**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**БАХРАМОВА ШАХНОЗА УСМОНОВНА**

# ҲОМИЛАДОРЛИКДА ГИПЕРТЕНЗИВ ҲОЛАТНИ БАШОРАТ ҚИЛИШ ВА ТРОМБОЛИТИК АСОРАТЛАРНИНГ ОЛДИНИ ОЛИШДА АНТИФОСФОЛИПИД СИНДРОМНИНГ АҲАМИЯТИ

**14.00.01–Акушерлик ва гинекология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Бухоро – 2023**

**УЎК:616-007.15/16-616-007.22-05**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Бахрамова Шахноза Усмоновна**
Ҳомиладорликда гипертензив ҳолатни башорат қилиш ва тромболитик асоратларнинг олдини олишда антифосфолипид синдромнинг аҳамияти ..... 3

**Бахрамова Шахноза Усмоновна**
Значение антифосфолипидного синдрома в прогнозировании гестационной гипертензии и профилактики тромболитических осложнений ..... 23

**Bakhramova Shakhnoza Usmonovna**
Significance of antiphospholipid syndrome in predicting gestational hypertension and preventing thrombolytic complications ..... 43

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**
Список опубликованных работ
List of published works ..... 47

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**БАХРАМОВА ШАХНОЗА УСМОНОВНА**

# ҲОМИЛАДОРЛИКДА ГИПЕРТЕНЗИВ ҲОЛАТНИ БАШОРАТ ҚИЛИШ ВА ТРОМБОЛИТИК АСОРАТЛАРНИНГ ОЛДИНИ ОЛИШДА АНТИФОСФОЛИПИД СИНДРОМНИНГ АҲАМИЯТИ

**14.00.01–Акушерлик ва гинекология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Бухоро – 2023**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.1.PhD/Tib.2346 рақам билан рўйхатга олинган.**

Фалсафа докторлик диссертацияси Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.bsmi.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

| | |
|---|---|
| **Илмий раҳбар** | **Ихтиярова Гулчехра Акмаловна**<br>тиббиёт фанлари доктори, профессор |
| **Расмий оппонентлар** | **Абдуллаева Лагия Мирзатуллаевна**<br>тиббиёт фанлари доктори, доцент |
| | **Алиева Дилфуза Абдуллаевна**<br>тиббиёт фанлари доктори, профессор |
| **Етакчи ташкилот** | Н.Н.Бурденко номидаги Воронеж давлат Тиббиёт университети |

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Навоий кўчаси, 1-уй. Тел./факс: (99865) 223-00-50, Веб-сайт: www.bsmi.uz, e-mail: buhme@mail.ru).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№_____ рақам билан рўйхатга олинган) (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Навоий кўчаси, 1-уй. Тел./факс: (99865) 223-00-50, Веб-сайт: www.bsmi.uz, e-mail: buhme@mail.ru).

Диссертация автореферати 2023 йил «_____» _____ куни тарқатилган.

(2023 йил «_____» _____даги _____ рақамли реестр баённомаси)

**Д.Т. Ходжиева**
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори (DSc), профессор

**Н.Ш. Ахмедова**
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори (DSc), доцент

**М.А. Артыкова**
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси ўринбосари, тиббиёт фанлари доктори (DSc), доцент

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати**. Бутун дунёда бугунги кунга келиб ҳомиладорлик давридаги гипертензив касалликлар ва улардаги қон ивиш системасининг бузилиши натижасида келиб чиққан тромбофилик асоратлар пандемия даврида учрайдиган соматик патологияларнинг 10 % ни эгаллайди. Жахон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти маълумотларига кўра, "…ҳомиладорлик давридаги гипертензив касалликлар оналар ўлими сабаблари ичида 2-ўринни эгаллаб, 14% ҳолатда учрайди"[1]. Антифосфолипид синдроми (АФС)-замонавий тиббиётнинг долзарб мультидисциплинар муаммолари қаторига кириб, аутоиммун тромботик васкулопатиянинг ноёб нусхаси сифатида текширилади. Антифосфолипид антитаначалар (АФЛ) нинг пайдо булиши генетик мойиллик мавжудлиги ва уларнинг кўп қисми АФС га чалинган беморларнинг қариндошларида аниқланган. Она ва бола соғлиғини сақлаш Ўзбекистон Республикаси сиёсатининг асосий йўналишларидан бири бўлиб ҳисобланади. Гипертензив бузилишларни даволаш ва профилактика қилиш муаммоси ушбу патологик жараённинг нохуш акушерлик ва перинатал асоратларга таъсири ва ёмон асоратларга олиб келиши мумкинлиги туфайли ўта муҳимдир[2].

Жаҳон миқёсида турли хилдаги акушерлик асоратлар келиб чиқишида генетик ва орттирилган тромбофилиялар муҳим ўрин эгаллайди. Қатор чет эл тадқиқотчи олимлари томонидан ҳомиладорлик давридаги гипертензив ҳолатлар генетик, яширин тромбофилия нуқтаи назаридан кўриб чиқиш бошланган. Ўз-ўзидан ҳомиладорлик гиперкоагуляция хавфини оширишини ҳисобга олсак, бунда антифосфолипид синдромнинг қўшилиши онада тромбоз хавфини янада ошишига олиб келади. Ушбу илмий тадқиқот вазифалари гипертензив ҳолатлар ва антифосфолипид синдроми қўшилиб келишини ташхислаш ва уларни асоратларини даволашда замонавий технологиялардан фойдаланиш, тиббий хизмат кўрсатиш, илғор илмий тадқиқотлар ўтказиш нуқтаи назаридан жуда муҳимдир. Она организмидаги тромбофилия каби қон ивиш тизимидаги бир қатор ўзгаришлар, ҳомиладорлик оғирлашувининг патогенетик механизмлари ривожланишига олиб келишини тасдиқлайди. Бу каби патологияси мавжуд ҳомиладорларда антенатал ўлим ҳолатлар 3 – 10 баробар юқори бўлиб, чақалоқларнинг ўлик туғилиш хавфини 6 марта оширади.

Бизнинг мамлакатимизда тиббий соҳани ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, патологик ҳолатларда тўғри мақсадга йўналтирилган чора-тадбирларни ўтказишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттита устивор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат

[1]World Health Oganization – Cancer Country Profiles, 2019 й.

[2] Hamulyák E.N., Scheres L.J., Goddijn M., Middeldorp S. Antithrombotic therapy to prevent recurrent pregnancy loss in antiphospholipid syndrome-What is the evidence? *Journal of thrombosis and haemostasis. JTH* vol. 19,5 (2021): 1174-1185. doi:10.1111/jth.15290

кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда "...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш..."[3] каби вазифалар белгиланган бўлиб, акушерлик ва гинекология тиббий тизимини яхшилаш мақсадида мажмуавий чора-тадбирларни ишлаб чиқишга қарор қилинди.

Ушбу диссертация иши Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги, ПФ-60- сон "2020-2026 йиллардга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида", 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон "Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида"ги Фармонлари, 20 июн 2017 йилдаги ПП-3017 сонли «2017-2021 йилларда Ўзбекистон республикаси аҳолисига махсус тиббий ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари" ва ушбу соҳадаги бошқа норматив-ҳуқуқий актларга мос равишда бажарилган.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Диссертация иши республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг VI. "Тиббиёт ва фармакология" устувор йўналиши доирасида бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ҳомиладорликда гипертензив ҳолатлар замонавий акушерликнинг долзарб масалаларидан бири бўлиб, у оналар перинатал ўлимнинг ҳамда нохуш асоратларнинг асосий сабабларидан бири бўлиб ҳисобланади (Pandey M, 2018). Перинатал ўлим хавфи ушбу касалликларда 5 марта ошади. Преэклампсия ҳар йили кузатиладиган 75 000 оналар ўлимига сабаб бўлиб келмоқда (Lyall Fiona, Beifort Michael, 2017). Гипертензив ҳолатларнинг давоси ва профилактикаси ушбу жараённинг нохуш акушерлик ва перинатал оқибатлари ҳамда нохуш асоратларга таъсири туфайли жуда муҳим бўлиб ҳисобланади. Қатор чет эл тадқиқотчи олимлари томонидан ҳомиладорлик давридаги гипертензив ҳолатлар генетик, яширин тромбофилия нуқтаи назаридан кўриб чиқиш бошланди. (Henke P.K. et al., 2010, De Stefano V. et al., 2016).

Профессор А.Д. Макацария бошчилигидаги ўтказилган тадқиқотга ва адабиётлар маълумотларига кўра, ушбу турдаги акушерлик асоратлари, масалан: преэклампсия, нормал жойлашган плацентанинг вақтдан олдин кўчиши, ҳомила тушиши синдроми 70-77 % ҳолатларда тромбофилиянинг мултиген ва қўшилиб келган турлари туфайли келиб чиқади (Макацария А.Д., Бицадзе В.О. 2019).

Мамлакатимиздаги тадқиқотлар натижасида, генлар полиморфизми, интерлейкинларнинг ҳомиладорликка таъсири, уларнинг акушерлик ва перинатал асоратлар, одатий ҳомила тушишларнинг келтириб чиқаришдаги роли ўрганилди (Аблакулова Ш.Д., 2021; Аюпова.Ф.М., 2020). Ҳомиладорлик даврида вужудга келган гипертензив ҳолатлар тромбофилиянинг белгиси бўлиши мумкин. Преэклампсия, эклампсия ривожланишида яширин генетик турдаги тромбофилиялар туфайли

[3] 2020–2026 йиллардаги Ўзбекистон Республикси Президентининг ПФ60-сон "2020-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида"ги Фармони.

гиперкоагуляциянинг содир бўлиши ушбу жараённи бошлаб беришини ҳисобга оладиган бўлсак, ҳомиладорлик, туғруқдан кейинги давр, жарроҳлик амалиётидан кейинги даврда ушбу патологияни антикоагулянт, антиоксидант ва витаминотерапия орқали ҳомиладорликдан олдин, ҳомиладорлик даврида даволаш ҳомиланинг нормал ривожланишига яхши таъсир қилиши шубҳасиздир (Нажмутдинова Д.К., Ашурова У.А., Нишанова Ф.П., 2017).

Ҳомиладорлик даврида вужудга келган гипертензив ҳолатларга патогенетик профилактика жиҳатидан баҳо бериш фосфолипидларга нисбатан аутоантитаначалар аниқланган ҳомиладорларда 12-40 ҳафтада бажарилиши ушбу мавзунинг долзарблигидан далолат беради.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.**

Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институтининг (01.2022 PhD 142) илмий-тадқиқот ишларининг режасига мувофиқ «COVID-19 дан кейинги даврда Бухоро воҳаси аҳолиси саломатлигига таъсир этувчи патологик омилларни эрта аниқлаш, ташхислаш ҳамда янги даволаш профилактика усулларни ишлаб чиқиш (2022-2026 йй.)» доирасида олиб борилди.

**Тадқиқот мақсади.**

Гестацион гипертензия ривожланишини башорат қилиш ва тромболитик асоратларни олдини олишда антифосфолипид синдромнинг аҳамиятини генетик баҳолаш.

**Тадқиқот вазифалари:**

фосфолипид антитаначалари аниқланган аёлларда преморбид фонни ҳисобга олган ҳолда гестацион гипертензия ривожланиш ва уларнинг асоратларини аниқлаш ;

фосфолипид антитаначалари аниқланган ҳомиладорларда гемостаз бузилишининг эрта маркёрларини ва F2 протромбин генининг (II-қон ивиш омили) G2021A (rs180133) G<A полиморфизмини изохлаш ;

антифосфолипид синдромли ҳомиладорларда гестацион гипертензия ривожланишида генетик маркёр ва гемостаз тизим ўзгаришларни корреляцион боғлиқлигини аниклаш;

антифосфолипид синдромли ҳомиладорларда гестацион гипертензия ва тромболитик асоратларини башоратлаш ҳамда уларни профилактика қилиш.

**Тадқиқотнинг объекти.** 126 аёлдан иборат бўлиб: улардан I-гурух (асосий) 49 таси фосфолипидларга нисбатан аутоантитаначалар аниқланган гестацион гипертензия кузатилган ҳомиладор аёллар, II-гуруҳ (қиёсий) гестацион гипертензия кузатилган 47 нафар фосфолипидларга нисбатан аутоантитаначалар аниқланмаган аёллар ва III-гуруҳ (назорат) 30 та физиологик ҳомиладорлар 2018-2020 йилларда Бухоро шаҳар туғруқ мажмуасига мурожаат килганлар**.**

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида қон, унинг зардоби, сийдик тахлили

**Тадқиқот усуллари:** тадқиқотда клиник-лаборатор, умумий қон, биокимёвий, гемостаз тизими, молекуляр-генетик, ультратовуш, доплерометрик текширув ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги.**

АФС аниқланган гестацион гипертензияли ҳомиладорларнинг қон зардобида IgG/IgM анти-кардиолипин ва IgG/IgM анти-бета-2-гликопротеин аниқланганларда касалликнинг клиник шакллари, гемостаз тизим ва генетик ўзаро боғлиқлиги таққосланиб ўрганилди;

биринчи марта F2 генининг G/A полиморфизмининг А Аллели ва гетерозигота генотипи билан бирга келиши молекуляр-генетик жиҳатдан АФС синдроми ривожланиш хавфини башоратловчи маркёри эканлиги аниқланди;

илк бора АФСли ҳомиладорларда гемостаз тизимидаги бирламчи сурункали ДВС-синдромига хос бўлган эрта ўзгаришлар ортофенантролин тестининг ошиши, эуглобулин фибринолизи вақтининг, АҚТВ ва тромбоцитлар миқдорининг пасайиши, шунингдек доплераметриядаги она-ҳомила-йулдош тизимидаги бузилишлар гипертензияли ҳомиладорларда она ва ҳомиладаги тромболитик асоратларининг ташхислаш мезони деб топилди;

ишлаб чиқилган «башорат харитаси» таҳлили шуни кўрсатадики, АФА аниқланган гестацион гипертензияси мавжуд аёлларда нормаллашган интегрирлашган хавф омили кўрсаткичи қанчалик юқори бўлса, тромболитик асоратлар( акушерлик асоратлар 1,5 марта) ва перинатал паталогиялар( 1,5-2 марта) ошиши, ушбу касалликнинг хавф омили юқори бўлганлиги туфайли номақбул башорат белгиси сифатида қабул қилиниши мумкин.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари.**

Тадқиқот натижалари гестацион гипертензия келиб чиқишида антифосфолипид синдроми ва тромбофилиянинг моҳиятини, уларда ҳомиладорлик, туғруқни олиб бориш тактикасини белгилашга ёрдам беради.

Клиник тадқиқот натижалари, ишлаб чиқилган башорат харитаси ва илмий жиҳатдан асосланган тавсиялар беморларда стационарда ётоқ кунларининг қисқартириши, тромболитик асоратлар, оналар ва перинатал ўлимини олдини олишга олиб келади.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Тадқиқотда замонавий, бир-бирини тўлдирувчи клиник, биокимёвий, молекуляр-генетик, статистик усуллар ҳамда, етарли даражадаги текширилувчи беморлар сони, ташхис ва башорат мезонларини мукамаллаштириш, статистик таҳлил усулларининг асосланганлиги, чет эл ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан ўз натижаларни солиштириш, хулосалар чиқариш, олинган натижаларнинг тўлиқлиги билан тасдиқланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқотнинг илмий аҳамияти генетика соҳасидаги АФС синдроми аниқланмаган гестацион гипертензия кузатилган беморларда F2 генининг G/Aгенотипи нохуш А тури аллели варианти патогенетик механизмлари ҳақида тушунчаларни кенгайтиришга ёрдам беради.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, биз ўтказган молекуляр-генетик тадқиқотга асосланган ҳолда АФС антитаначалари аниқланган ҳомиладорларда гипертензив ҳолатлар пайдо бўлиши, тромболитик асоратлар туфайли она ва ҳомилани зарарлаши мумкин

эканлиги аниқланди.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.**

Гестацион гипертензияли антифосфолипид синдроми кузатилган ҳомиладорларда тромболитик асоратларни олдини олиш бўйича олиб борилган тадқиқотлар илмий натижалари асосида “Гестацион гипертензия билан оғриган антифосфолипид синдроми кузатилган аёлларда тромболитик асоратларини башорат қилиш” услубий тавсиянома тасдиқланган (ССВ нинг 23.02.2021 йилдаги № 8н-р/150 сонли маълумотномаси).

Ушбу илмий тадқиқот натижаларини амалиётга тадбиқ қилиш орқали АФА аниқланган гестацион гипертензия кузатилган аёллар эрта ташхисотини амалга ошириш имконияти пайдо бўлди. Тавсияномада эрта акушерлик асоратларни башорат қилиш, гестацион гипертензия вужудга келиши мумкин бўлган тромбофилик асоратларни олдини олишга қаратилган ўз вақтидаги даволашда янги инновацион усуллардан фойдаланиш ҳақида маълумотлар берилди.

Олинган натижалар Бухоро шаҳар туғруқ комлекси, Бухоро тумани ва Пешку марказий касалхонасининг ҳомиладорлар паталогияси (ССВ нинг 29.04.2022 йилдаги 8н-д/210 сонли хулосаси) тиббий амалиётида қўлланилмоқда. Амалиётга тадбиқ этилган илмий натижалар тиббий ёрдамни такомиллаштириш, эрта ташхислашни йўлга қўйиш ҳамда асоратларни олдини олиш имкониятини яратди.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Ушбу тадқиқотнинг натижалари 4 та илмий - амалий конференцияларда, хусусан, 2 та халқаро ва 2 та Республика миқёсидаги анжуманларда эълон қилинди.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация иши бўйича 12 та илмий ишлар, жумладан, 6 та мақола Ўзбекистон Республика Олий аттестация комиссиясининг раёсати томонидан тавсия этилган журналларда, шундан 3 таси халқаро, 3 таси республика журналларида чоп этилди.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация 4 та бўлим, хулоса, қўлланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 130 бетдан иборат.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи бобида **«Гестацион гипертензия ва тромболитик асоратларни олдини олиш ва башорат қилишда**

**антифосфолипид синдромининг ўрни»** назарий тахлил қилинди ва АФС ҳомиладорлик гипертензиясини башорат қилиш ҳамда тромболитик асоратларни олдини олиш масалаларига бағишланган тадқиқотлар тизимлантирилди. Шунингдек ушбу муаммонинг Ўзбекистонда ҳал этилмаган ва аниқлик киритишни талаб этадиган жиҳатлари аниқланди.

Диссертациянинг **«Тадқиқотнинг клиник материаллари»** деб номланган иккинчи бобида ишда фойдаланилган материаллар ва тадқиқот усуллари тасвирланган. Тадқиқотлар Бухоро шахар туғруқ мажмуаси, хусусий клиникалар (Макромедлаб, Genotexnologiya, Эндомед, Премиум) негизида олиб борилди.

Тадқиқотга Бухоро шаҳар туғруқ мажмуасида 2018-2020 йиллар давомида ҳомиладорлик патологияси бўлимига гестацион гипертензия туфайли мурожаат қилган 96 нафар беморлар жалб қилинди. Биз тадқиқотни ҳолат-назорат турида олиб борилди.

Гуруҳга киритиш мезонлари:

- ҳомиладорлар гипертензияси билан оғриган ҳомиладор аёллар;
- 22-40 ҳафтагача бўлган ўз-ўзидан вужудга келган ҳомиладорлик;
-ҳомиладорларнинг ёши 18-40 ёш;
- тадқиқотга розилик.

Ҳомиладорларга гипертензия ва АФС ташхиси Ўзбекистон Республикаси ҳомиладорлар, туғувчиларга перинатал ёрдам кўрсатиш миллий стандартлари (Тошкент, 2020) асосида қўйилган эди.

Асосий гуруҳни ташкил қилувчи гестацион гипертензияли 96 нафар ҳомиладор аёллар ташхисига асосан яна 2 гуруҳга бўлинди:

1 гуруҳ – асосий гуруҳга 49 нафар (36,0%) 22-40 ҳафталик гестацион гипертензияли анамнезида 2 ва ундан ортиқ ҳомила тушиши ёки эрта туғруқ кузатилган, қонида антифосфолипид антитаначалари аниқланган ҳомиладор аёллар киритилди.

2 гуруҳ – қиёслаш гуруҳига 47 нафар (34,0%) 22-40 ҳафталик гестацион гипертензияли қонида антифосфолипид антитаначалари аниқланмаган ҳомиладорлар.

Назорат гуруҳига 30 нафар (30,0%) туғруқ мажмуасида физиологик ҳомиладорлик туфайли мурожаат қилишган аёллар киритилди. Иккала гуруҳлардаги кўпчилик ҳомиладорларда (68,3% ва 65,0%) гуруҳларга асосан, гестацион гипертензия енгил даражаси 20-25 ёшларда аниқланган эди. Тадқиқотга киритилган аёлларни ёш бўйича тарқалиши 1 ва 2 гуруҳга киритилган аёлларнинг кўпчилигида гестацион гипертензия оғир даражаси 26-35 ёшлар атрофида вужудга келди.

Тадқиқотга киритилганлар орасида кўпроқ уй бекалари учради (57.1%, 46.5% гуруҳларга асосан). Ҳомиладорлар анамнезида болалик даврида кузатилган инфекциялар 1-гуруҳнинг 30 та (63,8%) ҳомиладор аёлда, 2-гуруҳнинг 25 тасида (51%) аниқланди. Ҳозирги ҳомиладорликда тез-тез учровчи ЎРВИ (ўткир респиратор вирусли касаллик) ҳолати 1-гуруҳнинг 23 (46,9%) тасида, 2-гуруҳнинг 15 (31,9%) тасида кузатилди.

Бошидан кечирилган касалликлар индекси 1-гуруҳда 2 ни, 2-гуруҳда эса, 1,6 ни ташкил этди, бу эса ўз навбатида ўтказилган касалликларнинг гипертензияга боғлиқлигига далолатдир. Демак, ушбу боғлиқлик асоратланган анамнезга эга аёлларда иммунитетнинг пасайиши туфайли вужудга келиши мумкин. Жигар ва ўт йўли касалликлари, нафас, қалқонсимон без ва сийдик ажратиш тизими касалликлари кам учради, улар бир нечта ҳолатлардагина аниқланди.

Туғруқ мажмуасига ҳомиладорлар ётқизилганида, барча аёлларга қуйидаги клинико-биокимёвий текширувлар ўтказилди: умумий оқсил миқдори, билирубин, зардобдаги креатинин ва мочевина, умумий қон ва сийдик таҳлили. Шунингдек, барча ҳомиладорларга антифосфолипид маркёрларидан кардиолипин ва бета гликопротеин, гемостаз тизими фибринолитик ва қон лахтаси ингибитори прокоагулянт тизими ҳам таҳлил қилинди.

Диссертациянинг **«Гестацион гипертензия кузатиладиган ҳомиладорликнинг кечишида гемостаз тизимидаги ўзгаришлар ва молекуляр-генетик жиҳатлари»** деб номланган учинчи бобида ҳомиладор аёлларда гемостазнинг прокоагулянт ва тромбоцитар бўғинига баҳо бериш, биринчи ўринда қон ивишига таъсир этувчи айрим индивидуал кўрсаткичлар: фибриноген концентрацияси, прокоагулянтлар фаоллиги активланган қисман тромбопластин вақти (АҚТВ), протромбин индекси, ортофенантролин тести, эуглобулинли фибринолиз, тромбоцитлар миқдорига баҳо берилган. Бундан ташқари бу бобда инструментал текширувлардан допплерометрия ҳамда статистик таҳлил ёритилган.

Текширилган ҳомиладорларнинг артериал қон босими 1-гуруҳда 155/112 дан 178/125 гача, ўртача 164,3±2,1/117,5±1,6 мм см. устунига тенг бўлиб, 2- гуруҳ ҳомиладорларида артериал қон босими 165/110дан 180/120 гача ўртача 171,3±3,1-121,6±2,4 мм см. устунини ташкил қилди. Суткалик протеинурия ўртача – 0,3±0,14 ни кўрсатди. Артериал қон босимининг назорат гуруҳидаги кўрсаткичи 110,7±1,9/71,1±1,3мм.сим.уст.ни ташкил қилди.

Юқорида келтирилган рақамлар АФА миқдорининг артериал гипертензия билан бевосита боғлиқлигидан далолат беради (корреляция коэффициенти r=0,65 ни ташкил этади. 1-гуруҳ аёлларида кучли боғланиш, 2-гуруҳ аёлларида r=0,59 ни ташкил этади ва бу гуруҳ аёлларида ҳам ўртача боғланиш борлиги аниқланди). АҚБ назорат гуруҳига солиштирганда, 1-гуруҳ аёллари кўрсаткичлари уларга нисбатан 54,5% га ортиқ эканлиги аниқланди (P<0,001). Туғруқгача бўлган даврда биз гестацион гипертензияси мавжуд аёлларда қоннинг клиник-лаборатор ва биокимёвий кўрсаткичлари текширилди.

Пандемия даврида ЎРИ нинг гипертензияга қўшилиб келиши ҳомиланинг аҳволини оғирлаштириб, ҳомилада фетоплатцентар бузилишларга сабаб бўлди.

АФА аниқланган ҳомиладорларда фетоплацентар мажмуадаги гемодинамик бузилишларни ўрганиш мақсадида бачадон артерияси, киндик

артериясида систоло-диастолик муносабат (СДМ) ўрганилди.

Допплерометрия маълумотларига кўра (1-жадвал), 1-гуруҳнинг ҳомиладорларида бачадон-йўлдош қон оқимининг (21,9%) да, йўдош-ҳомила (39,1%) ва бачадон-йўлдош-ҳомила қон оқимининг бузилиши (35,6%) ҳолатда кузатилади.

**1-жадвал.**

**Гестацион гипертензияли ҳомиладорларда йўлдош-бачадон мажмуаси бузилишларидаги бачадон-йўлдош-ҳомила қон оқими кўрсаткчилари.**

| Артериялар | Назорат гуруҳи (n=30) | | |
|---|---|---|---|
| | S/D | PI | RI |
| Ўнг бачадон артерияси | 1,88±0,03 | 0,62±0,01 | 0,47±0,01 |
| Чап бачадон артерияси | 1,87±0,02 | 0,63±0,03 | 0,47±0,01 |
| Киндик артерияси | 2,79±0,07 | 0,96±0,02 | 0,62±0,01 |
| Артериялар | 2-гуруҳ (n=47) | | |
| | S/D | PI | RI |
| Ўнг бачадон артерияси | 2,31±0,03*** | 0,78±0,01*** | 0,59±0,01*** |
| Чап бачадон артерияси | 2,23±0,02*** | 0,75±0,02** | 0,61±0,01*** |
| Киндик артерияси | 3,47±0,07*** | 1,18±0,03*** | 0,75±0,01*** |
| Артериялар | 1-гуруҳ (n=49) | | |
| | S/D | PI | RI |
| Ўнг бачадон артерияси | 2,41±0,03*** | 0,83±0,01*** | 0,65±0,01*** |
| Чап бачадон артерияси | 2,31±0,02*** | 0,81±0,03*** | 0,63±0,02*** |
| Киндик артерияси | 3,52±0,02*** | 2,27±0,02*** | 0,81±0,01*** |

Изоҳ: * - назорат гуруҳига нисбатан маълумотларнинг фарқланиши (* - P<0,05; ** - P<0,01; *** - P<0,001)

Тадқиқот гуруҳларидаги аёллар қон-томирлари текширилганда, қон оқими эгрилиги (ҚОЭ) нинг нормал кўрсаткичлари аниқланди. 1-гуруҳда гемодинамиканинг I даражали бузилиши 10 нафар (38,5%) ҳомилада ва

2-гуруҳнинг 12 нафарида (50,0%) аниқланди. II даражали гемодинамиканинг бузилиши 1-гуруҳда 9 нафар (37,5%), 2-гуруҳнинг ҳам 9 нафарида (34,6%) кузатилди. III даражали гемодинамиканинг бузилиши 1-гуруҳда 7 нафар (26,9%) 2-гуруҳнинг эса 3 нафарида (12,5%) кузатилди.

Патологик допплерометрия кўрсаткичлари шуни кўрсатадики, нафас ва ҳаракат активлигини кўриш орқали ҳомила ҳолати ва дистрессига баҳо бериш мумкин. Улар махсус белги бўлмасдан, ҳомила ҳаётий белгиларига хавф солувчи ҳолат сифатида баҳоланиб, ҳомиладор аёлни олиб бориш тактикаси ва уни туғдириш усули ва вақти масаласини ҳал қилишга ёрдам берди.

Коагулограмма маълумотлари 2-жадвалда келтирилган бўлиб, у 1-гуруҳ (4,47±0,35) ва 2-гуруҳдаги (4,38±0,16) текширилаётган аёлларда фибриноген концентрациясини кўрсатиб, у туғруқгача бўлган даврда назорат гуруҳи кўрсаткичларига (3,95±0,62) нисбатан ишончли равишда баландроқ эканлиги

аниқланган (p<0,05).

Гестацион гипертензияли ҳомиладор аёлларда гемостаз тизимидаги муҳим кўрсаткичларидан бири бўлган қондаги тромбоцитлар миқдори 1-гуруҳда 160,6±20,6, 2-гуруҳда, 165,2±21,8 ва назорат гуруҳида эса, 275,0±18,3 эканлиги уни норма кўрсаткичларига нисбатан паст эканлигини кўрсатади.

Гестацион гипертензияли ҳомиладор аёлларда бунга ўхшаш гематологик силжишлар аёл организмида оксидланиш-қайтарилиш жараёнларининг бузилишидан далолат бериб, у ўткир ва сурункали ДВС-синдроми учун қулай шароитни яратди.

АҚТВ нормаси 26,1-36,5 секундни ташкил этади. АҚТВ нинг ошиши қон кетишнинг юқори хавфидан далолат бериб, нормага нисбатан унинг пасайиши эса, тромбозга нисбатан мойилликдан далолат беради, бизнинг тадқиқотимизда ушбу кўрсаткич назорат гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан олганда, 1-гуруҳда 23,9% ни, 2-гуруҳда 31,0% ни ташкил қилади.

Ҳомиладор аёлларда ортофенантролин тести кўрсаткичлари 1-гуруҳда 26,0±2,0 мг/мл, 2-гуруҳда 25,0±2,0 мг/мл, назорат гуруҳи 8,0±2,0 мг/мл кўрсаткичларига нисбатан юқори бўлиб ҳисобланади (2-жадвал).

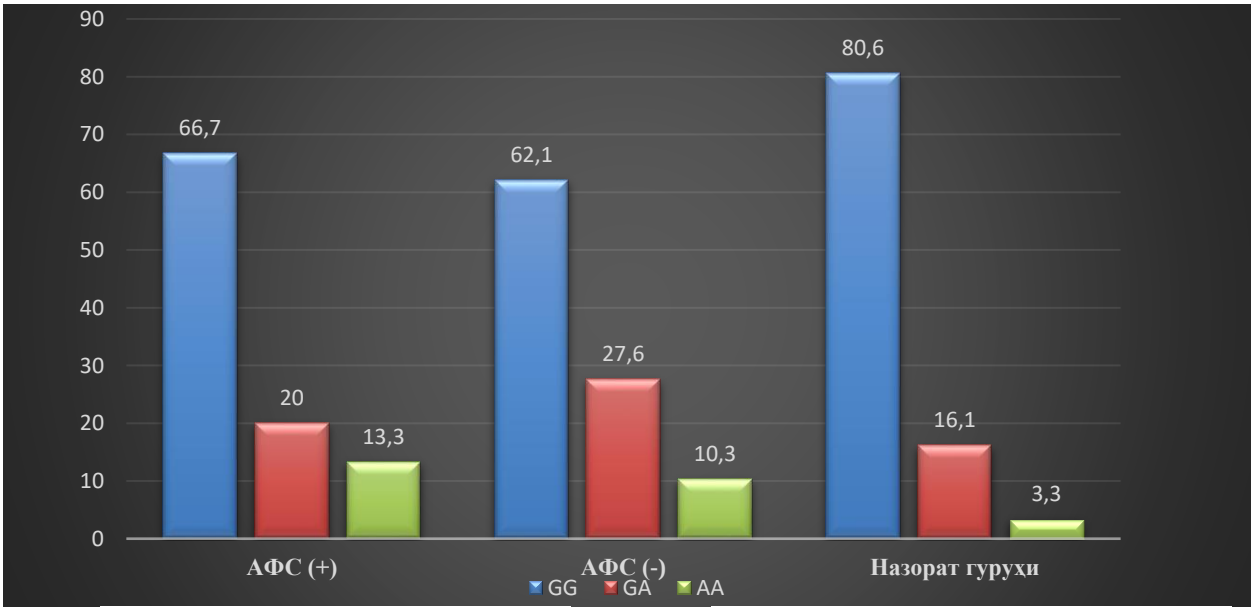
1- ва 2-гуруҳда фибрин парчаланиш маҳсулоти (Д – димер) кўрсаткичи 33% ва 31% ни ташкил қилади.

**2-жадвал.**

**Ҳомиладорларда туғруқгача бўлган даврда гемостаз тизимининг асосий кўрсаткичлари**

| Гемостазнинг асосий кўрсаткичлари | 1-гуруҳ, (n=49) | 2-гуруҳ, (n=47) | Назорат гуруҳи, (n=30) | P |
|---|---|---|---|---|
| Фибриноген, г/л | 4,47±0,35 | 4,38±0,16 | 3,95±0,62 | <0,05 |
| АҚТВ, сек | 23,6±1,4 | 26,3±2,4 | 34,1±2,5 | <0,05 |
| Протромбин индекси, % | 113,2±2,8 | 111,1±2,4 | 106,8±3,3 | <0,05 |
| Тромбоцитлар миқдори, $10^9$/л | 160,6±20,6 | 213,7±9,6 | 185,0±18,3 | <0,05 |
| МНО | 1,5±0,5 | 0,5±0,5 | 1,0±0,5 | <0,05 |
| Д – димер нг/мл | 1000±20,2 | 860±15,4 | 580±10,2 | <0,05 |
| Эуглобулин фибринолизи, мин | >240 | >240 | 180±10 | <0,05 |

Ҳомиладорларда ўтказилган молекуляр-генетик тадқиқот натижалари F2 протромбин генотип генларининг полиморфизми (қон ивишининг II омили) ва G2021A(rs180133) G<A ген генотипларини тарқалишини ўрганиш орқали қуйидаги кўрсаткичлар аниқланди, улар 1-расмда берилган.




**Расм 1. F2 протромбин ген G2021A генотипларининг гуруҳлараро тарқалиш фоизи.**

F2 протромбин генининг полиморфизми аллеларини тарқалишини ўрганиш орқали қуйидаги кўрсаткичлар аниқланди (3-жадвал).

**3-жадвал.**

**F2 протромбин генотип генларининг полиморфизми (қон ивишининг II- омили) ва G2021A(rs180133) G<A ген аллеларини учраш частотаси.**

| Умумий ҳомиладорлар | Аллеллар частотаси | | | | Генотиплар тарқалиши частотаси | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | G | | A | | G\G | | G/A | | A/A | |
| | *n | % | *n | % | n | % | n | % | n | % |
| Асосий гуруҳ( n=59) | 90 | 76,27 | 28 | 23.73 | 38 | 64,41 | 14 | 23,73 | 7 | 11,86 |
| I-гуруҳ( n=30) | 46 | 76,67 | 14 | 23,33 | 20 | 66,67 | 6 | 20 | 4 | 13,33 |
| II-гуруҳ(n=29) | 44 | 75,86 | 14 | 24,14 | 18 | 62,07 | 8 | 27,59 | 3 | 10,34 |
| Назорат гуруҳи ( n=31) | 55 | 88,71 | 7 | 11,29 | 25 | 80,65 | 5 | 16,13 | 1 | 3,23 |

n –текширилган беморлар сони; ***n** – текширилган аллеллар сони;

Улушига кўра G2021A генининг пайдо бўлиш даражасига қараб, нормал G-аллели ҳомиладорлик гипертензияси бўлган АФС+ ҳомиладор аёлларнинг 76,67 фоизида кузатилган. Бошқа томондан, бу кўрсаткич ҳомиладорлик гипертензияси бўлган АФС-ҳомиладор аёлларда 75,86% ва назорат гуруҳида

88,71% ни ташкил этди. Мутант аллел назорат гуруҳидаги ҳомиладор аёлларнинг 11,29 фоизида топилган, биринчи ва иккинчи гуруҳларда эса мос равишда 23,33 ва 24,14 фоизни ташкил этган.

G2021A гени учун яхши сифатли вариант генотипларининг барча гестацион гипертензияли ҳомиладорлар ва назорат гуруҳи учун фоиз сифатида тақсимланишига келсак, иккинчи гуруҳ биринчидан устун эканлиги аниқланди (мос равишда 3,2% ва 80,6%). Гетерозигота генотипи икки гуруҳ субъектларда деярли бир хил натижани кўрсатди (мос равишда 20% ва 27,6%). Гетерозигота генотипи ҳомиладорлик гипертензиясининг ривожланишига таъсир этувчи омил бўлиб, бу вариант катта аҳамиятга эга ($\chi 2$ = 0,7; OR=1,6; 95% CI:0,53-4,97; p=0,5) (4-жадвал).

**4-жадвал.**

**Гестацион гипертензияли ва нисбатан соғлом ҳомиладорларда G2021A ген генотипларининг полиморфизм натижалари.**

| Аллеллар ва генотиплар | Текширилган аллеллар ва генотиплар сони | | | | $\chi 2$ | p | RR | 95%CI | OR | 95%CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Асосий гуруҳ | | Назорат гуруҳи | | | | | | | |
| | n | % | n | % | | | | | | |
| G | 90 | 76,3 | 55 | 88,7 | 4,0 | p =0,05 | 0,9 | 0,57-1,29 | 0,4 | 0,17-0,98 |
| A | 28 | 23,7 | 7 | 11,3 | 4,0 | p =0,05 | 1,2 | 0,3-4,54 | 2,4 | 1,02-5,86 |
| G/G | 38 | 64,4 | 25 | 80,6 | 2,6 | p =0,20 | 0,8 | 0,46-1,39 | 0,4 | 0,16-1,21 |
| G/A | 14 | 23,7 | 5 | 16,1 | 0,7 | p =0,50 | 1,5 | 0,78-2,76 | 1,6 | 0,53-4,97 |
| A/A | 7 | 11,9 | 1 | 3,2 | 1,9 | p =0,20 | 3,7 | 2,01-6,74 | 4,0 | 0,55-29,82 |

Бироқ, A/A нинг мутант шаклини ўрганишда, у кўп ҳолларда беморларда, назорат гуруҳидан фарқли ўлароқ, аниқланганлиги ва ҳомиладорлик гипертензиясининг ривожланишида муҳим хавф омили сифатида тасдиқланганлиги аниқланди. (мос равишда 11,9% ва 3,2%, $\chi^2$=1,9; OR=4,0; 95% CI: 0,55 - 29,82, p<0,2).

I-гуруҳдаги АФС аниқланган гестацион гипертензияли 30 нафар аёлларда, яхши сифатли G аллели 83,3% (50/60) ни, нохуш аллел A эса,

16,6% (10/60) ҳолатда аниқланганлиги маълум. Ҳомиладорлик физиологик кечаётган аёлларда F2 генининг G аллели 82.3% (51/62), А аллели эса- 17.7% (11/62) да аниқланди ($\chi^2$=0.02; P=0.88; OR=0.93; 95% CI:0.36-2.38).

Тадқиқот жараёнида G2021A генининг полиморф тарқалишини гестацион гипертензияли ҳомиладорларни гуруҳларга ажратганимизда, антифосфолипид синдроми бўлган беморларда мутант шакли (A/A) ривожланишида муҳим ва ишончли омил эканлиги аниқланди. ($\chi^2$=1,9; OR=4; 95% CI:0,55-2,82; p=0,2). Хусусан, бизнинг тадқиқотимизда генотипнинг гомозигота шакли – яхши сифатли вариант (G/G) назорат гуруҳида сезиларли фарқ билан устунлик қилди (80,6%), бу вариант АФС( +) билан ҳомиладорлик гипертензияси бўлган ҳомиладор аёлларда 66,7% ни ташкил этди. Гомозигота генотипининг мутант шакли гестацион гипертензияли антифосфолипид антитаначалари аниқланган ҳомиладорларда 13,3%, гетерозигота генотипи 20%. Нисбатан соғлом ҳомиладорларда бу кўрсаткич мос равишда 3,2 ва 16,1% ни ташкил этди (5-жадвал).

**5-жадвал.**

**Антифосфолипид синдромли гестацион гипертензияси бўлган ва соғлом ҳомиладорларда G2021A ген полиморфизмини генотиплаш натижалари.**

| Аллеллар ва генотиплар | Текширилган аллеллар ва генотиплар сони | | | | χ2 | p | RR | 95%CI | OR | 95%CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Гестацион гипер-тензия билан антифосфолипид синдроми | | Назорат гуруҳи | | | | | | | |
| | n | % | n | % | | | | | | |
| G | 46 | 76,7 | 55 | 88,7 | 3,1 | p=0,10 | 0,9 | 0,42–1,78 | 0,4 | 0,16-1,1 |
| A | 14 | 23,3 | 7 | 11,3 | 3,1 | p=0,10 | 1,2 | 0,34-3,98 | 2,4 | 0,91-6,31 |
| G/G | 20 | 66,7 | 25 | 80,6 | 1,5 | P=0,30 | 0,8 | 0,31-2,21 | 0,5 | 0,15-1,53 |
| G/A | 6 | 20,0 | 5 | 16,1 | 0,2 | P=0,70 | 1,2 | 0,37–4,11 | 1,3 | 0,35–4,81 |
| A/A | 4 | 13,3 | 1 | 3,2 | 2,1 | p=0,20 | 4,1 | 1,49-11,47 | 4,6 | 0,57-37,08 |

Ўрганилаётган полиморф локусларда генотипларнинг тарқалиши Харди-Вайнберг мувозанатига мувофиқлиги текширилди. G2021A генотипларининг асосий гуруҳида кутилган натижа юқори даражасида кузатилди (6-жадвал).

**6-жадвал.**

**G2021A ген полиморфизми генотипининг ҳомиладорларнинг асосий гуруҳидаги Харди-Вайнберг тенгламасига мос келиши.**

| Асосий гуруҳ | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Аллеллар | Аллел частотаси | | | | |
| G | 0.76 | | | | |
| A | 0,24 | | | | |
| Генотиплар | Генотип частотаси | | $\chi^2$ | p | df |
| | кузатилиши мумкин | кутилган | | | |
| G/G | 0,64 | 0,58 | 0,39 | | |
| G/A | 0,24 | 0,36 | 2,53 | | |
| A/A | 0,12 | 0,06 | 4,07 | | |
| Жами | Битта | битта | 7 | 0,005 | Битта |

Башоратлаш самарадорлигини баҳолаш натижалари (AUC) мос равишда 0,57, 0,56 ва 0,57 ни ташкил этди. Башорат кўрсаткичлари оддий бўлса-да, моделлаштириш антифосфолипид синдроми бўлмаган ҳомиладор аёлларда антифосфолипид синдроми бўлган ҳомиладор аёлларга қараганда анча ишончли эди (7-жадвал).

**7-жадвал.**

**Ҳомиладорлик гипертензияси патогенезида А аллели учун G2021A ген полиморфизмини башорат қилиш самарадорлигини баҳолаш натижалари.**

| **Фактор** | **Гуруҳлар** | **SE** | **SP** | **AUC** | **OR** | **95% CI** | **P** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **A** | Асосий гуруҳ// Назорат гуруҳи | 0,89 | 0,24 | 0,57 | 2.44 | 1,02 - 5,84 | 0,2 |
| | Гестацион гипертензия антифосфолипид синдроми билан // Назорат гуруҳи | 0,89 | 0,23 | 0,56 | 2.39 | 0,91 – 6,3 | 0,33 |
| | Гестацион гипертензия антифосфолипид синдромисиз // Назорат гуруҳи | 0,89 | 0,24 | 0,57 | 2.5 | 0,95 - 6,6 | 0,5 |

Ҳомиладорлик даврида вужудга келган гипертензив ҳолатлар тромбофилиянинг белгиси бўлиши мумкин. Преэклампсия, эклампсия ривожланишида яширин генетик турдаги тромбофилиялар туфайли гиперкоагуляциянинг содир бўлиши ушбу жараённи бошлаб беришини

ҳисобга оладиган бўлсак, ҳомиладорлик, туғруқдан кейинги давр, жарроҳлик амалиётидан кейинги даврда ушбу патологияни антикоагулянт, антиоксидант ва витаминотерапия орқали ҳомиладорликдан олдин, ҳомиладорлик даврида даволаш ҳомиланинг нормал ривожланишига яхши таъсир қилиши шубҳасиздир. G2021A (rs180133) ген полиморфизмининг ҳомиладорлик гипертензиясининг ривожланишига таъсири ҳақидаги хулосамиз, ҳомиладор аёлларда мутант аллеллар назорат гуруҳига қараганда сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланишига олиб келди. Биз G2021A асосий гуруҳини АФС(+) ва АФС(-)га ажратганимизда ва назорат гуруҳи билан солиштирганда, гомозиготали мутант (AA) генотипи АФС(+) ва АФС(-) гуруҳларида назорат гуруҳига нисбатан кўпроқ учраганлигини аниқладик. Бундан хулоса қилишимиз мумкинки, G2021A генининг гомозиготали мутацион шакли ҳомиладорлик гипертензиясида ишончли индукцияли роль ўйнайди ва бизнинг натижамиз сезиларли эди (асосий гуруҳда $\chi^2$=1,9; p=0,20; антифосфолипид синдроми бўлган ҳомиладорларда $\chi^2$=2,1; p=0,20 ва антифосфолипид синдроми бўлмаган ҳомиладорларда $\chi^2$=3,9; p=0,30).

Шу билан бирга, тадқиқот ҳомиладорлик гипертензиясининг ривожланишида гетерозигота генотипи ҳам индукцияланган таъсирга эга эканлиги аниқланди ($\chi^2$=0,7; p=0,50). Шу билан бирга, асосий гуруҳда, шунингдек, АФС(+) ва АФС(-) гуруҳларида ҳомиладорлик гипертензиясининг пайдо бўлиши нуқтаи назаридан яхши типдаги гомозигота варианти ҳимоя ролини ўйнади. Харди Вайнберг тенгламасига келганда, биз асосий гуруҳда кутилган ва кузатилган натижалар ўртасида катта сезиларли фарқ топдик ($\chi^2$=4,07). Полиморфизмни башорат қилиш самарадорлигини баҳолаш, юқорида айтиб ўтилганидек, атиги 0,55 ни кўрсатди, бу прогноз самарадорлиги мутант аллел ва генотип нуқтаи назаридан ишончли эмаслигини англатади.

Бундан хулоса қилишимиз мумкинки, геннинг мутант шакли (A/A) G2021A (rs180133) ҳомиладорлик гипертензияси патогенезида муҳим индукцияли роль ўйнайди.

Ҳар бир тадқиқот гуруҳида ёндош патологияни аниқланиш частотасини кўриш ҳам муҳим эди. Шундай қилиб гестацион гипертензияли АФС аниқланган ҳомиладор аёлларда кўпчилик ҳолларда камқонлик 1,2 даража – 43,1%, эндокринопатия (қандли диабет, қалқонсимон без касалликлари) – 32,1%, сийдик йўллари касалликлари – 14,7% ва варикоз касаллиги 28,9% ҳолатда аниқланди. Гипертензив бузилишлар преморбид фонга эга фосфолипидга нисбатан аутоантитаначалар аёлларнинг қарийб барчасида аниқланди. Ҳомиладорда гипертензив бузилишларнинг аниқланиши ҳомиладорликнинг қатор асоратларига олиб келувчи: қайсики муддатдан олдинги туғруқ – 20,4%, йўлдошнинг муддатдан олдин кўчиши – 12%, ҳомила антенатал ўлими – 2,6%ни ташкил қилди. АФС аниқланмаган гестацион гипертензияли ҳомиладорларда эса камқонлик – 34,7%, варикоз касаллиги – 27,5% ва сийдик йўллари касалликлари – 24,7% ҳолатда аниқланди. Ҳомиладорлиги нисбатан физиологик кечаётган

аёлларда ёндош патологиялар ичида камқонлик касаллиги – 26,3% ҳолатда аниқланди.

Текширилган ҳомиладорларда акушерлик анамнезини чуқур таҳлил қилиш натижасида АФС аниқланган ҳомиладорларда ривожланмаган ҳомиладорлик – 40% (30тадан 12та)ни, АФС аниқланмаган ҳомиладорларда – 10,3 %да (29 тадан 3 та ҳолатда) аниқланди.

Шундай қилиб, F2 генининг G/A генотипининг А аллели ва гетерозигота тури Ўзбекистон популяциясидаги АФС ривожланишининг муҳим молекуляр - генетик маркерлардан бири бўлиши мумкин (P<0,01).

Олинган маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатадики, F2 генининг G/A генотипининг барча полиморфизмлари гипертензия билан оғриган ва назорат гуруҳи аёлларида мавжудлиги аниқланган. Ушбу маркёрнинг генетик тузилишини ўрганиш назорат гуруҳига нисбатан, АФС аниқланган гестацион гипертензияли ҳомиладор аёллар гуруҳида қиёсий жиҳатдан ген мутация қобилиятининг юқори эканлигидан далолат беради.

Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, F2 генининг нохуш А аллели аниқланганларда кўпроқ (эндокринопатия) учраши, организмда аутоиммун жараёнлар мавжудлигидан далолат беради, ушбу ҳолат адабиётлардаги маълумотларни тасдиқлайди.

Бизнинг назаримизда АФС ни профилактика қилишда гестацион гипертензия кузатилган ҳомиладорларда хавф омилларини аниқлаш учун ўтказилади.

Башорат мажмуаси ўз ичига ташқи секретор етишмовчилик хавф омиллари, унинг даражалари ва белгиларини олиб, у алоҳида белгининг интегрирлашган кўрсаткичларига бирлаштиради.

Диссертациянинг **«Гестацион гипертензияси мавжуд ҳомиладор аёлларда антифосфолипид синдроми ривожланишини башорат қилиш ва тромболитик асоратларни олдини олиш»** деб номланган тўртинчи бобида Е.Н. Шиганнинг интенсив кўрсаткичларини нормаллаштириш усули Байеснинг эҳтимолий усулига асосланган бўлиб, бунда анамнез ва клиник белгилар маълумотларига кўра, башорат маркерларини ишлаб чиқиш кўзда тутилган. Башорат мажмуаси ишлаб чиқилган бўлиб ўз ичига ташқи секретор етишмовчилик хавф омиллари, унинг даражалари ва белгиларини олиб, у алоҳида белгининг интегрирлашган кўрсаткичларига *(X*), бунда ҳар бир нисбий хавф омили (*R*) ва омиллар мажмуаси жамланмаси (*RN*), ҳамда текширув маълумотларига (*N*) нормаллашган катталикга боғлиқ бўлади.

Башорат жадвалини тузиш учун энг муҳим омилларни даражалаб, уларни бир-бирига солиштириш кўзда тутилган. Омилларнинг даражаланишини уларнинг хавф кўрсаткичларига нисбатан аниқланади (R). Ушбу муносабат кўрсаткичларнинг ҳар бир омилга нисбатан минимал (d) ва максималлигининг фаоллигига (c) боғлиқ (*R=c/d*).

Агар таъсир этиш омили 1 га тенг бўлса, у таъсир этмайди. R қанчалик юқори бўлса, ушбу патологиянинг вужудга келиш эҳтимоллиги ҳам шунча юқори бўлади **(**8-жадвал**).**

**8-жадвал.**

**АФС аниқланган гестацион гипертензияси мавжуд хомиладорларда башорат картасини тузишда мажмуавий баҳо бериш.**

| Хавф омиллари | | % | НИП | R | X | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Мин | Max |
| Асоратланган акушерлик анамнези | Бор | 73,1 | 0,571 | 2,505 | 1,429 | 1,429 | 3,582 |
| | Йўқ | 29,2 | 1,429 | | 3,582 | | |
| Асоратланган гинекологик анамнез | Бор | 69,2 | 0,667 | 2,000 | 1,333 | 1,333 | 2,667 |
| | Йўқ | 34,6 | 1,333 | | 2,667 | | |
| А нохуш аллел варианти | Бор | 26,9 | 0,727 | 1,750 | 1,273 | 1,273 | 2,227 |
| | Йўқ | 15,4 | 1,273 | | 2,227 | | |
| F2 генининг G/A тури гетерозигота тури полиморфизми ассоцияси | Бор | 55,8 | 0,389 | 4,143 | 1,611 | 1,611 | 6,675 |
| | Йўқ | 13,5 | 1,611 | | 6,675 | | |
| АФА (антифосфолипид антитаначалар) | Бор | 36,0 | 0,251 | 2,18 | 1,980 | 1,980 | 3,960 |
| | Йўқ | 34,0 | 0,722 | | 3,960 | | |
| Гематокрит, % | Бор | 34,6 | 0,500 | 3,000 | 1,500 | 1,500 | 4,500 |
| | Йўқ | 11,5 | 1,500 | | 4,500 | | |
| АҚТВ, сек | Бор | 48,1 | 0,276 | 6,250 | 1,724 | 1,724 | 10,776 |
| | Йўқ | 7,7 | 1,724 | | 6,250 | | |
| Фибриноген, г/л | Бор | 21,2 | 0,706 | 1,833 | 1,294 | 1,294 | 2,373 |
| | Йўқ | 11,5 | 1,294 | | 2,373 | | |
| Тромбоцитлар, $x10^9$ | Бор | 23,1 | 0,588 | 2,40 | 1,412 | 1,412 | 3,388 |
| | Йўқ | 9,6 | 1,412 | | 3,388 | | |
| ПТИ, % | Бор | 23,1 | 0,622 | 2,215 | 1,378 | 1,378 | 3,053 |
| | Йўқ | 10,4 | 1,378 | | 3,053 | | |
| Эуглобулинли фибринолиз, мин | Бор | 44,2 | 0,496 | 3,033 | 1,504 | 1,504 | 4,562 |
| | Йўқ | 14,6 | 1,504 | | 4,562 | | |
| Ортофенантролин тести, мг/мл | Бор | 48,1 | 0,561 | 2,564 | 1,439 | 1,439 | 3,689 |
| | Йўқ | 18,8 | 1,439 | | 3,689 | | |
| САҚБ, мм рт. ст. | >4,19 | 55,8 | 1,252 | 1,673 | 2,094 | 1,252 | 2,094 |
| | <4,19 | 33,3 | 0,748 | | 1,252 | | |
| ДАҚБ, мм рт. ст. | >2,93 | 53,8 | 1,206 | 1,520 | 1,834 | 1,206 | 1,834 |
| | <2,93 | 35,4 | 0,794 | | 1,206 | | |
| Суткалик диурез, мл | >3,73 | 94,2 | 1,346 | 2,056 | 2,766 | 1,346 | 2,766 |
| | <3,73 | 45,8 | 0,654 | | 1,346 | | |

Башорат жадвалидан ташқари биз хавф омилларининг эҳтимолий тарқалишини ҳам ўргандик. Ушбу ҳолатни ўрганиш қуйидаги тарзда олиб борилди.

Башорат жадвалида биз башорат коэффициентининг минимал кўрсаткичи (Х) ни аниқлаб, уни қўшиб чиқамиз. Ушбу катталик юқоридаги патология учун бошланғич хавф кўрсаткичи бўлиб ҳисобланади.

Ушбу ҳолатда хавф омилининг тарқалиши 19,7÷53,5 атрофида бўлади (9-жадвал).

**9-жадвал.**

**Ташқи секретор етишмовчилик бўлганда, тарқалиш кенглиги ва индивидуал хавф омиллари ривожланишининг кўрсаткичлари.**

| Тарқалиши | Тарқалиш катталиги | Хавф кўрсаткичлари |
|---|---|---|
| Эҳтимоллиги кам | 19,7-31,0 | Мақбул башорат |
| Эҳтимоллиги ўртача | 31,1-42,4 | Эътибор |
| Эҳтимоллиги юқори | 42,5-53,5 | Номақбул башорат |

Ишлаб чиқилган «башорат харитаси» шуни кўрсатадики, АФА аниқланган гестацион гипертензияси мавжуд аёлларда нормаллашган интегрирлашган хавф омили кўрсаткичи қанчалик юқори бўлса, шунчалик ушбу касалликнинг хавф омили юқори бўлганлиги туфайли номақбул башорат белгиси сифатида қабул қилиниши мумкин.

# ХУЛОСА

1. Гипертензив бузилишлар преморбид фонга эга қонида фосфолипидга нисбатан антитаначалар бўлган ҳомиладор аёлларнинг қарийб барчасида аниқланди. Антифосфолипид синдромли ҳомиладорда гипертензив бузилишларнинг аниқланиши ҳомиладорликда қатор асоратларга олиб келувчи: муддатдан олдинги туғруқ 20,4%, йўлдошнинг муддатдан олдин кўчиши 12%, антенатал ҳомила ўлими 6,6%, 40% ривожланмаган ҳомиладорлик каби патологиялар туфайли юқори хавф гуруҳига киритилишига сабаб бўлади.

2. F2 генининг A/A гетерозигота тури ва нохуш A аллели Ўзбекистон популяциясидаги гипертензив бузилишлар ривожланишининг муҳим молекуляр-генетик маркёрлардан бири бўлиб ($P<0.01$) ва асосий гуруҳда мутация шаклларининг учраш даражаси юқори.

3. Асосий гуруҳ ҳомиладорларида антифосфолипид антитаначаларининг миқдори гипертензия билан бевосита юқори корреляцион боғлиқликка ($r=0,65$) эга бўлди. Ушбу гуруҳ аёлларининг ҳаммасида гемостаз тизими кўрсаткичларида ўзгариш кузатилди.

4. Ишлаб чиқилган “башорат харита”си ёрдамида бир неча хавф омилларига кўра, АФС асоратлари ривожланиш эҳтимоллик даражасини баҳолашга ёрдам беради. Паст даражадаги хавф 19.7–31.0, ўртача даражадаги хавф 31.1–42.4, юқори даражадаги хавф 42.5–53.5 деб баҳоланди.

5. Анамнезда перинатал асоратлари булган хавф гуруҳига кирувчи барча ҳомиладорларни F2 G2021A протромбин ген мутациясига текшириш лозим. Ген мутацияси аниқланганда ҳомиладорликдан олдин ёки ҳомиладорликда турмуш тарзи модификацияси, гипотензив дори воситалар антикоагулянтлар ва антиагрегантлар билан биргаликда қўллаш тавсия берилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ DSc.04/30.04.2022. Tib.93.02 ПРИ БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**БАХРАМОВА ШАХНОЗА УСМОНОВНА**

# ЗНАЧЕНИЕ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ГЕСТАЦИОННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

**14.00.01 – Акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ**
**диссертации доктора философии (PhD)по медицинским наукам**

**Бухара – 2023**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2021.1.PhD/Tib2346.**

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.bsmi.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyonet.uz).

| | |
|---|---|
| **Научный руководитель** | **Ихтиярова Гульчехра Акмаловна**<br>доктор медицинских наук, профессор |
| **Официальные оппоненты** | **Абдуллаева Лагия Мирзатуллаевна**<br>доктор медицинских наук, доцент |
| | **Алиева Дилфуза Абдуллаевна**<br>доктор медицинских наук, профессор |
| **Ведущая организация** | Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко |

Защита диссертации состоится «____» _____ 2023 г. в ___:__ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г. Бухара, улица А.Навои, 1, Тел./факс: (+99865) 223-00-50; тел: (+99865) 223-17-53; e-mail: buhmi@mail.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована № ____ ). Адрес: 200118, г. Бухара, проспект А.Навои, 1, Тел./факс: (+99865) 223-00-50.

Автореферат диссертации разослан «__:___» _____2023 года.

(реестр протокола рассылки №___:_ от «_____» _____ 2023 года).

**Д.Т. Ходжиева**
Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук (DSc), профессор

**Н.Ш. Ахмедова**
Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук (DSc), доцент

**М.А. Артыкова**
Заместитель председателя научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук (DSc), доцент

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

**Актуальность и необходимость темы диссертации**. Во всем мире гестационная гипертензия при беременности и тромбофилические осложнения, вызванные нарушениями свертывающей системы крови, занимают 10% от всех соматических патологий. По данным Всемирной организации здравоохранения «... гипертензивные нарушения при беременности занимает 2-е место среди причин материнской смертности и встречается в 14% случаев»[1]. Охрана здоровья матери и ребенка является одним из основных направлений политики Республики Узбекистан. Антифосфолипидный синдром (АФС) - одна из самых актуальных междисциплинарных проблем современной медицины, которая исследуется как уникальный пример аутоиммунной тромботической васкулопатии. Существует генетическая предрасположенность к повышенному синтезу антифосфолипидных антител (АФЛ), и большинство из них было обнаружено у родственников пациентов с АФС. Проблема лечения и профилактики гипертензивных расстройств чрезвычайно актуальна в связи с влиянием этого патологического процесса на неблагоприятные акушерские и перинатальные осложнения и возможностью тяжелых осложнений[2].

В мире генетические и приобретенные тромбофилии играют важную роль в возникновении различных акушерских осложнений. Ряд зарубежных ученых-исследователей стали рассматривать гипертензивные состояния при беременности с точки зрения генетической, возможно скрытой тромбофилии. Учитывая, что беременность сама по себе увеличивает риск гиперкоагуляции, присоединение антифосфолипидного синдрома приводит к дальнейшему увеличению риска тромбообразования у матери. Задачами данного научного исследования является использование современных технологий в диагностике сочетания гипертензивных состояний и антифосфолипидного синдрома и лечение их осложнений, оказание медицинских услуг, проведение передовых научных исследований с точки зрения. Ряд изменений в системе свертывания крови, таких как тромбофилия в организме матери, подтверждает, что это приводит к развитию патогенетических механизмов отягощения беременности. Антенатальная смертность у беременных с данной патологией выше в 3-10 раз, а риск мертворождения увеличивается в 6 раз.

В нашей стране осуществляется развитие медицинской сферы, адаптация медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе проведение соответствующих мероприятий в патологических случаях.

В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, поднятие уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень «...повышение качества квалифицированных услуг населению в первичном медико-

[1] World Health Oganization – Cancer Country Profiles, 2019 й.

[2] Hamulyák E.N., Scheres L.J., Goddijn M., Middeldorp S. Antithrombotic therapy to prevent recurrent pregnancy loss in antiphospholipid syndrome-What is the evidence? *Journal of thrombosis and haemostasis. JTH* vol. 19,5 (2021): 1174-1185. doi:10.1111/jth.15290

санитарном обслуживании..."[3] Исходя из этого позволят снизить такие показатели, как инвалидность и смертность в результате осложнений факторов риска заболеваний за счет оптимизации использования современных лабораторных технологий при разработке профилактических мероприятий по снижению акушерско-гинекологической заболеваемости среди населения. Настоящее диссертационное исследование в определенной мере служит реализации задач, указанных в Указе Президента Республики Узбекистан №60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2020-2026 годы», в Указе Президента Республики Узбекистан №5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному улудшению системы здравоохранения Республики Узбекистан», в Постановлении Президента № 3017 от 20 июня 2017 года. «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах» и других нормативных правовых документах, касающихся данной деятельности.

**Соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и техники республики.** Исследование проводилось в соответствии с VI приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Гипертензивные состояния при беременности являются одной из основных причин материнской перинатальной смертности и неприятных осложнений (Pandey M, 2018). Риск перинатальной смерти при этих заболеваниях увеличивается в 5 раз. Ежегодно преэклампсия является причиной 75 000 материнских смертей (Lyall Fiona, Beifort Michael, 2017). Лечение и профилактика гипертензивных состояний очень важны из-за неблагоприятных акушерских и перинатальных последствий этого процесса и влияния на неблагоприятные осложнения. Ряд зарубежных ученых-исследователей стали рассматривать гипертензивные состояния при беременности с точки зрения генетической, как скрытую тромбофилию. (Хенке П.К. и др., 2010 г., Де Стефано В. и др., 2016 г.).

Согласно исследованиям под руководством профессора А.Д. Макацария и литературным данным, акушерские осложнения такого типа, например: преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, синдром невынашивания беременности в 70-77% случаев обусловлены полигенными и комбинированными типами тромбофилии (Макацария А.Д., Бицадзе В.О. 2019).

В нашей стране изучены результаты исследований полиморфизм генов, влияние интерлейкинов на течение беременности, их роль в возникновении акушерских и перинатальных осложнений, невынашиваний (Аблакулова Ш.Д., 2021; Аюпова Ф.М., 2020). Гипертензивные состояния во время беременности могут быть признаком тромбофилии. Учитывая, что возникновение гиперкоагуляции на фоне скрытых генетических тромбофилий при развитии преэклампсии, эклампсии инициирует этот процесс, лечение данной патологии с помощью антикоагулянтной,

[3] Указ Президента Республики Узбекистан на 2020-2026 годы № ПФ-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2020-2026 годы».

антиоксидантной и витаминотерапии до беременности и во время беременности, в послеродовом периоде и после операции может оказать хорошее влияние на нормальное развитие плода, несомненно (Нажмутдинова Д.К., Ашурова У.А., Нишанова Ф.П., 2017).

Оценка гипертензивных состояний при беременности с точки зрения патогенетической профилактики проводится в сроке от 12-40 недель беременности, при которых выявлены аутоантитела к фосфолипидам, что свидетельствует об актуальности данной темы.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института 01.2022 PhD 142 в рамках темы: «Разработка новых подходов к ранней диагностике, лечению и профилактике патологических состояний организма, влияющих на здоровье жителей Бухарского региона после COVID 19» (2022- 2026 гг.)

**Цель исследования.** Изучить генетическую значимость антифосфолипидного синдрома в развитии гестационной гипертензии и профилактике тромболитических осложнений.

**Задачи исследования:**

определить факторы риска развития гестационной гипертензии и их осложнений у беременных с фосфолипидными антителами, с учетом преморбидного фона;

выявление ранних маркеров нарушений гемостаза и полиморфизма гена протромбина F2 (II-фактор свертывания крови) G2021A (rs180133) G<A у беременных с антителами к фосфолипидам;

выявить корреляционную взаимосвязь гестационной гипертензии с изменениями в системе гемостаза и генетических маркёров у беременных с АФС;

прогнозирование гестационной гипертензии и тромболитических осложнений у беременных с АФС и ее профилактика.

**Объект исследования.** В исследование были включены беременные женщины, посетившие Бухарский родильный комплекс в 2018-2020 гг. Всего 126 женщин: из них I группу (основную) составили 49 беременные с гестационной гипертензией, у которых выявлялись аутоантитела к фосфолипидам, II группу (сравнительную) 47 женщин с гестационной гипертензией, у которых аутоантитела к фосфолипидам не выявлялись, и в III группу (контрольную) 30 относительно условно здоровые беременные .

**Предметом исследования** послужили результаты крови, сыворотки и мочи полученных от беременных для исследований.

**Методы исследования.** Для решения поставленных задач и достижения цели применены клинико-анамнестический, молекулярно-генетический, ультразвуковой, допплерометрический, скрининговый и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

изучена взаимосвязь клинических симптомов с системой гемостаза и

генетическими маркёрами при выявление повышении титров IgG/IgM антикардиолипин и IgG/IgM анти-бета-2 гликопротеина в развитие гестационной гипертензии с АФС;

впервые установлено, что сочетание полиморфизма F2 гена с аллелем А и G/A гетерозиготным генотипом является молекулярно-генетическим маркером риска развития синдрома АФС;

определены изменения в системе гемостаза у беременных с АФС, характерные для хронического ДВС синдрома, т.е. повышение ортофенантролинового теста, уменьшение времени эуглобулинового фибринолиза, АЧТВ, снижение количества тромбоцитов, а также нарушение допплерометрических предикторов в системе мать-плацента-плод, которые представлены как диагностические маркеры тромболитических осложнений при гипертензии как у матери так и у плода;

проведен анализ разработанной «Прогностической карты» демонстрирующий, что чем выше величина нормированного интегрированного показателя риска развития АФА у беременных женщин с гестационной гипертензией в результате воздействия комплекса исследуемых факторов, тем выше вероятность риска развития тромболитических осложнений (акушерских 1,5 раза) и перинатальных (1,5-2 раза) патологий у беременных с АФС и больше оснований для выделения его в группу неблагоприятного прогноза.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

результаты исследований позволяют выявить значение тромбофилии и антифосфолипидного синдрома, для выработки тактики ведения беременности и родов у пациенток с гестационной гипертензией.

Разработанная прогностическая карта, и новые научно доказанные рекомендации позволяют сократить койки дни пребывания в стационарах и способствуют снижению риска развития тромболитических осложнений, вплоть до предупреждения материнской и перинатальной смертности.

**Достоверность результатов исследования** подтверждена применением в исследовании современных, взаимодополняющих клинических, биохимических, статистических методов, а также достаточным количеством обследованных беременных, совершенствованием диагностических и прогностических критериев гипертензивных состояний , которые обоснованы набором методов статистического анализа, а также их корректным применением; сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов заключается в расширении представления о патогенетических механизмах в области генетики, доказано, что у беременных с неблагоприятными аллельными вариантами А гена F2. В исследуемых группах беременных с гипертензивными расстройствами без АФС синдрома, наиболее распространенным оказались гетерозиготные генотипы G/A.

Практическая значимость результатов заключается в том, что проведенное нами исследование позволило пересмотреть традиционные взгляды на основе молекулярно-генетических исследований при диагностике перинатальных патологий у пациенток с антифосфолипидным синдромом с точки зрения тромболитических осложнений повреждающего действия антифосфолипидных антител.

**Внедрение полученных результатов.** На основании полученных научных результатов по совершенствованию прогнозирования гестационной гипертензии и профилактики антифосфолипидного синдрома тромболитических осложнений:

Утверждены методические рекомендации «Метод прогнозирования гестационной гипертензии и профилактики антифосфолипидного синдрома тромболитических осложнений», разработанная на основе мониторинга и ведения триместров беременности у беременных (справка Минздрава 8н-р/150 от 23.02.2021г.). Внедрение научных результатов послужило ранней диагностике гестационной гипертензии у женщин с антифосфолипидными антителами. В рекомендации изложены новые инновационные методы прогнозирования ранних акушерских осложнений и её своевременная коррекция при риске развития тромбофилических осложнений и прогнозирование гипертензивных расстройств.

Полученные результаты применяются в медицинской практике, в центральной больнице Бухарского района, Пешкунской центральной больнице Бухарской области (Заключение здравоохранения Минздрава 8н-д/210 от 29.04.2022 г.). Внедрение научных результатов в клиническую практику позволило улучшить раннюю диагностику уменьшить осложнения и улучшить качество медицинской помощи.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 4 научно-практических конференциях, в том числе 2 международных и 2республиканских.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано – 12 научных работ, из них – 6 журнальных статьей, в том числе – 3 в республиканских и – 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет – 130 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введение** обосновывается актуальность и востребованность проведенного клинического и молекулярно-генетического исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объекты предмета, соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий

республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов клинически, инструментально и молекулярно-генетически, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованности работы и структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием **«Роль антифосфолипидного синдрома в профилактике и прогнозировании гестационной гипертензии и тромболитических осложнений»** проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные вопросам гипертензивных состояний и АФС, прогнозирования гестационной гипертензии и профилактики тромболитических осложнений, а также определены нерешенные и требующие уточнения аспекты этой проблемы в Узбекистане.

Во второй главе диссертации **«Клинические материалы исследования»** описаны использованные в работе материалы и методы исследования. Исследования проводились на базе Бухарского городского родильного комплекса, частных клиник (Макромедлаб, Генотехнология, Эндомед, Премиум).

В исследовании приняли участие 96 пациенток, обратившихся в отделение патологии Бухарского городского родильного комплекса беременные с гестационной гипертензии в течение 2018-2020 года. Мы провели исследование случай-контроль.

Критерии включения в группу:

- беременные с гестационной гипертензией;
- беременные с 22-40 недель;
- возраст беременных 18-40 лет;
- согласие на исследование.

Диагноз гестационная гипертензия и АФС у беременных устанавливался на основании национальных стандартов перинатальной помощи беременным и детям Республики Узбекистан (Ташкент, 2020 г.).

96 беременных с гестационной гипертензией, составившие основную группу, в дальнейшем были разделены на 2 группы в зависимости от диагноза:

В 1-ю группу - основную вошли 49 (36,0%) беременных гестационной гипертензии различной степени со сроком 22-40 недель, у которых было 2 и более выкидышей или преждевременных родов, и у которых в крови определялись антифосфолипидные антитела.

2 группа – сравнения 47 (34,0%) беременных с гестационной гипертензией различной степени в сроке 22-40 недель без выявления в крови антифосфолипидных антител.

В контрольную группу вошли 30 (30,0%) женщин, обратившихся в родильный комплекс в связи с физиологической беременностью.

У большинство беременных обеих групп (68,3% и 65,0%)

соответственно по группам), у которых выявлена легкая гипертензия были в возрасте 20-25 лет.

Большинство беременных 1 и 2 групп у которых наблюдалась тяжелая гипертензия были в возрасте от 26 до 35 лет. Среди обследованных беременных превалировали домохозяйки (57.1%, 46.5% соответственно по группам) В анамнезе детские инфекции наблюдались у 30 (63,8%) беременных женщин 1 группы, у 2 группы 25 (51,0%). Частое ОРИ в настоящей беременности отмечались у 23 (46,9%) беременных 1 группы, у 15 (31,9%) – 2 группы.

Индекс перенесенных заболеваний в 1 группе составил 2, во 2 группе 1.6, что указывает на связь частоты перенесенных заболеваний и развитием гипертензии. Видимо эта зависимость возникла в результате снижения иммунитета у женщин, имеющих более отягощенный анамнез. Заболевания печени и желчевыводящих путей, щитовидной железы, органов дыхания и мочевыделительной системы встречались не часто, в единичных случаях.

При поступлении в родильный комплекс всем беременным были произведены клинико-биохимические исследования: определение уровня общего белка, билирубина, креатинина и мочевины в сыворотке крови, общие анализы крови и мочи, также были исследованы у всех беременных кардиолипин и бета-гликопротеин, тромбоцитарное, прокоагулянтное звено ингибиторов свертывания крови и фибринолитическое звено системы гемостаза.

В третьей главе диссертации **«Изменения в системе гемостаза при беременности с гестационной гипертензией и молекулярно-генетические аспекты»** нами оценены прокоагулянтное и тромбоцитарное звено гемостаза у беременных, в первую очередь, некоторые индивидуальные показатели, влияющие на свертываемость крови: концентрацию фибриногена, прокоагулянтно-активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс, ортофенантролиновый тест, эуглобулиновый фибринолиз, тромбоцитарную массу. В этой главе из инструментальных исследований охвачены допплерометрия и был охвачен статистический анализ.

Артериальная гипертензия у обследованных нами беременных 1 группы отмечалась в пределах от 155/112 – 178/125 в 1-й группе, составив в среднем 164,3±2,1/117,5±1,6 мм рт. ст. Во 2 группе у беременных наблюдалась артериальная гипертензия, которая была в пределах 165/110 – 180/120 мм рт.ст, составив в среднем 171,3±3,1-121,6±2,4 мм рт.ст. Суточная протеинурия составила в среднем–0,391±0,14. Средние цифры артериального давления в контрольной группе составляли 110,7±1,9/71,1±1,3мм рт.ст.

Приведенные выше цифры свидетельствуют о прямой связи степени тяжести АФА с уровнем артериальной гипертензии и уровнем протеинурии (коэффициент корреляции составил r=0,65 – сильная прямая связь у беременных 1 группы и r=0,59 - сильная прямая связь у беременных 2

группы). По сравнению со средним АД в контрольной группе, у женщин 2 группы показатели были выше таковых на 54,5% (P<0,001).

Клинико-лабораторные и биохимические показатели крови и мочи у женщин с гестационной гипертензией были нами изучены в дородовом периоде.

В период пандемии ОРИ в сочетании с гестационной гипертензией ухудшает состояние плода и вызывали фетоплацентарные нарушения у плода.

С целью изучения гемодинамических нарушений в фетоплацентарном комплексе у беременных с диагнозом АФС изучали систоло-диастолическое отношение (СДО) в маточной артерии и артерии пуповины.

По данным допплерометрии у беременных 1-й группы наблюдаются нарушения маточно-плацентарного кровотока (21,9%), плацентарно-плодового (39,1%) и маточно-плацентарно-плодового кровотока (35,6%) (табл. 1).

**Таблица 1.**

**Показатели маточно-плацентарно-плодового кровотока у женщин с гестационной гипертензий при нарушении маточно плацентарного комплекса**

| **Артерии** | **Контрольная группа (n=30)** | | |
|---|---|---|---|
| | **СДО** | **ПИ** | **ИР** |
| Правая маточная артерия | 1,88±0,03 | 0,62±0,01 | 0,47±0,01 |
| Левая маточная артерия | 1,87±0,02 | 0,63±0,03 | 0,47±0,01 |
| Пупочная артерия | 2,79±0,07 | 0,96±0,02 | 0,62±0,01 |
| Артерии | 2-я группа (n=47) | | |
| | СДО | ПИ | ИР |
| Правая маточная артерия | 2,31±0,03*** | 0,78±0,01*** | 0,59±0,01*** |
| Левая маточная артерия | 2,23±0,02*** | 0,75±0,02** | 0,61±0,01*** |
| Пупочная артерия | 3,47±0,07*** | 1,18±0,03*** | 0,75±0,01*** |
| Артерии | 1-я группа (n=49) | | |
| | СДО | ПИ | ИР |
| Правая маточная артерия | 2,41±0,03*** | 0,83±0,01*** | 0,65±0,01*** |
| Левая маточная артерия | 2,31±0,02*** | 0,81±0,03*** | 0,63±0,02*** |
| Пупочная артерия | 3,52±0,02*** | 2,27±0,02*** | 0,81±0,01*** |

Примечание: * - разница данных по сравнению с контрольной группой (* - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001).

При обследовании сосудов у женщин исследуемых групп определялись нормальные показатели кривизны кровотока (ПКК). В 1-й группе нарушения гемодинамики I степени выявлены у 10 (38,5%) плодов и у 12 (50,0%) во 2-й группе. Гемодинамические нарушения II степени наблюдались у 9 женщин (37,5%) 1-й группы и у 9 беременных (34,6%) 2-й группы. Нарушения гемодинамики III степени наблюдались у 7 (26,9%) 1-й группы и у 3

беременных (12,5%) 2-й группы.

Патологические допплеровские изменения показывают, что положение плода и дистресс можно оценить, наблюдая за дыхательной и двигательной активностью. Они не являются особым признаком, а оцениваются как состояние, угрожающее жизненным функциям плода, и помогают решить вопрос о тактике вынашивания беременной, способе и сроках ее родоразрешения.

Данные коагулограммы представлены в таблице 2. Она показывает концентрацию фибриногена у обследованных женщин в 1-й (4,47±0,35) и 2-й (4,38±0,16) группах, что сопоставимо с показателями контрольной группы в пренатальный период (3,95±0,62) оказался достоверно выше (r<0,05).

У беременных с гестационной гипертензией количество тромбоцитов в крови, являющееся одним из важных показателей системы гемостаза, составило в 1-й группе 160,6±20,6, во 2-й группе 165,2±21,8, во третьей группе 275,0±18,3. контрольная группа показывает, что она высокая по сравнению с ее показателями.

Подобные гематологические сдвиги у беременных с гестационной гипертензией свидетельствуют о нарушении окислительно-восстановительных процессов в женском организме, что создает благоприятные условия для острого и хронического ДВС-синдрома.

При норме АЧТВ 26,1-36,5 сек., увеличение АЧТВ свидетельствует о высоком риске кровотечения, а его снижение по сравнению с нормой свидетельствует о склонности к тромбообразованию, в нашем исследовании этот показатель составляет 23,9% в 1-й группе и 31,0% во 2-й группе по сравнению с контрольной группой.

Показатели ортофенантролинового теста у беременных были выше, чем в 1-й группе 26,0±2,0 мг/мл, 2-й группе 25,0±2,0 мг/мл, контрольной группе 8,0±2,0 мг/мл.

В 1 и 2 группах показатель продукта распада фибрина (D - димер) составляет 33% и 31% (табл. 2).

**Таблица 2.**

**Основные показатели системы гемостаза у беременных до родов**

| **Основные показатели гемостаза** | **1 группа, (n=49)** | **2 группа, (n=47)** | **Контрольная группа, (n=30)** | **P** |
|---|---|---|---|---|
| Фибриноген, г/л | 4,47±0,35 | 4,38±0,16 | 3,95±0,62 | <0,05 |
| АЧТВ, сек | 23,6±1,4 | 26,3±2,4 | 34,1±2,5 | <0,05 |
| Протромбиновый индекс, % | 113,2±2,8 | 111,1±2,4 | 106,8±3,3 | <0,05 |
| Количество тромбоцитов, 109/л | 160,6±20,6 | 213,7±9,6 | 185,0±18,3 | <0,05 |
| МНО | 1,5±0,5 | 0,5±0,5 | 1,0±0,5 | <0,05 |
| D - димер нг/мл | 1000±20,2 | 860±15,4 | 580±10,2 | <0,05 |
| Эуглобулиновый фибринолиз, мин | >240 | >240 | 180±10 | <0,05 |

По результатам молекулярно-генетического исследования, проведенного у беременных, выявлены следующие показатели путем изучения полиморфизма генов генотипа F2 протромбина (фактора свертывания крови II) и распределения генотипов гена G2021A(rs180133) G<A, которые приведены в рис. 1.

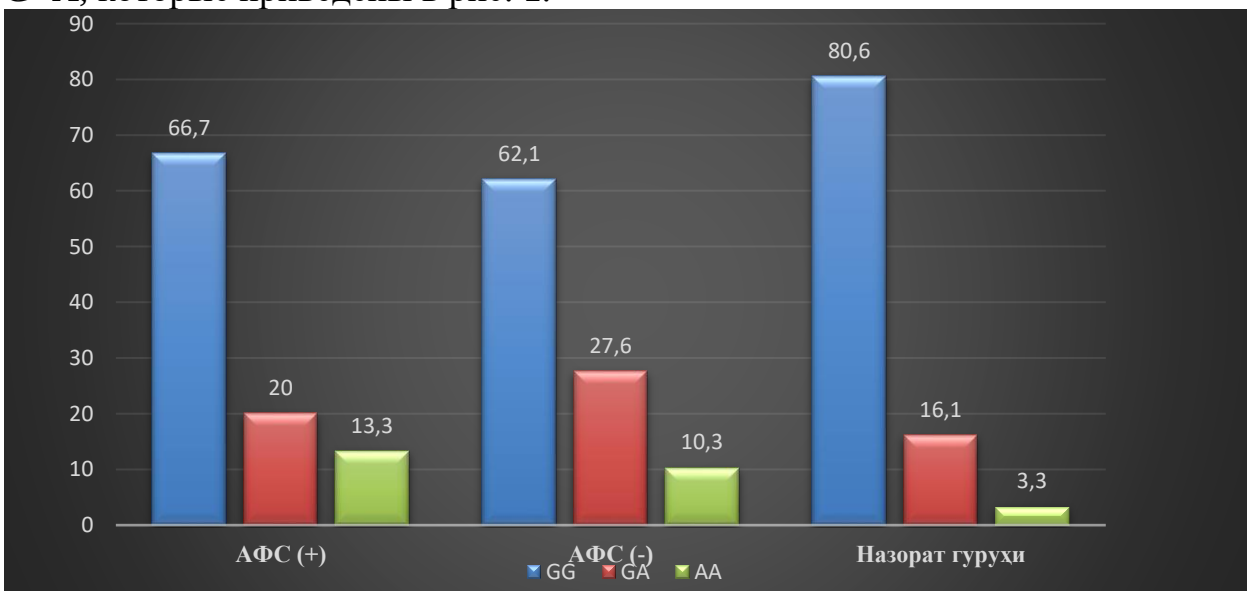



**Рисунок 1. Распределения по группам в процентах генотипов гена G2021A**

При изучении распределения аллелей полиморфизма гена протромбина F2 были определены следующие показатели. (табл. 3)

**Таблица 3.**

**Полиморфизм гена протромбина генотипа F2 (фактор свертывания крови II) и частота аллеля гена G2021A (rs180133) G<A**

| Группа беременных | Частота аллеля | | | | Частота распространения генотипов | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | G | | A | | G/G | | G/A | | A/A | |
| | * n | % | * n | % | n | % | n | % | n | % |
| Основная группа (n=59) | 90 | 76,27 | 28 | 23,73 | 38 | 64,41 | 14 | 23,73 | 7 | 11,86 |
| I группа (n=30) | 46 | 76,67 | 14 | 23,33 | 20 | 66,67 | 6 | 20 | 4 | 13.33 |
| II группа (n=29) | 44 | 75,86 | 14 | 24.14 | 18 | 62.07 | 8 | 27.59 | 3 | 10.34 |
| Контрольная группа (n=31) | 55 | 88,71 | 7 | 11.29 | 25 | 80,65 | 5 | 16,13 | 1 | 3,23 |

n – количество обследованных больных; * n – количество протестированных аллелей;

В зависимости от процента встречаемости гена G2021A нормальный G-аллель наблюдался у 76,67% беременных с АФС+ с гестационной гипертензией. С другой стороны, этот показатель составил 75,86% у беременных без АФС с гестационной гипертензией и 88,71% в контрольной группе. Мутантный аллель был обнаружен у 11,29% беременных

контрольной группы, а в первой и второй группах он составил 23,33% и 24,14% соответственно (таблица 4).

**Таблица 4.**

**Результаты полиморфизма генотипов гена G2021A у беременных с гестационной гипертензией и относительно здоровых беременных**

| Аллели и генотипы | Количество проверенных аллелей и генотипов | | | | χ2 | P | RR | 95% CI | OR | 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Основная группа | | Контрольная группа | | | | | | | |
| | n | % | n | % | | | | | | |
| G | 90 | 76,3 | 55 | 88,7 | 4.0 | p = 0,05 | 0,9 | 0,57 - 1,29 | 0,4 | 0,17 - 0,98 |
| A | 28 | 23,7 | 7 | 11.3 | 4.0 | p = 0,05 | 1,2 | 0,3 - 4,54 | 2,4 | 1,02 - 5,86 |
| G/G | 38 | 64,4 | 25 | 80,6 | 2,6 | p = 0,20 | 0,8 | 0,46 - 1,39 | 0,4 | 0,16 - 1,21 |
| G/A | 14 | 23,7 | 5 | 16.1 | 0,7 | p = 0,50 | 1,5 | 0,78 - 2,76 | 1,6 | 0,53 - 4,97 |
| A/A | 7 | 11,9 | 1 | 3.2 | 1,9 | p = 0,20 | 3,7 | 2,01 - 6,74 | 4.0 | 0,55 - 29,82 |

По процентному распределению доброкачественных вариантных генотипов по гену G2021A у всех беременных с гестационной гипертензией и в контрольной группе установлено превосходство второй группы над первой (3,3 и 80,6% соответственно). Гетерозиготный генотип показал практически одинаковый результат в двух группах испытуемых (20% и 27,6% соответственно). Гетерозиготный генотип является фактором, влияющим на развитие гестационной гипертензии, и этот вариант имеет большое значение. (χ2=0,7; RR=1,6; 95% CI: 0,53-4,97; p=0,5). Однако при изучении мутантной формы A/A было установлено, что она выявлялась в большинстве случаев у пациенток, в отличие от контрольной группы, и подтверждалась как важный фактор риска развития гестационной гипертензии. (11,9% и 3,2% соответственно( χ2=1,9; RR=4,0; 95% CI: 0,55–29,82; p<0,2).

В I группе 30 женщин гестационной гипертензией с АФСом, хорошее качество аллель G выявлялся в 83,3% (50/60) и неблагоприятный аллель A в 16,6% (10/60) случаев. У женщин, которые физиологически беременных G2021A F2 гена 82,3% (51/62), а аллель A выявлен у 17,7% (11/62). (χ2=0,02 RR=0,88; OR=0,93; 95% CI 0,36-2,38).

В ходе исследования, когда мы разделили полиморфное распространение гена G2021A на группы у пациенток с гестационной гипертензией, было установлено, что он является важным и достоверным фактором развития мутантной формы (A/A) у пациенток с антифосфолипидный синдром. (χ2=1,9; OR=4; 95% CI: 0,55-2,82; p=0,2). В частности, в нашем исследовании преобладала гомозиготная форма генотипа

- вариант (G/G) с достоверной разницей в контрольной группе (80,6%), этот вариант составил 66,7% у беременных с GG с АФС(+) . Мутантная

форма гомозиготного генотипа выявляется у 13,3% беременных с гестационной гипертензией, антифосфолипидные антитела, а гетерозиготного генотипа у 20%. У относительно здоровых беременных этот показатель составил 3,2 и 16,1% соответственно (табл. 5).

**Таблица 5.**

**Результаты генотипирования полиморфизма гена G2021A у беременных с антифосфолипидным синдромом гестационной гипертензии и у здоровых беременных**

| Аллели и генотипы | Количество проверенных аллелей и генотипов | | | | χ2 | P | RR | 95% CI | OR | 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | АФС при гестационной гипертензии | | Контрольная группа | | | | | | | |
| | n | % | n | % | | | | | | |
| G | 46 | 76,7 | 55 | 88,7 | 3.1 | p=0,10 | 0,9 | 0,42–1,78 | 0,4 | 0,16-1,1 |
| A | 14 | 23,3 | 7 | 11.3 | 3.1 | p=0,10 | 1,2 | 0,34-3,98 | 2,4 | 0,91-6,31 |
| G/G | 20 | 66,7 | 25 | 80,6 | 1,5 | P=0,30 | 0,8 | 0,31-2,21 | 0,5 | 0,15-1,53 |
| G/A | 6 | 20,0 | 5 | 16.1 | 0,2 | P=0,70 | 1,2 | 0,37–4,11 | 1,3 | 0,35–4,81 |
| A/A | 4 | 13.3 | 1 | 3.2 | 2.1 | p=0,20 | 4.1 | 1.49-11.47 | 4.6 | 0,57-37,08 |

Распределение генотипов по изучаемым полиморфным локусам проверяли на равновесие Харди-Вайнберга. Ожидаемый результат наблюдался на высоком уровне в основной группе генотипов G2021A (табл. 6).

**Таблица 6.**

**Соответствие генотипа полиморфизма гена G2021A уравнению Харди-Вайнберга у беременных основной группы**

| Основная группа | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| аллели | Частота аллеля | | | | |
| G | 0,76 | | | | |
| A | 0,24 | | | | |
| Генотипы | Частота генотипа | | χ2 | p | df |
| | можно наблюдать | ожидал | | | |
| G/G | 0,64 | 0,58 | 0,39 | | |
| G/A | 0,24 | 0,36 | 2,53 | | |
| A/A | 0,12 | 0,06 | 4.07 | | |
| Общее количество | Один | один | 7 | 0,005 | Один |

Результаты оценки прогностической способности (AUC) составили 0,57, 0,56 и 0,57 соответственно. Хотя прогностические значения были скромными, моделирование было более надежным у беременных без антифосфолипидного синдрома, чем у беременных с антифосфолипидным синдромом (табл. 7).

**Таблица 7.**

**Результаты оценки эффективности прогнозирования полиморфизма гена G2021A по аллелю A в патогенезе гестационной гипертензии**

| Фактор | Группы | SE | SP | AUC | OR | 95% CI | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | Основная группа// Контрольная группа | 0,89 | 0,24 | 0,57 | 2,44 | 1,02 - 5,84 | 0,2 |
| | Гестационная гипертензия с антифосфолипидным синдромом // Контрольная группа | 0,89 | 0,23 | 0,56 | 2,39 | 0,91 – 6,3 | 0,33 |
| | Гестационная гипертензия без антифосфолипидного синдрома // Контрольная группа | 0,89 | 0,24 | 0,57 | 2,5 | 0,95 - 6,6 | 0,5 |

Гипертензивные состояния во время беременности могут быть признаком тромбофилии. Если принять во внимание, что возникновение гиперкоагуляции на фоне скрытых генетических тромбофилий при развитии преэклампсии и эклампсии инициирует этот процесс, то несомненно, что лечение этой патологии с помощью антикоагулянтной, антиоксидантной и витаминотерапии до беременности и во время беременности будет иметь хорошее влияние на нормальное развитие плода. Наш вывод о влиянии полиморфизма гена G2021A (rs180133) на развитие гестационной гипертензии привел к тому, что мутантные аллели достоверно выше у беременных, чем в контрольной группе. Когда мы разделили основную группу G2021A на АФС(+) и АФС(-) и сравнили с контрольной группой, мы обнаружили, что гомозиготный мутантный (AA) генотип чаще встречается в группах АФС(+) и АФС(-), чем в контрольной группе. Отсюда можно сделать вывод, что гомозиготная мутационная форма гена G2021A играет достоверную индукционную роль в гипертензии беременных, и наш результат оказался достоверным (в основной группе $\chi2=1,9$; $p=0,20$; у беременных с антифосфолипидным синдромом $\chi2=2,1$; $p=0,20$ и у беременных без антифосфолипидного синдрома $\chi2=3,9$; $p=0,30$).

В то же время исследование показало, что гетерозиготный генотип также оказывает индуцированное влияние на развитие гестационной гипертензии ($\chi2=0,7$; $p=0,50$). Однако в основной группе, а также в группах АФС (+) и АФС (-) гомозиготный вариант хорошего типа играл протективную роль в отношении возникновения гестационной гипертензии. Что касается уравнения Харди-Вайнберга, мы обнаружили высокодостоверную разницу между ожидаемыми и наблюдаемыми результатами в основной группе ($\chi2=4,07$). Оценка эффективности предсказания полиморфизма, как упоминалось выше, показала только 0,55, что означает недостоверность предсказания эффективности в отношении мутантного аллеля и генотипа.

Отсюда можно сделать вывод, что мутантная форма гена (A/A) G2021A(rs180133) играет важную индуктирующую роль в патогенезе гестационной гипертензии.

Также было важно увидеть частоту выявления сопутствующей патологии в каждой исследуемой группе. У беременных с диагнозом АФС с гестационной гипертензией было встречаемость в большинстве случаев анемия 1,2 степени - 43,1%, эндокринопатии (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы) - 32,1%, заболевания мочевыводящих путей - 14,7%, варикозная болезнь.

Аутоантитела к фосфолипидам при гипертензивных расстройствах обнаруживались практически у всех женщин с преморбидным фоном. Выявление гипертензивных расстройств у беременных обуславливает отнесение ее к группе высокого риска в связи с патологиями, приводящими к ряду осложнений беременности: таких как преждевременные роды 20,4% (6 случаев из 30), отслойка нормально расположенной плаценты 12%, антенатальная гибель плода 2,6%. А у беременных с гестационной гипертензией без АФС встречаемость болезный анемия выявлена в 34,7% случаев, варикозная болезнь в 27,5%, заболевания мочевыводящих путей в 24,7% случаев. Анемия выявлена в 26,3% случаев и у женщин с условно физиологическим течением беременности.

В результате углубленного анализа акушерского анамнеза обследованных беременных неразвивающаяся беременность выявлена у 40% беременных с диагнозом АФС (12 из 30 случаев) и у 10,3% беременных без диагноза АФС ( 3 из 29 случаев).

Таким образом, аллель А и гетерозиготный тип G/A генотипа гена F2 могут быть одними из важных молекулярно-генетических маркеров развития АФС в популяции Узбекистана ($R<0,01$).

Анализ полученных данных показывает, что все полиморфизмы генотипа G/A гена F2 встречаются у женщин с гестационной гипертензией и в контрольной группе. Изучение генетической структуры этого маркера указывает на то, что мутационная способность гена относительно высока. В группе женщин с гестационной гипертензией с диагнозом АФС по сравнению с контрольной группой.

Полученные данные показывают, что чаще встречается неблагоприятный аллель А гена F2 (эндокринопатии), свидетельствующий о наличии аутоиммунных процессов в организме, это положение подтверждают данные литературы.

На наш взгляд, в профилактике АФС наблюдается выявление факторов риска у женщин с гестационной гипертензией.

Прогностическая совокупность включает факторы риска внешнесекреторной недостаточности, ее уровни и признаки и интегрируется в показатели отдельного признака.

В четвертой главе диссертации «**Прогнозирование развития антифосфолипидного синдрома и профилактика тромболитических осложнений у беременных с гестационной гипертензией».** Метод нормализации интенсивных показателей Е.Н. Шигана основан на Байесовском вероятностном методе, который предполагает разработку

прогностических маркеров на основании анамнеза и клинических признаков.

Если фактор не оказывает влияния, то он равен единице. Чем выше R, тем больше значимость фактора для возникновения данного вида патологии (табл. 8).

**Таблица 8.**

**Композитная оценка прогностической карты у женщин с диагностированной при АФС и гестационной гипертензией**

| Факторы риска | | % | НПВ | р | Икс | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | мин | Макси-мум |
| Осложненный акушерский анамнез | Есть | 73,1 | 0,571 | 2,505 | 1,429 | 1,429 | 3,582 |
| | Нет | 29,2 | 1,429 | | 3,582 | | |
| осложненный гинекологический анамнез | Есть | 69,2 | 0,667 | 2,000 | 1,333 | 1,333 | 2,667 |
| | Нет | 34,6 | 1,333 | | 2,667 | | |
| А – неблагоприятный аллельный вариант | Есть | 26,9 | 0,727 | 1,750 | 1,273 | 1,273 | 2,227 |
| | Нет | 15,4 | 1,273 | | 2,227 | | |
| гена F2Ассоциация полиморфизма гетерозиготного типа типа G / A | Есть | 55,8 | 0,389 | 4,143 | 1,611 | 1,611 | 6,675 |
| | Нет | 13,5 | 1,611 | | 6,675 | | |
| АФА (антифосфолипидные антитела) | Есть | 36,0 | 0,251 | 2,18 | 1,980 | 1,980 | 3,960 |
| | Нет | 34,0 | 0,722 | | 3,960 | | |
| Гематокрит, % | Есть | 34,6 | 0,500 | 3,000 | 1,500 | 1,500 | 4,500 |
| | Нет | 11,5 | 1,500 | | 4,500 | | |
| АЧТВ, сек | Есть | 48,1 | 0,276 | 6,250 | 1,724 | 1,724 | 10,776 |
| | Нет | 7,7 | 1,724 | | 6,250 | | |
| Фибриноген, г/л | Есть | 21,2 | 0,706 | 1,833 | 1,294 | 1,294 | 2,373 |
| | Нет | 11,5 | 1,294 | | 2,373 | | |
| Тромбоциты, х109 | Есть | 23,1 | 0,588 | 2,40 | 1,412 | 1,412 | 3,388 |
| | Нет | 9,6 | 1,412 | | 3,388 | | |
| ПТИ, % | Есть | 23,1 | 0,622 | 2,215 | 1,378 | 1,378 | 3,053 |
| | Нет | 10,4 | 1,378 | | 3,053 | | |
| Фибринолиз с эуглобулином, мин | Есть | 44,2 | 0,496 | 3,033 | 1,504 | 1,504 | 4,562 |
| | Нет | 14,6 | 1,504 | | 4,562 | | |
| Ортофенантролиновый тест, мг/мл | Есть | 48,1 | 0,561 | 2,564 | 1,439 | 1,439 | 3,689 |
| | Нет | 18,8 | 1,439 | | 3,689 | | |
| САД, мм рт. св. | >4,19 | 55,8 | 1,252 | 1,673 | 2,094 | 1,252 | 2,094 |
| | <4,19 | 33,3 | 0,748 | | 1,252 | | |
| ДАД, мм рт. св. | >2,93 | 53,8 | 1,206 | 1,520 | 1,834 | 1,206 | 1,834 |
| | <2,93 | 35,4 | 0,794 | | 1,206 | | |
| Суточный диурез, мл | >3,73 | 94,2 | 1,346 | 2,056 | 2,766 | 1,346 | 2,766 |
| | <3,73 | 45,8 | 0,654 | | 1,346 | | |

Разработан прогностический комплекс, включающий факторы риска внешнесекреторной недостаточности, их уровни и признаки, это интегральные показатели отдельного признака (X), где каждый относительный фактор риска (R) и сумма множества факторов (RN), и данные обследования (N) зависит от нормированной величины.

Для составления прогностической таблицы были получены сопоставимые показатели прогнозируемого явления по градациям наиболее важных факторов. Значимость факторов и их градаций определяли применением показателя относительного риска (R). Этот показатель представляет собой отношение максимального по уровню интенсивности показателя (c) к минимальному (d) в пределах каждого отдельного фактора (R=c/d).

В дополнение к таблице прогнозов мы также изучали вероятностное распределение факторов риска. Это тематическое исследование было проведено следующим образом.

В таблице предсказания определяем минимальный показатель коэффициента предсказания (X) и добавляем его. Этот размер является начальным показателем риска вышеуказанной патологии. В этом случае разброс фактора риска составляет около 19,7÷53,5 (табл. 9).

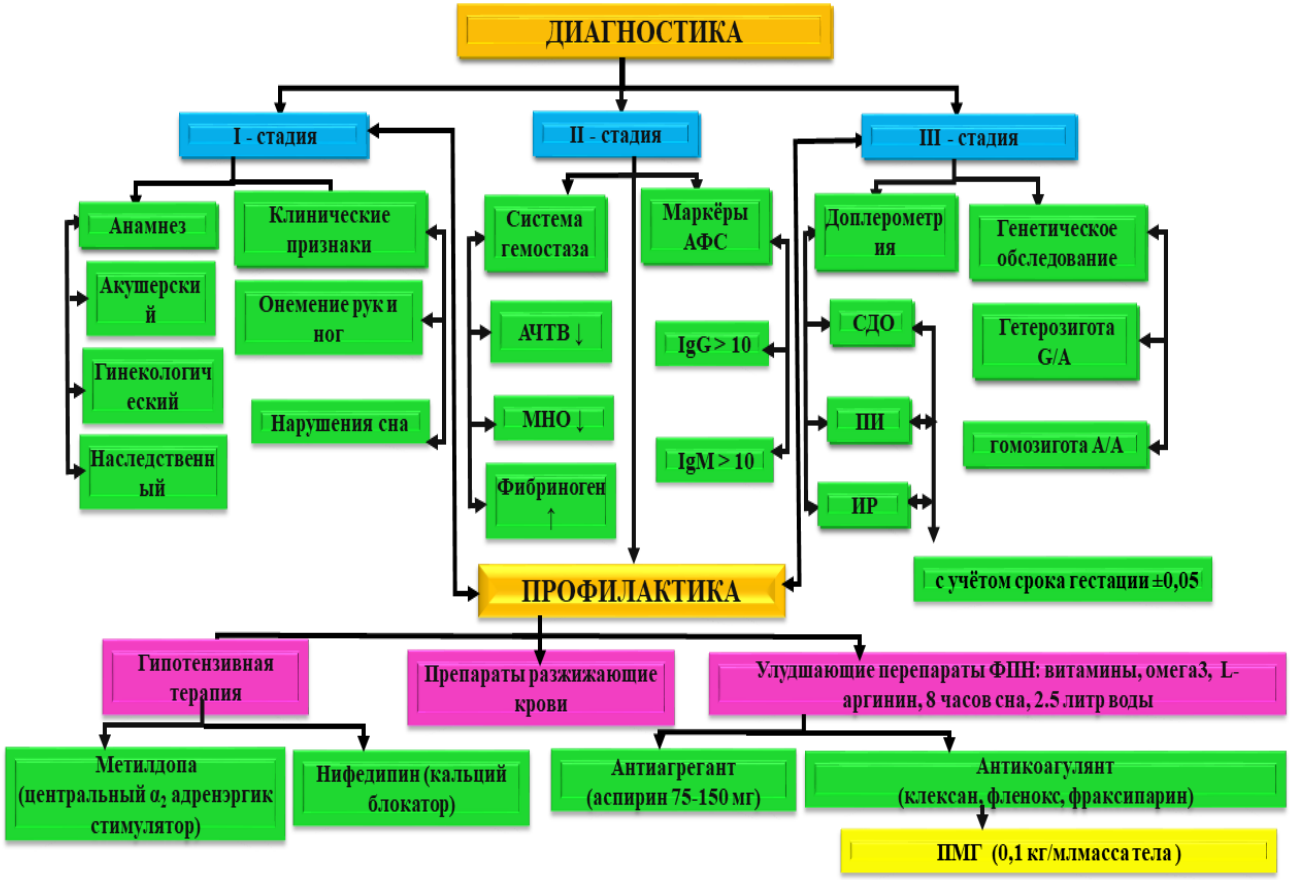
**Таблица 9.**

**При наличии внешнесекреторной недостаточности распространенность и показатели развития отдельных факторов риска**

| **Распространенность** | **Размер распространения** | **Индикаторы риска** |
|---|---|---|
| Маловероятно | 19,7-31,0 | Хороший прогноз |
| Средняя вероятность | 31,1-42,4 | Внимание |
| Вероятность высока | 42,5-53,5 | Плохой прогноз |

Разработанная «прогностическая карта» показывает, что чем выше нормализованный интегральный индекс фактора риска у женщин с АФС, тем выше фактор риска этого заболевания, и может быть принят в качестве неблагоприятного предиктора в связи с высоким фактором риска этого заболевания.

**Алгоритм диагностики и профилактики у беременных с АФСом**




## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Аутоантитела к фосфолипидам при гипертензивных расстройствах обнаруживались практически у всех женщин с преморбидным фоном. Выявление гипертензивных расстройств у беременных с антифосфолипидным синдромом обуславливает отнесение их к группе высокого риска в связи с патологиями, приводящими к ряду осложнений беременности: преждевременные роды 20,4%, отслойка плаценты 12%, антенатальная гибель плода 6,6% и 40% в анамнезе неразвивающая беременность.

2. Неблагоприятный аллель А и гетерозиготный тип генотипа A/A гена F2 являются одним из важных молекулярно-генетических маркеров развития гипертензивных нарушений в популяции Узбекистана (R<0,01). Частота встречаемость мутаций в группе определяемой с антифосфолипидным синдромом.

3. У беременных с гестационной гипертензии количество антифосфолипидных антител находится в прямой высокой корреляции (r=0,65) у женщин основной группы, у них отмечалось нарушения гемостазиологических показателей.

4. Разработанная «прогностическая карта» позволяет оценить вероятность развития осложнений АФС при сочетании нескольких факторов риска. Низкий уровень риска и вероятности обычно определяется в районе 19,7– 31,0; 31,1–42,4 считается средним риском развития АФС, а 42,5 – 53,5

— высоким риском развития гипертензивных нарушений у беременных с антифосфолипидным синдромом.

5. Всех беременных с отягощенным анамнезом входящих в группу риска перинатальных осложнений, необходимо обследовать на мутацию гена протромбина F2 G2021A. При наличии мутации гена рекомендовано модификационный образ жизни, применения гипотензивных средств на фоне антикоагулянтов и антиагрегантов в прегравидарном периоде и во время беременности.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 ON AWARDING ACADEMIC DEGREES AT THE BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

**BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

**BAKHRAMOVA SHAKHNOZA USMONOVNA**

# SIGNIFICANCE OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN PREDICTING HYPERTENSIVE STATE AND PREVENTION OF THROMBOLYTIC COMPLICATIONS IN PREGNANCY

**14.00.01 - Obstetrics and Gynecology**

**ABSTRACT**
**of dissertation the doctor of philosophy (PhD) on medical sciences**

**Bukhara – 2023**

**The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation in medical sciences is registered with the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for B2021.1.PhD/Tib2346.**

The dissertation was completed at the Bukhara State Medical Institute.

The dissertation abstract in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.bsmi.uz) and on the Information and Educational Portal "ZiyoNet"(www.ziyonet.uz).

| | |
|---|---|
| **Scientific supervisor** | **Ikhtiyarova Gulchekhra Akmalovna**<br>doctor of medical sciences, professor |
| **Official opponents** | **Abdullaeva Lagia Mirzatullaevna**<br>doctor of medical sciences, associate professor |
| | **Alieva Dilfuza Abdullaevna**<br>doctor of medical sciences, professor |
| **Lead organization** | Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko |

The dissertation will be defended on "____" _____ 2023 at _____ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 at the Bukhara State Medical Institute (Address:200118, g. Bukhara, A.Navoi street, 1, Tel./fax: (+99865) 223-00-50; tel: (+99865) 223-17-53; e-mail:buhmi@mail.ru)

The dissertation can be found at the Information and Resource Center of the Bukhara State Medical Institute (registered No. ____). The address:200118, g. Bukhara, A. Navoi Avenue, 1, Tel./fax: (+99865) 223-00-50.

The abstract of the dissertation was sent to "_____" _____2023.

(registry of the mailing protocol No. ____ dated "_____" _____ 2023).

**D.T. Xodjieva**
Chairman of the Scientific Council for the Awarding of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences (DSc), Professor

**N.Sh. Ahmedova**
Scientific Secretary of the Scientific Council for the Awarding of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences (DSc), Associate Professor

**M.A. Artikova**
Deputy Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council for the Awarding of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences (DSc), Associate Professor

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the research**. Identification of the role of antiphospholipid syndrome in the prediction of gestational hypertension and prevention of thrombolytic complications.

**The object of the research.** 126 pregnant women: including 49 pregnant women with gestational arterial hypertension and the presence of autoantibodies to phospholipids, 47 women with gestational arterial hypertension without antiphospholipid antibodies and 30 pregnant women with a physiological course of pregnancy admitted to the Bukhara Regional Perinatal Center in 2017-2018.

**The scientific novelty of the research work** is as follows:

The A allele and heterozygous genotypes of the G/A polymorphism association of the F2 gene are one of the significant molecular genetic markers of the risk of developing APS syndrome in the female population of Uzbekistan ($P<0.01$).

The unfavorable allelic variant A and the association of polymorphism of heterozygous G/A variants of the F2 gene can be a prognostic molecular genetic marker of the risk of developing APS syndrome among the female population in Uzbekistan.

Changes in hemostasis parameters in pregnant women with AFL are characteristic of the laboratory picture of chronic DIC, manifested by an increase in fibrinogen concentration, a relative decrease in procoagulant activity (APTT), prothrombin index, an increase in the values of the orthophenanthroline test, the time of euglobulin fibrinolysis, and a significant decrease in the number of platelets.

Analysis of the developed "Prognostic Map" showed that the higher the value of the normalized integrated risk indicator for the development of APA in pregnant women with gestational hypertension as a result of exposure to a complex of factors under study, the higher the risk of developing it in this person and the more grounds for isolating it. into the poor prognosis group.

**Implementation of the research results.** Based on the obtained scientific results on improving the prediction of gestational hypertension and the prevention of antiphospholipid syndrome of thrombolytic complications.

Approved methodological recommendations "Method of predicting gestational hypertension and prevention of antiphospholipid syndrome of thrombolytic complications", developed on the basis of monitoring and management of pregnancy trimesters in pregnant women (Ministry of Health certificate No.8n-r/150 dated February 23, 2021). The introduction of scientific results served as an early diagnosis of gestational hypertension in women with APA. The recommendation outlines new innovative methods for predicting early obstetric complications and its timely correction at the risk of developing thrombophilic complications and predicting hypertensive disorders.

The results obtained are used in medical practice, in the central hospital of the Bukhara region, the Peshkun central hospital of the Bukhara region (Health certificate of the Ministry of Health No. 8n-d/210 of 29.04.2022). The introduction

of scientific results into clinical practice has made it possible to improve early diagnosis, reduce complications and improve the quality of medical care.

**Structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, a conclusion, a list of used literature. The volume of the dissertation is -130 pages.

## ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
## LIST OF PUBLISHED WORKS

### I бўлим (I часть; I part)

1. Бахрамова Ш.У. Identification of a group of risk in the structure of antiphospholipid syndrome: to prevent obstetric complications// Тиббиётда янги кун. – Бухара, 2021. - Vol. 3(35/1). -С.47-49 (14.00.00, №22)
2. Ихтиярова Г.А., Дустова Н.К., Кудратова Р.Р., Бахрамова Ш.У., Хафизова Д.Б. Pre-course training of wornen with reproductive loss of fetus in anamnesis // Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – Romania, 2021. – Vol.25 (1), - P.6219-6226. Scopus.
3. Бахрамова Ш.У., Ихтиярова Г.А., Дустова Н.К., Кудратова Р.Р. Thrornbophilic cornplications in thedevelopment ofgestional hypertension (Review) // Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – Romania, 2021. – Vol.25 (1), - P.6198-6205. Scopus.
4. Ихтиярова Г.А., Ярматова Ш.З., Хафизова Д.Б., Бахрамова Ш.У. Adverse outcomes of assisted reproductive technologies in women with miscarriage in the presence of antiphospholipid antibodies // Frontiers in Bioscience-Landmark. - Singapore 2022. – P. 129-134. Scopus.
5. Бахрамова Ш.У., Ихтиярова Г.А. Лечебно-профилактические меры осложнений антифосфолипидного синдрома сочетанного с гестационной гипертензией. // Тиббиётда янги кун. 2022. -С.100-104 (14.00.00, №22)
6. Бахрамова Ш.У., Ихтиярова Г.А. Молекулярно-генетические аспекты гестационной артериальной гипертензии во время беременности. -Вестник Ташкентской медицинской академии. 2022 №1. -С. 25-30. (14.00.00, №13)

### II бўлим (II часть; II part)

7. Бахрамова Ш.У., Ихтиярова Г.А. Ранние маркеры нарушения системы гемостаза в прогнозировании АФС у беременных с антигипертензивными расстройствами International conference // Science and education Antalya. – Turkey, 2021. - P.71.
8. Бахрамова Ш.У., Ихтиярова Г.А. Эффективность лечения коагуляционных сдвигов у беременных с антифосфолипидным синдромом в анамнезе // International conference Science and Education. - Antalya. Turkey, 2021. - P.72.
9. Бахрамова Ш.У., Ихтиярова Г.А. A new view on the pathology of antiphospholipidsyndromt combined with pre-eclampsia of pregnancy // World Bulletin of Public Health . –India 2022. – Vol.9. – P. 2749-3644.
10. Бахрамова Ш.У. The role of the F2 gene in the occurrence of obstetric complicftions in the form of hypertensive conditions during pregnancy // Central Asian journal of medical and sciences. –India 2022. -Vol.03. – P. 347-350.

11. Метод прогнозирования гестационной гипертензии и профилактики антифосфолипидного синдрома тромболитических осложнений: методические рекомендации. – Ташкент, 2022. – 19 с.

12. Ихтиярова Г.А. Бахрамова Ш.У. «Антифосфолитик синдромнинг ҳомиладорлик гипертензиясини башорат килиш ва тромболитик асоратларни олдини олишдаги роли» дастури. Гувоҳнома №DGU 18538. 17.08.2022.

Avtoreferat “Durdona” nashriyotida tahrirdan o‘tkazildi hamda o‘zbek, rus va ingliz tillaridagi matnlarning mosligi tekshirildi.

Bosishga ruxsat etildi: 07.02.2023 yil. Bichimi 60x84 $^{1}/_{16}$, «Times New Roman» garniturada raqamli bosma usulida bosildi.
Shartli bosma tabog‘i 3,0 Adadi: 100 nusxa. Buyurtma №82.

Guvohnoma AI №178. 08.12.2010.
“Sadriddin Salim Buxoriy” MChJ bosmaxonasida chop etildi.
Buxoro shahri, M.Iqbol ko‘chasi, 11-uy. Tel.: 65 221-26-45