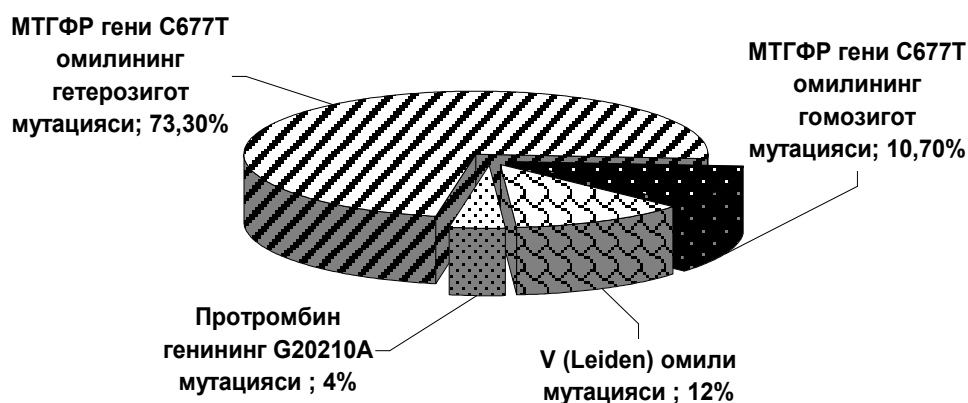
Прогностик кўрсаткичлар ва хавф омиллари бўйича энг катта гуруҳни кўп омилли МОТ қайд этилган ҳомиладорлар (26,8%) ташкил этди, бунда бир вақтнинг ўзида яллиғланиш, аутоиммун ва ирсий генездаги омиллар бўлиши мумкин. Кўп хавф омилли аёлларда битта нозологияли аёлларга нисбатан МОТ ривожланиш имконияти 14 марта юқори.

Тадқиқот натижалари таҳлили шуни кўрсатдики, патология ривожланишининг турли хавф омиллари мавжуд, бу хавф омиллари алоҳида белгилар бўйича ва умумий яхлит белгилар бўйича ҳам МОТ ривожланишининг прогностик ва клиник мезонлари бўлиб хизмат қилади.

Диссертациянинг тўртинчи боби «**Тромбофилияда муддатидан олдинги туғруқ қайд қилинган аёлларда гемостаз тизимининг генетик жиҳатлари**»да ҳомиладорларда МТНFR генининг С677Т мутацияси, FV (Leiden) омили ва протромбин гени мутацияларининг молекуляр-генетик текширувлари натижалари келтирилган. МОТ қайд этилган 121 нафар ҳомиладорда (асосий гуруҳ) ва ўз муддатида туғган 114 нафар ҳомиладорда (назорат гуруҳи) проспектив текширувлар ўтказилди. Асосий гуруҳдаги 106 (87,7%) ва назорат гуруҳидаги 54 (48,0%) нафар ҳомиладорда орттирилган, ирсий ёки мультиген тромбофилия аниқланган. Тромбофилиянинг орттирилган шакли, яъни АФС, асосий гуруҳда 41,9% ҳомиладорларда ташхисланган, шулардан изоляцияланган шакли 51,3% ида (20 нафаридан) аниқланган, қолган 48,7% аёлда бошқа мутациялар билан бирга кузатилган. Назорат гуруҳида эса АФС жами текширилганларнинг 4,1% дагина ташхисланган. Кўриниб турибдики, МОТ ривожланиш хавфи АФС нинг изоляцияланган шаклида ҳам, унинг тромбофилиянинг бошқа шакллари

билан уйғунлашувида ҳам деярли бир хил, бу кузатилиш частотаси камайиш тенденциясига эга бўлмаган АФС нинг ривожланиш хавф гуруҳларида МОТ ни прогнозлаш зарурлигини асослаб беради.

Асосий гуруҳда тромбофилик мутациялар МОТ қайд этилган 75 (62%) нафар аёлларда, муддатдаги туғруқ бўлган аёллар ўртасида эса 32,4% ҳолатда аниқланган. Тромбофилия маркерлари структурасини ўрганиш шуни кўрсатдики (1-расм), МОТ содир бўлган аёлларда унинг энг кўп тарқалган шакли МТНFR генининг С677Т полиморфизми эканлиги аниқланди.



Расм 1. МОТ содир бўлган аёлларда тромбофилия маркерлари структураси ва частотаси

Бу мутация 63 (84,0%) нафар ҳомиладорда аниқланиб, шундан 8 (12,7%) нафарида – гомозиготали ва 55 (87,3%) нафарида - гетерозиготали шакли ташхисланди. FV Leiden омили мутацияси МОТ қайд этилган 12% аёлда аниқланди ва бу аёлларнинг барчаси гетерозиготали генотип ташувчиси бўлиб чиқди. Осиё популяциясида камдан-кам кузатиладиган протромбин генининг G20210А мутацияси МОТ қайд этилган 4% нафар аёлдагина аниқланди, уларнинг барчаси гетерозиготали генотип ташувчиси бўлиб чиқди.

Ўтказилган тадқиқотлар МОТ содир бўлган аёлларда тромбофилиянинг ортирилган, ирсий келиб чиқишли ёки мультиген шакллари юқори частотасини (62%) аниқлаб берди, бу эса мазкур патология генезида тромбофилиянинг муҳим аҳамият касб этишидан далолат беради.

Ҳомиладорликни кўтара олмасликнинг эрта муддатларида кўпинча тромбофилиянинг ортирилган (АФС) – 44,4% ва кўшма шакллари - 38,9% ҳолатда аниқланди. Ҳомиладорликни кўтара олмасликнинг кечки муддатларида тромбофилиянинг ирсий шакллари ташувчанлик (90,6%) кузатилди, шундан МТНFR генининг С677Т мутацияси – 82,8% ҳолатда, FV

Leiden генининг мутацияси – 13,8% ҳолатда ва протромбин генидаги G2021 ОА мутацияси – 3,4% ҳолатда қайд этилди.

Молекуляр-генетик текширувлар натижасида қуйидагиларни аниқлашга муваффақ бўлинди:

- MTHFR генининг TT гомозиготали вариантыни ташувчанлик МОТ ривожланиш хавфини 4,1 мартага оширади;

- MTHFR генининг CT гетерозиготали вариантыни ташувчанлик МОТ ривожланиш хавфини 2,4 мартага оширади, энг нохуш аллел T – 2,4 мартага оширади;

- FV Leiden омил генининг AG гетерозиготали вариантыни ташувчанлик МОТ ривожланиш хавфини 3,9 мартага, энг нохуш аллел G – 3,7 мартага оширади;

- протромбин генининг GA гетерозиготали вариантыни ташувчанлик МОТ ривожланиш хавфини 18 мартага, энг нохуш аллел A - 17,7 мартага оширади.

Олинган натижалар шуни кўрсатдики, ўрганилган генлар полиморфизми нохуш генотипларини ташувчанлик ўзбек популяциясида МОТ ривожланиш хавфининг статистик жиҳатдан асосланган ирсий омиллари ҳисобланади, бу нисбий хавф OR коэффициенти кўрсаткичлари билан тасдиқланади.

Шундай қилиб, текширувларимиз натижалари қуйидагиларни ҳулоса қилиш имконини беради: аёлларда МОТ патогенезида MTHFR генининг C677T мутацияси миссенс муҳим ўрин эгаллайди, бу плазмада гомоцистеин тўпланиши ва оксилнинг ферментатив фаоллиги пасайишига олиб келадиган C677T ҳолатдаги цитозиннинг тиминга алмашинуви (айниқса гомозиготали генотип T/T) билан боғлиқ. Гипергомоцистеинемия қон томирлар эндотелийси шикастланишига олиб келади, бу азот оксиди синтезининг камайиши, эндотелиал шикастланиш маркерларининг фаоллашуви билан яллиғланиш омилларининг ортиши ҳамда яллиғланишга қарши ИЛ-10 камайиши билан кечади. Бу жараён натижасида аёл организмида яширин тромбофилия шаклланиб, у келтириб чиқарувчи омиллар таъсири остида турли акушерлик асоратларнинг, шу жумладан МОТ ривожланишига олиб келади. Тромбофилияда МОТ ривожланишининг патогенетик механизмларини ўрганиш учун ҳомиладорлик динамикасида гемостаз тизими ва эндотелиал функция текширувлари ўтказилди.

Олинган натижаларга мувофиқ, МОТ ва тромбофилия қайд этилган аёлларда гиперкоагуляциядан олдин ривожланадиган коагуляцион потенциал ва тромбоцитлар функционал фаоллигининг ортиши кузатилади. Бунда тромбофилиянинг АФС ва мультиген шакллари бор аёллар гуруҳида яққол ифодаланган ўзгаришлар кузатилди.

Текширувлар шуни кўрсатдики, тромбофилияда МОТ содир бўлган аёлларда ҳомиладорлик жараёнининг бошидан охиригача гемостаз тизимида яққол ўзгаришлар кузатилади: ҳомиладорликнинг I триместрида тромбоцитлар гиперагрегацияси, ҳомиладорлик динамикасида гемостазнинг плазма халқасида гиперкоагуляция кўшилади, у маркерлар пайдо бўлиши

билан қон томир ичи қон ивиши фаоллашуvidан олдинроқ бошланади. Бунда ҳомиладорликнинг III триместрида тромбофилиянинг ирсий шакли қайд этилган беморларда гемостазнинг плазма ва тромбоцитар халқасида яққол ифодаланган ўзгаришлар кузатилади (1-жадвал).

Гестация муддати ортиб бориши баробарида барча аёлларда плазмада эрувчан фибриноген миқдори (ЭФМК) ҳам ортиб борди. Асосий гуруҳда бу кўрсаткич назорат кўрсаткичидан 1,8 баробар юқори бўлди ($6,8 \pm 0,5$ га нисбатан $8,8 \pm 0,2$ мкг/100 мл; $P < 0,01$). Плазмада ЭФМК миқдори фибриноген концентрациясининг ортиш даражаси билан ўртача мусбат боғлиқликда корреляцияланди ($r = +0,59$), бу қон ивишининг фаоллашганлик ҳолатидан далолат беради.

1-жадвал

Муддатидан олдин туғган аёлларда ҳомиладорликнинг III триместрида коагулограмма кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Беморлар гуруҳи		P
	назорат, n=50	асосий, n=119*	
Тромбоцитлар сони, 10^9 /л	$203,6 \pm 10,8$	$235,8 \pm 6,6$	$< 0,05$
Тромбоцитлар агрегацияси, %	$105,3 \pm 3,2$	$97,1 \pm 2,0$	$< 0,05$
АПТВ, с	$35,5 \pm 0,8$	$35,9 \pm 0,3$	$> 0,05$
ПВ, с	$14,9 \pm 0,2$	$15,4 \pm 0,1$	$< 0,05$
Фибриноген, г/л	$3,1 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,2$	$< 0,01$
ЭФМК, мкг/100 мл	$6,8 \pm 0,5$	$8,8 \pm 0,2$	$< 0,01$

Изоҳ.

* - танловнинг кичиклиги сабабли ҳисобдан 24-25 ҳафталик гестация муддатидаги 2 та жуда эрта МОТ ҳолати чиқариб ташланди.

Мазкур беморларнинг периферик қонидаги тромбоцитлар сони назорат гуруҳидаги аёлларниқидан сезиларли юқори бўлди ($235,8 \pm 6,6 \times 10^9$ /л га нисбатан $203,6 \pm 10,8 \times 10^9$ /л; $D\% = +13,6$; $P < 0,05$), бу, шубҳасиз, гемостазнинг тромбоцитар халқаси фаоллашуvi билан боғлиқдир. Асосий гуруҳ беморларида тромбоцитларнинг агрегацион фаоллиги деярли ўзгармади, назорат гуруҳидан фарқланмади (мос равишда $97,1 \pm 2,0$ ва $105,3 \pm 3,2\%$, $D\% = -7,8$; $P > 0,05$), бу Е.А. Алябьеванинг (2008) тромб ҳосил бўлишига ирсий мойиллиги юқори бўлган ҳомиладорлар ҳақидаги маълумотлари билан ҳамохангдир.

Шундай қилиб, муддатидан олдинги туғруқлар қайд этилган аёлларда гемостаз тизими ҳомиладорликнинг III триместрида тромбоцитлар сонининг ортиши ҳисобига тромбоцитар гемостазнинг фаоллашуvi, ивиш омиллари прокоагулянт фаоллигининг ортиши ва қон плазмасида фибриноген захиранинг сезиларли кенгайиши ҳисобига коагуляцион потенциалнинг кучайиши (гиперкоагуляция) билан характерланди, натижада тромбинемия маркерлари - ЭФМК миқдори анча ортди.

Диссертациянинг бешинчи боби «Муддатидан олдинги туғруқ содир бўлган аёлларда ҳомиладорлик, туғруқ ва туғруқдан кейинги даврларнинг клиник кечиши»да тромбофилия шаклига кўра МОТ

ривожланиш хавф омилларининг таҳлили жараёнида кузатилган кўрсаткичларни аниқлашга доир тадқиқотлар натижалари баён этилган. Тромбофилия шаклига кўра асосий гуруҳ беморлари 3 та гуруҳчаларга тақсимланди: 1- гуруҳга – МОТ ва АФС қайд этилган 20 бемор, 2-гуруҳга – МОТ ва тромбофилиянинг ирсий шакли қайд этилган 46 аёл, 3- гуруҳга – МОТ ва тромбофилиянинг мультиген шакли қайд этилган 27 нафар аёл.

Проспектив таҳлил натижасида МОТ кўпроқ 25-29 ёшдаги ва 30 ёшдан юқори аёлларда кузатилиши аниқланди (ўртача ёш $30,4 \pm 5,8$ йил, таққослаш гуруҳида – $27,6 \pm 8,4$ йил). 34,4% беморнинг оилавий анамнезида тромботик эпизодлар (ўткир миокард инфаркти, инсульт, чуқур веналар тромбози), шунингдек муддатидан олдинги туғиш ҳолатлари аниқланган.

МОТ қайд этилган аёллар гуруҳида соматик патологиядан юрак-қон томир тизими касалликлари, сурункали тонзиллит, варикоз касаллиги, буйрак касалликлари таққослаш гуруҳидаги аёлларга нисбатан кўпроқ аниқланди (2-жадвал).

2-жадвал

МОТ ва тромбофилиянинг турли шакллари қайд этилган ҳомилдорларда соматик патологиялар

Соматик патологиялар	МОТ ва АФС, n=20		МОТ ва ирсий шакллар, n=46		МОТ ва мультиген шакллар, n=27	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Қалқонсимон без касалликлари	5	25,0	13	28,3	10	37,0
ЮҚТТ касалликлари	3	15,0	8	17,4	16	59,3**
Варикоз касаллиги	6	30,0	12	26,1	10	37,0
Болалар инфекциялари	9	45,0	15	32,6	15	55,6
Буйрак касалликлари	11	55,0	20	43,5	18	66,7

Изоҳ. * - $P < 0,05$ 1-гуруҳ беморларига нисбатан

Қайд этиш лозимки, юрак-қон томир тизими касалликлари (ревмокардит, артериал гипертензия, миокардит, юракнинг орттирилган нуқсонлари – митрал стеноз) билан асосий гуруҳ аёллари 2,2 марта кўпроқ ҳасталанган.

Ҳомилдорлик бошланганда аёллардаги мавжуд гинекологик касалликлардан асосий гуруҳда прогностик жиҳатдан нохуш деб КЧАЯК топилди, бу касалликлар частотаси асосий гуруҳда 54,8% ни, таққослаш гуруҳида эса 20,1% ни ташкил этди, яъни 2,5 марта кам учради. Таққослаш гуруҳидаги беморларда бачадон бўйни эрозияси, бепуштлик ва бачадон миомаси мос равишда 2 ва 3 баробар кам аниқланди. Қайд этиш лозимки, анамнезида МОТ бўлган беморларнинг 12,9% ида бепуштлик кузатилган, шундан 7,5% ида бепуштлик бирламчи (бепуштликни даволагандан кейин МОТ кузатилган) бўлиб, 5,4% ида - иккиламчи, яъни бир ёки бир нечта ҳомилдорликнинг нохуш якун топишидан кейинги бепуштлик аниқланган

Туғруқлар паритети таҳлилида асоратланган акушерлик анамнезига эга қайта ҳомиладор бўлган аёллар асосий гуруҳда таққослаш гуруҳидагига нисбатан 4,4 марта кўп ($P < 0,001$), бунда АФС ва тромбофилиянинг мультиген шакли қайд этилган аёллар гуруҳида анча кўп эканлиги аниқланди.

МОТ қайд этилган ҳомиладорлар репродуктив функцияси таҳлили шуни кўрсатдики, 12 ҳафтагача бўлган беихтиёрий хомила ташлашлар кўпроқ АФС бор гуруҳда (40,0%) ва тромбофилиянинг мультиген шакли бор аёллар гуруҳида (51,9%) кузатилди, тромбофилиянинг ирсий шакли гуруҳида нисбатан кам қайд этилди – 30,4%. 12 ҳафтадан кейин беихтиёрий хомила ташлашлар кўпроқ тромбофилиянинг ирсий шакли бор гуруҳида АФС қайд этилган аёллар гуруҳига нисбатан 1,8 марта ва тромбофилиянинг мультиген шакли бор аёллар гуруҳига нисбатан 2,1 марта кўп кузатилди ($P > 0,05$).

МОТ 22-27 ҳафталик гестация муддатларида 40%ни, 28-33 ҳафталик муддатда – 36% ни, 34-37 ҳафталик муддатларда – 24% ташкил қилди.

Мазкур ҳомиладорликнинг энг кўп кузатиладиган асоратларидан бири преэклампсия бўлди, бу ретроспектив таҳлил натижалари билан ҳам тасдиқланади. Енгил преэклампсия тромбофилиянинг турли шакллари бор аёлларнинг барча гуруҳларида кузатилган бўлсада, тромбофилиянинг ирсий (26,1%) ва мультиген (22,2%) шакллари бор аёлларда у кўпроқ аниқланди. Оғир преэклампсия тромбофилиянинг мультиген шакли бор аёллар гуруҳидагина кузатилди (29,6%). Преэклампсиядан фарқли ўлароқ, ФПЕ аёлларнинг барча гуруҳларида ва кўпроқ тромбофилиянинг мультиген (51,9%) шакли ҳамда АФС қайд этилган гуруҳда (40%) кузатилди, бу тромбофилиянинг ирсий шакли билан хасталанган аёллар гуруҳига нисбатан мос равишда 2,2 ва 1,7 марта кўпдир.

Жорий ҳомиладорлик таҳлили (3-жадвал) шуни кўрсатдики, эрта бола ташлаш (11,1%), ҳомиланинг антенатал ўлими (18,5%), чақалоқларнинг неонатал ўлими (33,3%) каби ҳомиладорликнинг оқибатлари фақат тромбофилиянинг мультиген шакли бор аёллар гуруҳидагина кузатилди. Кеч бола ташлашлар ҳам тромбофилиянинг мультиген шакли бор аёллар гуруҳида кўпроқ кузатилди (25,9%). Шундай қилиб, ўтказилган таҳлил тромбофилиянинг турли шакллари билан хасталанган барча аёлларда асоратланган акушерлик анамнези, соматик касалликлар ва улар келтириб чиқарадиган асоратлар, ҳамда яллиғланиш жараёнлари юқори частота билан кузатилишидан далолат беради, ваҳоланки, назорат гуруҳидаги аёлларда ҳомиладорлик бошланиши ва кечиши учун анча ижобий фон қайд этилди.

Ҳомиладорлик касалликлари ва асоратларининг юқори частотаси биринчи навбатда фетоплацентар комплекс структураси ва функциясида ўз аксини топади. Тромбофилик омиллар таъсир даражасини аниқлаш учун тромбофилия шаклига боғлиқ равишда плацента ҳолати ўрганилди.

Плацентани морфологик ўрганиш натижалари кечадиган патоморфологик ўзгаришлар инфарктлар, сўрғичлараро бўшлиқда фибриноид тўпланиши, ворсинка, строма ва қон томирлар деворларидаги

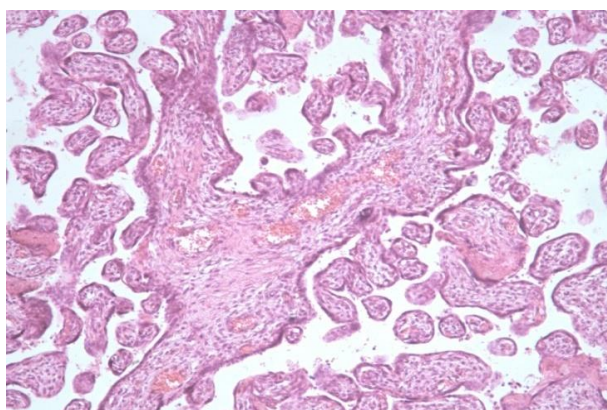
эпителийнинг фибриноид қайта ҳосил бўлиши, ўзак ва терминал сўрғичлардаги қон томирлар сонининг камайиши (2-расм), сўрғичлараро бўшлиқ ҳажми редукцияси, дистрофия белгиларига эга симпластик куртақларнинг катталашуви, плацентанинг морфологик етилмаганлиги, оралик сўрғичларнинг устунлиги ва котелидонларнинг диссоциацияланган ривожланиши билан характерланишини кўрсатди.

3-жадвал

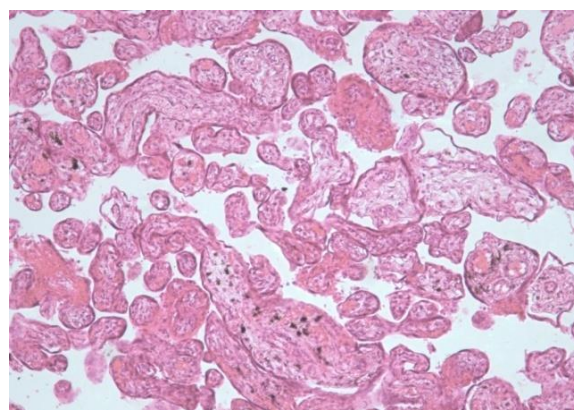
МОТ ва тромбофилиянинг турли шакллари қайд этилган аёллар анамнезида репродуктив йўқотишлар ва бошқа асоратлар тузилмаси

Структура	МОТ ва АФС, n=20		МОТ ва тромбофилиянинг ирсий шакли, n=46		МОТ ва тромбофилиянинг мультиген шакли, n=27	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
12 ҳафтагача бўлган беихтиёрий хомила ташлашлар	8	40,0	14	30,4	14	51,9
12 ҳафтадан кейин беихтиёрий хомила ташлашлар	5	25,0	21	45,7	6	22,2
Ҳомиланинг антенатал ўлими	4	20,0	7	15,2	9	33,3
Муддатидан олдинги туғруқлар	7	35,0	11	23,9	7	25,9
Чақалоқларнинг неонатал ўлими	2	10,0	7	15,2	10	37,0*

Сўрғичлар ва хориал пластинкалар қон томирлари тромбози ҳамда строма ишемияси ривожланиши ва фибриноид тўпланиши қайд этилди (3-расм).



2-расм. Ҳомиладор Р., 20 ёшда, II хомиладорлик, I туғруқ, 32 ҳафталик. Гематоксилин ва эозин билан бўялган. Об.10, ок.10.



3-расм. Ҳомиладор Т., 21 ёшда. I хомиладорлик, I туғруқ, 29 ҳафталик. Гематоксилин ва эозин билан бўялган. Об.10, ок.10.

Тадқиқот натижаларидан келиб чиққан ҳолда тромбофилияда МОТ ривожланиш механизми қуйидагича ифодаланади (4-расм). Тромбофилия ривожланиши негизда қон томирлар эндотелийсидаги яллиғланиш жараёнлари ва унинг оқибатидаги тромбоцитлар функциясининг ўзгариши ётади.



4-расм. Тромбофилияда муддатидан олдинги туғруқнинг ривожланиш механизми

Эндотелий ва лейкоцитлар фаоллашуви узвий боғланган жараён ҳисобланади. Сурункали яллиғланиш жараёнлари шароитларида, эндотелиал лейкоцитлар ўзаро боғлиқликлар, узилмас халқани ташкил этади, натижада тизимли яллиғланиш жавоби эндотелийнинг тотал шикастланиши ва тромбофилия ривожланишига олиб келувчи барча аъзо ва организм тўқималари функциялари бузилади. Эндотелий яллиғланиши (эндотелиал дисфункция) ва тромбоцитлар функциясининг ўзгариши тромбофилия ривожланишига кўмаклашади, яъни гемостаз тизимининг ирсий нуқсонларида тромбофилия ривожланишининг, шунингдек АФС ривожланишининг бошланғич механизмига айланади, тромбофилия генларининг ирсий нуқсонлари ДНК учларида теломеразанинг қисқаришидан иборат, бу ДНК структурасининг ўзгаришларига - аминокислоталарнинг қайта форматланишига, хужайраларнинг митоз ўзгаришларига (ген мутациясига) олиб келади.

Ирсий тромбофилия мавжудлигида (Leiden мутацияси, протромбин гени мутацияси) протромботик механизмларининг фаоллашуви, яъни ивиш ва тромбинемия фаол омиллари миқдорининг кўпайиши, хужайравий гемостаз фаоллашуви (тромбоцитлар) орқали гемостазнинг бевосита бузилишлари содир бўлади. FV Leiden мутациясининг мавжудлиги ва омилнинг фаоллашган протеин С билан парчаланишига нисбатан сезгирликнинг йўқолишига, V омилнинг деградацияси бузилишига олиб келади, бу тромбин ҳосил бўлишининг кучайиши билан кечади.

Бундан ташқари V мутант омили Villa омилнинг фаоллашган протеин С билан нейтрализация тизимидаги кофактор фаолликни камайтиради. Бу фаоллашган протеин С га резистентлик деб номланувчи ҳолатнинг юзага келишига олиб келади. Натижада протромбин генерацияси ортади ва гиперкоагуляция ҳолати юзага келади, бу эса ўз навбатида тромбоз ривожланиши хавфини оширади

Протромбин гени мутациясида протромбиннинг ўзида ҳеч қандай кимёвий ўзгаришлар содир бўлмайди, аммо нормал протромбин миқдорининг ортиши кузатилади, буни мРНК барқарорлигининг ортиши билан изоҳланади.

Ирсий тромбофилия – МТНFR генининг С677Т мутацияси мавжудлигида плазмада гомоцистеин миқдорининг ортиши ва метионин миқдорининг камайиши содир бўлади. МТНFR функцияси пасайганда фолат кислотасининг етказиб берилиши ва метаболизми бузилади, бу қонда гомоцистеин тўпланишига олиб келади, сўнгги ҳолат тромбомодулин синтезининг бузилиши, III антитромбин ва эндоген гепарин фаоллигининг пасайиши, шунингдек А2 тромбоксан ишлаб чиқарилишининг фаоллашуви бевосита корреляцияланади. Бу ўзгаришлар микротромблар ҳосил бўлиши ва микроциркуляциянинг бузилишини келтириб чиқаради.

Хавф омили сифатида тури ва шаклига кўра (орттирилган, ирсий ёки мультиген) тромбофилиянинг мавжудлиги бевосита гемостаз бузилишига - гиперкоагуляцияга, кейинчалик эса фетоплацентар етишмовчилик ҳамда маҳаллий антикоагулянтлар фаоллигининг пасайиши, бачадон-плацентар бассейни гемодинамикаси ўзгаришлари билан характерланадиган плацентадаги морфоструктуравий (ишемия ва некроз кўринишидаги) ўзгаришларга олиб келади. Оқибатда муддатидан олдинги туғруқлар ривожланиши учун шароитлар яратилади.

Диссертациянинг олтинчи боби «**Тромбофилия мавжуд аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқни олиб бориш тамойиллари**»да тромбофилияда ҳомиладор аёлларни олиб боришнинг ишлаб чиқилган босқичма-босқич алгоритми баён этилган ва унинг самарадорлиги баҳоланган. Тромбофилияда ҳомиладор аёлларни олиб бориш алгоритми бир неча босқичлардан иборат (5-расм). Биринчи босқич МОТ ни прогнозлашнинг ишлаб чиқилган жадвали бўйича МОТ ривожланиш хавф омилларини аниқлашдан иборат. Иккинчи босқичда гемостаз бузилишларнинг даражаси ва тромбофилия мавжудлиги аниқланади. Учинчи босқичда МТНFR гени С677Т мутацияси, FV (Leiden) омили мутацияси, протромбин генининг G20210А мутацияси ташувчанлигини молекуляр генетик текшируви ўтказилади. Тўртинчи босқич аёлнинг МОТ ривожланиш хавфи гуруҳига кириши аниқланганда, шунингдек гемостаз тизимидаги бузилишлар ва генетик ўзгаришлар аниқланганда антиагрегант препаратлар ва мультивитаминлар билан антитромботик муолажа тайинланиши орқали ушбу бузилишларнинг дифференциацияланган профилактикасини ўтказиш зарур.



5-расм. Тромбофилия ва муддатидан олдинги туғруқ ривожланиш хавфи қайд этилган аёлларни даволаш алгоритми

Шундан тромбофилияли хавф гуруҳидаги 45 нафар аёл (асосий гуруҳ) ҳомиладорликнинг 5-6 ҳафтасидан бошлаб МОТ нинг олдини олиш мақсадида патогенетик терапия (базис терапия) комплексида биз таклиф этган давони олишди, репрезентатив гуруҳдаги 24 ҳомиладор аёл фақат «базис-терапия» қабул қилишди.

Тромбофилия фонида ҳомиладорликнинг кечишини таҳлил этиш шуни кўрсатдики, клексан препарати кўшилган комплекс муолажа олган ҳомиладорлар гуруҳида ҳомиладорликнинг анча ижобий кечиши қайд этилди, бу ҳақда таққослаш гуруҳига нисбатан ҳомиладорлик асоратлари сонининг камлиги далолат беради. Аёллар гуруҳларида ҳомиладорлик якунининг таҳлили ҳомиладорликнинг ўртача давомийлиги ва ўз муддатидаги туғруқлар частотаси биз таклиф этган терапияни олган аёллар гуруҳида ҳаққоний юқори бўлганлигини кўрсатди ($\chi^2=6,37$; $P<0,05$), шу билан бир вақтда муддатидан олдинги туғруқлар частотаси асосли равишда 3 баробар кам ($\chi^2=3,52$; $P<0,02$), ҳомиланинг нобуд бўлиш частотаси 3 баробар кам бўлиши ($\chi^2=3,69$; $P<0,05$) қайд этилди. Ҳомиладорлик ва туғруқларнинг ижобий кечиши чақалоқлар ҳолатида ҳам ўз аксини топди. Тромбофилия асоратларининг олдини олиш билан биргаликдаги комплекс терапия перинатал асоратлар частотасининг камайишига ёрдам берди, бунда ҳомила асфиксияси частотаси 23,6% ($P<0,05$), ҳомила гипотрофияси 21,4% ($P<0,05$) га камайди. Шундай қилиб МОТ ривожланиш

хавфига кирувчи ҳомиладорларда комплекс антитромботик ва витаминотерапия қўлланилиши ҳомиладорликнинг ижобий кечиши ва яқун топишига имкон яратади.

МОТ профилактикаси ўтказилган аёллар гуруҳида амалда давлат томонидан сарфланган ҳаражат миқдорини (билвосита ҳаражатлар) мазкур йиллар мобайнида РПМ да содир бўлган жами МОТ лар учун давлат томонидан сарф қилинган билвосита ҳаражатлар миқдори билан солиштирдик. Бундан ташқари, мазкур гуруҳдаги аёлларда агар МОТ нинг профилактикаси ўтказилмаган тақдирда, уларда албатта МОТ кузатилишини ҳисобга олиб, профилактика ўтказилганидан сарф ҳаражат қанча миқдорга камайишини баҳолаш мақсадида МОТ учун олдиндан режалаштириладиган давлат маблағлари билан ҳам солиштирилди. МОТ профилактикаси натижасида иқтисодий самарадорлик 2011 йил 76,6% ни, 2012 йил 73,48% ни ва 2013 йилда эса 77,99% ни ташкил қилди. Демак, ҳаражатларнинг қисқартирилиши мос равишда 28456750, 22348800 ва 36195600 сўмни ташкил қилди.

РПМ кесимида МОТ содир бўлганида ўртача ётоқ куни 2011, 2012 ва 2013 йилларда мос равишда 15, 13,2 ва 15,9 кунни ташкил қилди. МОТ профилактикаси олиб борилган аёллар гуруҳида эса профилактика тадбирларининг юқори клиник самарадорлиги натижасида уларда туғруқ муддатида содир бўлди. Шу сабабли ўртача ётоқ куни 3,2 кундан иборат бўлди. Демак, кўриниб турибдики, мазкур гуруҳдаги аёлларда МОТ содир бўлган аёлларга нисбатан ўртача ётоқ куни 4,5 баробарга қисқарган.

Тиббий натижавийлик коэффициенти 2011 йил 0,84 ни, 2012 йил 0,83 ва 2013 йил эса 0,87 ни ташкил қилди. Алоҳида таъкидлаш лозимки, МОТ профилактикаси қанчалик кўп сондаги аёлларда олиб борилса тиббий натижавийлик коэффициенти шу даражада юқори бўлади, бу эса ўз навбатида умумий популяция миқёсида МОТ частотасининг камайишига олиб келади. Ижтимоий қониқарлилик коэффициентини МОТ профилактикаси олиб борилган аёлларнинг барчасида анкета сўрови орқали баҳоладик. Сўров натижасида аёлларнинг барчаси ўтказилган МОТ профилактикасида қониқганликлари маълум бўлди, ва шу сабабли ушбу коэффициент 1 ни ташкил қилди.

ХУЛОСА

1. Муддатидан олдинги туғруқлар частотаси юқорилигича қолиб, ўртача 18% ни ташкил этаётганлиги аниқланган, жуда эрта МОТлар улуши - 5%, эрта МОТлар - 43,4% ва МОТ - 51,6% га тенг. МОТ да перинатал ўлим ҳолатлари 274,8%ни ташкил этди, бунда энг юқори кўрсаткич 28-33 ҳафталик гестация муддатида қайд этилган.

2. МОТнинг муҳим хавф омиллари орасидан Фишер мезонини қўллаб ҳисоблаб чиқилганда, биринчи ўринни ирсий мойиллик ($F=40,5$); иккинчи ўринни – КЧАЯК ($F=25,3$); аутоиммун бузилишлар ($F=15,9$) эгаллади. Диагностик аниқлиги бўйича МОТ ривожланишининг қўшма омиллари гуруҳи кўпроқ устунликка эга бўлди. МОТ ривожланиш имкониятлари ва нисбий хавфи - преэклампсия ($OR=7,9$; $RR=7,5$), истмик-цервикал етишмовчилик ($OR= 8,5$;

RR=7,2), варикоз касаллиги (OR=9,6; RR=8,1) билан оғриган аёлларда, бактериал ва/ёки вирусли инфекциялар мавжудлигида (OR=6,4; RR=4,5), шунингдек акушерлик анамнезида беихтиёрый бола ташлашга мойиллик (OR=2,6; RR=2,3), муддатидан олдин туғишга мойиллик (OR=7,0; RR=8,9) мавжудлигида юқори бўлди. Хавф омилларини балларда баҳолаш МОТни 78% ҳолатда прогнозлаш имконини беради.

3. Аёлларда муддатидан олдинги туғруқ сабаблари структурасида тромбофилиянинг ирсий шакллари 62% ни ташкил этади. Тромбофилиянинг ирсий шаклларида МТНFR генининг С677Т гомозигота мутацияси МОТ ривожланишида 73,3% ҳолатда устунлик қилувчи хавф омилли ҳисобланади. II омил - протромбин генининг гетерозигота мутацияси – МОТ қайд этилган аёллар ўртасида жуда кам кузатилади (2,3%).

4. МТНFR генининг ирсий тромбофилиядаги С677Т полиморф маркери аёлларда МОТ ривожланиши билан боғлиқ. Бунда, айниқса гомозиготали Т/Т генотиби ташувчанлиги кучли ҳисобланади, бу генотип аёлларда жуда эрта МОТ юзага келишини ҳаққоний тарзда 5,5 баробардан ортиқроқ кўпайтиради ($\chi^2=5,55$; $P=0,01$; OR=5,8; 95% CI 1,134- 29,6).

5. Беморлар генотибида бир вақтнинг ўзида тромбофилик маркерлар FV G1691A+МТНFR С677Т комбинацияларининг бўлиши эрта ва жуда эрта МОТ ривожланиш хавфини сезиларли - 9,5%га оширади ($\chi^2=11,06$; $P=0,0004$; OR=9,5; 95% CI (FV + МТНFR), бу эса ҳомиладорлик пайтида МОТнинг эрта ривожланишида генотипларнинг бундай уйғунлигини муҳим омилга айлантиради.

6. МОТ қайд этилган аёлларда тромбофилиянинг ирсий шакллари мавжудлигида ҳомиладорлик пайтидаги гемостаз ҳолати бир қатор хусусиятларга эга бўлиб, бу хусусиятлар коагуляцион потенциал фаоллашуви билан тавсифланди ва фибриноген концентрациясининг 29% га, ЭФМК микдорининг 36,7% га ошиши билан ифодаланди.

7. МОТ ривожланишининг патоморфологик белгилари ичида плацента деструкциясига олиб келувчи бир-бири билан чамбарчас боғлиқ жараёнлар фарқланади. Орттирилган ва туғма тромбофилиялар сабабли юзага келган гемостазиологик тизим бузилишлари маҳаллий антикоагуляцион механизмлар сустлашиши, гемодинамиканинг бачадон-плацента ҳавзасидаги ўзгаришлари билан бирга кечади.

8. Плацентадаги деструкция жараёнларини тавсифловчи гемостаз тизимидаги генетик бузилишларни ҳисобга олган ҳолда хавф омилларининг аниқланган қонуниятлари ишлаб чиқилган патогенез схемаси асосида ётади, бу МОТ да она-плацента-ҳомила тизимидаги бузилишлар даражасини баҳолаш имконини беради

9. Комплекс динамик кузатув ва патогенетик профилактика тромбофилия фониди МОТ ривожланиш хавфи гуруҳига мансуб ҳомиладор аёлларда гемостазиологик кўрсаткичларнинг меъёрлашгани боис ҳомиладорлик ва туғруқ асоратлари частотасини ($\chi^2=6,37$; $P<0,05$), муддатидан олдинги туғруқлар частотасини 3 баробар ($\chi^2=3,52$; $P<0,02$) ва ҳомиланинг перинатал талофатлари частотасини 3 баробардан зиёдроқ камайтириш ($\chi^2=3,69$; $P<0,05$) имконини берди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
ДОКТОРА НАУК 16.07.2013.Тib.18.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**АО «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА И
ГИНЕКОЛОГИИ»**

ЛЮБЧИЧ НАТАЛЬЯ ИВАНОВНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ
ПРИ ТРОМБОФИЛИИ (ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И
ПРОФИЛАКТИКИ)**

**14.00.01 – Акушерство и гинекология
(медицинские науки)**

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

город Ташкент – 2016 год

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № 30.09.2014/Б2014.5.Тib450

Докторская диссертация выполнена в АО «Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре акушерства и гинекологии».

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском) размещен на веб-странице Научного Совета (www.tashpmi.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz)

**Научный
консультант:**

Султанов Саидазим Насырович
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные
оппоненты:**

Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна
доктор медицинских наук, профессор

Пахомова Жанна Евгеньевна
доктор медицинских наук, профессор

Арипова Тамара Уктамовна
доктор медицинских наук

**Ведущая
организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», (Санкт-Петербург).

Защита состоится «___» _____ 2016 г. в ___ час. на заседании Научного совета 16.07.2013.Tib.18.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. Тел./факс: +99871-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Докторская диссертация зарегистрирована в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института за № 10, с которой можно ознакомиться в ИРЦ (100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. Тел./факс: +99871-262-33-14).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2016 год.
(Протокол рассылки № ___ от _____ 2016 года.)

А. В. Алимов

Председатель научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

Э. А. Шамансурова

Ученый секретарь научного совета по
присуждению учёной степени доктора наук, д.м.н.,
профессор

Д.К. Нажмутдинова

Председатель научного семинара при научном совете по
присуждению учёной степени доктора наук,
д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Несмотря на успехи, достигнутые в результате проведения медицинских организационных мер по предупреждению преждевременных родов (ПР) у беременных с тромбофилией, диагностике и лечению недоношенных детей проблема преждевременных родов остаётся актуальной в мировом уровне. По данным ВОЗ (2015), учет перинатальной смертности осуществляется с 22-х недель беременности, в 184 странах мира частота ПР варьируются от 5% до 18% от общего числа рожденных детей, ежегодно 15 миллионов детей рождаются преждевременно, причём наблюдается тенденция к увеличению этого показателя. Осложнения в результате ПР являются основной причиной смерти детей в возрасте до пяти лет, в 2013 году эти осложнения привели почти к одному миллиону случаев смерти. При массе плода 500 г и более на долю недоношенных детей приходится 60-70% ранней неонатальной смертности и 65-75% детской смертности.

В настоящее время в перинатальной диагностике раннего выявления преждевременных родов с помощью стандартных методов имеются научно-практические сложности. Перинатальная смертность среди недоношенных новорожденных в 33 раза выше, чем у доношенных. Основной путь предупреждения перинатальных потерь и тяжелой инвалидизации детей заключается в увеличении гестационного срока и массы тела плода при рождении.

Медико-социальная значимость преждевременных родов обусловлена относительно высокими репродуктивными потерями. На протяжении многих лет тромбозы и тромбоэмболии у женщин рассматривались как непредотвратимые осложнения. Важнейшая роль в возникновении артериальных и венозных тромбозов, а также тромбоэмболий принадлежит приобретенным и генетически обусловленным причинам тромбофилии, к которым относятся антифосфолипидный синдром (АФС) и генетические мутации факторов свертывания или генетически обусловленные дефициты ингибиторов свертывания: мутация фактора V Leiden, мутация протромбина, дефициты АТ III, протеина C, S и пр. Риск тромбоэмболических осложнений во время беременности при тромбофилии повышается в десятки и сотни раз. В настоящее время интенсивно изучается роль наиболее часто встречающихся в общей популяции генетических форм тромбофилии (мутация FV Leiden, мутация PtG20210A, MTHFR C677T) в структуре основных акушерских осложнений. С внедрением в клиническую практику новых технологий по выявлению антифосфолипидных антител и генетических тромбофилий, нарушающих функционирование защитных механизмов против тромбоза – естественных антикоагулянтов, эндотелия, системы фибринолиза, появилась возможность своевременной диагностики и профилактики тромбозов и тромботических осложнений.

Как показывает мировая практика, исключительное значение приобретает решение ряда научно-практических вопросов по выявлению

взаимосвязанности тромбофилии с преждевременными родами у женщин, усовершенствованию методов диагностики и лечения, в частности: определение шансов и риска развития преждевременных родов при наиболее часто встречающихся состояниях и заболеваниях матери и разработать прогностический критерий для оценки неблагоприятного исхода беременности; оценка осложнений беременностей; определение генетической и приобретённой предрасположенности к тромбофилии у женщин с ПР; сравнительная оценка клинико-диагностической значимости наличия мутаций фактора V Лейден, протромбина G 20210A, метилентетрагидрофолатредуктазы, а также их сочетания с приобретенными формами тромбофилии в развитии преждевременных родов; определение прогностической значимости (чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностические ценности) определения полиморфизма тромбофилических генов у женщин высокого риска развития преждевременных родов; сравнительное изучение некоторых показателей гемостаза при преждевременных родах у женщин с различными формами тромбофилии; разработать алгоритм ведения беременных с тромбофилиями с последующей оценкой его клинической эффективности, усовершенствовать методы профилактики и лечения тромбозов.

По результатам исследования эффективность методов коррекции ПР при тромбофилии составляет всего 78% ; доказана целесообразность определения генов тромбофилии – G1691A гена FV и C677T гена МТГФР и их сочетания для выявления женщин, предрасположенных к развитию осложнений беременности, и дальнейшей разработки комплексной программы по первичной профилактике ПР; а также обоснована проведение дифференцированной противотромботической и витаминотерапии у беременных женщин с тромбофилией.;

Настоящая диссертационная работа будет способствовать решению задач, определенных в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-2133 от 19 февраля 2014 года «О государственной программе Год здорового ребенка».

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Настоящая работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан «Медицина и фармакология» ГНТП-9 «Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации.

Наиболее обстоятельные и всесторонние исследования, посвященные современному изучению тромбофилических заболеваний в акушерстве, осуществляются ведущими медицинскими научными центрами и высшими учебными заведениями мира, в том числе American Perelman and Claudia Cohen Center for Reproductive Medicine (Германия), Weill Cornell Medical College (Англия), New York Presbyterian Hospital-Weill Cornell Medical Center,

and New York University School of Medicine (США), Charite (Германия), The Medical University of Vienna (Австрия), Heart Hospital (Великобритания), American Heart Association (США).

Результаты проведенных научных исследований показывают, что среди множества наследственных форм тромбофилии важная роль в структуре репродуктивных потерь и акушерских осложнений в европейской и американской популяциях принадлежит мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы, а также мутации фактора FV (Leiden) и протромбина. В исследованиях Charite (Германия) и The Medical University of Vienna (Австрия) была доказана четкая связь между гетерозиготной мутацией MTHFR и ПР, риск развития которых возрастает в 2 раза, данная мутация имела место у 46% женщин с ПР. По данным других исследований связи между мутацией MTHFR C677T и привычным невынашиванием не обнаружилось (Weill Cornell Medical College (Англия), New York Presbyterian Hospital-Weill Cornell Medical Center, and New York University School of Medicine (США)).

В настоящее время проводятся различные научные исследования в разных научных центрах мира, посвященных изучению, диагностированию и предупреждению преждевременных родов при тромбофилии, в частности прогнозированию ПР на фоне тромбофилии, выявлению влияния различных тромбофилических маркеров на систему гемостаза, течение беременности и репродуктивную систему, а также вопросам профилактики перинатальных заболеваний плода.

Степень изученности проблемы. Следует подчеркнуть заслугу учёных-специалистов США, Германии, Кубы, Индии, Турции, Узбекистана, Российской Федерации и других стран содружества, чьи работы посвящены изучению данной патологии.

Так, по данным R. L. Vick и соавт. (2008), имеется четкая связь между гетерозиготной мутацией MTHFR и ПР, риск развития которых возрастает в 2 раза. По данным В. Brenner и соавт. (2009), данная мутация имела места у 46% женщин с ПР. В то же время W. H. Kutteh (2006) не обнаружил связи между мутацией MTHFR C677T и привычным невынашиванием. S.C. Guba и соавт. (2009), V. Kakkar и соавт. (2011) в своих исследованиях продемонстрировали явную связь между гетерозиготной формой мутации и привычным невынашиванием, риск при этом повышается в 2 раза. P. M. Ridker, обследовав женщин с ПР, обнаружил, что частота встречаемости мутации фактора V (Leiden) у них возрастает в 2-3 раза. Есть также исследования, в которых связь между данным видом мутации и синдромом потери плода не обнаружена. Такие результаты получили W. H. Kutten (2005), A. I. Pabinger и соавт. (2007), которые обнаружили трехкратное увеличение риска развития тромбозов при мутации фактора V (Leiden), но не выявили связь с ПР. Существуют разные данные, но, все же, суммируя их, можно сделать вывод, что сегодня даже гетерозиготное носительство мутации фактора V (Leiden) является значительным фактором риска развития

ПР. Распространенность мутации МТНFR С677Т в различных этнических группах значительно варьирует от 4 до 65%. Среди азиатских популяций известны следующие данные: в Японии гомозиготы составили 13,1%, гетерозиготы – 47,5%, в Китае – соответственно 14,0 и 43,8%, в Корейской популяции – 7,3 и 66,1%. В рандомизированных крупномасштабных контролируемых исследованиях 52% женщин с замедлением роста плода, преэклампсией, отслойкой плаценты или замершей беременностью были гетерозиготны по V или II факторам или гомозиготны по гену МТНFR по сравнению с 17% в контроле. Эти данные предполагают обязательное исследование наследственных тромбофилий у беременных с ПР, а также наличие тромбозов не только у самих женщин, но и у их ближайших родственников. Несмотря на различный этнический состав, а также критерии отбора для изучения причин ПР во всех исследованиях задокументировано значительное повышение частоты преобладания мутации фактора V (Leiden) у женщин с ПР. Это указывает на востребованность разработки эффективных методов прогнозирования и профилактики преждевременных родов на фоне тромбофилии.

Многочисленными исследованиями доказана роль нарушений в системе гемостаза, в частности тромбофилий, как одной из причин развития преждевременных родов (Вученеч В., 2009; Candra M. J., 2011). В последние годы большое внимание привлекают врожденные, а иногда и приобретенные в процессе жизни дефекты плазменных белков крови, которые обуславливают предрасположенность к тромбообразованию и являются самостоятельным фактором риска развития тромбозов (Баймурадова С. М., 2005; Блинецкая С.Л., 2009). Открытие ряда неизвестных генетических дефектов системы гемостаза, предрасполагающих к разнообразным тромботическим осложнениям, таких как мутация протромбина G20210A, мутация метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR, С677Т), полиморфизм тромбоцитарных рецепторов, активатора плазминогена (РА I-146156), позволило с принципиально новых позиций оценить патогенез различных осложнений в акушерско-гинекологической практике (Alonso A. et al., 2010). К тому же появились данные о роли не только материнской, но и плодовой тромбофилии в генезе репродуктивных потерь.

Х.Я. Каримов и К.Т. Бобоев (2008) с группой авторов исследовали частоту встречаемости мутации ряда генетических маркеров - гена фактора FV (G1691A), гена фактора II свертывания крови (G20210A) и гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR) (С677Т). В ходе исследования ими установлено, что распространенность мутантных аллелей среди больных в Узбекистане составляет для FV Leiden - 12,9 %, протромбина — 4%, МТНFR - 47,8%. Оценена роль упомянутых мутаций в возникновении тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

В современной литературе большое внимание уделяется изучению и поиску новых клиничко-патологических факторов развития, но не уделено должное внимание разработке эффективных мер прогнозирования и

профилактики данной патологии. Учитывая результаты проведённых работ и сравнительного анализа можно подчеркнуть, что данное исследование впервые планируется в республике.

Из всего вышеизложенного следует, что выявление преждевременных родов при тромбофилии является основой для разработки эффективных мер профилактики и лечения данной патологии, и все это определило актуальность и приоритетность поставленной проблемы.

Связь темы диссертационной работы с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения. Диссертационная работа выполнена в соответствии плана НИР АО Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии в рамках прикладного гранта ИТСС.3.1 «Разработка комплексной программы диагностики тромбофилических состояний и их осложнений в гестационном периоде, принципы профилактики и лечения на основе фармакокинетики» (2009-2011гг.), в рамках проекта АДСС.2.1. «Патогенез, диагностика, профилактика и лечение фетоплацентарной недостаточности у беременных женщин»(2012-2014гг.).

Целью исследования явилось определить роль полиморфизма генов свертывающей системы крови в механизме развития преждевременных родов, оценить важность факторов риска в прогнозировании и разработать патогенетически обоснованную профилактику.

Для достижения цели определены следующие **задачи исследования.**

выявить на основании ретроспективного и проспективного анализа частоту преждевременных родов и перинатальной смертности на примере Республиканского Перинатального Центра;

определить шансы и риски развития преждевременных родов при наиболее часто встречающихся состояниях и заболеваниях матери и разработать прогностический критерий для оценки неблагоприятного исхода беременности;

провести анализ структуры и определить частоту наследственных и приобретенных форм тромбофилии у женщин с преждевременными родами;

провести сравнительную оценку клинико-диагностической значимости наличия мутаций фактора FV Лейден, протромбина G 20210A, метилентетрагидрофолатредуктазы, а также их сочетания с приобретенными формами тромбофилии в развитии преждевременных родов;

определить прогностическую значимость (чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностические ценности) определения полиморфизма тромбофилических генов у женщин высокого риска развития преждевременных родов;

провести сравнительное изучение некоторых показателей гемостаза при преждевременных родах у женщин с различными формами тромбофилии;

оценить связь морфологических изменений в плаценте с тромбофилическими факторами развития и сроком преждевременных родов;

разработать схему патогенеза преждевременных родов с учетом факторов риска, полиморфизма тромбофилических генов, показателей гемостаза;

разработать алгоритм ведения беременных с тромбофилиями с последующей оценкой его клинической эффективности.

Объектом исследования были беременные женщины: 121 с преждевременными родами и 114 женщин, родивших в срок.

Предмет исследования. Периферическая кровь, плацента.

Методы исследования. В процессе исследования применялись общеклинические, лабораторные, генетические, гемостазиологические, морфологические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

выявлена высокая степень влияния совместного носительства генотипов FV G1691A+MTHFR C677T на риск возникновения ПР, что подтверждает значение как отдельных аллелей генов, так и их сочетаний в развитии тромбофилических осложнений во время беременности;

установлено, что гомозиготный генотип C677T гена MTHFR является ключевым фактором в ПР у женщин; а также определена частота тромбофилии у женщин с преждевременными родами и их структура;

установлено, что в механизме формирования преждевременных родов у женщин с тромбофилией ведущую роль играют нарушения в системе гемостаза и микроциркуляции в системе мать-плацента-плод, что ведет к развитию фетоплацентарной недостаточности с исходом в преждевременные роды;

разработаны критерии прогнозирования преждевременных родов при тромбофилии; алгоритм ведения беременности при тромбофилии; подходы к профилактике данного осложнения беременности;

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обоснована целесообразность определения генов тромбофилии – G1691A гена FV и C677T гена MTHFR и их сочетания для выявления женщин, предрасположенных к развитию осложнений беременности, и дальнейшей разработки комплексной программы по первичной профилактике ПР;

по результатам исследования доказана целесообразность применения шкалы прогноза осложненного течения беременности, которая позволяет прогнозировать возникновение ПР в 78% случаев;

полученные результаты способствуют улучшению качества жизни у женщин с ПР и с синдромом невынашивания беременности, уменьшению количества акушерских и перинатальных осложнений;

обоснована необходимость проведения дифференцированной противотромботической и витаминотерапии у беременных женщин с тромбофилией;

установлена высокая эффективность профилактики осложнений беременности при тромбофилии препаратом клексан.

Достоверность полученных результатов обоснована методологическим подходом и результатами объективных клинических, клинико-лабораторных, лабораторных и статистических методов исследования.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования. Теоретическая значимость результатов исследования заключается в разработке подходов к индивидуальной профилактике и лечению преждевременных родов на фоне тромбофилии, в своевременном включении беременных в группу риска развития преждевременных родов, в повышении эффективности профилактики и лечения тромбофилических осложнений НМГ, в усовершенствовании эффективных методов профилактики и лечения гемостазиологических нарушений у беременных с высоким риском развития ПР, которые приводят к снижению перинатальной смертности и заболеваемости.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что определение наиболее эффективных препаратов (клексан), способствующих стабилизации гемостазиологических показателей, а также разработанные алгоритмы профилактики и лечения тромбофилии у беременных высокого риска развития ПР будут способствовать уменьшению количества акушерских и перинатальных осложнений.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по изучению патогенетических аспектов ПР при тромбофилии:

получена заявка на патент «Способ прогнозирования преждевременных родов» (Агентство интеллектуальной собственности, №IAP 20150358, от 21.09.2015г.). Этот способ позволяет повысить качество патогенетического прогнозирования и профилактики ПР при тромбофилии.

Результаты исследования оформлены в виде методических рекомендаций «Роль тромбофилии в развитии преждевременных родов» и внедрены в практическое здравоохранение (заключение № 6 от 19.01.2015 г.) Министерства здравоохранения Республики Узбекистан), в частности в практическую деятельность специализированных учреждений родовспоможения: АО РСНПМЦАиГ, Республиканского перинатального центра, и областных перинатальных центров г.Джиззака, г.Чирчика, г.Андижана, г.Бухары, г.Навои, г.Гулистан и акушерских комплексов №9 , №5 , № 8 г, № 6 г.Ташкента. Внедрение результатов исследования позволило значительно улучшить течение беременности и родов, снизить частоту преждевременных родов и перинатальных потерь на 24,6%.

Апробация работы. Основные положения, изложенные в диссертации, представлены и доложены на научно-практической конференции «Дни молодых ученых» (Ташкент, 2009), VII съезде акушеров-гинекологов Республики Узбекистан (2010), на ученом совете АО РСНПМЦАиГ (2014), на VIII съезде акушеров-гинекологов Республики Узбекистан с

международным участием (2010), на международном форуме «Мать и Дитя» в г. Москва (2014).

Опубликованность результатов. По материалам диссертации опубликовано 40 печатных работ, в том числе 19 научных статей из которых 14 - в научных изданиях, рекомендованных ВАК РУз для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, и 3-в зарубежных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация, изложенная на 178 страницах, состоит из введения, шести глав, заключения и списка использованной литературы, работа иллюстрирована 27 рисунками и 41 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость.

В первой главе диссертационной работы «**Современные представления о преждевременных родах при тромбофилии (этиология, патогенез, диагностика и лечение)**» даётся обзор литературы. Показана роль генетических форм тромбофилии в развитии акушерских осложнений и возможного влияния на развитие ПР. Подробно рассматриваются существующие методы профилактики и лечения преждевременных родов. Проанализированы преимущества и недостатки существующих методов профилактики и лечения тромбофилических нарушений при преждевременных родах.

Во второй главе диссертации «**Методы обследования женщин с преждевременными родами на фоне различных форм тромбофилии**» описаны материалы и методы исследования, дана общая характеристика клинического материала, клинико-лабораторных и лабораторных методов исследования.

Для достижения поставленной цели и решения намеченных задач исследование проводилось в несколько этапов:

1.С целью определения частоты, структуры и факторов риска преждевременных родов на первом этапе исследования нами проведен ретроспективный анализ 3890 историй родов беременных за 2007-2011 гг., находившихся в РПЦ, из которых у 700 были ПР.

2.На втором этапе исследования непосредственному наблюдению и обследованию подвергнута 121 женщина с ПР (основная группа) и 114 женщин, родивших в срок (контрольная группа).Предварительно для определения носительства мутаций С677Т гена МТНFR, фактора FV (Leiden) и протромбина проведено молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК 121 пациентки с преждевременными родами в анамнезе и 114 женщин без преждевременных родов. Для изучения патогенетических механизмов развития преждевременных родов при тромбофилии выполнены исследования системы гемостаза.

3. На третьем этапе с целью оценки эффективности разработанного алгоритма ведения беременных с ПР и СПП в анамнезе обследованы 62 беременные, которые в зависимости от ведения разделены на 2 группы. Основную группу составили 38 женщин с ПР и СПП в анамнезе, беременность которых велась согласно алгоритму, и 24 беременных с ПР и СПП в анамнезе, которые не получали соответствующую профилактику.

Результаты исследования обрабатывались с помощью программного обеспечения для статистического анализа IBM SPSS V20 и Microsoft Excel общепринятым методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M), среднего квадратичного отклонения (y), ошибки средней арифметической (m), относительных величин (частота, %). Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$. Статистическая значимость для Качественных величин вычислялась с помощью χ^2 критерий (хи-квадрат) и z -критерий.

В третьей главе диссертации **«Факторы риска и прогнозирование преждевременных родов и перинатальных исходов»** освещены результаты ретроспективного анализа 3890 историй родов пациенток за 2007-2011 гг., приведены результаты подсчёта шансов (OR) и риска (RR) возникновения ПР у этих пациенток для выявления причинно-следственной связи между факторами риска и развитием ПР, описаны результаты определения возможных факторов риска с помощью достоверной статистики для выявления группы риска развития ПР. По результатам ретроспективного анализа у 700 женщин из 3890 отмечено ПР. Ретроспективный анализ показал стабильно высокий уровень преждевременных родов, частота которых составила 18%.

Изучение сроков прерывания беременностей показало, что наиболее часто преждевременные роды наблюдались в сроках 34-36 недели (51,6%) и 28-33 недели (43,4%) гестации. Тогда как в сроке гестации 34-37 недели ПР наблюдались у 5%. Перинатальная смертность при ПР составила 274,8‰ и была наиболее высокой при массе тела новорожденных от 500 до 999 г – 928,7‰.

Анализ проведенных исследований показал, что на развитие ПР влияние оказывали хроническая соматическая патология и сочетание нескольких нозологий, таких как хронический тонзиллит ($F=17,3$; $P < 0,01$), хронический пиелонефрит ($F=14,6$; $P < 0,01$). В структуре заболеваний у женщин с ПР по сравнению с контролем отмечался более высокий показатель варикозной болезни ($F=8,4$; $P < 0,01$), что указывает на нарушения в системе гемостаза и играет немаловажную роль в функции фетоплацентарного комплекса. На развитие ПР имело влияние наличие в анамнезе самопроизвольных выкидышей ($F=11,8$; $P < 0,05$), НБ ($F=10,6$; $P < 0,05$), преждевременных родов ($F=26,3$;

$P < 0,001$), перинатальных потерь ($F=5,5$; $P < 0,01$). Немаловажное значение имело наличие у женщин с преждевременными родами воспалительных заболеваний малого таза (ВЗОМТ) ($F=25,43$; $P < 0,001$), бактериальной и/или вирусной инфекции ($F=24,7$; $P < 0,001$).

Ретроспективный анализ показал, что у женщин с ПР отмечалось осложненное течение гестации, которое в определенной степени было причиной преждевременных родов. Так, наиболее частыми факторами ПР были ОРИ ($F=10,6$; $P < 0,001$), преэклампсия ($F=22,3$; $P < 0,01$), фетоплацентарная недостаточность (ФПН) ($F=17,8$; $P < 0,001$). Важно отметить, что на развитие ПР значительное влияние оказывала наследственная отягощенность ($F=40,5$; $P < 0,001$) по неблагоприятным исходам беременностей.

Для выявления причинно-следственной связи между факторами риска и развитием ПР нами рассчитан шанс (OR) и риск (RR) возникновения ПР у этих пациенток.

У женщин с хроническим тонзиллитом и варикозной болезнью шанс развития ПР был в 3,3 и 9,6 раза выше, чем у женщин без этой патологии. Относительный риск развития при этом был соответственно в 2,7 и 8,1 раза выше. Эти заболевания играют роль в развитии ПР при приобретенных формах тромбофилии (АФС).

Высокие показатели отношения шансов и относительного риска развития ПР регистрировались у женщин с хроническим пиелонефритом ($OR=2,4$; $RR=2,3$).

Немаловажную роль в прогнозировании ПР играет отягощенный акушерский анамнез. Так, у женщин с самопроизвольными выкидышами и ПР в анамнезе шанс развития ПР при следующей беременности в 2,3 и 7 раза выше, относительный риск развития – в 2,3 и 8,9 раза выше.

Среди гинекологических заболеваний значимыми факторами риска развития ПР были эндометрит ($OR=1,9$; $RR=1,92$), ИЦН ($OR=8,5$; $RR=7,2$). Шанс и относительный риск развития ПР у женщин с бактериальной и/или вирусной инфекцией в 10,6 и 8,9 раза выше, чем у женщин без инфекции.

Среди осложнений беременности значимыми факторами риска развития ПР были преэклампсия ($OR=7,9$; $RR=7,5$), синдром ограничения роста плода (СОРП) ($OR=10,4$; $RR=8,7$).

Немаловажную роль в развитии ПР, как было отмечено ранее, играет наследственная отягощенность по неблагоприятным исходам беременностей. Так, шанс и относительный риск развития ПР у женщин с отягощенной наследственностью в 13,1 и 10 раз выше, чем у женщин с благополучной наследственностью.

Наибольшую группу по прогностическим показателям и факторам риска составили беременные с ПР с сочетанной патологией (26,8%), в которой могут быть одновременно факторы риска воспалительного, аутоиммунного и генетического генеза и т.д. Так, у женщин с сочетанной патологией шанс развития ПР в 14 раз выше, чем у женщин с одной нозологией.

Анализ результатов исследования показал, что существуют различные факторы риска развития патологии, которые как отдельно, по отдельным признакам, так и в совокупности служат прогностическими и клиническими критериями развития ПР.

В четвертой главе диссертации «Генетические аспекты системы гемостаза у женщин с преждевременными родами при тромбофилии» представлены результаты молекулярно-генетических исследований на носительство мутаций С677Т гена МТНFR, фактора FV (Leiden) и гена протромбина у беременных. Проспективные исследования проведены у 121 беременных с ПР (основная группа) и 114 женщин с родами в срок (контрольная группа). У 106 (87,7%) беременных основной и у 54 (48,0%) – контрольной группы была установлена приобретенная, генетически обусловленная или мультигенная тромбофилия. Приобретенная форма тромбофилии, т.е. АФС, диагностирована в основной группе у 41,9% беременных с ПР и тромбофилией, при этом изолированная форма АФС обнаружена у 20 из 51,3%, а у остальных 48,7% выявлено сочетание с другими мутациями. В контрольной группе АФС диагностирован лишь у 4,1% обследованных. Как видно, риск развития ПР почти равнозначен как при наличии изолированной формы АФС, так и при его сочетании с другими формами тромбофилии, что обосновывает необходимость прогнозирования ПР в группах риска развития АФС, частота которого не имеет тенденции к снижению.

Тромбофилические мутации в основной группе обнаружены у 75 (62%) пациенток с ПР, а среди женщин с физиологическим течением беременности – у 32,4%. Исследование структуры маркеров тромбофилии показало (рис. 1), что наиболее распространенной её формой в общей популяции у женщин с ПР оказался полиморфизм С677Т гена МТГФР, который диагностирован у 63 (84,0%) пациенток, из них у 8 (12,7%) – гомозиготная и у 55 (87,3%) – гетерозиготная форма.



Рис. 1. Структура и частота наследственных форм тромбофилии у женщин с ПР.

Мутация фактора FV Leiden обнаружена у 7,4% женщин с ПР, и все они оказались носительницами гетерозиготного генотипа. Редкая для азиатской

популяции мутация G20210A гена протромбина определена всего у 2,3% женщин с ПР, все они также имели гетерозиготный генотип.

Проведенные исследования выявили высокую частоту приобретенной, генетически обусловленной или мультигенной тромбофилии у пациенток с ПР, которая составила 62%, что свидетельствует о значительной роли тромбофилии в генезе данной патологии.

При ранних сроках невынашивания чаще выявлялись приобретенные (АФС) – в 44,4% и комбинированные формы тромбофилии – в 38,9%. В более поздние сроки невынашивания наблюдалось носительство генетически обусловленных форм тромбофилии (90,6%), из них мутация MTHFR C677T – в 82,8%, мутация Leiden – в 13,8% и мутация в гене протромбина G20210A – в 3,4%.

Молекулярно-генетические исследования выявили:

- носительство гомозиготного варианта гена MTHFR TT увеличивает риск развития ПР в 4,1 раза;
- носительство гетерозиготного варианта гена MTHFR CT повышает риск развития ПР в 2,4 раза, а наиболее неблагоприятный аллель T – в 2,4 раза;
- носительство гетерозиготного варианта AG гена фактора V увеличивает риск развития ПР в 3,9 раза, а наиболее неблагоприятный аллель G – в 3,7 раза;
- носительство гетерозиготного варианта GA гена протромбина увеличивает риск развития ПР в 18 раз, а наиболее неблагоприятный аллель A – в 17,7 раза.

Полученные результаты показали, что носительство неблагоприятных генотипов полиморфизмов изучаемых генов является статистически достоверным генетическим фактором риска развития ПР в узбекской популяции, что подтверждается значениями коэффициента относительного риска OR.

Таким образом, результаты наших исследований позволили сделать следующий вывод: в патогенезе ПР у женщин важное место принадлежит миссенс мутации C677T гена MTHFR, связанной с заменой цитозина на тимин в положении 677 (особенно гомозиготный генотип T/T), ведущей к снижению ферментативной активности белка с накоплением гомоцистеина в плазме. Гипергомоцистеинемия приводит к повреждению эндотелия сосудов, которое сопровождается снижением синтеза окиси азота, активацией маркеров эндотелиального повреждения с повышением воспалительных факторов и снижением противовоспалительного ИЛ-10. В результате этого процесса в организме женщин формируется скрытая тромбофилия, которая под воздействием провоцирующих факторов приводит к развитию различных акушерских осложнений, в том числе и ПР. Для изучения патогенетических механизмов развития ПР при тромбофилии были проведены исследования системы гемостаза и эндотелиальной функции в динамике беременности.

Согласно полученным данным, у пациенток с ПР и тромбофилией отмечалось повышение коагуляционного потенциала и функциональной

активности тромбоцитов, развивающееся раньше, чем гиперкоагуляция, связанная с циркуляторной адаптацией гемостаза, при физиологически протекающей беременности. При этом наиболее выраженные изменения наблюдались в группе пациенток с АФС и мультигенной формой тромбофилии.

Исследования показали, что у пациенток с ПР при тромбофилии имеются существенные изменения в системе гемостаза на протяжении всей беременности: с I триместра беременности гиперагрегация тромбоцитов, в динамике беременности присоединяется гиперкоагуляция в плазменном звене гемостаза, опережающая сроки гестации с появлением маркеров, активации внутрисосудистого свертывания. При этом в III триместре беременности достоверно выраженные изменения в плазменном и тромбоцитарном звене гемостаза наблюдаются у пациенток генетической формой тромбофилии (табл. 1).

Таблица 1

Показатели коагулограммы у женщин с преждевременными родами в III триместре

Показатель	Группа пациенток		P
	контрольная, n=50	основная, n=119*	
Количество тромбоцитов, 10^9 /л	203,6±10,8	235,8±6,6	<0,05
Агрегация тромбоцитов, %	105,3±3,2	97,1±2,0	<0,05
АПТВ, с	35,5±0,8	35,9±0,3	>0,05
ПВ, с	14,9±0,2	15,4±0,1	<0,05
Фибриноген, г/л	3,1±0,1	3,8±0,2	<0,01
РФМК, мкг/100 мл	6,8±0,5	8,8±0,2	<0,01

Примечание. * - ввиду малой выборки из расчетов исключены 2 случая ОРПР при сроке гестации 24-25 недель.

По мере увеличения срока гестации у всех женщин в плазме повышалось также количество растворимого фибрина (РФМК). В основной группе этот показатель превышал контроль в 1,8 раза (8,8±0,2 против 6,8±0,5 мкг/100 мл; P<0,01). Причем уровень РФМК в плазме коррелировал со степенью повышения концентрации фибриногена со средней положительной связью ($r=+0,59$), что свидетельствовало о состоянии активации свертывания крови.

Количество тромбоцитов в периферической крови этих пациенток было значимо больше, чем в контрольной группе (235,8±6,6 против 203,6±10,8· 10^9 /л; $D\%=+13,6$; P<0,05), что, очевидно, связано с активацией тромбоцитарного звена гемостаза. Агрегационная активность тромбоцитов у пациенток основной группы практически не менялась, не отличаясь от контроля (соответственно 97,1±2,0 и 105,3±3,2%, $D\%=-7,8$; P>0,05), что согласуется с данными Е. А. Алябьевой (2008) о пациентках с наследственной предрасположенностью к повышенному тромбообразованию.

Таким образом, система гемостаза у женщин с преждевременными родами в III триместре беременности характеризовалась активацией тромбоцитарного гемостаза за счет увеличения числа тромбоцитов,

усилением коагуляционного потенциала (гиперкоагуляция) за счет повышения прокоагулянтной активности факторов свертывания и значительного расширения пула фибриногена в плазме, в результате чего значительно увеличилось количество РФМК – свидетелей тромбинемии.

В пятой главе диссертации «Клиническое течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с преждевременными родами» описаны результаты исследования, целью которого было определение значимости выявленных в ходе ретроспективного анализа факторов риска развития ПР, в зависимости от формы тромбофилии. В зависимости от формы тромбофилии пациентки основной группы были разделены на 3 подгруппы: 1-я – 20 пациенток с ПР и АФС, 2-я – 46 женщин с ПР и генетической формой тромбофилии, 3-я – 27 обследованных с ПР и мультигенной формой тромбофилии.

В результате проспективного анализа выявлено, что ПР чаще наблюдались у женщин в возрасте 25-29 лет и старше 30 лет (средний возраст $30,4 \pm 5,8$ года, в группе сравнения – $27,6 \pm 8,4$ года). У 34,4% пациенток в семейном анамнезе выявлены тромботические эпизоды (острый инфаркта миокарда, инсульт, тромбоз глубоких вен), а также наличие преждевременных родов.

Из соматической патологии в группе женщин с ПР достоверно чаще чем в группе сравнения выявлялись заболевания сердечно-сосудистой системы, хронический тонзиллит, варикозная болезнь, заболевания почек (табл. 2).

Таблица 2

Соматическая патология беременных с ПР и различными формами тромбофилии

Соматическая патология	ПР и АФС, n=20		ПР и генетические формы, n=46		ПР и мультигенные формы, n=27	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Патология щитовидной железы	5	25,0	13	28,3	10	37,0
Заболевания ССС	3	15,0	8	17,4	16	59,3**
Варикозная болезнь	6	30,0	12	26,1	10	37,0
Детские инфекции	9	45,0	15	32,6	15	55,6
Заболевания почек	11	55,0	20	43,5	18	66,7

Примечание. * - $P < 0,05$ по сравнению с пациентками 1-й группы.

Следует отметить, что сердечно-сосудистыми заболеваниями (ревмокардит, артериальная гипертензия, миокардит, приобретенные пороки сердца – МОТральный стеноз) женщины основной группы страдали в 2,2 раза чаще.

Из гинекологических заболеваний при наступлении беременности в основной группе неблагоприятными в прогностическом плане были ВЗОМТ, частота которых в основной группе составила 54,8%, а в группе сравнения 20,1%, т.е. в 2,5 раза меньше. Эрозия шейки матки, бесплодие и миома матки у пациенток группы сравнения выявлялись соответственно в 2 и 3 раза реже.

Следует отметить, что у 12,9% пациенток с ПР в анамнезе отмечалось бесплодие, причем у 7,5% из них оно было первичным (ПР наступили после его лечения) и у 5,4% – вторичным, наступившим после неблагоприятного исхода одной или нескольких беременностей. При анализе паритета родов выявлено, что повторнобеременных с отягощенным акушерским анамнезом в основной группе было достоверно больше в 4,4 раза, чем в группе сравнения ($P < 0,001$), причем значимо чаще в группе с АФС и мультигенной формой тромбофилии.

Анализ репродуктивной функции беременных с ПР показал, что самопроизвольные выкидыши в сроке до 12 недель чаще встречались в группе с АФС (40,0%) и в группе с мультигенной формой тромбофилии (51,9%), реже среди беременных с генетической формой тромбофилии – 30,4%. Самопроизвольные выкидыши сроком более 12 недель в группе беременных с генетической формой тромбофилии встречались чаще в 1,8 раза, чем у пациенток с АФС и в 2,1 раза чаще, чем в группе с мультигенной формой тромбофилии ($P > 0,05$). Преждевременные роды в анамнезе в сроке гестации 22-27 недели составили 40%, в 28-33 недели – 36%, наименьший удельный вес приходился на ПР в 34-37 недель – 24%.

Наиболее частым осложнением данной беременности была преэклампсия, что подтверждает результаты ретроспективного анализа. Легкая преэклампсия наблюдалась во всех группах женщин с различными формами тромбофилии, но наиболее часто определялась у пациенток с генетической (26,1%) и мультигенной (22,2%) формой тромбофилии. Тяжелая преэклампсия наблюдалась только в группе с ПР и мультигенной формой тромбофилии (29,6%). В отличие от преэклампсии, ФПН наблюдалась во всех группах с ПР и наиболее часто в группе мультигенной (51,9%) формой тромбофилии и АФС (40%), что в 2,2 и 1,7 раза чаще чем в группе с генетической формой тромбофилии.

Анализ данной беременности показал (табл. 3), что такие исходы беременности как ранние выкидыши (11,1%), антенатальная гибель плода (18,5%), неонатальная гибель новорожденных (33,3%) встречались только в группе с мультигенной формой тромбофилии. Поздние выкидыши также значимо чаще регистрировались в группе с мультигенной формой тромбофилии (25,9%).

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о том, что все женщины с различными формами тромбофилии имели серьезно отягощенный акушерский анамнез, высокую частоту экстрагенитальных заболеваний и обусловленных ими осложнений, а также воспалительных процессов гениталий, в то время как у пациенток контрольной группы фон для наступления и пролонгирования беременности был гораздо более благоприятным.

Высокая частота заболеваний и осложнений беременности в первую очередь отражаются на структуре и функционировании фетоплацентарного

комплекса. Для определения степени влияния тромбофилических факторов мы изучили состояние плацент в зависимости от формы тромбофилии.

Таблица 3

Структура репродуктивных потерь и других осложнений в анамнезе у пациенток с ПР и различными формами тромбофилии

Структура	ПР и АФС, n=20		ПР и генетические формы тромбофилии, n=46		ПР и мультигенные формы тромбофилии, n=27	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Самопроизвольные выкидыши в сроке до 12 нед.	8	40,0	14	30,4	14	51,9
Самопроизвольные выкидыши в сроке более 12 нед.	5	25,0	21	45,7	6	22,2
Аntenатальная гибель плода	4	20,0	7	15,2	9	33,3
Преждевременные роды	7	35,0	11	23,9	7	25,9
Неонатальная гибель новорожденного	2	10,0	7	15,2	10	37,0*

Изучение плацент показало, что происходящие патоморфологические изменения характеризуются инфарктами, отложением фибриноида со стороны межворсинчатого пространства, фибриноидным перерождением эпителия ворсин, стромы и стенок сосудов, коллагенизацией стромы, уменьшением количества кровеносных сосудов в стволовых и терминальных ворсинах (рис. 2), редукцией объема межворсинчатого пространства, увеличением симпластических почек с признаками дистрофии, морфологической незрелостью плаценты, преобладанием промежуточных ворсин и диссоциированным развитием котиледонов. Отмечается тромбоз сосудов ворсин и хориальной пластинки с развитием ишемии стромы и отложением фибриноида (рис. 3).

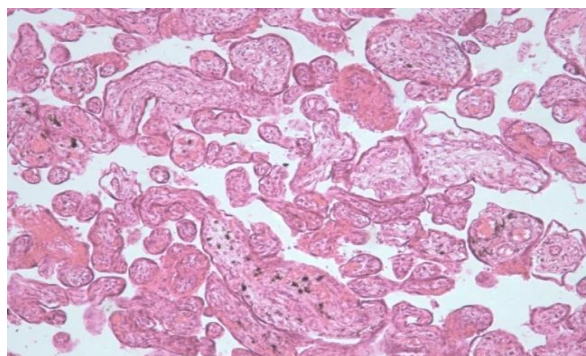


Рис. 2. Роженица Р., 20 лет, Беременность II, роды I, 32 нед. Окраска гематоксилином и эозином. Об.10, ок.10.

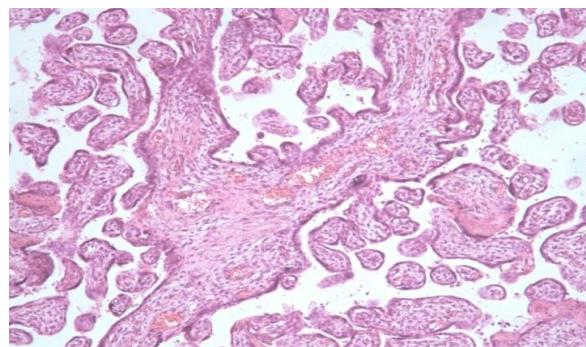


Рис. 3. Роженица Г., 21 год. Беременность I, роды I, 29 нед. Окраска гематоксилином и эозином. Об.10, ок.10.

Исходя из результатов исследования, механизм формирования ПР при тромбофилии представляется нам следующим образом (рис. 4).

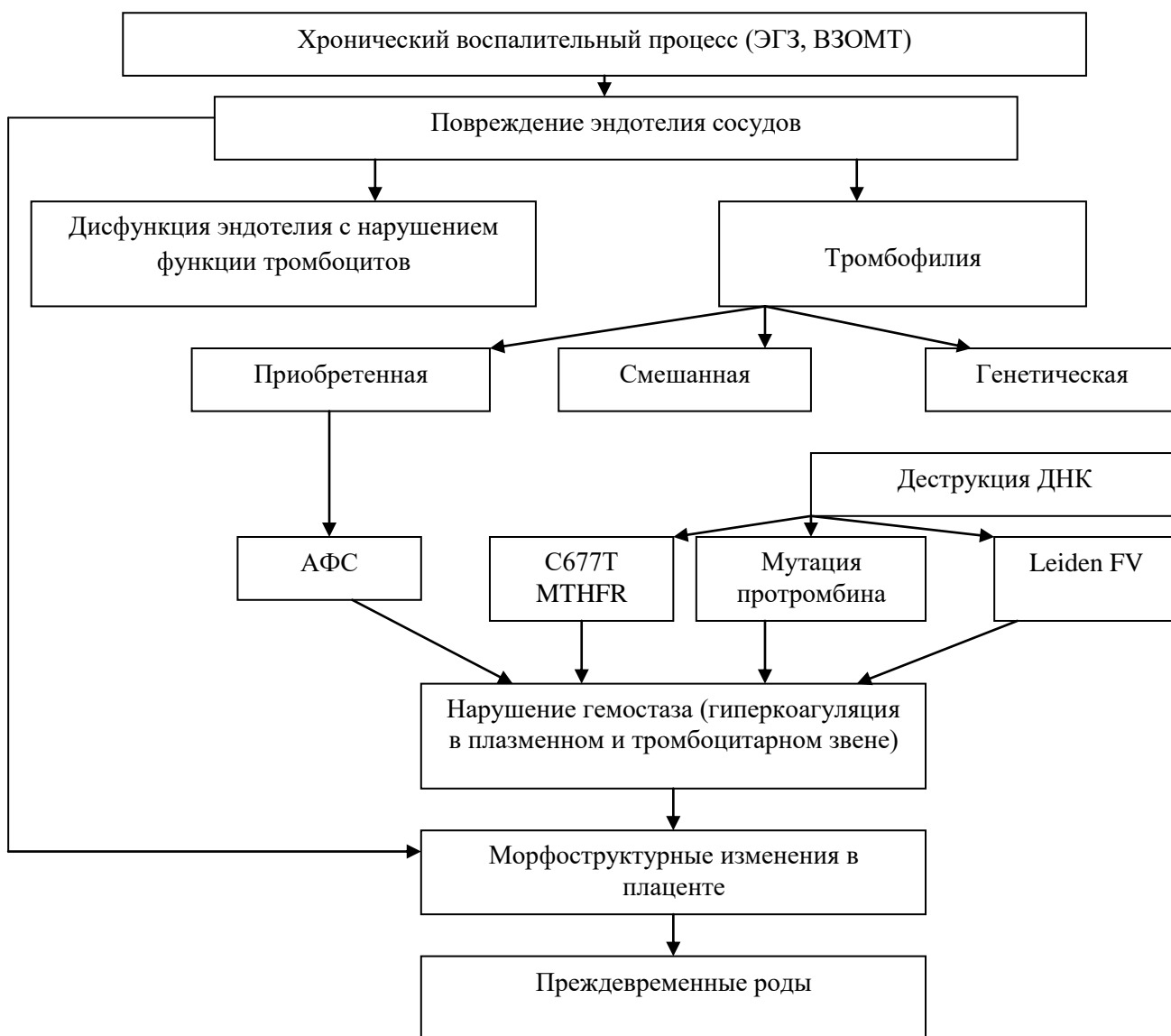


Рис. 4. Схема развития преждевременных родов при тромбофилии.

В основе развития тромбофилии лежит воспалительный процесс в эндотелии сосудов и, как следствие, изменения функции тромбоцитов. Активация эндотелия и лейкоцитов – неразрывно связанный процесс. В условиях хронического воспалительного процесса, каковыми являются эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия, может замыкаться порочный круг, в результате чего развиваются системный воспалительный ответ, тотальное повреждение эндотелия и нарушение функций всех органов и тканей организма, приводящих к развитию тромбофилии.

Воспаление эндотелия (эндотелиальная дисфункция) и изменения функции тромбоцитов способствуют развитию тромбофилии, то есть становятся пусковым механизмом развития тромбофилии при наследственных дефектах системы гемостаза, а также развитию АФС. Наследственные дефекты тромбофилических генов заключаются в

укорочении теломеразы на концах ДНК, что приводит к изменениям структуры ДНК – переформатированию аминокислот, митохондрическому изменению клеток (мутация гена).

Так, при наличии генетической тромбофилии (мутация Leiden, мутация гена протромбина) происходит непосредственно нарушение гемостаза путем активации протромботических механизмов, т.е. увеличения уровня активных факторов свертывания и тромбоцитоза, активации клеточного звена гемостаза (тромбоциты).

Наличие мутации Leiden приводит к развитию нечувствительности V фактора к расщеплению активированным протеином C, нарушению деградации фактора Va, что сопровождается усилением образования тромбина. Более того, мутантный фактор V уменьшает кофакторную активность в системе нейтрализации V фактора активированным протеином C. Это приводит к возникновению состояния, которое называется резистентностью к активированному протеину C. В результате увеличивается генерация протромбина, и возникает состояние гиперкоагуляции, что повышает риск возникновения тромбоза.

При наличии мутации гена протромбина никаких химических изменений самого протромбина не возникает, однако обнаруживаются повышенные количества нормального протромбина, что связывают с увеличением стабильности его мРНК.

При наличии генетической тромбофилии – мутации гена MTHFR C677T происходит повышение уровня гомоцистеина и снижение уровня метионина в плазме. При снижении функции MTHFR нарушается доставка и метаболизм фолиевой кислоты, что приводит к накоплению гомоцистеина в крови, последнее напрямую коррелирует с угнетением синтеза тромбомодулина, понижением активности антитромбина III и эндогенного гепарина, а также с активацией выработки тромбоксана A2. Эти изменения вызывают микротромбообразования и нарушение микроциркуляции.

Наличие тромбофилии как фактора риска в зависимости от вида и формы (приобретенная, генетическая или мультигенная) ведет непосредственно к нарушению гемостаза – гиперкоагуляции, в последующем к фетоплацентарной недостаточности и морфоструктурным изменениям в плаценте, которые характеризуются снижением местных антикоагулянтных механизмов, сдвигами гемодинамики маточно-плацентарного бассейна, сопровождающиеся морфоструктурными изменениями в плаценте (в виде ишемии и некроза). В конечном итоге создаются условия для развития преждевременных родов.

В шестой главе диссертации **«Принципы ведения беременности и родов у женщин с тромбофилией»** описан разработанный поэтапный алгоритм ведения женщин беременных при тромбофилии и оценена его эффективность (рис. 5). Алгоритм ведения беременных при тромбофилии состоит из нескольких этапов. Первый этап представляет собой определение факторов риска развития ПР по разработанной таблице прогнозирования ПР.

На втором этапе устанавливали степень нарушений гемостаза и факт тромбофилии: определение количества тромбоцитов, оценка агрегационной активности тромбоцитов со стимуляторами АДФ, адреналином, ристомиином, коллагеном, агрескринтестом.

Третий этап включал проведение молекулярно-генетического исследования на носительство мутаций С677Т гена МТНFR, фактора V (Leiden), гена протромбина G20210А.

Четвертый этап: при определении отношения женщины к группе риска развития ПР, а также выявлении генетических изменений и нарушений в системе гемостаза необходимо проведение дифференцированной профилактики данных нарушений назначением противотромботической терапии антиагрегантными препаратами и мультивитаминами.

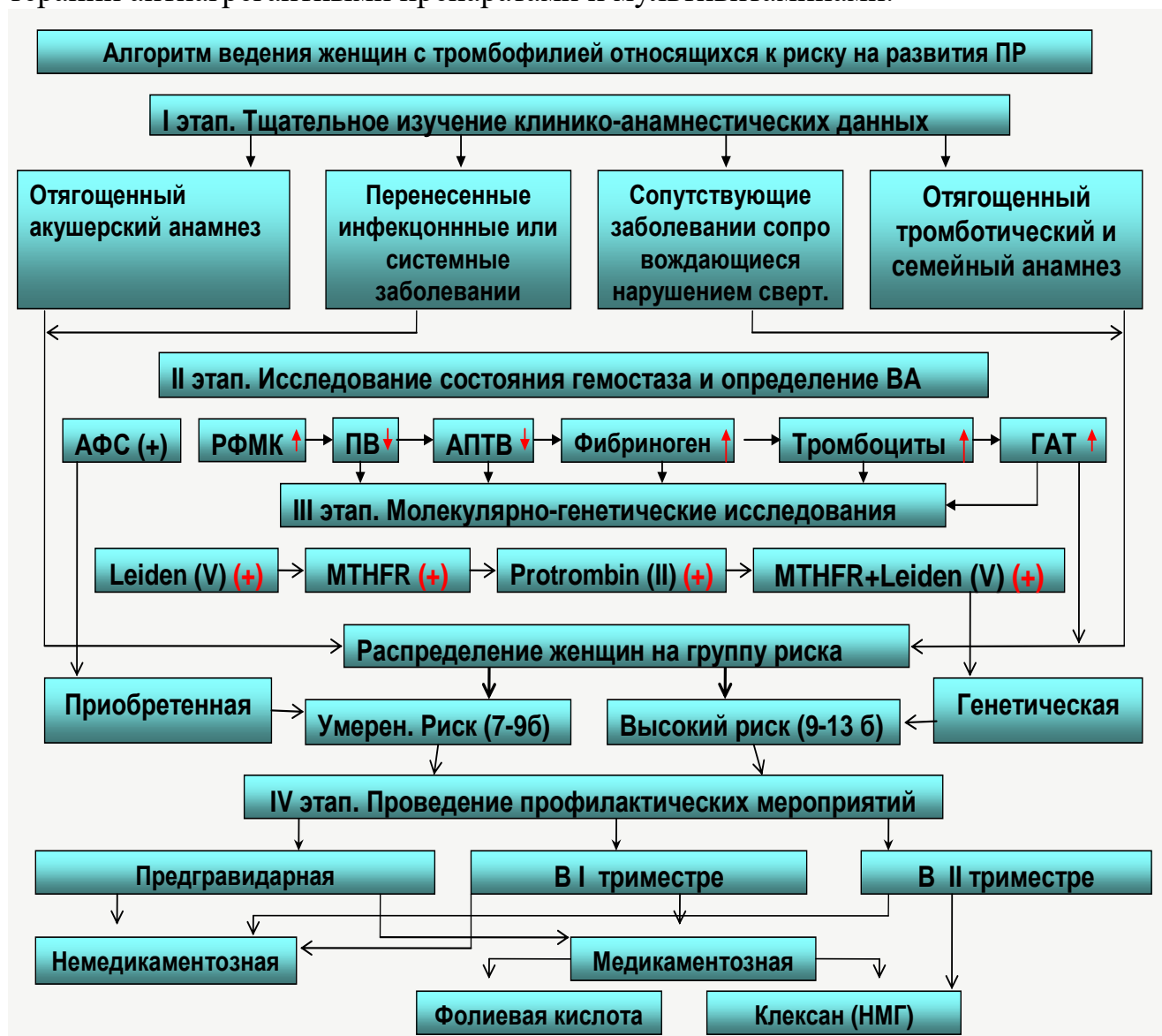


Рис. 5. Алгоритм ведения женщин с тромбофилией с риском развития преждевременных родов.

С целью оценки эффективности разработанного алгоритма ведения беременных группы риска развития ПР мы наблюдали 69 пациенток группы

риска развития ПР с выявленной приобретенной, наследственной или мультигенной формой тромбофилии (у обследованных пациенток выявлена циркуляция тех или иных маркеров тромбофилии). Из них 45 пациенток (основная группа) группы риска с тромбофилией, начиная с 5-6 недель беременности в комплексе патогенетической терапии (базисная терапия) с целью профилактики ПР получали предложенное нами лечение, 24 беременных репрезентативной группы получали только «базис-терапию».

Анализ течения беременности женщин на фоне тромбофилии показал, что в группе беременных, получавших комплексную терапию с включением клексана, отмечалось более благоприятное течение беременности, о чем свидетельствовало меньшее число осложнений беременности, чем в группе сравнения. Анализ исходов беременности в группах беременных показал, что средняя продолжительность беременности и частота своевременных родов были достоверно выше в группе женщин, получавших предложенную нами терапию ($\chi^2=6,37$; $P<0,05$), в то время как частота преждевременных родов была достоверно меньше в 3 раза ($\chi^2=3,52$; $P<0,02$), а частота потерь плода более чем в 3 раза ($\chi^2=3,69$; $P<0,05$).

Более благоприятное течение беременности и родов отразилось на состоянии новорожденных. Комплексная терапия с включением профилактики тромбофилических осложнений способствовала снижению частоты перинатальных осложнений, при этом частота асфиксии плода снизилась на 23,6% ($P<0,05$), гипотрофии плода на 21,4% ($P<0,05$). Таким образом, применение комплексной противотромботической и витаминотерапии у беременных группы риска развития ПР способствовало более благоприятному течению и исходу беременности.

В данной исследуемой группе женщин (2011 г – 35, 2012г -30, 2013 г - 35) предварительно рассчитывали общую стоимость государственных финансовых затрат в случае без проведения профилактики, и результатов сравнивали с фактическими бюджетными затратами в данной группе.

Экономическая эффективность в 2011 году составил 76,67%, в 2012 году –73,48%, а в 2013 году 77,99%. Значит минимизация затрат в 2011 году составил 28456750 сумов, в 2012 году 22348800 сумов, а в 2013 году 36195600 сумов.

Средняя койка дня у женщин с ПР в 2011, 2012 и 2013 году составило 15, 13,2 и 15,9. А у основной группы женщин средний день пребывания в стационаре составил 3,2 дней. В результате хорошей клинической эффективности после проведенной профилактики у данных женщин роды произошли своевременно и следовательно сокращена длительность пребывания в стационаре в 4,5 раза. Коэффициент медицинской результативности, отражающий число женщин, у которых роды произошли в срок, и среди них находятся женщины с достигнутым желаемым результатом, в 2011 году составил 0,84, в 2012 году 0,83, а в 2013 году 0,87. Особо следует отметить, что чем больше данного контингента женщин будут проведены предгравидарная профилактика, тем выше будут получены

коэффициент медицинской результативности, который приводит к снижению среди общей популяции родов частоту ПР.

Коэффициент социальной удовлетворенности рассчитывали на основании опроса у 100 женщин получивших предгравидарную профилактику. Все опрашиваемые были удовлетворены результатами, поэтому коэффициент составил единицу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что частота преждевременных родов сохраняется высокой и в среднем составляет 18%, в структуре которых очень ранние ПР равны 5%, ранние ПР – 43,4%, ПР – 51,6%. Перинатальная смертность при ПР в среднем составила 274,8%, при этом самый высокий показатель регистрируется при сроках гестации 28-33 недели.
2. Среди важных факторов риска ПР, рассчитанных с применением критерия Фишера, на первом месте стоит наследственная отягощенность ($F=40,5$); на втором – ВЗОМТ ($F=25,3$); аутоиммунные нарушения ($F=15,9$). Наибольший приоритет по диагностической точности занимает группа с сочетанными факторами развития ПР. Шансы и относительный риск развития ПР высокие у женщин с преэклампсией ($OR=7,9$; $RR=7,5$), истмико-цервикальной недостаточностью ($OR=8,5$; $RR=7,2$), варикозной болезнью ($OR=9,6$; $RR=8,1$), наличием бактериальной и/или вирусной инфекции ($OR=6,4$; $RR=4,5$), а также с отягощенным самопроизвольными выкидышами ($OR=2,6$; $RR=2,3$), преждевременными родами ($OR=7,0$; $RR=8,9$) акушерским анамнезом. Балльная оценка факторов риска позволяет прогнозировать возникновение ПР в 78% случаев.
3. В структуре причин развития преждевременных родов у женщин частота наследственных форм тромбофилии составляет 62%. Гомозиготная мутация гена MTHFR C677T среди наследственных форм тромбофилии является доминирующим фактором риска в развитии преждевременных родов в 73,3% случаев. Гетерозиготная форма мутации гена протромбина – фактора II – среди женщин с ПР встречается очень редко (2,3%).
4. Полиморфный маркер наследственной тромбофилии C677T гена MTHFR достоверно ассоциирован с развитием ПР у женщин. При этом особенно сильно носительство гомозиготного T/T генотипа, оно более чем в 5,5 раза достоверно значимо увеличивает возникновение очень ранних ПР у женщин ($\chi^2=5,55$; $P=0,01$; $OR=5,8$; 95% CI 1,134- 29,6).
5. Одновременное наличие в генотипе пациентов комбинации тромбофилических маркеров FV G1691A+MTHFR C677T значимо увеличивает риск развития ранних и очень ранних ПР в 9,5 раз ($\chi^2=11,06$; $P=0,0004$; $OR=9,5$; 95% CI (FV + MTHFR), что делает данное сочетание генотипов ключевым фактором раннего развития ПР во время беременности.
6. У женщин с ПР при наличии генетических форм тромбофилии состояние гемостаза во время беременности имеет ряд особенностей,

характеризующихся активацией коагуляционного потенциала, выражающейся нарастанием концентрации фибриногена на 29%, а также содержания РФМК на 36,7.

7. Среди патоморфологических признаков развития ПР выделяются чётко взаимосвязанные между собой процессы, приводящие к деструкции плаценты. Нарушение в гемостазиологической системе, обусловленные приобретенными и врожденными тромбофилиями сопровождаются снижением местных антикоагуляционных механизмов, сдвигами гемодинамики в маточно-плацентарном бассейне.
8. Выявленные закономерности факторов риска с учетом генетических нарушений в системе гемостаза, характеризующих процессы деструкции в плаценте, лежат в основе разработанной схемы патогенеза, позволяющей оценить степень нарушений в системе мать-плацента-плод при ПР.
9. Комплексное динамическое наблюдение и патогенетическая профилактика благодаря нормализации гемостазиологических показателей у беременных группы риска развития ПР на фоне тромбофилии позволило снизить частоту осложнений беременности и родов ($\chi^2=6,37$; $P<0,05$), преждевременных родов в 3 раза ($\chi^2=3,52$; $P<0,02$) и перинатальных потерь плода более, чем в 3 раза ($\chi^2=3,69$; $P<0,05$).

**SCIENTIFIC COUNCIL 16.07.2013.Tib.18.01 AT THE TASHKENT
PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE ON AWARD OF SCIENTIFIC
DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES**

**SJC «REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY»**

LYUBCHICH NATALYA IVANOVNA

**PATHOGENETIC ASPECTS OF PRETERM LABOR IN
THROMBOPHILIA (PRINCIPLES OF DIAGNOSTICS AND
PROPHYLAXIS)**

**14.00.01 – Obstetrics and gynecology
(medical sciences)**

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

Tashkent – 2016 year

The subject of doctoral dissertation is registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. 30.09.2014/Б2014.5.Tib450

Doctoral dissertation is carried out at the SJC «Republican specialized scientific-practice medical center of obstetrics and gynecology».

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on the web page of Scientific council (www.tashpmi.uz) and Information-educational portal “Ziyonet” (www.ziyonet.uz).

Scientific consultant:

Sultanov Saidazim Nasirovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Khodjayeva Zulfiya Sagdullayevna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Pakhomova Jhanna Yevgenevna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Aripova Tamara Uktamovna
Doctor of Medical Sciences

Leading organization:

Federal State Budget Agency «SRIOGandL under the name of D.O.Otta», (St.Petersburg).

Defense will take place “___” _____ 2016, at ___ hours at the meeting of Scientific Council 16.07.2013.Tib.18.01 at the Tashkent pediatric medical institute (Address: 100140, Tashkent, Bogishamol str., 223. Phone/Fax: (99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz)

Doctoral dissertation is registered in the Information Resource Center of the Tashkent pediatric medical institute No. 10, Which can be found in the IRC (100140, Tashkent, Bogishamol str., 223. Phone/Fax: (99871) 262-33-14).

Abstract of dissertation sent out on “___” _____ 2016 year.
(mailing protocol No. ___ on “___” _____ 2016 year).

A.V. Alimov

Chairman of Scientific Council on award of scientific degree of doctor of sciences,
Doctor of Medical Sciences, Professor

E.A. Shamansurova

Scientific secretary of scientific council award of scientific degree of doctor of sciences,
Doctor of Medical Sciences, Professor

D. K. Najmutdinova

Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences,
Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (Annotation of doctoral dissertation)

Topicality and urgency of the theme of the dissertation. In spite of the success reached as a result of the performance of medical organization measures for the prevention of preterm labor (PL) in pregnant women with thrombophilia, diagnostics and therapy of preterm-born babies, the problem of preterm labor continues to be topical in the world. According to WHO (2015) data, the account of perinatal mortality starts from the 22nd week of pregnancy; in 184 countries of the world the prevalence of PL varies from 5% to 18% from the total number of born babies; annually 15 million children are born preterm, and there is tendency for the increase of that value. Complications appearing as a result of PL are the main reason of death of children under five years old in 2013 these complications led to almost one million of lethal cases. When the fetal mass is 500g and more the part of preterm born babies is equal to 60-70% of early neonatal mortality and 65-75% of children's mortality.

In the modern time in perinatal diagnostics of the early detection of preterm labor with the help of standard methods there are scientific-practical complications. Perinatal mortality among preterm born babies is 33 folds higher than among mature babies. The main way of perinatal losses' prevention and severe invalidation of children is increase of gestation term and the mass of fetus at the moment of birth.

Medical-social importance of preterm labor was conditioned by relatively high reproductive losses. For many years thrombosis and thromboembolia were considered to be unavoidable complications in women. The most important role in the appearance of arterial and venous thrombosis and thromboembolia was played by acquired and genetically conditioned reasons of thrombophilia including anti phospholipid syndrome (APS) and genetic mutations of blood coagulation factors or genetically conditioned deficits of blood coagulation inhibitors: V Leiden factor mutation, prothrombin mutation, AT III, C, S proteins deficit and so on. The risk of thromboembolic complications during pregnancy with previous thrombophilia increases ten and thousand times. In the present time the role of the genetic forms of thrombophilia most often met in genetic population (mutation of FV Leiden, PtG20210A, MTHFR C677T) is studied in the structure of the main obstetric complications. With the implementation of new technologies to clinical practice for the revealing of anti phospholipid antibodies and genetic thrombophilia, interfering functioning of protection mechanisms against thrombosis such as natural anti coagulates, endothelium, fibrinolysis system, there appeared a possibility of in-time diagnostics and prophylaxis of thrombosis and thrombotic complications.

The world practice demonstrates that salvation of several scientific-practical problems of the detection of interrelation of thrombophilia with preterm labor in women, improvement of the diagnostic and therapeutic methods, and particularly, definition of the chances and risks of preterm labor in the most often states and diseases of mothers; and to work out prognostic criteria for the assessment of

unfavorable outcome of pregnancy; assessment of pregnancy complications; definition of genetic and acquired predisposition to thrombophilia in women with PL; comparative assessment of clinical-diagnostic importance of mutations of V Leiden factor, prothrombin G 20210A, methylene tetra hydro folate reductase, and its combination with acquired forms of thrombophilia in the development of preterm labor; definition of prognostic importance (sensitivity, specificity, positive and negative prognostic values) of the definition of polymorphism of thrombophilia genes in women with high risk of preterm labor development; comparative study of some values of hemostasis in preterm labor in women with various forms of thrombophilia; to work out algorithm of management of pregnant women with thrombophilia with further assessment of its clinical efficacy; to improve the methods of prophylactics and therapy of thrombosis.

According to the results of the study of PL correction methods efficiency in thrombophilia is totally 78%; we proved the rationality of the definition of thrombophilia genes such as G1691A gene FV and C677T gene MTHFR and its combination for the revealing women with predisposition to the development of complications of pregnancy, and further working out of the complex program of the primary prophylactics of PL; and there is foundation of the performance of differentiated anti thrombotic and vitamin therapy in pregnant women with thrombophilia.

This dissertation work will promote salvation of the problems defined in the President Decree of the President of the Republic of Uzbekistan № PD-2133 from February 19th, 2014 About the state program «Year of a healthy child».

Correspondence of the study to the priority branches of the development of science and technologies in the Republic of Uzbekistan. This work was performed in compliance with the priority branches in the development of science and technologies in the Republic of Uzbekistan «Medicine and pharmacology» SNTP-9 «Designing of new technologies of prophylaxis, diagnostics, therapy and rehabilitation of human diseases».

Review of international scientific researches on the theme of the dissertation.

The most comprehensive and diverse studies dedicated to the modern study of thrombophilia diseases in obstetrics are performed by leading medical scientific centers and institutions of higher education of the world, including American Perelman and Claudia Cohen Center for Reproductive Medicine (Германия), Weill Cornell Medical College (Англия), New York Presbyterian Hospital-Weill Cornell Medical Center, and New York University School of Medicine (США), Charite (Германия), The Medical University of Vienna (Австрия), Heart Hospital (Великобритания), American Heart Association (США).

The result of the performed scientific studies show that, among the ensemble of hereditary forms of thrombophilia the important role in the structure of reproductive loss and obstetric complications in European and American populations is played by the mutation of methylene tetra hydro folate reductase gene and mutation of the V factor (Leiden) and prothrombin. The studies of

Charite (Germany) and The Medical University of Vienna (Austria) proved a clear link between hetero zygotic mutation of MTHFR and PL, risk of the development of which increased 2 folds; and that mutation was observed in 46% of the women with PL. According to the data of other studies there was no detected link between the mutation of MTHFR C677T and recurrent miscarriage (Weill Cornell Medical College (England), New York Presbyterian Hospital-Weill Cornell Medical Center, and New York University School of Medicine (USA)).

In the modern time there are various scientific studies in various scientific centers of the world, dedicated to the study, diagnostics and prevention of preterm labor in thrombophilia, and particularly, prognosis of PL with the background thrombophilia, definition of the impact of various thrombophilia markers on hem stasis system, progress of pregnancy and reproductive system, and the problems of the prophylactics of perinatal fetal diseases.

The degree of the problem scrutiny. The contribution of scientists-specialists from USA, Germany, Cuba, India, Turkey, Uzbekistan, Russian Federation, and other countries of the commonwealth, whose works were dedicated to the study of that pathology should be underlined.

According to R. L. Bick et al. (2008), there is clear link between hetero zygotic mutation of MTHFR and PL, the risk of which development increases 2 fold. According to B. Brenner et al. (2009), that mutation occurred in 46% women with PL. At the same time W. H. Kutteh (2006) had not revealed any link between mutation of MTHFR C677T and recurrent miscarriage. S.C. Guba et al. (2009), V. Kakkar et al. (2011) in their studies demonstrated a clear link between hetero zygotic form of mutation and recurrent miscarriage, where the risk increased 2 fold. P. M. Ridker checked women with PL and found that the prevalence of V (Leiden) factor mutation among them increased 2-3 folds. There are studies in which the link between that type of mutation and fetal loss syndrome (FLS) was not detected. These results were obtained by W. H. Kutten (2005), A I. Pabinger et al. (2007), who detected triple increase of the risk of thrombosis development in mutation of V (Leiden) factor, but they found no link with PL. There are diverse data, but anyway summary of these let us conclude that today even hetero zygotic carriage of the V (Leiden) factor mutation is a significant risk factor for the development of PL. The prevalence of MTHFR C677T mutation in various ethnic groups significantly varies from 4 to 65%. Among Asian populations there are following known data: in Japan there were 13.1% homo zygotes and 47.5% hetero zygotes, in China – 14.0 and 43.8%, and among Korean people – 7.3 and 66.1% respectively. In more massive controllable studies 52% of women with retardation of fetal growth, preeclampsia, abruptio placentae or missed abortion were hetero zygotic in the FV or II factors or homo zygotic in MTHFR gene in comparison with 17% in the control group. These data propose obligatory testing of hereditary thrombophilia in pregnant women with PL, and presence of thrombosis not just in these women themselves but also their closest relatives. In spite of various ethnic groups and criteria of selection for the study of the causes of PL in all the studies significant growth of the FV (Leiden) factor mutation prevalence was registered in

the women with PL. That indicates the necessity of the working out of effective prognostic and prophylactic methods for preterm labor in thrombophilia cases.

Multiple researches proved the role of hem coagulation system impairments, and, particularly, thrombophilia as one of the reasons of the development of preterm labor (Vuchennech V., 2009; Candra M. J., 2011). Recently a great attention is paid to congenital, and sometimes acquired in the process of living defects of blood plasma proteins, conditioning predisposition to clot formation and being an independent risk factor for the development of thrombosis (Baymuradova S.M., 2005; Blinetskaya S.L., 2009). Detection of several unknown genetic defects of hem stasis system predisposing to various thrombotic complications, such as mutation of prothrombin G20210A, methylene tetra hydro folate reductase mutation (MTHFR, C677T), polymorphism of thrombocyte receptors, plasminogen activator (PA I-146156), provided to perform the assessment of the pathogenesis of various complications in obstetric-gynecologic practice from principally new points of view (Alonso A. et al., 2010). Besides that there is new data about the role of not only maternal, but also fetal thrombophilia in the genesis of reproductive loss.

K.Y. Karimov and K.T. Boboyev (2008) with a group of authors studied the prevalence of mutation of several genetic markers - FV (G1691A) gene, blood coagulation factor II gene (G20210A) and gene of methylene tetra hydro folate reductase (MTHFR) (C677T). In the progress of the studies they determined that the prevalence of mutant alleles among the patients in Uzbekistan was as follows: for FV Leiden – 12.9 %, prothrombin — 4%, MTHFR – 47.8%. The role of the aforesaid mutations in the occurrence of thrombosis of lower limbs deep veins was evaluated.

In the modern literature a great attention is paid to the study and search of new clinical-pathological factors of development. But not sufficient attention is paid to the working out of effective measures of prognosis and prophylaxis of that pathology. Taking into account the results of the performed works and comparative analysis, we can underline that this study was planned in the Republic for the first time.

From all the aforesaid it becomes clear that the search and study of new clinical-pathologic factors of the preterm labor development serves the basis for working out of effective measures for prophylaxis and therapy of that pathology. All these determined the topicality and priority of the set problem.

The link of the dissertation work with the plans of scientific research works: The dissertation work is performed in compliance with the plan of SRW of SJC Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology in compliance with the program ИТСС.3.1 «Designing of complex program of diagnostics of thrombophilia states and its complications in gestation period, principles of prophylaxis and therapy based on pharmacokinetics» (2009-2011), in the limits of the implementation grant АДСС.2.1. «Pathogenesis, diagnostics, prophylaxis and therapy of fetal-placental failure in pregnant women» (2012-2014).

The objective: is to determine the role of polymorphism of the genes of blood coagulation system in the mechanism of the development of preterm labor, to evaluate the importance of the risk factors in the prognosis, and to work out pathogenetically based prophylaxis.

For the achievement of the aim of the work the following **problems of the study** were set:

to reveal the frequency of preterm labors and perinatal mortality on the basis of retrospective and prospective analysis in Republican Perinatal Center;

to define the chances and risks of preterm labor development in the most often met status and maternal diseases and to work out prognostic criterion for the evaluation of unfavorable outcome of pregnancy;

to perform the analysis of the structure and to define the frequency of hereditary and acquired forms of thrombophilia in women with preterm labors;

to perform comparative assessment of clinical-diagnostic significance of the presence of the V Leiden factor mutation, prothrombin G 20210A, methylene tetra folate reductase, and combination of these with acquired forms of thrombophilia in the development of preterm labor;

to determine prognostic significance (sensitivity, specificity, positive and negative prognostic value) of the definition of thrombophilia genes polymorphism in women with high risk of preterm labor;

to perform comparative study of some values of hem stasis in preterm labor in women with various forms of thrombophilia;

to evaluate the link of morphologic alterations in placenta with thrombophilia factors of the development of the term of preterm labor;

to work out the scheme of the pathogenesis of preterm labor taking into account risk factors, polymorphism of thrombophilia genes, hem stasis values;

to work out algorithm of the management of pregnant women with thrombophilia with further assessment of its clinical efficacy.

The object of the study were pregnant women: 121 with preterm labor and 114 women who had labor in time.

The subject of the study. Peripheral blood, placenta.

Methods of the research. In the process of the study we applied common clinical, laboratory, genetic, hem static, morphological and statistic methods.

Scientific novelty of the dissertation study was as follows:

we revealed high degree of associate carriage of FV G1691A+MTFΦP C677T genotypes impact on the risk of PL occurrence, confirming the significance of both separate alleles of genes, and their combinations in the development of thrombophilia complications during pregnancy;

it was determined that homo zygotic genotype C677T of MTHFR gene was a key factor in the determination of PL in women; the frequency of thrombophilia in women with preterm labors and its structure was determined;

it was determined that in the mechanism of preterm labor formation in women with thrombophilia the leading role was played by the impairments of hem

stasis system and micro circulation in mother-placenta-fetus system, leading to the development of fetal-placental failure with outcome in preterm labor;

criteria of preterm labor prognosis in thrombophilia were worked out;

algorithm of pregnancy management in thrombophilia was worked out and presented;

Practical results of the study were as follows:

the suitability of the definition of thrombophilia genes – G1691A of FV gene and C677T of MTHFR gene and its combination was proven for the revealing of women predisposed for the development of complicated pregnancy and for further working out of complex program of the PL primary prophylaxis;

according to the results of the study the rationality of prognosis scale application was proven for the complicated progressing of pregnancy, which provided prognosis of PL occurrence in 78% cases;

the obtained results promote improvement of the quality of life of the women with PL and pregnancy miscarriage syndrome, and decrease the number of obstetric and perinatal complications;

the necessity of differentiated anti thrombotic and vitamin therapy performance was based in pregnant women with thrombophilia;

we determined high efficiency of the prevention of complications of pregnancy in thrombophilia with the help of Clexan therapy.

Reliability of the achieved results was based by methodic approach and results of objective clinical, clinical-laboratory, laboratory and statistic research methods.

Theoretical and practical significance of the results of the study. The theoretical significance of the results of the study is in the designing of approaches to individual prophylaxis and therapy of preterm labor with background thrombophilia, of in-time inclusion of a pregnant woman to the risk group of the development of preterm labor, improvement of the efficacy of prophylaxis and therapy of thrombophilia complications of HMF, improvement of the effective methods of prophylaxis and therapy of hem stasis impairments in pregnant women with the high risk of PL development which led to decrease of perinatal mortality and morbidity.

Practical significance of the results of the study was the determination of the most effective agents (Clexan) promoting stabilizing of hem stasis values, and the designed algorithms of prophylaxis and therapy of thrombophilia in pregnant women with a high risk of PL will promote diminishing of the number of obstetric and perinatal complications.

Implementation of the results of the study. On the basis of the obtained scientific data of the study of pathogenetic aspects of PL in thrombophilia:

We received an application for a patent «The method of prognosis of preterm labor» (Agency of intellectual property №IAP 20150358, dated 21.09.2015) that method provides improvement of the quality of pathogenetic prognosis and prophylaxis of PL in thrombophilia;

Results of the study were formulated in the methodic recommendations «The role of thrombophilia in the development of preterm labor» and implemented to practical health care (conclusion № 6 dated 19.01.2015) of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan) and, particularly, to practical activity of specialized institutions of obstetrical service such as: SJC RSSPMCOG, Republican perinatal center, regional perinatal centers in Jizzak, Chirchik, Andijan, Bukhara, Navoiy, Gulistan and obstetric complexes №9 , №5 , № 8 , № 6 in Tashkent city. The implementation of the results of the study provided significant improvement of the progress of pregnancy and labor, and to decrease frequency of preterm labors and perinatal loss 24.6%.

Approbation of the work. The basic propositions presented in the dissertation were reported at the scientific-practical Conference «Days of young scientists» (Tashkent, 2009), VII Congress of obstetricians-gynecologists of the Republic of Uzbekistan (2010), at the Scientific Council of SJC RSSPMCOG (2014), at the VIII Congress of obstetricians and gynecologists of the Republic of Uzbekistan with international participation (2010), at the International Forum «Mother and Child» in Moscow (2014).

Publication of the results. There are 40 published printed works based on the materials of the Dissertation work, including 19 scientific articles, 14 - of which were published in scientific publications recommended by the HAC of the RUz for publication of the basic scientific results of doctoral dissertations, and 3 in foreign scientific journals.

Structure and volume of the dissertation. Dissertation stated on 178 pages, consists of introduction, six chapters, summary, and list of references. The work was illustrated with 27 pictures and 41 tables.

MAIN CONTENTS OF DISSERTATION

In the introduction there is foundation of the theme topicality, formulation of the aims and problems of the study, scientific novelty and practical importance. There are propositions presented for the defense.

In the first chapter of the dissertation work «**Modern representations about premature birth at thrombophilia (etiology, pathogenesis, diagnostics and treatment)**» there is comprehensive analysis of the literature dedicated to the basic aspects of preterm labor in thrombophilia. There is presentation of the role of genetic forms of thrombophilia in the development of obstetric complications and possible impact on the development of PL. there is detailed consideration of the existing methods of prophylaxis and therapy of preterm labor. The advantages and shortcoming of the existing methods for prophylaxis and therapy of thrombophilic impairments in preterm labor were analyzed.

In the second chapter of the dissertation «**Materials and methods**» there is description of the materials and methods of the study, with general characteristics of clinical material, clinical-laboratory and laboratory research methods.

For the achievement of the set aim and salvation of the planned problems the study was performed in several stages. For the definition of the frequency,

structure and risk factors of preterm labor at the first stage we performed retrospective analysis of 3890 histories of labors for 2007-2011 in RPC, 700 of which had PL.

At the second stage of the study 121 women with PL underwent direct observation and checking (main group) and 114 women who had labor in time.

Preliminary for the definition of the C677T of MTHFR gene, factor V (Leiden) and prothrombin mutations carrying we performed molecular-genetic testing of the DNA samples of 121 patients with preterm labors in anamnesis and 114 women without preterm labors. For the study of pathogenetic mechanisms of the preterm labor development in thrombophilia hem stasis system studies were performed.

At the third stage for the evaluation of the efficacy of the designed algorithm for the management of pregnant women with PL and FLS in anamnesis we checked 62 pregnant women, which were divided to 2 groups dependently on the type of management. The main group included 38 women with PL and FLS in anamnesis, pregnancy of which was managed in compliance with the algorithm, and 24 pregnant women with PL and FLS in anamnesis, who did not get corresponding prophylaxis.

The results of the study were processed with the help of software for statistic analysis IBM SPSS V20 and Microsoft Excel by means of common method of variation statistics with calculation of arithmetic mean (M), average quadratic deviation (y), arithmetic mean mistake (m), relative values (frequency, %). Statistic importance of the obtained measures in comparison of the average means was determined according to Student's criterion (t) with calculation of the mistake possibility (R) in the checking of the normal distribution (according to excess criterion) and equality of general dispersions (F – Fisher's criterion). The reliability level $R < 0.05$ was accepted for the statistically significant alterations. Statistical significance for the qualitative values was calculated with the help χ^2 criterion (xi quadrate) and z-criterion.

In the third chapter «**Risk factors and prognosis of preterm birth and perinatal outcomes**» there is representation of the results of retrospective analysis of 3890 labor histories of the patients for 2007-2011, among which there were 700 histories with PL. retrospective analysis showed a stable high level of preterm labor the frequency of which was equal to 18%.

The study of the terms of pregnancy termination showed that most often preterm labor was observed in the terms of 34-36 weeks (51.6%) and 28-33 weeks (43.4%) of gestation. While at the term of gestation 34-37 weeks PL was observed in 5%. Perinatal mortality in PL was equal to 274.8‰ and it was the highest one with body mass of new-born babies from 500 to 999 g – 928,7‰.

The analysis of the performed studies showed that development of PL was effected by chronic somatic pathology and combination of several nosologies, such as chronic tonsillitis (F=17.3; P<0.01), chronic pyelonephritis (F=14.6; P<0.01). In the structure of diseases among the women with PL compared with the control there was notable higher value of varicosity disease (F=8.4; R<0.01), indicating

impairments in the system of hem stasis and it plays an important role in the function of fetal-placental complex. Development of PL was affected by the presence of spontaneous miscarriages in history ($F=11.8$; $P<0.05$), IP ($F=10.6$; $P<0.05$), preterm labor ($F=26.3$; $R<0.001$), perinatal loss ($F=5.5$; $P<0.01$). It is important that women with preterm labor had inflammatory diseases of the organs of lesser pelvis (IDOLP) ($F=25.43$; $R<0.001$), bacterial and/or viral infection ($F=24.7$; $P<0.001$).

Retrospective analysis showed that women with PL had complicated progress of gestation, which was a reason of preterm labor in some degree. Thus, the most often factors of PL were ARI ($F=10.6$; $P<0.001$), preeclampsia ($F=22.3$; $P<0.01$), fetal-placental failure (FPF) ($F=17.8$; $P<0.001$).

It should be noted that hereditary burden of unfavorable outcomes of pregnancies had a great effect on the development of PL ($F=40.5$; $P<0.001$).

For the detection of cause-effect link between risk factors and development of PL we calculated the chance (OR) and risk (RR) of PL occurrence in these patients. In women with chronic tonsillitis and varicosity the chance of PL development was 3.3 and 9.6 fold higher than in the women without that pathology. Relative risk of the development was respectively 2.7 and 8.1 fold higher. These diseases play some part in the development of PL in acquired forms of thrombophilia (AFT).

The highest values of the relation of chance and relative risk of PL development were registered in women with chronic pyelonephritis ($OR=2.4$; $RR=2.3$).

Significant role in the prognosis of PL is played by burdened obstetric anamnesis. Thus, women with spontaneous miscarriages and PL in anamnesis had a chance of PL development during the next pregnancy 2.3 and 7 folds higher, and relative risk of development 2.3 and 8.9 folds higher.

Among the gynecological diseases the significant risk factors of PL development was endometritis ($OR=1.9$; $RR=1.92$), ICF ($OR=8.5$; $RR=7.2$). The chance and relative risk of PL development in women with bacterial and/or viral infection was 10.6 and 8.9 folds higher than in the women without infection.

Important risk factors of PL development among the complications of pregnancy there were preeclampsia ($OR=7.9$; $RR=7.5$), retardation of fetal development (RFD) ($OR=10.4$; $RR=8.7$). High values of OR and RR in RFD are conditioned by medical indications to preterm termination of the pregnancy and that is why lose its importance for prognosis.

As it was noted earlier hereditary burden plays a significant role in the development of PL for unfavorable outcomes of pregnancies. So, the chance and relative risk of PL development in the women with hereditary burden was 13.1 and 10 fold higher than in women with favorable inheritance.

The greatest group according to prognostic values and risk factors included pregnant women with PL with associate pathology (26.8%), where at the same time there can be risk factors of inflammatory, autoimmune and genetic genesis

and so on. So, in women with associate pathologies the chance of PL development is 14 folds higher than in women with one nosology.

Thus, we revealed that the chances of PL development increase many times in women with chronic tonsillitis, pyelonephritis, varicosity disease, IDOLP, bacterial and/or viral infection, and complicated with preeclampsia, spontaneous miscarriages, preterm labor and obstetric anamnesis.

The analysis of the results of the study showed that there are significant risk factors of the development of the pathology, which both separately with certain signs and in a complex serve to be prognostic and clinical criteria of PL development.

In the forth chapter «**Genetic aspects of hemostasis system in women with premature birth at thrombophilia**» we presented the results of molecular-genetic testing of carriers of mutations of C677T of MTHFR gene, factor V (Leiden) and prothrombin gene in pregnant women. Prospective studies were performed in 121 pregnant women with PL in anamnesis (main group) and 114 pregnant women with reproductive function (control group). 106 (87.7%) pregnant women of the main group and 54 (48.0%) of the control group had acquired, genetically conditioned or multigenic thrombophilia. Acquired form of thrombophilia, i.e. AFT, was diagnosed in 41.9% of pregnant women of the main group, and the isolated form of AFT was detected in 20 out of 51.3%, while the rest 48.7% had combination with other mutations. In the control group AFT was diagnosed only in 4.1% of the examined women. As it is seen the risk of PL development is almost equal both with isolated form of AFT, and with its combination with other forms of thrombophilia, and that makes the basis for the necessity of PL prognosis in groups with AFT development risk, the frequency of which has no tendency to decrease.

Thrombophilic mutations in the main group were revealed in 75 (62%) patients with PL of the main group, while among the women with physiologic progressing of pregnancy in 32.4%. the study of the structure of thrombophilia markers showed (fig.1) that its most widely spread form in the total population of women with PL was polymorphism of C677T of MTHFR gene, which was diagnosed in 63 (84.0%) patients, among them 8 (12.7%) homozygotic and 55 (87.3%) heterozygotic forms. Mutation of factor V Leiden was revealed in 9 (7.4%) women with PL, all of them were carriers of heterozygotic genotype. Rare for Asian population mutation of G20210A prothrombin gene was determined only in 3 (2.3%) women with PL, all of them also had heterozygotic genotype.

The performed studies revealed high frequency of acquired, genetically conditioned or multigenic thrombophilia in the patients with PL, which was equal to 62%, and that indicates significant role of thrombophilia in the genesis of that pathology.

In the early terms of miscarriage more often revealed forms of thrombophilia were acquired 44.4% and combined 38.9% ones. In later terms of miscarriages we observed carriers of genetically conditioned forms of thrombophilia (90.6%),

among which there was mutation of MTHFR C677T – in 82.8%, mutation of Leiden – in 13.8%, and mutation in prothrombin gene G20210 A –in 3.4%.

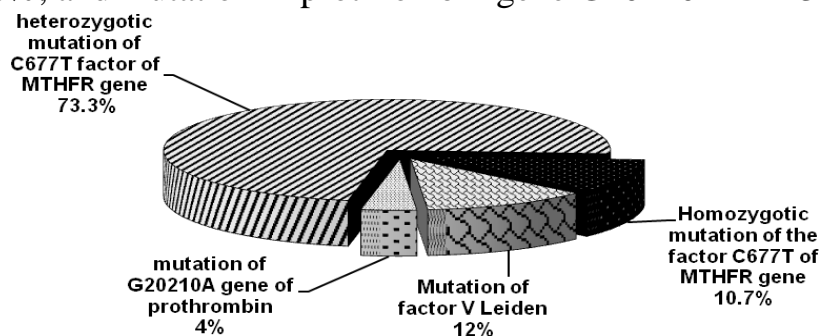


Fig. 1. The structure and frequency of hereditary forms of thrombophilia in women with PL.

Molecular-genetic tests revealed:

- carriage of homozygotic variant of MTHFR TT gene increases the risk of PL development 4.1 folds;

- carriage of heterozygotic variant of the gene of MTHFR ST increases the risk of PL development 2.4 folds, and the most unfavorable allele T 2.4 folds;

- carriage of heterozygotic variant AG of the gene of factor V increases the risk of PL development 3.9 folds, and the most unfavorable allele G – 3.7 folds;

- carriage of heterozygotic variant GA prothrombin gene increases the risk of PL development 18 folds, and the most unfavorable allele 17.7 folds.

The achieved results showed that carriage of unfavorable genotypes of polymorphism of the studied genes was statistically reliable genetic risk factors of PL development in Uzbek population, and it was confirmed by the values of relative risk coefficient OR.

Thus, the results of our studies provided the following conclusion: in the pathogenesis of PL in women the important part was taken by missens mutation of C677T MTHFR gene, linked with the replacement of cytosine by thymine in the position 677 (especially homozygotic genotype T/T), leading to decrease of enzyme activity of protein with accumulation of homocysteine in plasma. Hyper homocysteinemia leads to damage of vascular endothelium, which is accompanied by decrease of nitrogen oxide synthesis, activation of endothelial damage markers with increase of inflammatory factors and decrease of anti inflammatory IL-10 (Shaykova D.A., 2008; Blinetskaya S.L., 2009). As a result of that process in female organism there is formation of latent thrombophilia, which leads to development of various obstetric complications including PL under the influence of provocation factors.

For the study of pathogenetic mechanisms of PL development in thrombophilia we performed studies of hem stasis system and endothelial function in pregnancy dynamics.

According to the achieved data patients with PL and thrombophilia had notable increase of coagulation potential and functional activity of platelets, which develops earlier than hyper coagulation linked with circulatory adaptation of hem

stasis in physiological pregnancy. And the most expressed alterations were observed in the group of patients with AFT and multigenic form of thrombophilia.

The studies showed that patients with PL and thrombophilia had significant alterations in hem stasis system during the whole pregnancy: from the I trimester of pregnancy hyper aggregation of thrombocytes, in dynamics of pregnancy there was development of hyper coagulation in plasma part of hem stasis, which anticipated gestation terms with appearance of markers and activation of internal vascular coagulation. In the III trimester of pregnancy there was reliable expressed alteration in plasma and thrombocyte part of hem stasis in the patients with genetic form of thrombophilia (table 1).

Table 1

The values of coagulogram in women with preterm labor in the III trimester

Value	Group of patients		P
	control, n=50	main, n=119*	
Number of platelets, $10^9/l$	203.6±10.8	235.8±6.6	<0.05
Aggregation of platelets, %	105.3±3.2	97.1±2.0	<0.05
APTV, s	35.5±0.8	35.9±0.3	>0.05
PV, s	14.9±0.2	15.4±0.1	<0.05
Fibrinogen, g/l	3.1±0.1	3.8±0.2	<0.01
SFA, mkg/100ml	6.8±0.5	8.8±0.2	<0.01

Note. * - due to small sampling 2 cases of OPPL were excluded in the gestation term 24-25 weeks.

With the increase of gestation term all women had rise of soluble fibrin amount (SFA). In the main group that value exceeded the control 1.8 fold (8.8 ± 0.2 versus 6.8 ± 0.5 mkg/100 ml; $R<0.01$). And the level of SFA in plasma correlated with the degree of fibrinogen concentration increase with average positive link ($g=+0.59$), and that testified the status of blood coagulation activation. Amount of platelets in peripheral blood of these patients was significantly higher than in the control group (235.8 ± 6.6 versus $203.6\pm 10.8 \cdot 10^9/l$; $\Delta\%=+13.6$; $R<0.05$), that, evidently, was linked with activation of platelet part of hem stasis. Aggregation activity of platelets in the patients of the main group practically did not change without difference from the control group (respectively 97.1 ± 2.0 and $105.3\pm 3.2\%$, $\Delta\%=-7.8$; $R>0.05$), in compliance with the data proposed by Y.A. Alabyeva (2008) in the patients with hereditary predisposition to increased clot formation.

Thus, hemostasis system in women with preterm labor in the III trimester of pregnancy was characterized by the activation of thrombocyte hem stasis because of increase of the number of platelets, intensification of coagulation potential (hyper coagulation) by means of increase of pro coagulation activity of blood coagulation factors and significant widening of fibrinogen pool in plasma as a result of which there was significant increase of SFA amount – witnesses of thrombinemia.

In the fifth chapter there is description «**Clinical currency of pregnancy, labor and the postnatal period at women with premature birth**» of the results of the study the aim of which was definition of the importance of the PL risk

factors revealed in the progress of retrospective analysis dependently on the form of thrombophilia. Dependently on the form of thrombophilia the patients of the main group were divided to 3 sub-groups: 1st – 20 patients with PL and AFT, 2nd – 46 women with PL and genetic form of thrombophilia, 3rd – 27 patients with PL and multigenic form of thrombophilia.

As a result of prospective analysis it was revealed that PL was more often observed among the women of 25-29 years old and above 30 (average age was 30.4±5.8 years, in the comparison group – 27.6±8.4 years old). 34.4% of the patients had thrombotic episodes (acute myocardial infarction, insult, thrombosis of deep veins) and preterm labor in family anamnesis.

Among the somatic pathology women with PL had diseases of cardiac-vascular system, chronic tonsillitis, various disease, renal diseases reliable more often than in the comparison group (table 2). It should be noted, that women of the main group suffered diseases of cardiac-vascular system (rheumocarditis, arterial hypertension, myocarditis, acquired heart defects – mitral stenosis) 2.2 folds more often.

Table 2

Somatic pathology of pregnant women with PL with various forms of thrombophilia

somatic pathology	PL and AFT, n=20		PL and genetic forms, n=46		PL and multigenic forms, n=27	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Pathology of thyroid gland	5	25.0	13	28.3	10	37.0
Diseases of CVS	3	15.0	8	17.4	16	59.3**
Various disease	6	30.0	12	26.1	10	37.0
Children's infections	9	45.0	15	32.6	15	55.6
Renal diseases	11	55.0	20	43.5	18	66.7

Note. * - P<0.05 in comparison with patients of the 1st group.

Out of all gynecologic diseases with the occurrence of pregnancy in the main group prognostically unfavorable were IDOLP, the frequency of which in the main group was equal to 54.8%, and in the comparison group to 20.1%, i.e. 2.5 folds less. Erosion of the cervix, sterility and myoma of womb were revealed 2 and 3 folds less in the patients of comparison group. It should be noted that, 12.9% of the patients with PL had sterility in anamnesis, and in 7.5% of them it was primary (PL occurred after the therapy) and in 5.4% – secondary, occurred after unfavorable outcome of one or several pregnancies. The analysis of labour parity revealed that there were reliably 4.4 folds more multipara with complicated obstetric anamnesis in the main group, than in comparison group (P<0.001), and significantly more often in the group with AFT and multigenic form of thrombophilia.

Analysis of reproductive function of pregnant women with PL showed that, spontaneous miscarriages in the term before 12 weeks were more often met in the group with AFT (40.0%) and in the group with multigenic form of thrombophilia

(51.9%), less among pregnant women with genetic form of thrombophilia – 30.4%. Spontaneous miscarriages in the term less than 12 weeks in the group of pregnant women with genetic form of thrombophilia were met 1.8 fold more often than in the patients with AFT and 2.1 folds more often than in the group with multigenic form of thrombophilia ($P>0.05$).

Preterm labor part in the anamnesis in the term of gestation 22-27 weeks was equal to 40%, in 28-33 weeks – 36%, the least specific weight was taken by PL in 34-37 weeks – 24%.

Analysis of the gestation complications showed that the threatening miscarriage in all trimesters was higher in women with AFT and multigenic form of thrombophilia.

The most often complication of that pregnancy was preeclampsia, proving the results of retrospective analysis. Slight preeclampsia was observed in all groups of women with various forms of thrombophilia, but the most often it was determined in the patients with genetic (26.1%) and multigenic (22.2%) forms of thrombophilia. Severe preeclampsia was observed only in the group with PL and multigenic form of thrombophilia (29.6%). Different from preeclampsia, FPF was observed in all groups with PL and most often in the group with multigenic (51.9%) form of thrombophilia and AFT (40%); that was 2.2 and 1.7 folds more often than in the group with genetic form of thrombophilia.

Analysis of that pregnancy showed (table 3) that outcomes such as early miscarriages (11.1%), antenatal death of fetus (18.5%), neonatal death of new-born babies (33.3%) were met only in the group with multigenic form of thrombophilia.

Table 3

Structure of the reproductive loss and other complications in the anamnesis in the patients with PL and various forms of thrombophilia

Structure	PL and AFT, n=20		PL and genetic forms of thrombophilia, n=46		PL and multigenic forms of thrombophilia, n=27	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Spontaneous miscarriages in the term less than 12 weeks	8	40.0	14	30.4	14	51.9
Spontaneous miscarriages in the term more than 12 weeks	5	25.0	21	45.7	6	22.2
Antenatal death of fetus	4	20.0	7	15.2	9	33.3
Preterm labor	7	35.0	11	23.9	7	25.9
Neonatal death of a new-born baby	2	10.0	7	15.2	10	37.0*

Late miscarriages were also registered in the group with multigenic form of thrombophilia significantly more often (25.9%).

Analysis of the labor progress showed that in the women of the comparison group labors occurred in time, and in the main group only in 71.6% women labors

occurred in time, while in 28.4% preterm. The frequency of labor complications in the patients with PL was much greater than in the comparison group. The most often complication of labor was preterm discharge of amniotic waters: 35.8% in the main group, 16.3% in comparison group. Failure of labor progressing in the main group was observed in 8.6% patients, and that was 2 folds more than in comparison group.

Thus, the performed analysis testifies that all women with various forms of thrombophilia had severe complicated obstetric anamnesis, high frequency of extra genital diseases and complications conditioned by these diseases, and inflammatory processes in genitals, while the patients of the control group had more favorable background for occurrence and prolongation of pregnancy.

The study of placenta showed that occurring pathologic morphologic alterations were characterized by infarctions, accumulation of fibrinoid on the side of inter-cilliary space, fibrinoid regeneration of cilliary epithelium, stromae and walls of vessels, collageneration of stromae, decrease of the number of blood vessels in stem and terminal cilia (fig.2), reduction of the volume of inter-cilliary space, increase of symplastic buds with symptoms of dystrophy, morphological immaturity of placenta, prevailing of interim cilia and chorionic plate with development of stromae ischemia and accumulation of fibrinoid (fig. 3).

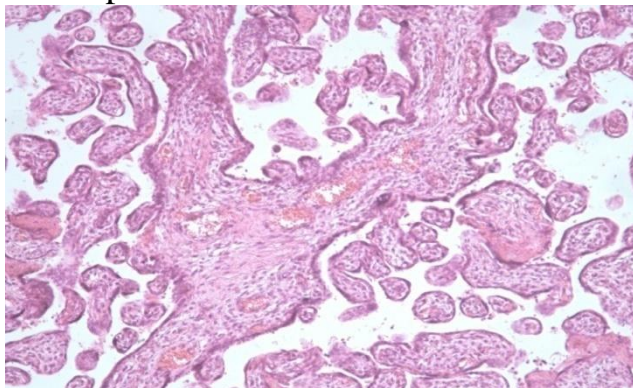


Fig. 2. Woman in childbirth R., 20 years old, II pregnancy, I labor, 32nd week. Staining with hemotoxillin and eosin. ob.10, ok.10.

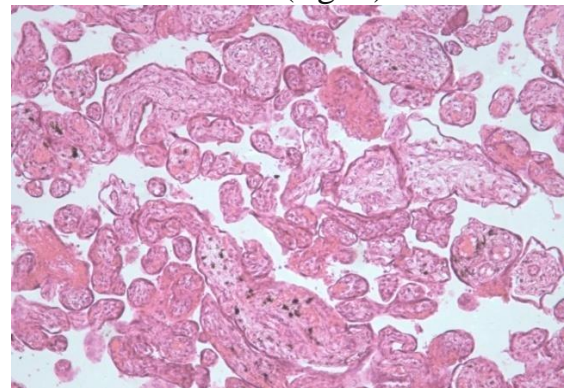


Fig. 3. Woman in childbirth T., 21 years old. I pregnancy, I labor, 29th week. Staining with hemotoxillin and eosin. ob.10, ok.10.

High frequency of diseases and complications of pregnancy is first of all reflected in the structure and functioning of fetal-placental complex. For the definition of the thrombophilic factors' impact degree we studied the status of placenta dependently on the forms of thrombophilia. According to the results of the study, the mechanism of PL formation in thrombophilia we imagine as follows (fig. 4).

Thrombophilia development is based on inflammatory process in vascular endothelium, and as a result, alterations of platelets functions. Activation of endothelium and leukocytes is continuously linked process. In the conditions of chronic inflammatory process such as endothelial-leukocyte interrelations, a vicious circle can be completed, resulting in systemic inflammatory response, total

damage of endothelium and impairment of all organs' and tissues' functions leading to development of thrombophilia. Inflammation of endothelium (endothelial dysfunction) and alteration of platelet functions promote development of thrombophilia, in other words become trigger mechanism of thrombophilia development in cases of hereditary defects of the system of hem stasis and development of AFT.

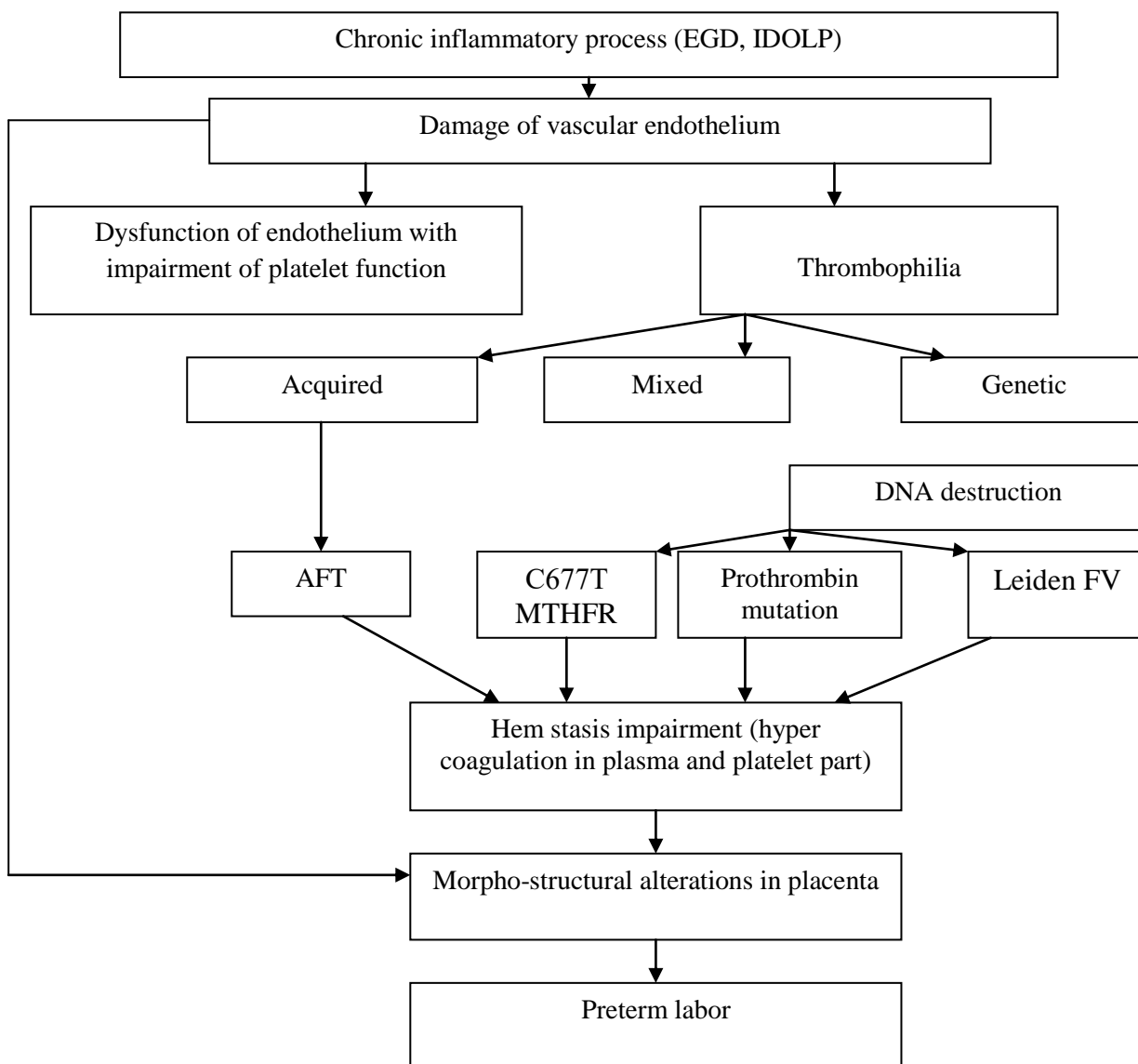


Fig. 4. The scheme of development of preterm labor in thrombophilia.

Hereditary defects of thrombophilic genes are comprised in shortening of telomerase at the ends of DNA, leading to alterations of DNA structure such as reformatting of amino acids, mitotic alterations of cells (gene mutation).

So, with presence of genetic thrombophilia (Leiden mutation, prothrombin gene mutation) there is direct impairment of hem stasis by means of activation of prothrombotic mechanisms, i.e. increase of the level of active factors of coagulation and thrombinemia, activation of cell-mediated part of hem stasis (platelets). Presence of Leiden mutation leads to development of V factor non-

sensitivity to splitting by activated C protein, disorder of Va factor degradation, accompanied with intensification of thrombin formation. Moreover, mutant V factor decreases co-factor activity in the system of Villa factor neutralization by activated C protein. That leads to appearance of status, which is called resistance to activated C protein. As a result there is increase of prothrombin generation, and appearance of hyper coagulation status increasing the risk of thrombosis.

When there is no prothrombin gene mutation no chemical alterations of prothrombin itself will appear; though we can detect enlarged amount of normal prothrombin, which is linked with increase of its mRNA stability.

In case of genetic thrombophilia – mutation of gene MTHFR C677T there is increase of homocysteine level and decrease of methyonine level in plasma. In case of decrease of MTHFR function there is impairment of the delivery and metabolism of folic acid, leading to accumulation of homocysteine in blood, which is directly correlated with the suppression of thromboduline synthesis, decrease of anti thrombin III and endogenic heparin activity, and activation of A2 thromboxan secretion. These alterations cause micro thrombus formation and disorder of micro circulation.

Thrombophilia as a risk factor, dependently on the kind and form (acquired, genetic or multigenic) immediately leads to disorder of hem stasis such as hyper coagulation, later to fetal-placental failure and morphologic structural alterations in placenta, which are characterized by decrease of local anti coagulation mechanisms, shifts of hem dynamics in uterine-placental pool accompanied by morphologic-structural alterations in placenta (such as ischemia and necrosis). Finally conditions for the development of preterm labor are created.

In the sixth chapter «**Principles of managing of pregnancy and labor at women with thrombophilia**» there is description of the designed step-by-step algorithm of the management of pregnant women with thrombophilia with assessment of its efficacy.

The algorithm of the management of pregnant women with thrombophilia consists of several stages. The first stage is definition of risk factors of PL development in compliance with the designed table of PL prognosis. At the second stage we determined the degree of hem stasis impairments and the fact of thrombophilia: definition of thrombocyte amount, assessment of aggregation activity of platelets with ADF stimulators, adrenalin, ristomycin, collagen, aggregation screen test. The third stage included performance of molecular-genetic test for the carriage of mutations of C677T gene MTHFR, V (Leiden) factor, prothrombin gene G20210A. The forth stage: in the definition of relation of a woman to the risk group of PL development, and detection of genetic alterations and impairments in hemostasis system it was necessary to perform differentiated prophylaxis of these impairments by means of prescription of anti thrombotic therapy with anti aggregation agents and multi vitamins.

For the assessment of the efficacy of the designed algorithm of the management of pregnant women from the risk group of PL development we observed 69 patients from the risk group of PL development with revealed

acquired, hereditary or multigenic form of thrombophilia (in the examined patients we revealed circulation of some markers of thrombophilia).

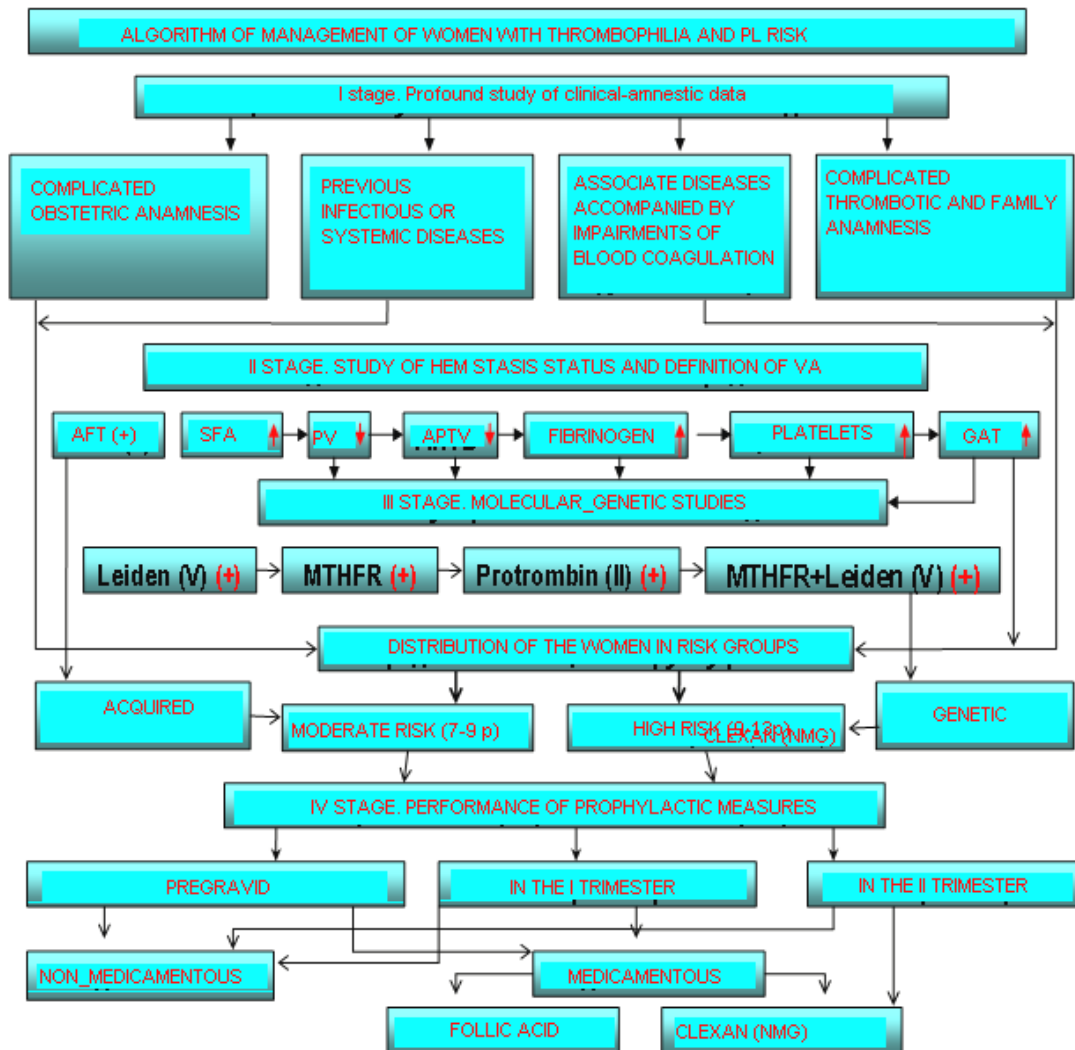


Fig. 5. Algorithm of management of pregnant women with thrombophilia and risk of preterm labor development.

Among them 45 patients (main group) from the risk group with thrombophilia starting from the 5-6 weeks of pregnancy received the therapy we proposed in the complex of pathogenic therapy (basic therapy) for the prevention of PL, while 24 pregnant women of representation group receive only “basis-therapy”.

The analysis of pregnancy progressing in women with thrombophilia showed that in the group of pregnant women who received complex therapy including Clexan had more favorable progress of the pregnancy, and that was confirmed by the lesser number of pregnancy complications, than in the comparison group. The analysis of pregnancy outcomes showed that average duration of pregnancy and frequency of in-term labors were reliably higher in the group of women, who received the proposed therapy ($\chi^2=6.37$; $R<0.05$), while the frequency of preterm labors was reliably 3 folds less ($\chi^2=3.52$; $R<0.02$), and the prevalence of fetal loss more than 3 folds ($\chi^2=3.69$; $R<0.05$).

More favorable progress of pregnancy and labor reflected on the status of new-born babies. Complex therapy including prophylaxis of thrombophilic complications promoted decrease of perinatal complications prevalence; frequency of asphyxia diminished to 23.6% ($R < 0.05$), fetal hypotrophy to 21.4% ($R < 0.05$). Thus, application of complex anti thrombotic and vitamin therapy in pregnant women from the PL development risk group promoted more favorable progress and outcome of pregnancy.

In the given investigated group of women (2011 y - 35, 2012 y - 30, 2013 y - 35) preliminary counted a total cost of the government financial expenses in a case without preventive maintenance carrying out, and results compared to actual government expenses in the given group. As the cited data on table 7 show, economic efficiency in 2011 has made to 76,67%, in 2012 - 73,48%, and in 2013 77,99%. Minimisation of costs in 2011 means has made up to 28456750 sum, in 2012 up to 22348800 sum, and in 2013 up to 36195600 sum.

Averaged bed period at women with PB in 2011, 2012 and 2013 has made 15, 13,2 and 15,9 accordingly. And at the basic group of women average day of stay in a hospital has made 3,2 days. As a result of good clinical efficiency after the spent preventive maintenance at the given women labor has occurred on term and therefore duration of stay in a hospital is reduced in 4,5 times. The factor of medical productivity reflecting number of women at which childbirth has occurred in time, and among them there are women with the reached desirable result, in 2011 has made 0,84, in 2012 0,83, and in 2013 0,87. Especially it is necessary to notice, that the more the given contingent of women will be spent pre gestational preventive maintenance, the will be above received factor of medical productivity which leads to decrease among the general population of labors frequency of PB. Factor of social satisfaction counted on the basis of interrogation at 100 women received *предгравидарную* preventive maintenance. All interrogated have been satisfied by results, therefore the factor has made unit.

CONCLUSION

1. It was determined that the frequency of preterm labors stays high and in average was equal to 18%, in the structure of which the part of early PL was equal to 5%, early PL – 43.4%, PL – 51.6%. Perinatal mortality in PL was average equal to 274.8‰, and the highest value was registered in 28-33 weeks of gestation.
2. Among the important risk factors of PL calculated with application of Fisher's criterion and rank polis, the first place is taken by hereditary burden ($F=40.5$); the second place – IDOLP ($F=25.3$); auto immune impairments ($F=15.9$). The greatest priority in diagnostic accuracy is taken by the group with combined factors of PL development. Chances and relative risk of PL development are high in women with preeclampsia ($OR=7.9$; $RR=7.5$), isthmus-cervical failure ($OR= 8.5$; $RR=7.2$), various disease ($OR=9.6$; $RR=8.1$), presence of bacterial and/or viral infection ($OR=6.4$; $RR=4.5$), and with complicated spontaneous miscarriages ($OR=2.6$; $RR=2.3$), preterm labors ($OR=7.0$; $RR=8.9$) obstetric

anamnesis. Score evaluation of the risk factors provides prognosis of PL occurrence in 78% cases.

3. In the structure of the reasons of preterm labors development in women the frequency of hereditary forms of thrombophilia is equal to 62%. Homozygotic mutation of MTHFR C677T gene among the hereditary forms of thrombophilia was the dominant risk factor in the development of preterm labor in 73.3% cases. Heterozygotic form of prothrombin gene mutation – factor II – in women with PL was met very seldom (2.3%).
4. Polymorphic marker of hereditary thrombophilia of C677T MTHFR gene was reliably associated with the development of PL in women. Especially strong carriage was in homozygotic T/T genotype, it was more than 5.5 folds reliably increases appearance of very early PL in women ($\chi^2=5.55$; $R=0.01$; $OR=5.8$; 95% CI 1.134- 29.6).
5. Simultaneous presence of a combination of thrombophilic markers FVG1691A+MTHFR C677T in patients' genotype significantly increases the risk of early and very early PL development 9.5 folds ($\chi^2=11.06$; $R=0.0004$; $OR=9.5$; 95% CI (FV + MTHFR), which makes that genotype combination to be key factor of early development of PL during pregnancy.
6. In women with PL with genetic forms of thrombophilia the status of hem stasis during pregnancy had some peculiarities characterized by the activation of coagulation potential expressed in the growth of fibrinogen concentration to 29%, and amount of SFA to 36.7.
7. Among the pathologic morphologic symptoms of PL development there are clearly interrelated processes leading to destruction of placenta. Impairment in hem stasis system conditioned by acquired and congenital thrombophilia accompanied by decrease of local anti coagulation mechanisms and shifts in uterine-placental pool.
8. The regularities of risk factors revealed taking into account of genetic impairments in hem stasis system characterizing the processes of destruction in placenta serve the basis for the designed scheme of pathogenesis which provides assessment of the degree of impairments in the mother-placenta-fetus system in PL.
9. Due to the normalization of hemostatic values in the pregnant women with the risk of PL development with background thrombophilia the complex dynamic observation and pathogenetic prophylaxis provided decrease of the frequency of pregnancy and labor complications ($\chi^2=6.37$; $R<0.05$), preterm labor 3 folds ($\chi^2=3.52$; $R<0.02$) and perinatal loss more than 3 fold ($\chi^2=3.69$; $R<0.05$).

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I. Бўлим (I часть; I part)

1. Любчич Н.И. Способ прогнозирования преждевременных родов // Государственное патентное ведомство РУз. Патент №IAP 20150358 21.09.2015г.
2. Любчич Н.И., Султанов С.Н., Маматкасимов А.М., Рустамова У.Х. Частота распространенности генетических тромбофилий при преждевременных родах // Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2009. - №4. - С. 11-13. (14.00.00. №14)
3. Любчич Н.И., Каримов Х.Я., Султанов С.Н., Шамсутдинова Д.Б., Бобоев К.Т. Изучение роли генов врожденной тромбофилии в возникновении преждевременных родов у женщин в Узбекистане // Медицинский журнал Узбекистана. – 2011. - №6. - С. 24-26. (14.00.00. №8)
4. Любчич Н.И. Роль генетических форм тромбофилии в развитии преждевременных родов // Вестник врача. – 2013. - №1. – С. 8-12. (14.00.00. 01.07.2011, №3)
5. Любчич Н.И. Преждевременные роды: Клинико-патогенетические аспекты // Вестник ташкентской медицинской академии. – 2014. - №4. - С.124-126. (14.00.00. №13)
6. Любчич Н.И., Бобоев К.Т. Изучение роли полиморфизма генов свертывающей системы в возникновении преждевременных родов у женщин Узбекской популяции // Медицинская генетика. – 2015 - Том 14. № 5 (155). -С. 37-41. (14.00.00. №79)
7. Lyubchich N.I. Polymorphism C677T of gene MTHFR as a factor risk for developing of preterm birth at uzbek women.// European Science Review. - Austria, Vienna., July-August 2015. – P. 55-59. (14.00.00. №19)
8. Любчич Н.И., Бобоев К.Т. Анализ полиморфизма C677T гена MTHFR у женщин с преждевременными родами// Медицинская генетика. - 2015. - №2. – С. 25-29. (14.00.00. №79)
9. Любчич Н.И. Морфологическая характеристика плаценты при преждевременных родах у женщин с тромбофилией. // Новости Дерматовенерологии и Репродуктивного здоровья. – 2015. - №1. - С.9-12. (14.00.00. №14)
10. Любчич Н.И., Байбеков И.М. Ультраструктура синцитиотрофобласта при плацентарной недостаточности у женщин с преждевременными родами на фоне структурных изменений матки // Медицинский журнал Узбекистана. – 2015. №3. - С.11-16. (14.00.00. №8)
11. Любчич Н.И. Особенности течения беременности и родов у женщин с различными видами тромбофилии // Медицинский журнал Узбекистана. – 2015. - №2. - С.30-33. (14.00.00. №8)
12. Султанов С.Н., Любчич Н.И. Оценка факторов, провоцирующих развитие преждевременных родов и осложнений течения беременности у женщин с

тромбофилией.// Журнал Теоретической и Клинической Медицины. – 2015. - №2. - С. 107-111. (14.00.00. №3)

13. Любчик Н.И. Роль врожденной тромбофилии (Полиморфизма С677Т гена МТНFR и G1691А гена FV) в развитии преждевременных родов у женщин в Узбекистане // Медицинский журнал Узбекистана. – 2012. - №3. - С.38-41. (14.00.00. №8)
14. Любчик Н.И. Состояние системы гемостаза при преждевременных родах у женщин с тромбофилией // Журнал Теоретической и Клинической Медицины. 2015. - №2. - С. 101-103. (14.00.00. №3)
15. Любчик Н.И., Султанов С.Н. Оценка факторов, провоцирующих развитие преждевременных родов и осложнений течения беременности у женщин с тромбофилией // Журнал Теоретической и Клинической Медицины. 2015 - №2. - С. 107-111. (14.00.00. №3)

II бўлим (II часть; II part)

16. Любчик Н.И., Султанов С.Н., Нишанова Ф.П. Роль тромбофилии в развитии преждевременных родов: Методические рекомендации. - Ташкент. 2012. – с. 22
17. Любчик Н.И., Умарова Н.М. Трехмерная ангиография для функциональной оценки внутриплацентарного сосудистого кровотока у беременных женщин во II – III триместре в диагностике ФПН // Доктор ахборотномаси. - Самарканд, 2009. - №3. - Часть I. - С 138 – 140 (14.00.00.- №.
18. Любчик Н.И. Роль генетической предрасположенности в развитии преждевременных родов.// Дни молодых учёных Материалы научно-практической конференции аспирантов и соискателей, 13-14 апреля 2010 г, С. 90-91.
19. Любчик Н.И. Акушерские осложнения у женщин с генетической тромбофилией // Дни молодых учёных: Материалы научно-практической конференции аспирантов и соискателей, 13-14 апреля 2010 г, С. 89-90.
20. Любчик Н.И. Шамсутдинова Д.Б., Бобоев К.Т. Молекулярный анализ полиморфизма С677Т гена метилен –тетрагидрофолатре- дуктазы у беременных женщин с преждевременными родами // VII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Молекулярная диагностика - 2010» Том III, Москва, 2010г, С. 83-84.
21. Любчик Н.И., Байбеков И.М., Умарова Н.М. Ультроструктура синцитиотрофобласта при плацентарной недостаточности //АН-инфо научно-практический журнал по акушерству и гинекологии. – М., 2010. - №1. - С. 45- 48.
22. Любчик Н.И., Умарова Н.М. Ультроструктура синцитиотрофобласта при плацентарной недостаточности у женщин с преждевременными родами на фоне структурных изменений матки // Журнал “Врач аспирант”. – Воронеж, 2010. - №3.2 (40). - С. 286-294

23. Любчич Н.И., Султанов С.Н., Шамсутдинова Д.Б. Значение маркеров активации свертывания крови при диагностике наследственных тромбофилий у женщин при преждевременных родах // Сборник научных трудов научно-практических конференции «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии». – Т., 2011. - С 34-36
24. Любчич Н.И., Шамсутдинова Д.Б., Бобоев К.Т. Анализ полиморфизма гена ингибитора плазминогена – PAI-I в формировании преждевременных родов у женщин // Сборник научных трудов научно-практических конференции «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии» 27-28 октября Ташкент, 2011, С 80.
25. Любчич Н.И., Шамсутдинова Д.Б., Бобоев К.Т. Вклад полиморфизма G1691A гена FV в развитие преждевременных родов у женщин. // Сборник научных трудов научно-практических конференции «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии» 27-28 октября Ташкент, 2011., С. 80-81.
26. Любчич Н.И., Бабажанова Ш.Д., Хасанова С.С. Структура преждевременных родов в зависимости от гестационного срока и весовой категории новорожденных // Материалы I международного конгресса по перинатальной медицине, Москва, Россия 16-18 июня 2011 года С. 56-57.
27. Любчич Н.И., Шамсутдинова Д.Б. Анализ аллелей и генотипов полиморфизма G1691A гена FV в возникновение преждевременных родов у женщин // Материалы международной научно-практической конференции трансфузиологов «Стратегия безопасности применения компонентов крови» Таджикистан, 2011 г., С. 86-87.
28. Любчич Н.И., Султанов С.Н., Юлдашева А.С. Применение низкомолекулярных гепаринов у беременных с тромбофилией // Сборник материалов конференции акушер-гинекологов «Критические вопросы акушерства и гинекологии», 2012, Карши
29. Lyubchich N.I. Estimation of the importance of MTGFR (c667t) gene polymorphism on developing premature birth in women. // XI world congress of perinatal medicine. Moscow, 2013, 19-21 june
30. Lyubchich N.I. Analysis of plasminogen inhibitor gene polymorphism - pai-i in developing of premature birth // XI world congress of perinatal medicine. Moscow, 2013, 19-21 june
31. Lyubchich N.I. Role of fv leiden gene mutation on developing premature birth in women // XI world congress of perinatal medicine. Moscow, 2013, 19
32. Sultanov S.N., Lyubchich N.I. Analysis of gen-gen relations of FV (G1691A) and MTGFR (C677T) among the women with premature birth. // XI world congress of perinatal medicine. Moscow, 2013, 19 -22 June.
33. Любчич Н.И. Роль тромбофилии в развитии преждевременных родов. // Устный доклад (съезд Акушеров и гинекологов с международным участием). – Ташкент, 2013

34. Lyubchich N.I., Sultanov S.N., Babadjanova G.S. Role of gene polymorphism of congenital thrombophilia in development of premature birth // Poster presentation. – England, 2014
35. Любчич Н.И. Методы коррекции системы гемостаза у беременных с преждевременными родами в анамнезе и тромбофилией // XV Всероссийский форум Мать и Дитя, 2014, сентябрь.
36. Любчич Н.И. Роль генетической формы тромбофилии в возникновении преждевременных родов у женщин в Узбекистане. // XV Всероссийский научный форум Мать и Дитя, 2014, сентябрь С.55.
37. Любчич Н.И. Роль полиморфизма генов врожденной тромбофилии в развитии преждевременных родов. //23rd European Congress of Obstetrics and Gynaecology . Glasgow, Scotland(UK).2014г.
38. Любчич Н.И. Анализ полиморфизма С677Т гена МТНFR у женщин с преждевременными родами //XVI Всероссийский научный форум. Мать и Дитя. 22-25.09. 2015г. С 129-130.
39. Любчич Н.И. Ассоциация полиморфизм генов свертывающей системы с развитием преждевременных родов у женщин узбекской популяции // Международная научная школа «Парадигма». – Республика Болгария, г. Варна. 2015. - Том 7. - С.197-203.
40. Аюпова Ф.М., Любчич Н.И. Факторы риска развития преждевременных родов // Allergy, Asthma and Immunophysiology: Recent Advances in Understanding and Management. – 2015. - С. 141-142.

Автореферат “Педиатрия” журналы тахририятида
тахрирдан ўтказилди (22.03.2016 йил)

Босишга руҳсат этилди:22.03.2016
Бичими 60x84 1/8. «Times Uz» гарнитураси. Офсет усулида босилди.
Шартли босма табағи 4.5 нашр босма табағи 4.5. Тиражи 100.
Буюртма: № 22
«Top Image Media» босмаҳонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Я. Ғуломов кўчаси, 74 уй.

