

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ГЕМАТОЛОГИЯ  
ИЛМИЙ -АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**БЕРГЕР ИННА ВИКТОРОВНА**

**ГЕМАТОГЕН ТРОМБОФИЛИЯЛАР ВА АФС СИНДРОМИНИ  
ПАТОГЕНЕЗИ, ПРОГНОЗИ ВА ДАВОСИ**

**14.00.29–Гематология ва трансфузиология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАН  
ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ– 2025**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**

**Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Science (DSc)**

**Бергер Инна Викторовна**

Gematogen trombofiliyalar va APS sindromi patogenezi, bashorati va davolasi ..... 3

**Бергер Инна Викторовна**

Патогенез, прогнозирование и лечение гематогенных тромбофилий и АФС синдрома ..... 21

**Berger Inna Viktorovna**

Pathogenesis, prognosis and treatment of hematogenous thrombophilia and APS syndrome ..... 37

**Эълон қилинганишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 55

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02  
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ГЕМАТОЛОГИЯ  
ИЛМИЙ - АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**БЕРГЕР ИННА ВИКТОРОВНА**

**ГЕМАТОГЕН ТРОМБОФИЛИЯЛАР ВА АФС СИНДРОМИ  
ПАТОГЕНЕЗИ, БАШОРАТИ ВА ДАВОЛАСИ  
14.00.29–Гематология ва трансфузиология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАН ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**Тошкент– 2025**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.2.DSc/Tib719 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ҳамда «ZiyoNet» ахбороттаълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Махмудова Азиза Джумановна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий оппонентлар**

**Етакчи ташкилот:**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси хузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+998 78) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (99878) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ кунни тарқатилди.

(2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**А. Г. Гадаев**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Д.А. Набиева**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Ш.А. Бабажанова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги Илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

## КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертация аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Сўнгги йилларда бутун жаҳонда олиб борилаётган эпидемиологик тадқиқотларда онкогематологик касалликлар сонини сезиларли ортиши қайд этилмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) берган маълумотларга кўра, «...ҳар йили сурункали лейкоз билан касалланиш сони 6-10%га ортмоқда ва ўртача йиллик касалланиш эса сўнгги 20 йилда 100000 аҳолига нисбатан кўрсаткичлар 9 дан 15тани ташкил этди. Сурункали Rh-негатив миелопролифератив касалликлар (СМПК) кенг тарқалганлиги, клиник белгиларнинг турли туманлиги, оғир тромботик ва тромбогеморрагик асоратларни юқори даражада ривожланиши билан тавсифланади. Айниқса ёш шахслар гуруҳи орасида СМПКли беморларда гематоген тромбофилия ривожланиш сонини ўсиши, патогенетик механизмларни етарли даражада ўрганилмаганлиги, клиник кечишнинг ўзига хослиги, тез-тез учрайдиган асоратлар ва қайталанишлар самарали профилактика чора тадбирларни ишлаб чиқиш ҳамда эрта ташхислашни такомиллаштириш заруриятини белгилаб беради.

Ваҳоланки, 68% гача бўлган тромботик асоратлар фақат биринчи ёки ҳатто иккинчи лавҳада қайд этилади (хос бўлмаган белгиларининг юқори улуши туфайли), ва тромбозларнинг аниқ сонига тўлиқ баҳо берилмаслиги мумкин...»<sup>1</sup>. СМПК кўпроқ катта ёшли шахсларда аниқланса, сўнгги йилларда 40 ёшдан кичик бўлганларда ҳам бу касаллик кўпроқ учрамоқда. Яшовчанлик медианаси 1,4 дан 9,1 йилгача ўзгариб туради. Бир неча ўн йиллар давомида аксарият беморлар учун гематоген тромбофилия жуда оғир касаллик ҳисобланган, беморларнинг умумий ҳаёт давомийлиги 5 йилга яқин муддатни ташкил этади.

Мамлакатимизда молекуляр-генетик ташхислаш воситалари ёрдамида касалликлар этиологияси бўлиб ҳисобланган ва тромбоз ҳолатлари асоратларини пасайтириш ва олдини олиш, халқаро баённомалар талабларига мос ҳолда, юқори технологияли тиббиётни ривожлантириш ёрдамида «...мамлакатимизда тиббий ёрдам самарадорлиги, сифати ва ҳаммабоплигини, шунингдек касалликларни ташхислаш, даволаш ва олдини олишни юқори технологик усулларини жорий этиш, диспансеризация ва патронаж хизматининг самарали моделларини ишлаб чиқиш, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини ривожлантиришни ошириш<sup>2</sup>...» каби вазифалар белгилаб берилди. Мазкур вазифаларни амалга ошириш гематоген тромбофилияни башоратлаш ва даволашда замонавий тиббий ёрдам самарасини оширишга,

---

<sup>1</sup> Downes K, Megy K, Duarte D, et al. Diagnostic high-throughput sequencing of 2396 patients with bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood*. 2019;134(23):2082-91. doi:10.1182/blood.2018891192.

<sup>2</sup> O‘zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 25-apreldagi “Birlamchi tibbiy-sanitariya yordamini aholiga yaqinlashtirish va tibbiy xizmat ko‘rsatish samaradorligini oshirishga doir qo‘shimcha chora-tadbirlar to‘g‘risida”gi PQ-215-son qarori»

шунингдек тромбоз асоратлари кўрсаткичларини пасайтиришга, тиббий хизмат кўрсатишда такомиллаштирилган замонавий технологияларни қўллаш йўли билан ногиронлик ва ўлимни камайтиришга имкон беради.

Мазкур диссертация тадқиқоти маълум даражада Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 25-апрелидаги «Аҳолига бирламчи тиббий-санитария ёрдамни яқинлаштириш ва самарали тиббий хизматни ошириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги №ПҚ-215 сон қарори, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 5-майдаги «Тиббиёт ходимлари имкониятларини ошириш учун зарур бўлган шароитларни яратиш ва соғлиқни сақлашни ислох қилиш тизимида амалга ошириш тизимини кетма кет давом эттириш тўғрисида»ги №ПФ-6221 сон фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28-январдаги «2022-2026 йилларда Янги Ўзбекистон ривожланишининг Стратегияси тўғрисида»ги №ПФ-60 сон фармони, шунингдек ушбу соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда кўзда тутилган вазифаларни ҳал этиш учун хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устивор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устивор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммони ўрганилганлик даражаси<sup>3</sup>.** Тромбозлар ва унга олиб келувчи ҳолатларни ривожланиш механизмларини ўрганишга бағишланган хорижий илмий тадқиқотлар қуйидаги марказларда: АКШ (University of Cambridge), Германия (Goethe-University), Франция (Hôpital européen Georges-Pompidou), Италия (San Giovanni Calibata Fatebenefratelli Hospital), Япония (University of Tokyo), Хитой (Guangzhou Hoffmann Institute of Immunology), Ҳиндистон (Institute of Medicine "Malabar") Россия (Россия Федерацияси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг “Миллий тиббий гематология илмий тадқиқот маркази” Федерал давлат бюджет муассаси) ва бошқа илмий муассасаларида амалга оширилмоқда).

Тромбозларни юқори самарадорликда ташхислаш ва даволашга эришиш учун бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда (Hôpital européen Georges-Pompidou 2023). Баъзи тадқиқотчилар берган маълумотларга кўра, туғма ёки ортирилган тромбофилия вензли тромбози бўлган 60%дан кўп беморларда аниқланади (Cushman M., 2017). Тромбозларни юзага келишини патогенетик механизмлари ва сабаблари ўрганилмоқда (James England, Vikas Gupta, 2017, 2022); олимлар томонидан ёшларда тромбозларни ривожланишига олиб келувчи янги мутациялар тўғрисидаги маълумотлар нашр этилмоқда (Unité Mixte de Recherche, Gustave Roussy, Quanyun Qi, 2022); тромбозни ривожланиш хавфи ва СМПКли беморларда интерлейкинлар (ИЛ1, 6,8, 10), ўсма некроз омили ( $\alpha$ -ЎНО), интерферон (ИНФ $\gamma$ ), цитокин профилларини баҳолаш самарадорлиги исботланди (Young A.M., Marshall A., Thirlwall J, 2018). Акушерлик патологияси ва гематолитик бузилишлар, қайталанувчи веноз ёки

<sup>3</sup> Dissertatsiya mavzusi bo'yicha xorijiy ilmiy tadqiqotlarga sharh <https://www.sciencedirect.com/>, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, <https://scholar.asosida> amalga oshirildi. [google.com/](https://www.google.com/) va boshqa manbalar.

артериал тромбозларни тавсифловчи АФС аниқланди (Clark C.A. et al., 2011; Cuadrado M.J., Hughes G.R.V., 2016; Решетняк Т.М., Алекберова З.С., 2018).

**Муаммони ўрганилганлик даражаси.** Гематоген тромбофилиянинг замонавий тадқиқотлари қон томир деворининг шикастланиш механизмларини ва антитаначаларнинг хужайра мембраналари билан ўзаро таъсирини таҳлил қилишга қаратилган (Самойленко В. В., 2020). Тромботик асоратларни башоратлаш ва даволаш ҳозирги кунда фаол ўрганилмоқда (Мидделдорп С. 2021; Отомо К., Ацуми Т., 2020). Генетик белгилари ва иммунологик хусусиятларини аниқлашда сезиларли ютуқларга эришилганига қарамай, хавф омилларини табақалаштириш, даволаш чораларини танлаш ва антикоагулянт терапияни мувофиқлаштириш масалалари мунозарали бўлиб қолмоқда. Турли хил ташхислаш алгоритмлари ва даволаш ёндашувлари мавжуд, аммо уларнинг самарадорлиги ва натижаларга таъсирини кўшимча ўрганиш ҳамда клиник жиҳатдан тасдиқлашни талаб қилади (Пернод Г., Бирон-Андреани С. 2019).

Гематоген тромбофилияларнинг генетик омиллари: унинг энг кўп ўрганилганларидан бири FV мутацияси (Лейден омили В), шунингдек протромбин генидаги мутация (Г20210А) ҳисобланади. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, бу генетик полиморфизмлар веноз тромбоз хавфини сезиларли даражада оширади. Тромбоз ривожланишида FV мутациясининг аҳамиятини намоён этган LET Study (Лейден Тромбофилиясини ўрганиш) каби тадқиқотларнинг ҳиссасини таъкидлаш муҳим. Муҳим халқаро лойиҳалардан бири Mendelian Randomization studies бўлиб, у тасодифий Менделев танлови бўйича намуна олиш ёндашувлари ёрдамида генетик хавф омилларини баҳолашга қаратилган. Тадқиқотлар шуни тасдиқлайдики, мултифакториал ёндашув, шу жумладан генетик ва клиник белгилар тромбоз хавфини аниқроқ башорат қилиш имконини беради (Молл с, 2021).

Республика ихтисослаштирилган Гематология илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон) халқаро марказлар билан яқин ҳамкорлик қилади, уларнинг аксарияти тромбозни ўрганиш бўйича илмий грантларни ўтказиш ва амалга ошириш учун меморандумлар имзоланган. Аммо гемостаз, цитокин ҳолати ва генетик полиморфизмларнинг ўзаро боғлиқлиги ўрганилган нозологияларда ҳозиргача чуқур таҳлил қилинмаган.

Таъкидлаш жоизки, маҳаллий ва хорижий илмий ишларда аввал гематоген тромбофилияни аниқлаш бўйича тадқиқотлар ўтказилмаган ва Сурункали миелопролифератив касалликлар билан хасталанган беморларда тромбоз ҳолатларининг учраши, уларнинг шаклланиши ва ривожланишига маълум хавф омилларининг таъсири ўрганилмаган. Шу муносабат билан тромбоз шаклланиши хавфини алоҳида ҳолатларда баҳолашни ўрганиш, унинг етакчи динамик белгиларини аниқлаш, сўнгра унинг олдини олиш бўйича комплекс чора-тадбирларни ишлаб чиқиш, касалликнинг ривожланишини ва асоратлар юзага келишини олдини олишга имкон беради, бу эса диссертация мавзусининг долзарблиги ва аҳамиятини тасдиқлайди. Сўнгги чорак аср давомида Х. Ё. Каримов, 2010 ва К.Т. Бобоев 2017 ва унинг шогирдлари Сидикова Ш.Е. 2009, Шамсутдинова Д. А. 2019, томонидан СМПК билан оғриган беморларда фолат цикли генлари полиморфизмларни аниқлашга бағишланган тадқиқотлар

ўтказилган. Аммо Rh - салбий СМПК ли беморларда туғма гемостаз тизими ўзгаришлари, цитокин ҳолати ва уларнинг тромбоз билан боғлиқлиги, шу билан бирга, тромботик асоратларнинг фолат метаболизми генлари ҳамда гемостаз генларининг полиморфизмлари билан боғлиқлиги баҳоланмаган.

**Диссертация тадқиқотининг бажарилган илмий-тадқиқот муассасанинг илмий-тадқиқот ишлари режаси билан боғлиқлиги.**

Диссертацион тадқиқоти ЎзР ССВ Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббий марказининг «№ ПЗ 2017092677 «Гемостазиопатиянинг турли шакллари бўлган беморларда гиперкоагуляцион синдромнинг ташхислаш, даволаш ва олдини олишни замонавий усуллари мажмуасини ишлаб чиқиш ва илмий асослаш» мавзусидаги лойиҳа доирасида бажарилди (2018-2020).

**Тадқиқот мақсади** клиник-лаборатор, молекуляр-генетик ҳамда иммунологик маълумотларни ўрганиш асосида Rh-манфий сурункали миелопролифератив кассалиги ли беморларда антифосфолипид синдроми ва гематоген тромбофилияни даволашга янги ташхисловчи ва башоратловчи ёндошувларни ишлаб чиқишдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

Гематоген тромбофилия ва антифосфолипид синдромли Rh-манфий бўлган СМПКли беморларда динамикада гемостаз тизими ҳолатларини ўрганиш;

Гематоген тромбофилияни ривожланиши асосида ётувчи клиник-патогенетик бузилишлар ва иммун фаол цитокинлари IL1 $\beta$ , IL4, IL6, IL10 ҳамда  $\alpha$ ЎНО, ИНФ $\gamma$  ўртасидаги функционал боғлиқликни аниқлаш;

Цитокинли статусдаги ўзгаришлар ҳамда вирусли гепатит “С” ва вирусли гепатит “В” антителаларини ўрганиш асосида антифосфолипид синдроми ва гематоген тромбофилияни ривожланишида вирусли инфекция ролини баҳолаш;

*FGB, F2, F5, F7* гемостаз генлар мутациясини аниқлаш ва уларни гематоген тромбофилиянинг клиник кечиш тавсифига биргаликдаги тавсифини аниқлаш;

фолат цикли полиморфизм генларини *MTHFR, MTRR, MTR* гематоген тромбофилиянинг клиник кечиши тавсифига гемостаз генлари мутацияси билан биргаликдаги таъсирини баҳолаш;

Rh-манфий СМПКли беморларда тромботик асоратларнинг патогенетик профилактикасини эрта бошланиши ва гематоген тромбофилия маркерларини аниқлаш заруриятини асослаш.

**Тадқиқот объекти.** Клиник –лаборатор тадқиқотлар натижаларига кўра текширилувчиларнинг асосий гуруҳига 18 ёшдан 55 ёшгача бўлган Rh- салбий сурункали миелопролифератив лейкозли беморлар киритилди (n=142). Улардан 14% беморлар 2018-2023 йилларда ЎзР ССВ РИГИАТМ стационар даволанишда бўлган АФС синдромли беморлар бўлди. Назорат гуруҳини мос бўлган ёшдаги 41 нафар соғлом шахслар ташкил этди.

**Тадқиқот предмети:** Полимераза занжири реакцияси усули билан ўрганилаётган генларнинг детекциясини ўтказиш учун ва цитокинли статус, диссертацион тадқиқот вазифаларини қамраб олган барча гемостазиологик параметрлар, қоннинг умумий кенгайтирилган таҳлилинини текшириш учун

периферик қон, шунингдек ташхисни тасдиқлаш учун суяк кўмигидан пунктант бўлди.

**Тадқиқот усуллари:** Диссертацияда илмий-таҳлилий маълумотларни олиш учун зарур бўлган, бир бирини тўлдирувчи умумклиник, гемостазиологик, морфологик, иммунофермент, молекуляр-генетик ва статистик усуллардан фойдаланилди.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

СМПКда гиперкоагуляцион синдромнинг бта шакли учрайди, улардан гемостазнинг бошқа бузилишлари билан биргаликдаги С,S протеинларнинг танқислиги СМПКли беморларда тромбоз хавфини, қон прокоагулянтларини (VIII омили, IX омили, Виллебранд омили) 5 мартагача ошиши, тромботик асоратлар хавфини 7-8 мартага ошиши ва шунингдек бир неча марта қайталанувчи тромбозларга олиб келиши аниқланди;

СМПКда периферик қондаги моноклеарлар тромбозларни ривожланиш оғирлигига боғлиқ бўлган ИНФү нинг юқори миқдори ва  $\alpha$ -ЎНО яллиғланиш цитокинларининг жуда юқори миқдорда ажралиб чиқиши, ўткир тромбоздан азият чекувчи беморлар қонида прокоагулянт механизмларнинг фаоллиги ва IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ларни ортиши ўртасидаги ўзаро патогенетик алоқа аниқланди;

В ва С вирусли гепатитига чалиниш қон зардобида ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 ва  $\alpha$ -ЎНО концентрациясини ортиши билан бирга кузатилади, ВГС (t=10,80; p<0,05) антителоларини ишончли равишда юқори даражада мавжуд бўлиши эса Ph-манфий бўлган беморларда АФСни ривожланишига олиб келади.

*FGB G(455)A*, *F2 G20210A*, *F5 G1691A* ва *F7 (G10976A)* гемостаз генларининг мутацияси, шунингдек фолат цикли *MTR(A2756G)*, *MTHFR(C677T)* полиморфизм генларини, Ph-манфий СМПКда тромбофилияли турғун ишончли ассоциациясига эга эмас ва тромботик асоратларни ривожланишининг предиктори сифатида фойдаланиб бўлмади, бунда *MTRR(A66G)* полиморфизмининг G нохуш аллеллари ташувчи сифатида беморлардаги тромботик асоратларни ривожланишида хавф омилининг аллел юкламасига боғлиқлиги аниқланди;

Исботландики, гомоцистеиннинг зардоб даражаси *MTHFR*, *MTRR*, *MTR* генетик полиморфизмига боғлиқ бўлмаган, Ph- манфий СМПК беморларида тромботик хавфнинг боғлиқ бўлмаган омили ҳисобланади, тромботик асоратли СМПК беморларида қондаги фибриноген концентрацияси *FGB G(455)* ген мутацияси билан ассоциацияланади, бу эса уларни даволаш баённомасини коррекция қилиш мақсадида аниқлашни талаб этувчи, ташхисловчи ва даволавчи тромбофилия маркерлари сифатида кўриб чиқишга имкон беради.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари:**

Касалликни кечиш оғирлиги ва тромботик асоратларни шаклланишида Ph-салбий сурункали миелопролифератив лейкозли беморларда IL1 $\beta$ , IL 4, IL 6, IL10 ва  $\alpha$ ЎНО, ИНФү цитокинларининг башоратловчи аҳамияти аниқланди;

Беморларни цитокинли статусини ўрганиш ва бир бирини тўлдирувчи молекуляр-генетик усуллар асосида ушбу патологияни кечишини башоратлаш ва ташхислаш, даволаш усуллари оптималлаштирилди ва такомиллаштирилди;

АФС ва гематоген тромбофилияли беморларни яшовчанлигини оширишга қаратилган, ташхисловчи, бир бирини тўлдирувчи ва даволовчи чора-тадбирлар мажмуаси ишлаб чиқилди.

АФС синдром ва гематоген тромбофилияни башоратли ташхислаш учун ташхислаш чора-тадбирлари мажмуасидаги стандарт текшириш усуллари билан бир қаторда яллиғланиш олди цитокинлари IL 6, IL 10 ва  $\alpha$ ЎНО, ИНФ $\gamma$  ва *MTHFR*, *MTRR* ҳамда *FGV* генларининг биргаликдаги вариантларини молекуляр-генетик текширишларни киритиш таклиф этилди.

Гематоген тромбофилияли беморларда тромботик асоратларни медикаментоз олдини олишни патогенетик асослаш схемаси ишлаб чиқилди

**Тадқиқотда олинган натижаларнинг ишончлилиги** ишни олиб боришда қўлланилган, танлаб олинган усулларнинг мослиги ва тўғрилиги билан асосланади. Тадқиқотда гематоген тромбофилияни ўрганиш учун кенг кўламдаги юқори махсус, замонавий, клиник, биокимёвий, иммунофермент, генетик усуллар фойдаланилди, шунингдек статистик аҳамиятли натижаларни олиш учун етарли сондаги беморлар жалб этилди. Олинган маълумотларга оқилона баҳо берилди, мавжуд бўлган маҳаллий ва хорижий тадқиқотлар билан бирга қиёсий тавсиф ўтказилди.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Ишнинг назарий аҳамияти шундан иборатки, тўлақонли равишда касаллик патогенезига уларни жалб этилиши Ph- салбий сурункали миелопролифератив лейкозлар фонида гематоген тромбофилияли беморларда периферик цитокин статусини текшириш зарурияти асосланди ва исботланди. СМПКли беморларда тромбозни ривожланиш хавфини башоратлашда тромбофилиянинг генетик маркерларини роли белгиланди, биргаликда келган ирсий мутацияларда клиник кечишнинг оғирлиги билан алоқаси аниқланди. Асосий яллиғланиш цитокинлари IL1 $\beta$ , IL 4, IL 6, IL 10 ва  $\alpha$ ЎНО, ИНФ $\gamma$  ҳамда тадқиқот натижаларига кўра ўрганилаётган касалликни ташхислаш алгоритми такомиллаштирилди ва касаллик кечишининг башоратловчи мезонлари таклиф этилди. Ўтказилган антиромботик даволаш сифатини баҳолаш мезонлари ишлаб чиқилди ва тасдиқланди, антиромботик даволашнинг жадаллиги ва оптимал давомийлиги баҳоланди. Клиник амалиётга СМПКли беморларда профилактик мақсадида антиромботик даволаш схемаси ва кузатишлари, ташхислаш амалиёти ишлаб чиқилди ва жорий этилди.

Тадқиқотларнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, тромботик асоратларни ривожланишининг юқори хавфига эга бўлган, беморлар гуруҳи ажратиб олинди. Танлаб олинган даволаш баённомасини тўғрилигини аниқлашга имкон берувчи тадқиқотлар ва касалликни кечиш оғирлигини башоратлашда ташхисловчи тадқиқот босқичлари оптималлаштирилди. Гематоген тромбофилия якунлари башоратини белгилаб берувчи омиллар аниқланди. Республикадаги даволаш-профилактика муассасаларининг клиник амалиётига диссертация иши натижаларини жорий этилиши ушбу тоифа беморларида жараёнларни ўз вақтида аниқлаш, ҳисобга олиш, эрта ташхислаш, мажмуавий текшириш, босқичли даволаш ва асоратларни олдини олишни сезиларли оптималлаштиради.

**Тадқиқот натижаларини жорий этилиши.** Гематоген тромбофилия ва АФС синдроми билан оғриган беморларда периферик қондаги цитокинлар ва молекуляр генетик хусусиятларнинг аҳамияти бўйича илмий тадқиқот ўтказилди ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий-техник Кенгашнинг 22 июл 2024 йил 4-сонли хулосасига мувофиқ:

*Биринчи илмий янгилик:* Сурункали миелопролифератив касалликларда гиперкоагуляция синдромнинг 6 шакли пайдо бўлиши аниқланиб, улардан С, S оксиленинг этишмаслиги, бошқа гемостаз касалликлари билан биргаликда сурункали миелопролифератив касалликлар билан оғриган беморларда тромбоз хавфини 5 баробар ошиши, қон прокоагулянтларининг кўпайиши (VIII омил, IX омил, Виллебранд омили), тромботик ҳодисалар хавфини 7-8 баробар ошириши мумкин. асоратлар, шунингдек такрорий тромбозга олиб келади. Илмий янгиликни амалиётга жорий этиш: Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг 2024 йил 28 феврал н-з/5 3-сонли буйруғи билан, 2024 йил 20 февралда ва Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг 22-сонли буйруғи ва 2024 йил 24 январдаги Самарқанд вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг 70-U -сонли буйруғи билан гематология бўлимлари амалиётга жорий этилди. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагича: бу тромботик асоратларни ва ретромбоз ҳолатлари ривожланишининг самарали олдини олиш имконини берди. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: сурункали миелопролифератив касалликларда гемостазга таъсир қилувчи гиперкоагуляция шакллари аниқлаш, шунингдек, ретромбоз ҳолатларининг шаклланиши учун масъул бўлган текширувларни яратиш ва касалликни етарли даражада даволаш ногиронликни камайтириши ва беморларнинг ўртача умр кўриш давомийлигини ошириши мумкин. Хулоса: ушбу ташхислаш тадбирларининг самарали амалга ошириш ва тромбоз ҳолати пайдо бўлишини бартараф этишга қаратилган профилактика тадбирларини ташкил этиш, ушбу касалликларга чалинган беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, шунингдек даволаниш учун молиявий харажатларни камайтириш имконини беради.

*Иккинчи илмий янгилик:* ўткир тромбозли сурункали миелопролифератив касалликка чалинган беморларда периферик қон мононуклеарлари тромбознинг оғирлигини келтириб чиқарадиган жуда юқори миқдордаги ФНО- $\alpha$  ва ИНФ $\gamma$  каби яллиғланиш цитокинларининг юқори миқдорда ишлаб чиқариши ва IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  кўпайиши ва прокоагулянт механизмларнинг фаоллашиши орасида патогенетик боғлиқлик аниқланди. Илмий янгиликни амалиётга жорий этиш: Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг 2023 йил 30 май н-р/2 5-сонли буйруғи билан, 2024 йил 20 февралда ва Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг 20-сонли буйруғи ва 2024 йил 24 январдаги Самарқанд вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг 72-U -сонли буйруғи билан гематология бўлимлари амалиётга жорий этилди. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги

қуйидагича: сурункали миелопролифератив касалликлар билан оғриган беморларда тромбоз хавфининг прогностик мезонлари ишлаб чиқилган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: у дори воситалари ва диагностика тадбирлари учун давлат харажатларини 93,2 миллион сўмга камайтирди. Хулоса: тадқиқот натижалари гематоген тромбофилияни ташхислаш сифатини яхшилашга ва иммунитетнинг бузилиши, уларнинг тромбоз шаклланишига таъсирини аниқлашга имкон берди.

*учинчи илмий янгилик:* вирусли гепатит В ва С билан касалланиш ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 ва ФНО $\alpha$  қон зардобода концентрациясининг ошиши ва ВГС ( $t=10,80$ ;  $p<0,05$ ) антитаналари мавжудлиги билан бирга келади ( $t=10,80$ ;  $p<0,05$ ), Rh-манфий сурункали миелопролифератив касалликка чалинган беморларда АФС ривожланишига олиб келади. Илмий янгиликни амалиётга жорий этиш: Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг 2023 йил 30 май н-р/2 5-сонли буйруғи билан, 2024 йил 20 февралда ва Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг 20-сонли буйруғи ва 2024 йил 24 январдаги Самарқанд вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг 72-U -сонли буйруғи билан гематология бўлимлари амалиётга жорий этилди. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: Rh-манфий сурункали миелопролифератив касалликли беморларда АФС диагностикаси алгоритмини ишлаб чиқилиши, оғир қайталанувчи тромботик асоратлар ривожланишининг олдини олишга ёрдам берди. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: даволаш харажатларини 4,8 миллион сўмга камайтди. Хулоса: бу диагностика тадбирларининг самарадорлигини ошириш ва тромбоз пайдо бўлишини бартараф этишга қаратилган профилактика чораларини ташкил этиш, шу билан беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, шунингдек молиявий харажатларни камайтириш имконини беради.

*тўртинчи илмий янгилик:* FGB G(455)A, F2 G20210A, F5 G1691A ва F7 (G10976A), гемостаз генларининг мутациялари, шунингдек фолат цикли MTR(A2756G), MTHFR(C677T) генларининг полиморфизмлари Rh -салбий сурункали миелопролифератив касалликларда тромбофилия билан барқарор ишончли алоқага эга эмаслиги аниқланди ва беморларда тромботик асоратларни ривожланишини башорат қилувчи восита сифатида фойдаланиш мумкин эмас, MTRR(A66G) полиморфизмининг салбий G аллелини ташиш эса беморларда тромботик асоратларни ривожланиши учун аллел юкламасига боғлиқ хавф омилidir. Илмий янгиликни амалиётга жорий этиш: Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг 2024 йил 28 феврал н-з/5 3-сонли буйруғи билан, 2024 йил 20 февралда ва Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг 22-сонли буйруғи ва 2024 йил 24 январдаги Самарқанд вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг 70-U -сонли буйруғи билан гематология бўлимлари амалиётга жорий этилди. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагича: Фолат метаболизми ва

тромбофилиянинг генетик мутациялари ўртасида ишончли боғлиқлик йўқлигини аниқлаш уларни диагностика алгоритмидан чиқариб ташлаш ва G MTRR(A66G) аллелининг ташувчанлигини аниқлаш имконини беради, бу эса хавфни башорат қилиш ва даволаш тактикасининг аниқлигини оширади. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: тромбофилия ташхисига мақсадли ёндашув беморлар ва тиббиёт муассасалари учун пулни тежайди. Хулоса: тадқиқот натижаларини амалга ошириш стандарт диагностика алгоритмларини такомиллаштириш ва тромбоз асоратларнинг шахсий профилактикаси орқали тиббиётда далиллар базасини шакллантиришга ёрдам беради.

*бешинчи илмий янгилик:* гомоцистеиннинг қон зардобидаги миқдори *MTHFR, MTRR, MTR*, генетик полиморфизмлари билан боғлиқ бўлмаган Ph-салбий сурункали миелопролифератив касалликка чалинган беморларда мустақил тромботик хавф омили эканлиги ва тромботик асоратлари бўлган сурункали миелопролифератив касалликлар билан оғриган беморларда фибриноген концентрацияси *FGB G(455)* гени мутацияси билан боғлиқлиги исботланганлиги даволаш протоколларини тузатиш учун идентификацияни талаб қиладиган тромбофилиянинг диагностик ва прогностик белгилари сифатида кўриб чиқишга имкон беради. Илмий янгиликни амалиётга жорий этиш: Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказининг 2024 йил 28 феврал н-з/5 3-сонли буйруғи билан, 2024 йил 20 февралда ва Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг 22-сонли буйруғи ва 2024 йил 24 январдаги Самарқанд вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг 70-U -сонли буйруғи билан гематология бўлимлари амалиётга жорий этилди. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагича: Ph-салбий сурункали миелопролифератив касалликлари бўлган беморларда ташхислаш сифатини яхшилайти ва хавфларни ўз вақтида аниқлаш имкониятини оширади ва аниқланган маркерлар асосида ҳар бир беморнинг ўзига хос хусусиятларини ҳисобга оладиган даволаш ва профилактика протоколлари ишлаб чиқиши мумкин, бу тромботик асоратлар эҳтимолини камайтиради ва узоқ муддатли даволаш натижаларини яхшилайти. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: гомоцистеин ва *FGB G(455)* мутациясидан башоратлаш мақсадида фойдаланиш тромбознинг олдини олиш ёки уларнинг частотасини камайтириш имконини беради, бу эса асоратларни, шу жумладан касалхонага ётқизиш ва жарроҳлик аралашувларни даволаш харажатларини камайтиради. Хулоса: сурункали миелопролифератив касалликлари бўлган беморларда тромботик асоратларни эрта аниқлаш ва олдини олиш ногиронликни камайтиришга ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам беради.

Натижаларни амалиётга татбиқ этиш диагностика, хавфни баҳолаш, даволаш самарадорлигини оширди ва асоратлар сонини камайтирди.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 5 халқаро ва 5 республика миқёсидаги илмий-амалий анжуманларда баён этилди ва муҳокамадан ўтказилди: Халқаро (онлайн) маъруза-30 дақиқа 6th International Conference on Clinical Hematology and Transfusion Medicine 2022;

шифокор гематологлар учун таъли семинари "ASH 2022; СМПКни ташхислаш ва даволашнинг замонавий жиҳатлари ", 02.02.2023й; Халқаро (онлайн) маъруза- Шифокор гематологлар учун Тиббий таълим вебинари «ЖССТ маълумотларига кўра СМПКни ташхислаш мезонлари. Маълумотлар интерпретацияси» 05.03.2023; Халқаро (онлайн) маъруза- Шифокор гематологлар учун Тиббий таълим вебинари «ЖССТ маълумотларига кўра СМПКни ташхислаш мезонлари. Маълумотлар интерпретацияси» 05.03.2023; Амалий анжуманда «*klinik laborator diagnostikada innovatsion texnologiyalardan foydalanish, muammolar va yechimlar xalqaro ilmiy-amaliy anjuman 18 aprel 2023 yil*. Мавзусидаги маъруза. Халқаро (онлайн) маъруза- Шифокор гематологлар учун Тиббий таълим вебинари «ЖССТ маълумотларига кўра СМПКни ташхислаш мезонлари. Маълумотлар интерпретацияси» 07.09.2023й; «Сурункали Ph- миелопролифератив касалликларни замонавий ташхислаш жиҳатлари» мавзусидаги Гематология РИИАТМ анжуманидаги маъруза 26.12.2023.

**Тадқиқот натижаларинини эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича 29 илмий ишлар нашр этилган бўлиб улардан: тиббиёт доктори (DSc) илмий даражасига диссертациянинг асосий илмий натижаларини нашр этириш учун Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация комиссияси тавсия этган 22 илмий журналларда чоп этилган мақолалар (7 - хорижий, 15 – маҳаллий) ва 7 тезислар (5 халқаро ва 3 маҳаллий) бўлди. Ишнинг натижаларига шунингдек шифокорлар учун 3 услубий тавсиянома ва 1 монография ҳам киритилди.

**Диссертациянинг хажми ва тузилиши.** Диссертация кириш, бешта боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг хажми 193 саҳифани ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва заруриятининг асосланиши тақдим этилган, мақсад ва вазифалар, объектлар ва тадқиқот предмети шакллантирилган, тадқиқотни Ўзбекистон республика фан ва технологиялари ривожланишини устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари, кетма кет баён этилган, ишнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асослаб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш бўйича материаллар, нашр этилган илмий ишлар ва диссертация тузилмаси тўғрисидаги маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Гематоген тромбофилия: муаммога замонавий қарашлар ва юзага келиш механизми (адабиётлар шархи)**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар таҳлили келтирилган, гематоген тромбофилиянинг ривожланишида юзага келиши мумкин бўлган механизмлар ва эпидемиологияси баён этилган, даволаш тамойиллари ва ташхислашнинг замонавий усуллари, антифосфолипид синдроми (АФС) патогенезидаги иммун тизимнинг роли ёритиб берилган. Адабиётларда ёритиб берилган

маълумотларни таҳлил қилиш асосида жуда майда қисмларгача ўрганишни талаб этувчи масалалар аниқланди. Бобни ушбу тадқиқотларни ўтказиш зарурияти ва амалий аҳамиятини асослаш билан хулоса яқунлайди.

Диссертациянинг «**Беморларни текшириш усуллари ва клиник материалларини тавсифи**» номи остидаги иккинчи бобида тадқиқотнинг махсус усуллари баён этилган ва текширилган беморларнинг умумий тавсифи берилган. Мазкур диссертацион иш асосига тадқиқотларнинг молекуляр-генетик усуллари ва иммунофермент таҳлил (ИФТ) усули билан цитокин мақомини ўрганиш таҳлили қўйилган.

Беморларни клиник текширишга: яқин қариндошлар анамнезида онкогематологик касалликлар ва шунга ўхшаш шикоятларни мавжудлиги билан бирга, бемордаги шикоятларни майда қисмларгача ўрганиш билан анамнезни тўлиқ ихтисослаштириб йиғишни ўз ичига олади. Беморни умумий клиникдан ўтказиб: беморнинг умумий ҳолати, геморрагик ва тромботик синдромлар предметида кўринадиган шиллик қаватлар ва тери қопламаларини кўриқдан ўтказиш, периферик лимфа тугунларини пальпацияси, жигар ва талоқ пальпацияси, шишларни мавжудлиги ўрганилди. Текширилганлар гуруҳига ташхис қўйиш вақтида Республика Гематология ИАТМда даволанишда бўлган СМПКли 142 нафар беморлар киритилди. Улардан аёллар 48% (68) нафарни ва эркеклар 52% (74) нафарни ташкил этди. Текширилганларнинг ёши 18 дан 55 ёш ўртасида ўзгариб турди ( $38,2 \pm 3,7$ ). Ретроспектив усул билан 2015-2020 йиллардаги 324 касаллик тарихи ўрганилди. Проспектив текширишлар эса 36 ой давомида ўтказилди. Қўйилган мақсад ва вазифаларга мос ҳолда ушбу тадқиқотлар 4 босқичда ўтказилди. Биринчи босқичда қоннинг умумий таҳлили, миелограмма ва ҳақиқий полицетемия (ХП), эссенциал тромбоцитози (ЭТ) ва миелофибрози (МФ) ташхисларини тасдиқловчи генетик текширишлар каби одатий лаборатор усуллар ўтказилди.

Иккинчи босқичда антифосфолипид синдромни ташхислашни ўз ичига олган гемостазиологик параметрларни ўрганиш ўтказилди. Текширишлар АОК «Технология-Стандарт» (Россия, Барнаул), НПО «Ренам» (Россия, Москва) ва «Siemens» фирмасининг (коагулометр учун «SysmexSA 660») фирмаси реактивларидан фойдаланиш билан, нефелометрик оптик коагулометр «СА-50» «Sysmex» (Япония), агрегометр «АЛАТ-БИОЛА 2» (Россия), автоматик оптик коагулометр «Sysmex» SA 660 (Япония) ёрдамида ўтказилди. Тестга сезувчанлик ва калибраторнинг мақсадли белгилари Халқаро референс белгиларга мос ҳолда стандартлаштирилди.

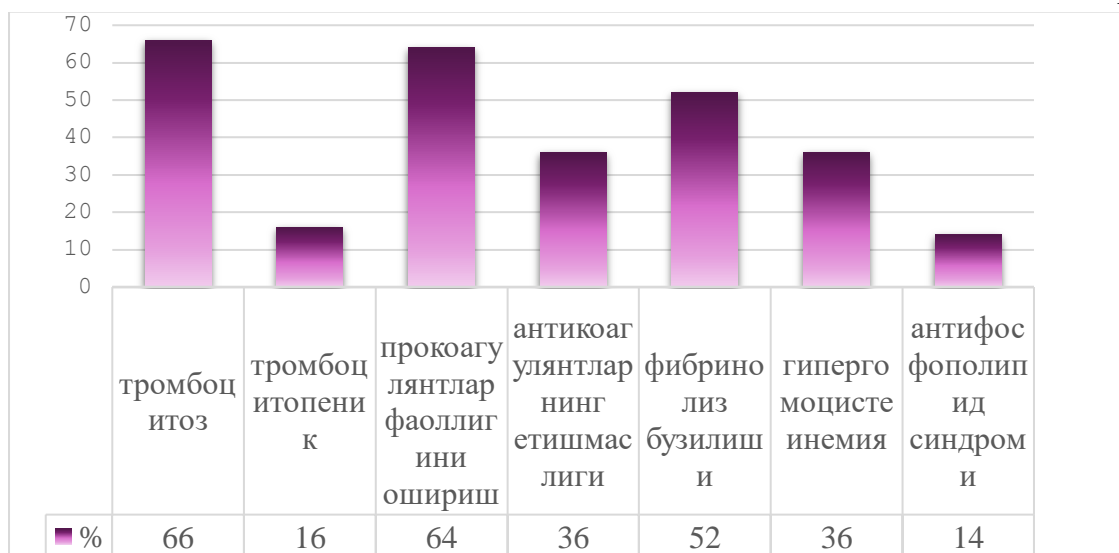
Учинчи босқичда тромбоз эпизодисиз ва тромботик асоратга эга бўлган СМПКли беморларда асосий яллиғланиш ва яллиғланишга қарши бўлган цитокинлар— ИЛ1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10,  $\alpha$ ЎНО ва ИНФү ўрганилди. Гемостазиологик параметрлар ва ўрганилаётган цитокинлар ўртасидаги корреляция аниқлаштирилди. ИЛ-1,4,6,10, ИНФү ва  $\alpha$ ЎНОларни аниқлаш учун Хитойда ишлаб чиқарилган, «Вектор-БЕСТ» фирмасининг реагентлари, «MR-96А» ИФТ аппаратида қўлланилди.

Тўртинчи босқичда тромбофилиянинг полиморфизм генларини (*FGB*, *F2*, *F5*, *F7* гемостаз генларини мутацияси ва *MTHFR*, *MTRR*, *MTR* фолат цикли генларининг полиморфизми) полимераза занжирли реакция усули ёрдамида

текшириш ўтказилди. Текширишлар даври якунлангандан кейин уларни статистик қайта ишлаш учун олинган маълумотлар Microsoft Excel, 2016 жадвалига киритилди (маълумотлар базасини шакллантириш, баён этилувчи статистика, маълумотларни график тасвирлаш). Ҳисоблаш воситаси сифатида интернетда мавжуд бўлган GraphPad Prism version 8.0.1 (244) амалий дастурлар тўплами қўлланилди (Баён этувчи статистика, ажратмаларни аниқлаш, t-мезон, ИИ ўртача/фарқлар /муносабатлар/СО, кўп сонли қиёсий тестлар, чизикли регрессия, Фишер мезони, Хи-квадрат, Р белгилар интерпретацияси ва бошқалар) қўлланилди ([https://www.graphpad.com/guides/prism/8/user-guide/Tips\\_for\\_using\\_Prism.htm](https://www.graphpad.com/guides/prism/8/user-guide/Tips_for_using_Prism.htm)). Иккинчи боб хулосасида таҳлилларга киритилган маълумотлар тавсифини ҳисобга олиш билан кўрсаткичлар ва статистик тестларни танлаб олишнинг асоси берилган ва фарқларнинг ишончлилик кўрсаткичларини аҳамиятлилик даражаси кўрсатиб берилган ( $p \leq 0,05$ ).

Диссертациянинг «Тадқиқот натижалари ва уларни муҳокамаси» деб номланган учинчи бобида миелограмма, қоннинг умумий таҳлилини аҳамиятли кўрсаткичларини объектив баҳолаш таҳлил қилинган ва жумладан АФС синдромли ва гематоген тромбофилияли беморларда тромбозларни учраш сони ҳамда асосий тавсифи берилган. JAK2V617F, MPLS505N ва CALR генларининг соматик мутациясини аниқланиш сони, гематоген тромбофилияни аниқлаш сони бўйича ретроспектив маълумотлар келтириб ўтилган. Демак, ЧПда 194 нафар беморларда (89%) ушбу мутация тасдиқланди. Шунингдек янускиназа генидаги мутация ЭТли беморларда 61% ва миелофиброзли беморларнинг 18 нафариди (56,2%) учради.

1-расм



1-расм. Гемостаз тизимида бузилишлар тури бўйича беморларни тақсимланиши

Кальретикулин (CALR) генидаги соматик мутация 57 нафар ЭТли беморларнинг 31,5%да учрайди, бироқ таҳлил фақат 24 нафар беморга қўйилган холос. МФ мутация 49 нафар беморларнинг фақат 12,2%да қайд этилди, таҳлил 18 нафар беморларда ўтказилди. танлаб олинган мутацияларнинг 2 сони бир вақтда бирга келиши мавжуд бўлиши текширилганларнинг 3%да учради.

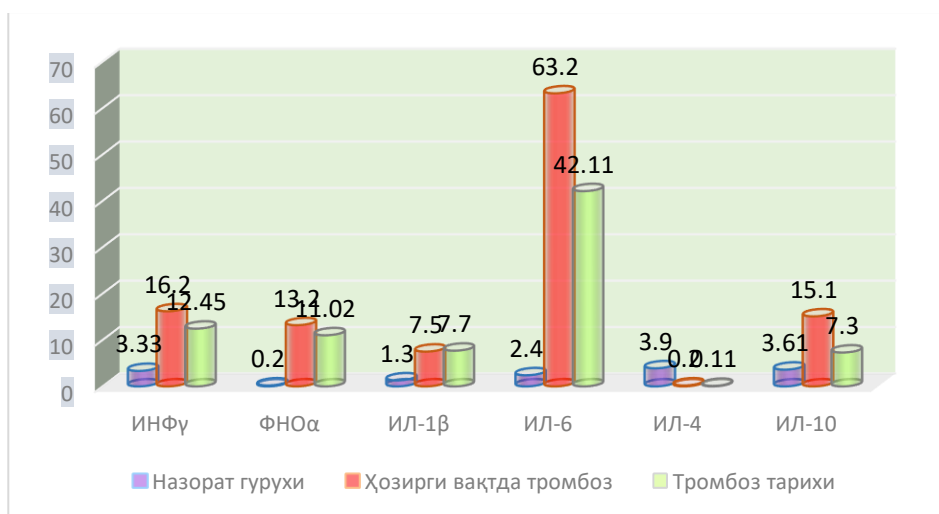
Умумий гуруҳда (n = 324) тромботик асоратларнинг сони 100 нафар беморга 3,5 ни ташкил этди. Тромбозлар эпизод ива тромботик асоратлар 36-55 ёш тоифаларида ортади.

Проспектив таҳлилда гемостазиограмма кўрсаткичлари алоҳида қизиқиш уйғотади, бунда-СМПКли беморларда тромбоцитларнинг адгезив-агрегацион хусусиятларини бузилиши билан биргаликдаги геморагтик асоратларга олиб келувчи, гиперкоагуляциясин синдромнинг 1 вариантыни ривожланишига сабаб бўладиган, патогенезнинг 6 механизмини аниқлаш каби ўзига хосликлар аниқланди.

Тромботик асоратли ва усиз бўлган беморлар гуруҳлари, шунингдек назорат гуруҳлари ўртасида ишончли фарқлар аниқланди. СМПКли беморлардаги (n=142) назорат гуруҳидан фарқли равишда, гемостаз тизими кўрсаткичлари АҚТВни 1,6 мартага ишончли ортишини қисқаришини ва гемоцистеин даражасини 1,8 мартага, Д-димерни 3,2 мартага ортишини аниқлашга имкон беради. Тромботик эпизодларсиз гуруҳга нисбатан тромбозли кичик гуруҳнинг қиёсий таҳлили АҚТВ даражасини 1,1 мартага аҳамиятли қисқаришини, Д-димерларни 1,4 мартага, РФМК даражасини икки мартадан кўпроққа ишончли ортишини кўрсатди, бу томир ичи коагуляциясини кучайишини намоён этади.

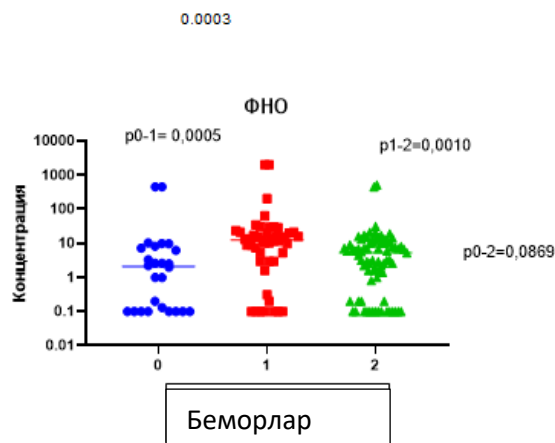
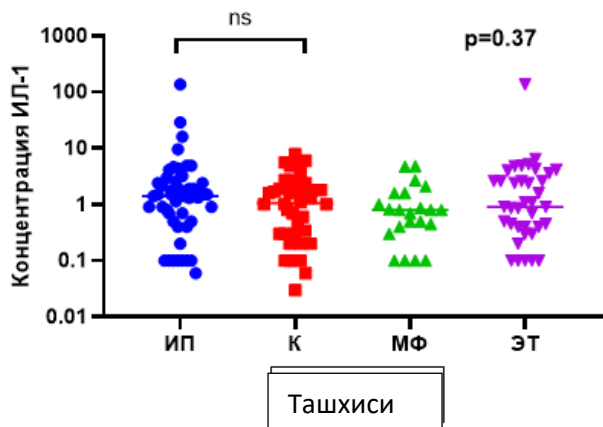
Диссертациянинг «Гематоген тромбофилияли беморларда цитокинли статусни текшириш» деб номланган тўртинчи бобида текшириш натижалари келтириб ўтилган бўлиб, у илмий ишнинг асосий вазифаларидан бирини хал этишни кўзда туттади. Мазкур боб СМПКли беморларининг периферик қонида цитокинларни (IL1 $\beta$ , IL4, IL6, IL10 ва  $\alpha$ ЎНО, ИНФ $\gamma$ ) хосил бўлиши ва синтезини ўрганишга, шунингдек гематоген тромбофилиянинг клиник-патогенетик полиморфизми ва иммуноциркулятор бузилишлари ўртасидаги ўзаро алоқани аниқлашга бағишланган. Яллиғланиш цитокини ИЛ-6 ўз ўзидан юзага келиш маҳсулотининг даражаси, ўткир даврдаги тромбозли беморлар гуруҳида 26 мартага ва меъёрга нисбатан солиштирилганда анамнезида тромбози мавжуд бўлган беморларда 17 мартага ошган (мос холда 63,2 $\pm$ 5,4 пг/мл, 42,11 $\pm$ 9,49 пг/мл ва 2,4 $\pm$ 0,2 пг/мл).

2- расм



2-расм. Текширилганларнинг периферик қонида мононуклеарлар билан цитокинларни ўз ўзидан юзага келиш маҳсулотлари

Олиб борилган тадқиқотлар жараёнида шундай маълумотлар олиндики, цитокинларга миелофиброз, эссенциал тромбocyтeмия ва чин полицитемияли беморлардаги тромботик асоратларни ривожланишида муҳим башоратловчи аҳамияти таълуқли бўлиши мумкин. Шунингдек аниқландики, ИЛ-6 ва  $\alpha$ УНО ларнинг ўзаро боғлиқлиги қон зардобидаги IX омил ва Виллебранд омиллари синтезини кучайтириши мумкин, бу эса тромб хосил бўлишига сабаб бўлади.



**3-расм. Назорат гуруҳида ва Rh-салбийли сурункали миелопролифератив кассалиги гуруҳидаги беморларда ИЛ1 цитокини концентрацияси**

**4-расм. Rh-манфийли сурункали миелопролифератив кассалиги беморларда  $\alpha$ УНО цитокинининг концентрацияси**

Ушбу бобда вирусли гепатит билан зарарланган, СМПКли беморларда АФС синдроми ва гематоген тромбофилияни ривожланишида вирусли инфекциянинг ролига баҳо берилган.

5-расм

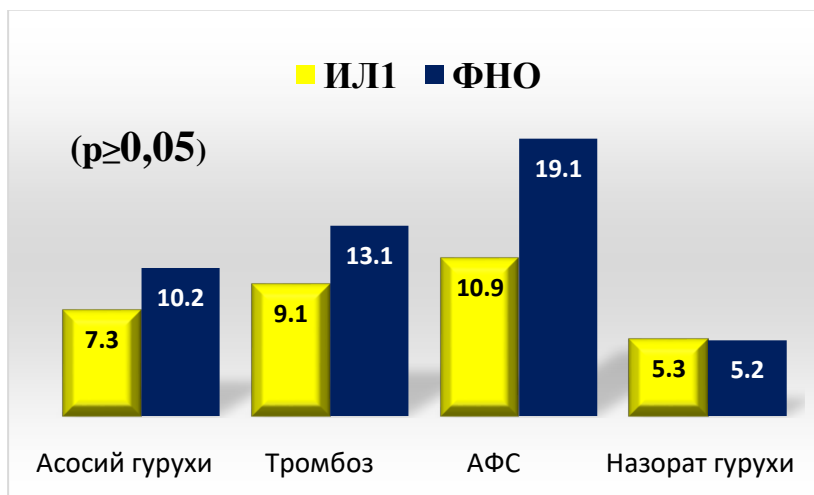


**5-расм. АФС ли ва тромботик асоратли тромбозсиз сурункали миелопролифератив кассалиги беморларида вирусли гепатит В ва вирусли гепатит С билан зарарланиш улушининг ўзаро нисбати**

Тадқиқотлар кўрсатдики, умуман олганда СМПК беморларида ВГС вирусли инфекциясини ташувчиларининг умумий миқдори (n=142) 50 ҳолатни

ташқил этади (35,2%); ҳар икки турдаги инфекция ташувчиларининг бирга келиши (ВГВ+ВГС) 7 (4,9%) нафар беморларда аниқланди. ВГВ ва ВГС сони 1:1,5 нисбатда, мос ҳолда 15,4% ва 24,6% ни ташқил этади. СМПК беморлари орасида вирусли инфекцияни тарқалишини нисбатан юқорилиги, бизнинг фикримизча юқорида келтириб ўтилган тез тез учровчи гемотрансфузия фақти билан тушунтирилади.

6-расм



6-расм. Вирусли гепатит С ва вирусли гепатит В ли беморларида ИЛ-1 ва  $\alpha$ ЎНО даражаси

АФСли СМПК беморларини ва тромбозли СМПК беморларини ВГС билан зарарланишида цитокинлар даражасининг қиёсий таҳлили кўрсатдики, АФСда концентрацияни ишончли ( $p < 0.01$ ) ортиши фақат ИЛ-6га нисбатан аниқланди. Олинган натижалар яллиғланиш цитокинларининг экспрессиясида HCV нинг аҳамиятли ролини кўрсатди, у эҳтимол адгезия молекуласини эндотелиал ҳужайраларнинг синтезини кучайиши билан боғлиқ бўлган СМПКли беморлардаги тромбофил ҳолат генезида маълум рол ўйнаши мумкин.

Ўткир тромбозли беморлар қон зардобида ИЛ-1 $\beta$ ,  $\alpha$ ЎНО даражасининг миқдорини аниқлаш, қоннинг коагуляцион потенциалидаги силжишларни ўз вақтида коррекциялаш ва ривожланишни башоратлаш учун қўлланилиши мумкин, бу эса тромботик жараён асоратларини ривожланишини ўз вақтида олдини олиш ва мос бўлган даволаш тактикасини муваффақиятли танлаш имкониятини кенгайтиради.

Диссертациянинг бешинчи бобда «Гематоген тромбофилияли беморларда фолатлар метаболизмининг полиморфизм генлари ва гемостаз тизимлари генлари мутациясини тадқиқ қилиш» ўрганилган. Мазкур бобда фолатлар метаболизми ва гемостаз тизими генлар мутациясини гематоген тромбофилияни клиник кечиши тавсифига таъсири баён этилган.

Тадқиқот натижалари кўрсатдики, тромбозли СМПК беморларида энг кўп ҳолларда *FGB* ва *F7* генлар мутацияси учради. Бунда *FGB* гетерозигот генотипининг сони 14%, гомозигот сони эса – 4%ни ташқил этди. Беморлар орасидан танлаб олинганлардан *F7* гомозигот генотипи аниқланмади, бунда гетерозигот генотип эса 20% частота билан намоён бўлди. *F2* ген мутацияси ҳам гетерозиготли, ҳам гомозиготли генотиплар билан (ҳар бири 2%дан) намоён

бўлди, шу билан бир вақтда Лейден мутацияси бизлар томонимиздан СМПКли ҳеч бир беморда аниқланмади.

Гуруҳлар таққосланмоқда	Гемостаз тизими генларининг мутациялари			
	F2 G20210A	F5 G1691A (Arg506Gln)	F7 G10976A (Arg353Gln)	FGB G(-455)A
Мутацион генларни ташвиш сонли (абс./ %)				
беморлар гуруҳи СМПК (n=142)	11 (7,7%)	2 (1,4%)	29 (20,4%)	11 (7,7%)
Назорат гуруҳи (n=41)	–	–	3 (7,3%)	2 (4,8%)
p	0,2265	0,4448	0,0517	0,0011
X <sup>2</sup>	1,463	0,5838	3,787	10,63
OR	3,359	–	3,251	8,190
95%CI	0,5600-37,09	–	1,044-10,59	2,151-35,59

Гуруҳлар таққосланмоқда	Фолат циклининг полиморфизм генлари		
	MTHFR (C677T)	MTRR (A66G)	MTR (A2756G)
Полиморфизм ташувчилар сонли (абс./ %)			
беморлар гуруҳи СМПК (n=142)	69 (48,5%)	44 (30,9%)	35 (24,6%)
Назорат гуруҳи (n=41)	8 (19,5%)	4 (9,7%)	2 (4,8%)
p	0,0009	0,0065	0,0055
X <sup>2</sup>	11,04	7,410	7,709
OR	3,89	4,153	6,379
95%CI	1,653-8,470	1,482-11,36	1,648-27,87

**7-расм. Асосий ва назорат гуруҳида гемостаз тизими генлари мутациялари сонидagi фарқларнинг аҳамиятлилигини статистик таҳлили**

**8-расм. Асосий ва назорат гуруҳида фолат цикли генлари полиморфизми сонидagi аҳамиятли фарқларнинг статистик таҳлили**

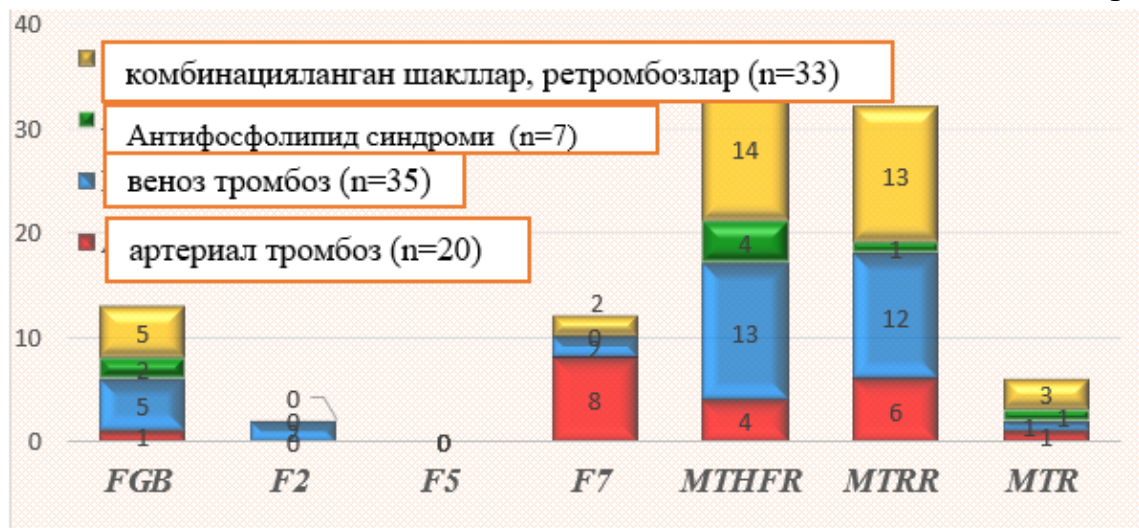
Назорат гуруҳидаги шартли соғлом шахслар ва СМПКли беморлар гуруҳида фолат цикли генлари полиморфизмининг учраш сонини қиёсий баҳолаш кўрсатдики, сурункали миелопролифератив касалликка эга бўлган беморларда *MTHFR* (C677T) ва *MTRR* (A66G) генларининг полиморф вариантлари 4 марта кўп (мос холда, OR=3,89 ва OR=4,15), *MTR* (A2756G) – гени эса 6 марта кўп (OR=6,37) учради, бу СМПКли беморларда тромбофилияли генетик вариантлар маълумотларининг янада юқори ассоциацияси ва мазкур тоифа беморларида тромбознинг ривожланиш хавфини 4-6 мартага ортиши тўғрисида сўз юритиши мумкин.

9 –расмда кўрсатилганидек артериал тромбозлар энг кўп ҳолатларда проконвертин F7 генидаги мутацияси бўлган (40% нафар беморлар), шунингдек *MTRR* ген мутациясига эга бўлган (30% нафар беморлар) СМПК ли беморларда учради. Веноз тромбозлар кўпинча *MTRR* ва *MTHFR* (мос холда 34,5% ва 37,1% ҳолатларда) ген вариантларини ташувчиларида кузатилди. *MTHFR* генининг полиморф вариантига эга бўлган беморларда кўпинча антифосфолипид синдромнинг (АФС) клиник белгилари кузатилди, бу барча кузатилган АФС ҳолатларининг 57,1%ни ташкил этди. Шунингдек тромбозлар ва ретромбозларнинг бирга келувчи шакллари фолат цикли генларида мутация ташувчилари – СМПК беморларида кўпроқ қайд этилди. Демак, *MTRR* ген вариантларида артериал ва веноз тромбозларини бирга келиши 39,3% ҳолатларда, *MTHFR* ген вариантыда эса – 42,4% беморларда кузатилди. Олинган натижалар шундан гувоҳлик бериши мумкинки, бизлар томонимиздан ўрганилган ўзбек популяциясида СМПКли беморларда тромбозни ривожланишида энг катта сезиларли улушни фолат метаболизмида иштирок этувчи, генларнинг мутация шакллари қўшади.

Умуман олганда тадқиқотлар кўрсатдики, тромботик асоратларга эга бўлган СМПКли беморларнинг 50 нафаридан фақат 6 нафаригина (12%)

ўрганилган генларда ҳеч қандай ўзгаришларга эга бўлмади, бу вақтда 88% беморларда эса мутациянинг у ёки бу генотипик варианты аниқланди, бу эса СМПКли беморларда гиперкоагуляцион ва тромботик асоратларни ривожланишида ирсий генетик омилни жалб этилиш эҳтимоллигини юқорилигидан гувоҳлик беради.

9-расм



9-расм. Тромбознинг турли клиник типларидаги сурункали миелопролифератив кассалиги беморларида фолат цикли ва гемостазнинг вариант генларини учраш сони.

Кейинчалик СМПКли беморларда тромботик асоратларни ривожланишининг ирсий предиктори сифатида FGB G(455)A, F2(G20210A), F5 (G1691A) ва F7(G10976A) генетик вариантларнинг башоратловчи аҳамиятини баҳолаш ва учраш сонини таҳлили ўтказилди.

1 - жадвал

Тромбозли ва тромбозсиз асоратли сурункали миелопролифератив кассалиги беморларида FGB G(455)A генотипик вариантнинг сони

Генотиплар	Учраш сони				$\chi^2$	P	RR	OR	95% CI
	Тромбозли СМПК беморлари (n=50)		Тромбозсиз СМПК беморлари (n=92)						
	Abs	%	Abs	%					
G/G	41	82,0±5,4	59	64,1±5,0	4,966	p=0,026	1,279	2,548	1,102-5,890
G/A	7	14,0±4,9	32	34,7±5,0	7,023	p=0,009	0,403	0,305	0,123-0,756
A/A	2	4,0±2,8	1	1,1±1,08	1,329	p=0,249	3,680	3,792	0,335-42,890

Бироқ тадқиқотларда FGB G(455)A ген мутациясида гетерозигот генотиплар қайд этилмаган тромботик асоратли СМПКли беморлар гуруҳида ишончли равишда кўп (34,7%) қайд этилди ( $p < 0,05$ ), бунда тромботик асоратлар мавжуд бўлганларда эса фақат 14% ҳолатдагина кузатилди. Тромбозсиз кичик гуруҳда ва тромбозли беморлар гуруҳидаги гомозигот мутант генотип частотасининг таҳлили ишончли фарқларни аниқламади (A/A:  $\chi^2 = 1,32$ ;  $p > 0,05$ ;

OR=3,6; 95%CI 0,335–42,890), бунда ёввойи гомозигот генотип G/G тромботик асоратли беморларда ишончли равишда кўп учради (p<0,05) (1- жадвал).

2- жадвал

**Тромбозли ва тромботик асоратларсиз бўлган сурункали миелопролифератив кассалигили беморларда F2 G20210A генотипик шакиллари сони**

Генотиплар	Учраш сони				$\chi^2$	P	RR	OR	95% CI
	Тромбозли СМПК ли беморлар (n=50)		Тромбозсиз СМПК ли беморлар (n=92)						
	Abs	%	Abs	%					
<b>G/G</b>	48	96,0±2,77	83	90,2±3,10	1,516	p=0,219	1,064	2,602	0,540-12,545
<b>G /A</b>	1	2,0±1,98	9	9,8±3,10	2,997	p=0,084	0,204	0,188	0,023-1,531
<b>A/A</b>	1	2,0±1,98	0	0	–	–	–	–	–

Протромбин ёки II (F2) коагуляцион омил, G20210A ген мутациясини ўрганиш (2-жадвал), тромбозли ва тромбозсиз СМПК беморлари гуруҳидаги генотипик вариантлари сонидagi ишончли фарқларни кўрсатмади, бу беморлардаги тромбоз эпизодларини ривожланиши билан ушбу генетик ўзгаришлар ўртасида алоқанинг мавжуд эмаслигини билдиради.

3- жадвал

**Тромбозли ва тромботик асоратларсиз сурункали миелопролифератив кассалиги беморларида F5(G1691A) генининг генотипик вариантлар сони**

Генотиплар	Учраш сони				$\chi^2$	P	RR	OR	95% CI
	Тромбозли СМПК беморлари (n=50)		Тромбозсиз СМПК беморлари (n=92)						
	Abs	%	Abs	%					
<b>G/G</b>	50	100,0±0	90	97,8±1,52	1,102	p=0,294	1,022	Infinity	-
<b>G /A</b>	0	0	2	2,2±2,17	-	-	-	-	-
<b>A/A</b>	0	0	0	0	-	-	-	-	-

Тромбозли ва тромбозсиз СМПК беморларининг кичик гуруҳлари солиштирилганда, F5 (G1691A) генотип вариантларининг учраш сонини таҳлили қуйидаги қиёсий маълумотларни кўрсатди: G/G ёввойи генотипи амалий жиҳатдан мутлоқ аксарият ҳолатларда ҳар икки гуруҳда бир хил частотада (p>0,05) учради, фақат тромботик асоратли бир нафар беморда гетерозигот генотип аниқланди (2,2%), бу статистик аҳамиятга эга бўлмади (3-жадвал).

СМПКда тромбозни ривожланиш хавфи билан ишончли ассоциацияни аниқланиши патологияни предиктори сифатида генетик маркерлардан амалий

жихатдан фойдаланиш имкониятига кафолат бўлиб ҳисобланмайди. Ўз навбатида тромбозлар билан статистик аҳамиятли алоқанинг мавжуд эмаслиги бемордаги тромбофилия хавфини баҳолашда генетик вариантни детекциялаш учун тестдан фойдаланиш эҳтимоллигини истисно этмайди (4-жадвал).

4 -жадвал

**Тромбозли ва тромботик асоратларсиз бўлган СМПК беморларида F7 (G10976A) генотипик вариантлар сони**

Генотиплар	Учраш сони				$\chi^2$	P	RR	OR	95% CI
	Тромбозли СМПК ли беморлар (n=50)		Тромбозсиз СМПКли беморлар (n=92)						
	Abs	%	Abs	%					
<b>G/G</b>	40	80,0±5,66	73	79,4±4,22	0,008	p=0,927	1,008	1,041	0,442- 2,454
<b>G /A</b>	10	20,0±5,66	18	19,5±4,14	0,004	p=0,951	1,022	1,028	0,433- 2,437
<b>A/A</b>	0	0	1	1,1±1,08	-	-	-	-	-

Анамнезида тромбознинг клиник белгилари бўлган СМПКли танлаб олинган текширилган беморларда T ген *MTHFR*(C677T) полиморф аллелининг учраш частотаси 29%, G генининг *MTRR*(A66G) полиморф аллели – 36% ва G генининг *MTR*(A2756G) полиморф аллели – 7%ни ташкил этди. *MTHFR*(C677T) генининг гетерозигот генотипи 46% нафар беморларда, *MTRR*(A66G) гени – 36% беморларда ва *MTR*(A2756G) гени– 2% нафар беморларда учрайди. *MTHFR*(C677T) генининг гомозигот полиморф генотипи 6% беморларда, *MTRR*(A66G) гени –18% нафари ва *MTR*(A2756G) гени– 6% нафар беморларда учрайди.

5- жадвал

**Тромбоз ва тромботик асоратларсиз бўлган беморлардаги генотипик вариантларнинг *MTHFR*(C677T) сони**

Генотиплар	Учраш сони				$\chi^2$	P	RR	OR	95% CI
	Тромбозли СМПКбеморлари (n=50)		Тромбозсиз СМПКли беморлар (n=92)						
	Abs	%	Abs	%					
<b>C/C</b>	24	48,0	49	53,2	0,359	0,550	0,872	0,810	0,406-1,614
<b>C/T</b>	23	46,0	40	43,4	0,083	0,773	1,068	1,107	0,554-2,213
<b>T/T</b>	3	6,0	3	3,2	0,601	0,071	-	1,894	0,368-9,751

Полиморф генининг гетерозигот генотипи *MTHFR*(C677T) қайд этилмаган тромботик асоратларсиз бўлган СМПК беморлари гуруҳида ва тромбозли СМПКли беморлар гуруҳида амалий жихатдан бир хил частотада (43,4% ва 46,0%; p>0,05) учради. Тромбозли ва тромбозсиз беморларнинг кичик гуруҳидаги учраш сони бўйича ишончли фарқларнинг мавжуд эмаслиги

шунингдек бизлар томонимиздан гомозигот полиморф генотип *MTHFR*(C677T) (Т/Т:  $\chi^2=0,601$ ;  $p>0,05$ ) ва ёввойи генотипга (С/С:  $\chi^2=0,359$ ;  $p>0,05$ ) нисбатан аниқланди (5- жадвал).

Кейинчалик аниқландики, полиморф генининг гетерозигот генотиби *MTRR*(A66G) тромбозли СМПК беморлари гуруҳида тромботик асоратларсиз бўлган СМПКли беморлари гуруҳига (A/G, мос холда, 36,0% ва 16,3%;  $p<0,05$ ) нисбатан деярли 3 марта кўп учрайди (OR=2,9). Тромбозли ва тромбозсиз беморларнинг кичик гуруҳидаги ишончли фарқлар шунингдек гомозигот полиморф генотипни (G/G, мос холда, 18,0% ва 2,1%;  $p<0,001$ ) учраш сонига нисбатан ҳам аниқланди, бунда ушбу генетик вариант тромбозсиз беморларга нисбатан, тромбозли беморларда деярли 10 марта кўп (OR=9,8) кузатилди. Ёввойи генотип сонига фарқлар ҳам аҳамиятли бўлиб чиқди, у тромбозсиз беморларнинг кичик гуруҳида ишончли равишда кўп қайд этилди (A/A, 81,5% ва 46,9%;  $p<0,01$ ) (6 -жадвал).

6- жадвал

**Тромбозли ва тромботик асоратларсиз бўлган СМПКли беморларда *MTRR*(A66G) генотипик вариантларини учраш сони**

Генотиплар	Учраш сони				$\chi^2$	P	RR	OR	95% CI
	Тромбозли СМПК ли беморлар (n=50)		Тромбозсиз СМПКли беморлар (n=92)						
	Abs	%	Abs	%					
A/A	23	46,0	75	81,5	19,114	$p<0,01$	0,564	0,193	0,090-0,415
A/G	18	36,0	15	16,3	7,044	$p<0,05$	2,208	2,887	1,298-6,424
G/G	9	18,0	2	2,1	11,353	$p<0,01$	8,280	9,878	2,043-47,770

Олинган натижалар шундай хулоса қилишга имкон берадики, *MTRR*(A66G) полиморфизмининг G ноҳуш аллелини ташувчилик СМПКли беморларда тромботик асоратларни ривожланишининг хавф омили бўлиб ҳисобланади, бунда хавф даражаси алелл юқламасига боғлиқ бўлади: A/G генотибида хавф 3 мартага, G/G генотибида эса -10 мартага ошган бўлади.

Тадқиқотлар кўрсатдики, *MTR*(A2756G) полиморф генидаги гетерозигот генотиби тромбозли беморларга нисбатан (A/G, мос холда, 30,4% ва 2,0%;  $p<0,001$ ) тромботик асоратларсиз бўлган СМПК беморлари гуруҳида ишончли равишда кўп учради, бунда гомозигот полиморф генотип кўпинча тромбозли беморларда аниқланди (G/G, мос холда, 3,26% ва 6,0%) – бироқ бунда кичик гуруҳлардаги G/G частотасидаги статистик аҳамиятли фарқлар бизлар томонимиздан аниқланмади ( $p>0,05$ ). Шунингдек ишончли фарқлар ёввойи генотип сонига фарқларга нисбатан аниқланди, у тромбозли беморларнинг кичик гуруҳида ишончли равишда кўп қайд этилди (A/A, 92,0% ва 66,3%;  $p<0,01$ ) (7 жадвал). Олинган маълумотлар шундай тахмин қилишга имкон берадики, *MTR*(A2756G) полиморфизмидаги G полиморф аллелини ташувчилик СМПК беморларида тромботик асоратларни ривожланиши хавфига нисбатан протектив омил бўлиб ҳисобланади.

**Тромбозли ва тромботик асоратларсиз бўлган СМПК беморларида  
MTR(A2756G) генотипик вариантларининг частотаси**

Генотиплар	Учраш сони				$\chi^2$	P	RR	OR	95% CI
	Тромбозли СМПК беморлар (n=50)		Тромбозсиз СМПК ли беморлар (n=92)						
	Abs	%	Abs	%					
<b>A/A</b>	46	92,0	61	66,3	11,516	<0,001	1,388	5,844	1,927-17,723
<b>A/G</b>	1	2,0	28	30,4	16,116	<0,001	0,066	4,704	0,006-0,355
<b>G/G</b>	3	6,0	3	3,26	0,601	p>0,05	1,840	1,894	0,368-9,751

СМПКда тромбозни ривожланиш хавфи билан биргаликдаги ишончли ассоциацияни аниқланиши патология предиктори сифатида генетик маркерлардан амалий жиҳатдан фойдаланиш имкониятига кафолат бўлиб ҳисобланмайди. Ўз навбатида, тромбозлар билан статистик аҳамиятли боғлиқликни мавжуд эмаслиги, бемордаги тромбофилия хавфини баҳолашда генетик вариантнинг детекцияси учун тестдан фойдаланиш эҳтимоллигини истисно этмайди.

СМПК беморларидаги тромбозларни шаклланишидаги хавфлилик жиҳатидан ўрганилаётган генетик вариантларни турли комбинацияда учраш спектирини сон таҳлили кўрсатдики, иккита генетик вариантларни бирга келиши (8, №1-6 жадвал) тромбозли СМПК беморларининг 58% да, тромбозсиз СМПКли беморларнинг 8,4%да ва назорат гуруҳи субъектларининг 14,4% учради. Бунда тромбозли СМПКли беморлар гуруҳида иккита генетик вариантларни бирга келиш сони шартли соғлом шахсларга нисбатан ( $t=6,27$ ;  $p<0,05$ ) ва тромбозсиз беморларга нисбатан ( $t=7,35$ ;  $p<0,05$ ) ишончли равишда юқори бўлди. Учта генетик вариантларни бирга келиши (8, 7-10 жадваллар) тромбозли СМПК беморларининг фақат 8%да учраган бўлса, назорат гуруҳи субъектлари орасида ва тромбозсиз СМПК беморларида улар аниқланмади.

Тромбозли СМПК беморларида энг кўп ҳолларда тромбозсиз беморлардаги 2,1%га қарши 10% MTHFR+FGVни бирга келиши ( $t=2,04$ ;  $p<0,05$ ) ва назорат субъектларида 4,8% ( $t=1,55$ ;  $p>0,05$ ); тромбозсиз беморлардаги 2,1%га қарши 8%ни MTRR+MTR ( $t=2,04$ ;  $p<0,05$ ) бирга келиши ва назорат субъектларида 4,8%; тромбозсиз беморлардаги 2,1%га қарши 24% MTHFR+MTRR ( $t=3,73$ ;  $p<0,05$ ) бирга келиши ва назорат субъектларида 0% ( $t=3,97$ ;  $p<0,05$ ) учради.

Олинган натижалар кўрсатдики, СМПКли беморлардаги асоратлар хавфи баҳоланганида генетик вариантларни бирга келиши, жумладан MTHFR+MTRR ни ҳисобга олиш керак.

**МПН ва назорат гуруҳидаги беморларда ўрганилаётган генларнинг аллел вариантларини бирга келишининг учраши**

№	Генетик вариантларни бирга келиши	I. Тромбозлар билан бирга СМПК (n=50)		II. Тромбозларси з СМПК (n=92)		III. Назорат гуруҳи (n=41)	
		n	%	n	%	n	%
1	<i>MTHFR+FGB</i>	5	10	1	2,1	1	4,8
2	<i>MTRR+F2</i>	1	2	0	0	0	0
3	<i>MTRR+MTR</i>	4	8	1	2,1	0	0
4	<i>MTHFR+MTRR</i>	12	24	1	2,1	0	0
5	<i>FGB+F7</i>	2	4	1	2,1	1	4,8
6	<i>FGB+MTRR</i>	4	8	0	0	1	4,8
	2-ген вариантини бирга келиши	29	58,0±6,98 *	4	4,35±2,13	3	7,32±4,07
7	<i>MTHFR+F7+MTRR</i>	1	2	0	0	0	0
8	<i>MTHFR+MTRR+FGB</i>	1	2	0	0	0	0
9	<i>MTHFR+FGB+F7</i>	1	2	0	0	0	0
10	<i>MTHFR+MTRR+MTR</i>	1	2	0	0	0	0
	3-ген вариантларини бирга келиши	4	8,0±3,84 *	0	0	0	0

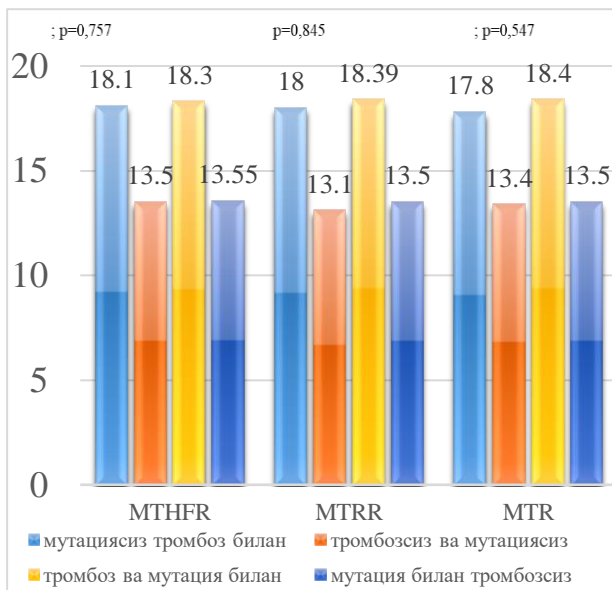
\* I кичик гуруҳ ва II ҳамда III кичик гуруҳлардаги белгилар фарқи статистик ишончли.

Диссертациянинг «Тромботик асоратларни ривожланишидаги хавф омилларини ҳисобга олиш билан rh-манфий СМПК беморларини юритиш ва ташхислашнинг клиник жиҳатлари» номли олтинчи бобида СМПКли беморлардаги тромболитик ҳолатни клиник намоён бўлиши билан ирсий омиллар ва лаборатор кўрсаткичлар ўртасидаги алоқа ёритиб берилган.

Тадқиқотлар кўрсатдики, *MTRR*(A66G), *MTHFR*(C677T) ва *MTR*(A2756G) ген вариантларини ташувчилик, худди шундай тромбозсиз беморлардаги шу каби кўрсаткичлар билан таққосланган, тромботик асоратли СМПКли беморларидаги унинг плазмали концентрациясини ишончли равишда юқори бўлиб ҳисобланишига қарамасдан гемоцистеин даражасига таъсир кўрсатмайди (10 - расм).

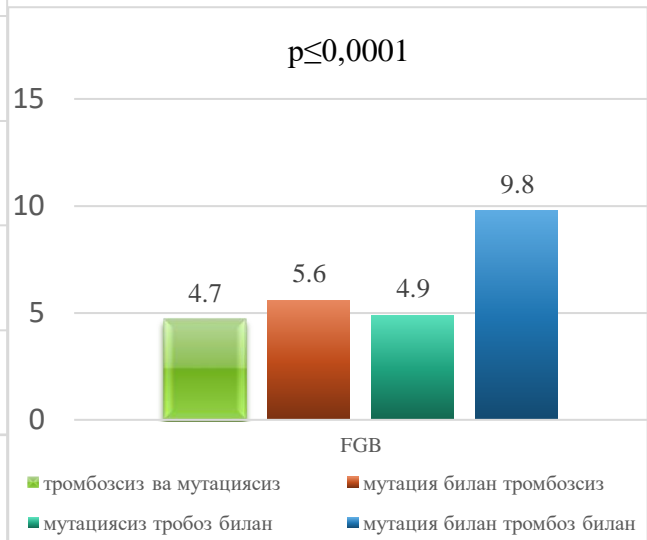
Тадқиқотлар кўрсатдики (11-расм), тромбозли ва тромбозсиз ҳамда *FGV*нинг меъерий генига эга бўлган СМПКли беморларда фибриноген даражаси ишончли фарққа эга бўлмади ( $p>0,05$ ), бироқ *FGB* G(-455)A мутацияси мавжудлигида фибриноген даражаси тромбозли беморларда аҳамиятли даражада юқори бўлди ( $p\leq 0,0001$ ).

*FGB* мутацияси мавжудлигида тромбозсиз беморлардаги фибриноген даражаси қиёсий баҳоланганда, мутация мавжуд бўлмаганга нисбатан (5,6 г/л и 4,7 г/л;  $p\leq 0,05$ ), сезиларли даражада юқори бўлди, бироқ меъерий ген *FGB* (9,8 г/л и 4,9 г/л) ва тромбозли беморлар билан солиштирилганда, *FGB* G(455)A ва тромбозли беморларда зардоб фибриногенининг концентрацияси сезиларли даражада янада юқори бўлиб чиқди ( $p\leq 0,0001$ ).



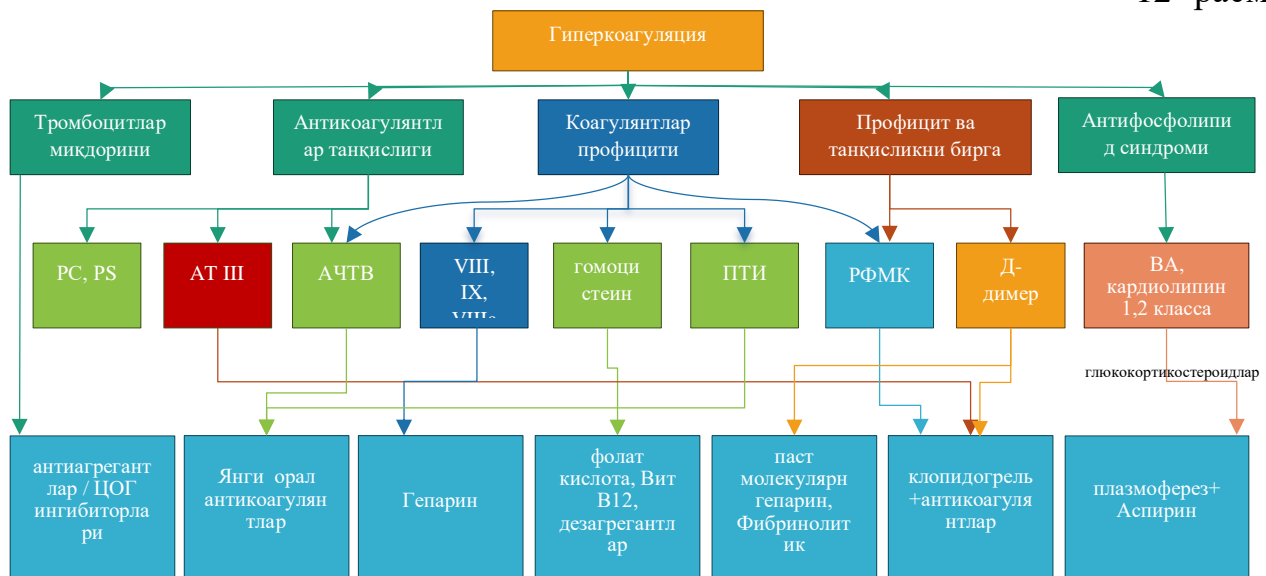
**10 - расм. Асосий ва назорат гуруҳида тизимли гемостазнинг генлар мутацияси сонндаги аҳамиятли фарқларни статистик таҳлили**

Олинган натижалар кўрсатдики, *FGB* G(-455)A мутацияси Ph-манфий бўлган беморларда фибриноген концентрациясини ортишига ва улардаги тромботик алоқаларни ривожланиши билан бевосита алоқага эга бўлади, бунинг натижасида уни башоратловчи омил сифатида аниқлашни талаб этувчи маркер бўлиши мумкин.



**11 - расм. Асосий ва назорат гуруҳида фолат цикли генларининг полиморфизм сонндаги аҳамиятли фарқларни статистик таҳлили**

12- расм



**12 - расм. Гематоген тромбофилияли беморларда гиперкоагуляцион синдромни даволаш алгоритми**

Ўтказилган тадқиқот натижасида СМПКли беморларда гиперкоагуляцион синдромни ташхислаш алгоритми ишлаб чиқилди ва профилактик анти тромботик даволашнинг дори воситали схемаси такомиллаштирилди (12-расм).

## ХУЛОСА

“Гематоген тромбофилия ва АФС синдромининг патогенези, башоратлаш ва даволаш” мавзусидаги тиббиёт фанлари фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича ўтказилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Олиб борилган тадқиқотлар кўрсатдики, СМПКда гиперкоагуляцион синдромнинг 6 шакли учрайди, улардан C,S протеинларининг танқислиги гемостазнинг бошқа бузилишлари билан биргаликда СМПКли беморларда тромбоз хавфини 5 мартага ошириши мумкин, қонда прокоагулянтларни ортиши (VIII омил, IX омил, Виллебранд омили) тромботик асоратлар хавфини 7-8 мартага ошириши мумкин, шунингдек бу бир неча марта қайталанувчи тромбозларга олиб келади.

2. Гематоген тромбофилияни ривожланишида иммунфаол цитокинларнинг (IL1 $\beta$ , IL4, IL6, IL10,  $\alpha$ ЎНО, ИНФ $\gamma$ ) ҳал этувчи роли аниқланди, ўткир тромбоздан азият чекувчи беморлар қонида прокоагулянтлар механизмини фаоллашиши ва IL-1 $\beta$ ,  $\alpha$ ЎНО ларни 10 мартагача ортиши ўртасидаги ишончли патогенетик ўзаро алоқа аниқланди.

3. Ишотландики, гепатит В ва С вируслари билан зарарланиш, қон зардобиди ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 ва  $\alpha$ ЎНО концентрациясини ортиши билан бирга кузатилади, ВГС антителоларини мавжудлиги эса ( $t=10,80$ ;  $p<0,05$ ), Rh-манфий СМПК беморларида АФСни ривожланишига олиб келади.

4. Тадқиқотларда тасдиқландики, гемостаз генлари *FGB G(455)A*, *F2 G20210A*, *F5 G1691A* ва *F7 (G10976A)*, шунингдек фолат циклининг полиморфизм генлари *MTR(A2756G)*, *MTHFR(C677T)*, Rh-салбий СМПКда тромбофилия билан турғун ишончли ассоциацияга эга бўлмайди, бунда G полиморфизмининг *MTRR(A66G)* нохуш аллелини ташувчиси беморларда тромботик асоратларни ривожланиш хавф омилининг аллел юкламасига боғлиқ бўлиб ҳисобланади.

5. Аниқландики, гомоцистеин *MTHFR(C677T)*, *MTRR(A66G)*, *MTR(A2756G)* генетик полиморфизми билан боғлиқ бўлмаган, Rh-манфий СМПКли беморларда тромботик хавфнинг боғлиқ бўлмаган омили ҳисобланади, тромботик асоратлари бўлган СМПКли беморларда қондаги фибриноген концентрацияси *FGB G(455)* - ( $OR=8,19$ ,  $p\leq 0,0001$ ) генининг мутацияси билан ассоциацияланади, бу эса уларни тромбофилияни ташхисловчи ва башоратловчи маркери сифатида кўриб чиқишга имкон беради.

6. Тромбозни патогенетик шахсийлаштирилган профилактикасини ўз вақтида бошлаш учун Rh-манфий СМПКли беморларда гематоген тромбофилия маркерларини эрта аниқлашнинг муҳимлиги асосланди, бу оғир тромботик асоратлар сонини пасайтиришга ва беморлар учун башоратларни яхшилашга имкон беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ  
АКАДЕМИИ**

---

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ**

**БЕРГЕР ИННА ВИКТОРОВНА**

**ПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ГЕМАТОГЕННЫХ  
ТРОМБОФИЛИЙ И АФС СИНДРОМА**

**14.00.29–Гематология и трансфузиология**

**АВТОРЕФЕРАТ  
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

**ТАШКЕНТ – 2025**

**Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2022.2.DSc/Tib719.**

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно - практическом медицинском центре Гематологии

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный руководитель:** **Махмудова Азиза Джумановна**  
доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

**Ведущая организация:**

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г. в \_\_\_ часов на заседании научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, дом 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-25; e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за \_\_\_\_\_). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, дом 2. Тел./факс: (+99878)150-78-14.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года.

(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года).

**А.Г. Гадаев**

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Д.А. Набиева**

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Ш.А. Бабаджанова**

Председатель научного семинара по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Во всем мире в последние годы эпидемиологические исследования показывают, что отмечается значительное увеличение частоты онкогематологических заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...частота заболеваемости хроническими лейкозами возрастает на 6-10% ежегодно, а в течение последних 20 лет в Соединенных Штатах, по оценкам современной среднегодовой заболеваемости от 9 до 15 в год на 100 000 населения. Хронические Rh-негативные миелопролиферативные новообразования (ХМПН) характеризуются повсеместным распространением, многообразием клинических проявлений, высокой частотой развития тяжелых тромботических и тромбогеморрагических осложнений. Рост числа развития гематогенно обусловленных тромбофилий среди пациентов с ХМПН, особенно среди молодой группы лиц, недостаточная изученность патогенетических механизмов, особенности клинического течения, частые рецидивы и осложнения обуславливают необходимость совершенствования ранней диагностики и разработки эффективных профилактических мер.

Поскольку до 68% тромботических осложнений фиксируются только после первого или даже повторного эпизода (из-за высокой доли неспецифических симптомов), точная частота тромбозов может быть недооценена...»<sup>4</sup>. ХМПН преимущественно обнаруживается у лиц зрелого возраста, но в то же время стала нередко встречаться и у больных моложе 40 лет. Медиана выживаемости варьирует от 1,4 до 9,1 года. На протяжении многих десятков лет гематогенные тромбофилии для большинства пациентов считалась крайне тяжелым заболеванием, общая продолжительность жизни больных с гематогенными тромбофилиями составляет около 5-ти лет.

В нашей стране для развития высокотехнологичной медицины, согласно требованиям международных протоколов, предупреждение и снижение осложнений эпизодов тромбозов и заболеваний являющихся их этиологией посредством молекулярно-генетической диагностики определены такие задачи, как «...повысить эффективность, качество и доступность медицинской помощи в стране, а также путем разработки эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации внедрить высокотехнологичные методы диагностики, лечение и профилактику заболеваний, развивать здоровый образ жизни населения»<sup>5</sup>...». Реализация этих задач позволит повысить уровень современной медицинской помощи в прогнозировании и лечении гематогенных

---

<sup>4</sup> Downes K, Megy K, Duarte D, et al. Diagnostic high-throughput sequencing of 2396 patients with bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood*. 2019;134(23):2082-91. doi:10.1182/blood.2018891192.

<sup>5</sup> Постановление Президента Республики Узбекистан №ПП-215 от 25 апреля 2022 года «О дополнительных мерах по приближению первичной медико-санитарной помощи к населению и повышению эффективности оказания медицинских услуг»

тромбофилий, а также снизить показатели осложнений тромбоза, уменьшить инвалидизацию и смертность путем применения усовершенствованных современных технологий при оказании медицинского обслуживания.

Данная диссертационная работа в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП-215 от 25 апреля 2022 года «О дополнительных мерах по приближению к населению первичной медико-санитарной помощи и повышению эффективности медицинских услуг», Указах Республики Узбекистан №УП-6221 от 5 мая 2021 года «О последовательном продолжении осуществляемых в системе здравоохранения реформ и создании необходимых условий для повышения потенциала медицинских работников», №УП-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики VI «Медицина и фармакология».

**Обзор зарубежных исследований по теме диссертации<sup>6</sup>.** Зарубежные научные исследования, посвященные изучению механизмов развития тромбозов и состояний, приводящих к ним, проводятся в ведущих центрах США (University of Cambridge), Германии (Goethe-University), Франции (Hôpital européen Georges-Pompidou), Италии (San Giovanni Calibata Fatebenefratelli Hospital), Японии (University of Tokyo), Китая (Guangzhou Hoffmann Institute of Immunology), Индии (Institute of Medicine "Malabar") России (ФГБУ ГНЦ МЗ России), и др.

Ведется ряд важных научных исследований по достижению высокой эффективности диагностики и лечения тромбоза (Hôpital européen Georges-Pompidou 2023). По данным некоторых исследований, тромбофилия, врожденная или приобретенная, выявляется более чем у 60% пациентов с венозными тромбозами. (Cushman M., 2017). Изучаются причины и патогенетические механизмы возникновения тромбозов (James England, Vikas Gupta, 2017, 2022); учеными публикуются данные о новых мутациях приводящих к развитию тромбозов у молодых лиц (Unité Mixte de Recherche, Gustave Roussy, Quanyun Qi, 2022); доказана эффективность оценки цитокинового профиля интерлейкинов (ИЛ1, 6,8, 10), фактора некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ), интерферона (ИНФ $\gamma$ ) у пациентов с ХМПЗ и риском развития тромбозов (Young A.M., Marshall A., Thirlwall J, 2018). Выявление АФС характеризующегося рецидивирующими венозными или артериальными тромбозами, акушерской патологией и гематологическими нарушениями (Clark

---

<sup>6</sup> Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации выполнен на базе <https://www.sciencedirect.com/>, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, <https://scholar.google.com/> и других источников.

C.A. et al., 2011; Cuadrado M.J., Hughes G.R.V., 2016; Решетняк Т.М., Алекберова З.С., 2018).

**Степень изученности проблемы.** Современные исследования гематогенных тромбофилий сфокусированы на анализе механизмов повреждения сосудистой стенки и взаимодействии антител с клеточными мембранами (Самойленко В.В., 2020). Прогнозирование и лечение тромботических осложнений на данный момент находятся в активной стадии развития (Middeldorp S. 2021; Otomo K., Atsumi T., 2020). Несмотря на значительные достижения в выявлении генетических маркеров и иммунологических характеристик, вопросы стратификации риска, выбора тактики ведения и оптимизации антикоагулянтной терапии остаются дискуссионными. Существуют различные алгоритмы диагностики и подходы к лечению, однако их эффективность и влияние на исходы требуют дальнейшего изучения и клинического подтверждения (Pernod G., Viron-Andreani C. 2019).

Генетические факторы гематогенных тромбофилий: Одним из наиболее изученных генетических факторов является мутация FV (фактор V Лейдена), а также мутация в гене протромбина (G20210A). Исследования показывают, что эти генетические полиморфизмы существенно увеличивают риск венозных тромбозов. Важно отметить вклад исследований, таких как LET Study (Leiden Thrombophilia Study), которая продемонстрировала значимость мутации FV в развитии тромбозов. Одним из значительных международных проектов является Mendelian Randomization studies, которые фокусируются на оценке генетических факторов риска, используя подходы случайной менделевской выборки. Исследования подтверждают, что мультифакторный подход, включающий генетические и клинические маркеры, позволяет более точно прогнозировать риск тромбообразования (Moll S, 2021).

В Республиканском Специализированном Научно-Практическом Медицинском Центре Гематологии (Узбекистан) поддерживается тесное сотрудничество с международными центрами, с большинством из которых подписаны меморандумы на проведение и реализацию научных грантов по изучению тромбозов, однако глубокого анализа звеньев гемостаза, цитокинового статуса и генетических полиморфизмов при изучаемых нозологиях до настоящего времени не проводилось.

Стоит отметить, что в отечественной и зарубежных научных работах ранее не проводились исследования по определению гематогенных тромбофилий, не изучалось влияние определенных факторов риска на частоту формирования и развития эпизодов тромбоза у пациентов с ХМПН. В связи с этим, изучение индивидуальной оценки риска формирования тромбообразования, определение ведущих динамических маркеров риска развития тромбоза, с последующей разработкой комплексных мероприятий по его профилактике, даст возможность, предотвратить прогрессирование заболевания и развитие осложнений, что обосновывает актуальность и важность выбранной темы диссертации. За последнюю четверть века имеются единичные работы под руководством Х.Я. Каримова, 2010 и К,Т, Бобоева 2017 г. и его учеников Сидикова Ш.Э. 2009, Шамсутдинова Д.А. 2019г., посвященные выявлению

генетических полиморфизмов в генах фолатного цикла у больных ХМПН, однако не была оценена значимость врожденных нарушений гемостаза, цитокинового статуса, и связи тромботических осложнений с полиморфизмами генов метаболизма фолатов и генов гемостаза у больных с Rh - негативными ХМПН.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.**

Диссертационное исследование выполнено в рамках проекта Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Гематологии МЗ РУз «№ ПЗ 2017092677 «Научное обоснование и разработка комплекса современных методов диагностики, лечения и профилактики гиперкоагуляционного синдрома у пациентов с различными формами гемостазиопатий» (2018-2020).

**Целью** исследования является разработка новых диагностических и прогностических подходов к терапии гематогенных тромбофилий и антифосфолипидным синдромом у пациентов с хроническими Rh- негативными миелопролиферативными новообразованиями на основе изучения клинко-лабораторных, молекулярно-генетических и иммунологических данных.

**Задачи** исследования:

изучить состояние звеньев гемостаза в динамике у пациентов с гематогенными тромбофилиями и антифосфолипидным синдромом у больных Rh-отрицательной ХМПН;

выявить функциональную связь между иммуноактивными цитокинами IL1 $\beta$ , IL4, IL6, IL10 и ФНО $\alpha$ , ИНФ $\gamma$  и клинко-патогенетическими нарушениями, лежащими в основе развития гематогенных тромбофилий;

оценить роль вирусной инфекции в развитии гематогенных тромбофилий и АФС на основе изучения антител к вирусному гепатиту С и вирусному гепатиту В, и изменений в цитокиновом статусе;

определить влияние мутаций генов гемостаза *FGB*, *F2*, *F5*, *F7* и их сочетания на характер клинического течения гематогенных тромбофилий;

оценить влияние полиморфизма генов фолатного цикла *MTHFR*, *MTRR*, *MTR* и их сочетания с мутацией генов гемостаза на характер клинического течения гематогенных тромбофилий;

обосновать необходимость определения маркеров гематогенной тромбофилии и раннего начала патогенетической профилактики тромботических осложнений у больных Rh-отрицательной ХМПН.

**Объект исследования.** По итогам клинко-лабораторных исследований в основную группу исследуемых были включены больные Rh- негативными хроническими миелопролиферативными новообразованиями в возрасте от 18 до 55 лет (n= 142) из них 14% пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС) за 2018-2023гг, находящихся на стационарном лечении в РСНПМЦГ МЗ РУз. Группу контроля составили 41 условно здоровых лиц соответствующего возраста.

**Предмет исследования:** периферическая кровь для исследования общего развёрнутого анализа крови, всех гемостазиологических параметров, охватывающих задачи диссертационного исследования, цитокинового статуса, и для проведения детекции изучаемых генов методом полимеразно цепной реакции, а также пунктат костного мозга для верификации диагноза.

**Методы исследования:** В диссертации использованы взаимодополняющие общеклинические, гемостазиологические, морфологические, иммуноферментные, молекулярно-генетические и статистические методы необходимые для получения научной-аналитической информации.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

Определено, что при ХМПН встречаются 6 форм гиперкоагуляционного синдрома, из них дефицит протеина C,S в сочетании с другими нарушениями гемостаза может в 5 раз увеличивать риск тромбоза у пациентов с ХМПН, увеличение прокоагулянтов крови (фактора VIII, фактора IX, Фактора Виллебранда) может в 7-8 раз увеличивать риск тромботических осложнений, а также приводить к неоднократно повторяющимся тромбозам;

Определено, что мононуклеары периферической крови при ХМПН продуцируют сверхвысокое количество воспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  и высокое количество ИНФ $\gamma$ , обуславливающие тяжесть развития тромбоза, выявлена патогенетическая взаимосвязь между увеличенными IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , и активацией прокоагулянтных механизмов в крови пациентов, страдающих острым тромбозом;

Доказано, что инфицирование вирусным гепатитом В и С, сопровождается повышением концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  в сыворотке крови, а присутствие антител к ВГС ( $t=10,80$ ;  $p<0,05$ ), достоверно выше приводит к развитию АФС у больных Rh-отрицательной ХМПН.

Установлено, что мутации генов гемостаза *FGB* G(455)A, *F2* G20210A, *F5* G1691A и *F7* (G10976A), а также полиморфизмов генов фолатного цикла *MTR*(A2756G), *MTHFR*(C677T), не имеют устойчивой достоверной ассоциации с тромбофилией при Rh-негативной ХМПН и не могут быть использованы как предикторы развития тромботических осложнений у больных, тогда как носительство неблагоприятного аллеля G полиморфизма *MTRR*(A66G) является зависящим от аллельной нагрузки фактором риска развития тромботических осложнений у больных;

Доказано, что сывороточный уровень гомоцистеина является независимым фактором тромботического риска у больных Rh-отрицательной ХМПН, не связанным с генетическими полиморфизмами *MTHFR*, *MTRR*, *MTR*, а концентрация фибриногена крови у больных ХМПН с тромботическими осложнениями ассоциирована с мутацией гена *FGB* G(455), что позволяет рассматривать их как диагностические и прогностические маркеры тромбофилии, требующие определения с целью коррекции протоколов лечения.

**Практические результаты исследования:**

определена прогностическая значимость цитокинов IL1 $\beta$ , IL 4, IL 6, IL 10. и ФНО $\alpha$ , ИНФ $\gamma$  у пациентов с Rh- негативными хроническими миелопролиферативными лейкозами в формировании тромботических осложнений и тяжести течения заболевания;

совершенствованы и оптимизированы способы диагностики, лечения и прогноза течения данной патологии на основе дополняющих друг друга молекулярно-генетических методов и изучения цитокинового статуса пациента;

разработан комплекс диагностических, взаимодополняющих и лечебных мероприятий, направленных на увеличение выживаемости больных с гематогенными тромбофилиями и АФС;

наряду со стандартными методами исследования в комплекс диагностических мероприятий для прогностической диагностики гематогенных тромбофилий и АФС синдрома предложено включить иммуноферментное исследование провоспалительных цитокинов IL 6, IL 10. и ФНО $\alpha$ , ИНФ $\gamma$  и молекулярно-генетическое исследование сочетанных вариантов генов *MTHFR*, *MTRR* и *FGF3*;

разработаны схемы патогенетически обоснованной медикаментозной профилактики тромботических осложнений у пациентов с гематогенными тромбофилиями.

**Достоверность полученных результатов исследования** обосновывается правильностью и адекватностью выбора методик, использованных в ходе работы. В исследовании применен широкий спектр высокоспецифичных, современных, клинических, биохимических, иммуноферментных, генетических методов исследования для изучения гематогенных тромбофилий, а также привлечено достаточное число пациентов для получения статистически значимых результатов. Полученным данным дана рациональная оценка, проведена сравнительная характеристика с международными и имеющимися отечественными исследованиями.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Теоретическая значимость работы заключается в том, что в полной мере обоснована и доказана необходимость исследования цитокинового статуса периферической у пациентов с гематогенными тромбофилиями на фоне с Rh- негативных хронических миелопролиферативных лейкозов в виду их вовлеченности в патогенез заболевания. Определена роль генетических маркеров тромбофилии в прогнозировании риска развития тромбозов у пациентов с ХМПН, установлена связь тяжести клинического течения при сочетанных генетических мутациях. Оценена роль основных воспалительных цитокинов IL1 $\beta$ , IL 4, IL 6, IL 10. и ФНО $\alpha$ , ИНФ $\gamma$  и по результатам исследования усовершенствован алгоритм диагностики изученного заболевания и предложены прогностические критерии течения болезни.

Разработаны и подтверждены критерии оценки качества проведенной анти тромботической терапии, оценена оптимальная длительность и интенсивность анти тромботической терапии. Разработан и внедрен в

клиническую практику алгоритм диагностики, наблюдения и схема антитромботической терапии с профилактической целью у больных с ХМПН.

Практическая значимость исследования заключается в том, что выделены группы пациентов, имеющие повышенный риск развития тромботических осложнений. Оптимизированы этапы диагностического исследования в прогнозировании тяжести течения заболевания и определены исследования позволяющие установить правильность выбранного протокола терапии. Выявлены факторы, определяющие прогноз исходов гематогенных тромбофилий. Внедрение результатов диссертационной работы в клиническую практику лечебно-профилактических учреждений Республики значительно оптимизирует процесс своевременного выявления, учет, раннюю диагностику, комплексное обследование, этапное лечение и профилактику осложнений у этой категории больных.

**Внедрение результатов исследования.** На основе собранных научных результатов проведено исследование о значении цитокинов и молекулярно-генетических особенностей в периферической крови у больных с гематогенными тромбофилиями и АФС синдромом и согласно заключению Научно-технического совета, при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 22 июля 2024 года №4:

*Первая научная новизна:* Определено, что при ХМПН встречаются 6 форм гиперкоагуляционного синдрома, из них дефицит протеина C,S в сочетании с другими нарушениями гемостаза может в 5 раз увеличивать риск тромбоза у пациентов с ХМПН, увеличение прокоагулянтов крови (фактора VIII, фактора IX, Фактора Виллебранда) может в 7-8 раз увеличивать риск тромботических осложнений, а также приводить к неоднократно повторяющимся тромбозам. Внедрение научной новизны в практику: Внедрение научной новизны в практику: внедрено в практику отделений гематологии приказом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии результатов №3 н-з/5 от 28 февраля 2024 и приказом областного многопрофильного медицинского центра г. Бухара № 22 от 20 февраля 2024, и приказом ОММЦ г. Самарканда №70-U от 24 января 2024г,. Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: позволило эффективно проводить профилактику тромботических осложнений, предотвратить развитие ретромбозов. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: выявление форм гиперкоагуляции, влияющих на гемостаз при ХМПН, а также создание направлений, ответственных за формирование ретромбоза, и адекватное лечение заболевания позволяют снизить инвалидность и увеличить среднюю продолжительность жизни пациентов. Заключение: данное внедрение позволяет повысить эффективность диагностических мероприятий и организовать профилактические мероприятия направленные на устранение возникновения

тромбозов, тем самым улучшить качество жизни больных с этими заболеваниями, а также снизить финансовые затраты на лечение.

*Вторая научная новизна:* определено, что мононуклеары периферической крови при ХМПН продуцируют сверхвысокое количество воспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  и высокое количество ИНФ $\gamma$ , обуславливающие тяжесть развития тромбоза, выявлена патогенетическая взаимосвязь между увеличенными ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , и активацией прокоагулянтных механизмов в крови пациентов, страдающих острым тромбозом. Внедрение научной новизны в практику: утверждены координационным экспертным советом РСНПМЦ Г (5н-р/2 от 30 мая 2023г) и приказом ОММЦ г. Бухара № 20 от 20 февраля 2024, приказом ОММЦ г. Самарканда №72-U от 24 января 2024г. Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: разработаны прогностические критерии рисков развития тромбозов у пациентов с ХМПН. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: позволило сократить государственные затраты на лекарственные средства и диагностические мероприятия на 93,2 миллиона сум. Заключение: результаты исследования позволили улучшить качество диагностики гематогенных тромбофилий и определить иммунные нарушения и их влияние на образование тромбоза.

*Третья научная новизна:* инфицирование вирусным гепатитом В и С, сопровождается повышением концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  в сыворотке крови, а присутствие антител к ВГС ( $t=10,80$ ;  $p<0,05$ ), достоверно выше приводит к развитию АФС у больных Rh-отрицательной ХМПН. Внедрение научной новизны в практику: внедрено в практику приказом ОММЦ г. Бухара № 20 от 20 февраля 2024, приказом ОММЦ г. Самарканда №72-U от 24 января 2024г. Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: разработка алгоритма диагностики АФС у больных Rh-отрицательной ХМПН способствовала раннему выявлению АФС и предупреждению развития тяжелых многократных тромботических осложнений. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: сокращение затрат на лечение на 4,8 млн сум. Заключение: позволяет повысить эффективность диагностических мероприятий и организовать профилактические мероприятия направленные на устранение возникновения тромбозов, тем самым улучшить качество жизни больных, а также снизить финансовые затраты на лечение.

*Четвертая научная новизна:* установлено, что мутации генов гемостаза *FGB* G(455)A, *F2* G20210A, *F5* G1691A и *F7* (G10976A), а также полиморфизмов генов фолатного цикла *MTR*(A2756G), *MTHFR*(C677T), не имеют устойчивой достоверной ассоциации с тромбофилией при Rh-негативной ХМПН и не могут быть использованы как предикторы развития тромботических осложнений у больных, тогда как носительство неблагоприятного аллеля G полиморфизма *MTRR*(A66G) является зависящим от аллельной нагрузки фактором риска развития тромботических осложнений у

больных. Внедрение научной новизны в практику: результаты внедрены в практику отделений гематологии приказом областного многопрофильного медицинского центра (ОММЦ) г. Бухара № 22 от 20 февраля 2024, приказ ОММЦ г. Самарканда №70-U от 24 января 2024г, заключение РСНПМЦ Гематологии по практическому внедрению результатов №3 н-з/5 от 28 февраля 2024. Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: выявление отсутствия достоверной ассоциации между генетическими мутациями метаболизма фолатов и тромбофилией позволяет исключить их из алгоритма диагностики и определять носительство аллеля G MTRR(A66G), что повышает точность прогнозирования рисков и выбора тактики лечения. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: целенаправленный подход к диагностике тромбофилии позволяет сэкономить средства пациентов и медицинских учреждений. Заключение: внедрение результатов исследования способствуют формированию доказательной базы в медицине, усовершенствуя стандартные алгоритмы диагностики и персонализированную профилактику тромбофилических осложнений.

*Пятая научная новизна:* доказано, что сывороточный уровень гомоцистеина является независимым фактором тромботического риска у больных Rh-отрицательной ХМПН, не связанным с генетическими полиморфизмами *MTHFR*, *MTRR*, *MTR*, а концентрация фибриногена крови у больных ХМПН с тромботическими осложнениями ассоциирована с мутацией гена *FGB* G(455), что позволяет рассматривать их как диагностические и прогностические маркеры тромбофилии, требующие определения с целью коррекции протоколов лечения. Внедрение научной новизны в практику: результаты внедрены в практику отделений гематологии приказом областного многопрофильного медицинского центра (ОММЦ) г. Бухара № 22 от 20 февраля 2024, приказ ОММЦ г. Самарканда №70-U от 24 января 2024г, заключение РСНПМЦ Гематологии по практическому внедрению результатов №3 н-з/5 от 28 февраля 2024. Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: улучшает точность диагностики и повышает шансы своевременного выявления рисков у пациентов с Rh-негативным ХМПЗ, а также на основе выявленных маркеров можно разрабатывать индивидуальные протоколы лечения и профилактики, учитывающие специфику каждого пациента, что снижает вероятность тромботических осложнений и улучшает долгосрочные результаты терапии. Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: прогностическое использование гомоцистеина и мутации *FGB* G(455) позволяет предотвратить тромбозы или снизить их частоту, что уменьшает затраты на лечение осложнений, включая госпитализации и оперативные вмешательства. Заключение: раннее выявление и предупреждение тромботических осложнений у больных ХМПН способствует снижению инвалидизации и улучшению качества жизни пациентов.

Внедрение полученных результатов в практику позволило улучшить диагностику, оценку риска, эффективность лечения и снизить количество осложнений.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены и доложены на 5 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях: Международный (онлайн) доклад- 30 минут на 6th International Conference on Clinical Hematology and Transfusion Medicine 2022; образовательной семинар для врачей гематологов "ASH 2022; Современные аспекты диагностики и лечения ХМПЗ", 02.02.2023г; Международный (онлайн) доклад- Медицинский образовательный вебинар для врачей гематологов «Диагностические критерии ХМПЗ по данным ВОЗ. Интерпретация данных» 05.03.2023; Международный (онлайн) доклад- Медицинский образовательный вебинар для врачей гематологов «Диагностические критерии ХМПЗ по данным ВОЗ. Интерпретация данных» 05.03.2023; Доклад на конференции «*klirik laborator diagnostikada innovatsion texnologiyalardan foydalanish, muammolar va yechimlar xalqaro ilmiy-amaliy anjuman* 18 aprel 2023 yil. Международный (онлайн) доклад- на «Медицинский образовательный вебинар для врачей гематологов»- «Современные аспекты диагностики и лечения ХМПЗ», 07.09.2023г; Доклад на конференции в РСНПМЦ Гематологии «Современные диагностические аспекты хронических Ph- миелопролиферативных заболеваний» 26.12.2023.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, из них: 22 журнальные статьи (7 - зарубежных, 15 – локальные) рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицины (DSc) и 7 тезисов (5 - зарубежные, 2 - местные). Результаты работы также включены в 3 методические рекомендации и 1 монография для врачей.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 193 страницы.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Во **введении** обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы и проведенного исследования, сформулированы цель, задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники Республики Узбекистан, излагается научная новизна и практические результаты работы, раскрываются научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Обзор литературы. Гематогенные тромбофилии: современный взгляд на проблему и механизмы возникновения**» приведен обзор литературы, изложены этиология, эпидемиология и возможные механизмы развития гематогенных тромбофилий,

освещена роль иммунной системы в патогенезе АФС, современные методы диагностики и принципы лечения. На основании анализа информации, освещенной в литературе определены вопросы, требующие детального изучения. Завершает главу резюме с обоснованием практической значимости и необходимости проведения настоящего исследования.

Во второй главе диссертации под названием **«Характеристика клинического материала и методы исследования больных»** дается общая характеристика обследованных пациентов и описаны специальные методы исследования. В основу данной диссертационной работы положен анализ изучения цитокинового статуса путем иммуноферментного анализа (ИФА) и молекулярно генетические методы исследования.

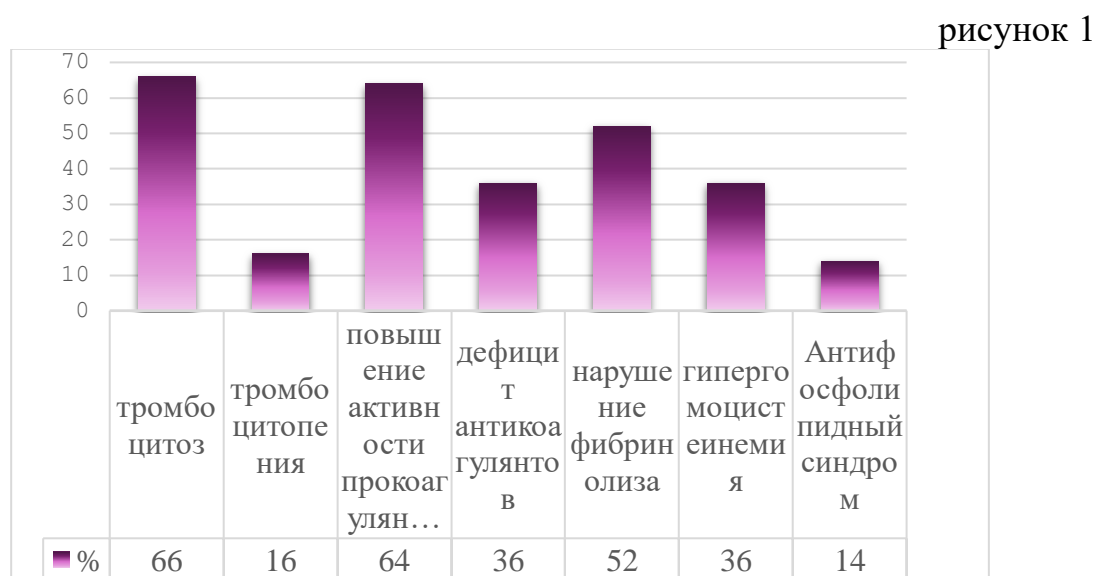
Клиническое обследование больных включало: подробный специализированный сбор анамнеза с детализацией жалоб, наличием подобных жалоб и онкогематологических заболеваний в анамнезе у близких родственников. Общий клинический осмотр пациента: общее состояние пациента, осмотр кожных покровов и видимых слизистых оболочек на предмет геморрагического и тромботического синдрома, пальпацию периферических лимфатических узлов, пальпация печени и селезенки, наличие отеков. В группу обследуемых вошли 142 пациента с ХМПН находящихся на момент установления диагноза и лечения в РСНПМЦ Гематологии. Из них женщины составили 48% (68) и мужчины 52% (74). Возраст обследованных находился в диапазоне от 18 до 55 лет ( $38,2 \pm 3,7$ ). Ретроспективным путем изучено 324 историй болезни за 2015-2020 года. Проспективное исследование проводилось в течении 36 месяцев. В соответствии с поставленной целью и задачами данное исследование было проведено в 4 этапа. Первым этапом были проведены рутинные лабораторные методы исследования – общий анализ крови, миелограмма и генетические исследования подтверждающие диагноз истинная полицитемия (ИП), эссенциальный тромбоцитоз (ЭТ) и миелофиброз (МФ).

Вторым этапом было проведено изучение гемостазиологических параметров включающим диагностику антифосфолипидного синдрома. Исследование проводилось с помощью нефелометрического оптического коагулометра «СА-50» «Sysmex» (Япония), агрегометра «АЛАТ-БИОЛА 2» (Россия), автоматического оптического коагулометра «Sysmex» SA 660 (Япония) с использованием реактивов фирмы ООО «Технология-Стандарт» (Россия, Барнаул), НПО «Ренам» (Россия, Москва) и Фирмы «Siemens» (для коагулометра «SysmexSA 660»). Чувствительность теста и целевое значение калибратора были стандартизованы в соответствии с Международными референсными значениями.

Третьим этапом был изучен синтез основных воспалительных и противовоспалительных цитокинов – Ил-1, Ил-4, Ил-6, Ил-10, ФНО $\alpha$  и ИНФ $\gamma$  у пациентов с ХМПН с тромботическими осложнениями и без эпизодов тромбоза. Выявлена корреляция между изучаемыми цитокинами и гемостазиологическими параметрами. Для определения ИЛ-1,4,6,10, ИНФ $\gamma$  и ФНО $\alpha$ , использовались реагенты фирмы «Вектор-БЕСТ» на аппарате ИФА «MR-96A» производства Китай.

Четвертым этапом проводилось исследование полиморфизмов генов тромбофилии (мутации генов гемостаза *FGB, F2, F5, F7* и полиморфизмы генов фолатного цикла *MTHFR, MTRR, MTR*) проводилось методом полимеразной цепной реакции. После окончания периода исследования полученные данные заносились в таблицы Microsoft Excel, 2016 (формирование базы данных, описательная статистика, графическое представление данных) для проведения статистической обработки. В качестве инструмента вычислений использован пакет прикладных программ GraphPad Prism version 8.0.1 (244) (Описательная статистика, обнаружение выбросов, t-критерий, ДИ среднего/разности /отношения/СО, тесты множественных сравнений, линейная регрессия, критерии Фишера, Хи-квадрат, и интерпретация значений P и др.), доступной в интернете ([https://www.graphpad.com/guides/prism/8/user-guide/Tips\\_for\\_using\\_Prism.htm](https://www.graphpad.com/guides/prism/8/user-guide/Tips_for_using_Prism.htm)). В заключении второй главы дается обоснование выбора статистических тестов и показателей с учетом характера данных, включённых в анализ, и указывается уровень значимости показателя достоверности различий ( $p \leq 0,05$ ).

В третьей главе диссертации «**Результаты исследования и их обсуждение**» проанализирована объективная оценка значимости показателей общего анализа крови, миелограммы и дана основная характеристика и частота встречаемости тромбозов у пациентов с гематогенными тромбофилиями и АФС синдромом. Описаны ретроспективные данные по частоте выявления гематогенных тромбофилий, частоте выявления соматических мутаций генов *JAK2V617F, MPLS505N* и *CALR*. Так, при ИП у 194 пациентов (89%) подтвердилась данная мутация. Также мутация в гене янускиназы встречалась и у пациентов при ЭТ в 61% случаев и при миелофиброзе у 18 пациентов (56,2%).



**рисунок- 1. Распределение пациентов по видам нарушений в системе гемостаза**

Соматические мутации в гене кальретикулин (*CALR*), встречались у 31,5% пациентов с ЭТ из 57, но анализ был поставлен лишь 24 пациентам. При МФ мутация фиксировалась в 12,2% случаев из 49 пациентов, анализ был проведен

18 пациентам. Одновременное наличие сочетания 2х из выбранных мутаций встречалось у 3% обследуемых. Частота тромботических осложнений в общей группе (n = 324) составила 3,5 на 100 пациентов. Эпизоды тромбоза и тромботических осложнений увеличивается в возрастных категориях 36 – 55 лет.

В проспективном анализе определённый интерес представляют показатели гемостазиограммы, где выявлена особенность – у пациентов с ХМПН определены 6 механизмов патогенеза, ведущих к развитию гиперкоагуляционного синдрома 1 вариант, приводящий к геморрагическим осложнениям в сочетании с нарушением адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов.

Выявлены достоверные различия между группами пациентов с тромботическими осложнениями и без них а также по группе контроля. В показателях системы гемостаза у пациентов ХМПН (n=142) позволил установить достоверное укорочение АЧТВ в 1,6 раз и увеличением уровня гомоцистеина в 1,8 раз, Д- димера в 3,2 раза в отличии от группы контроля. Сравнительный анализ в подгруппе с тромбозами по отношению к группе без тромботических эпизодов показал достоверно значимое укорочение уровня АЧТВ в 1,1 раза, достоверное повышение Д-димерав 1,4 раза, уровня РФМК более чем в два раза, что указывает на усиление внутрисосудистой коагуляции.

В четвертой главе «Исследование цитокинового статуса у пациентов с гематогенными тромбофилиями» представлены результаты исследований, которые подразумевают решение одной из основных задач данной научной работы. Эта глава посвящена изучению синтеза и образованию цитокинов в периферической крови у больных ХМПЗ (IL1 $\beta$  , IL 4, IL 6 , IL 10. и ФНО $\alpha$ , ИНФ $\gamma$ ), а также установить взаимосвязь между иммуоциркуляторными нарушениями и клинико-патогенетическим полиморфизмом гематогенных тромбофилий. Уровень спонтанной продукции воспалительного цитокина ИЛ-6 был повышен в 26 раз у пациентов группы с тромбозами в острый период, и в 17 раз у пациентов с тромбозом в анамнезе по сравнению с нормой (63,2 $\pm$ 5,4 пг/мл, 42,11 $\pm$ 9,49 пг/мл и 2,4 $\pm$ 0,2 пг/мл, соответственно).

рисунок - 2

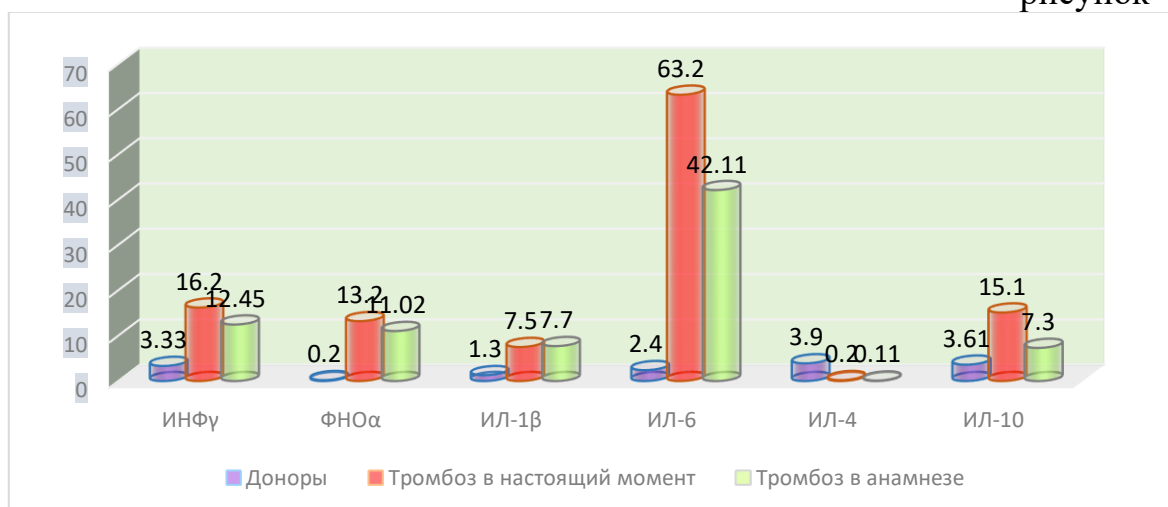


рисунок - 2. Спонтанная продукция цитокинов мононуклеарами периферической крови у обследуемых

В ходе проведенного исследования получены данные о том, что цитокинам может принадлежать важное прогностическое значение в развитии тромботических осложнений у пациентов с истинной полицитемией, эссенциальной тромбоцитемией и миелофиброзом. Также была установлена взаимосвязь IL-6 и TNF $\alpha$  могут стимулировать синтез фактора Виллебранда и IX фактора свертывания крови, что способствует образованию тромбов.

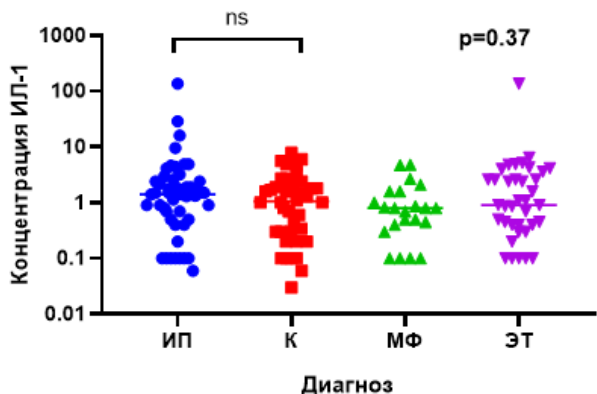


рисунок -3. Концентрация цитокина ИЛ 1 у пациентов с Rh-негативными хр. миелопролиферативными новообразованиями и в контроле.

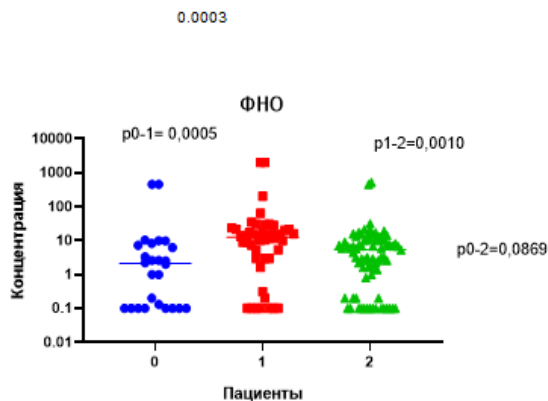


рисунок- 4. Концентрация цитокина ФНО у пациентов с Rh-негативными хр. миелопролиферативными новообразованиями

В данной главе дана оценка роли вирусной инфекции в развитии гематогенных тромбофилий и АФС синдрома у больных ХМПН, инфицированных вирусными гепатитами.

рисунок -5



Рисунок 5. Соотношение доли инфицированных вирусным гепатитом В и вирусным гепатитом С больных хроническими миелопролиферативными новообразованиями без тромбозов, с тромботическими осложнениями и с антифосфолипидным синдромом

Исследование показало, что общее количество носителей вирусной инфекции ВГС у больных ХМПН в целом (n=142) составляет 50 случаев

(35,2%); сочетание носительства обоих видов инфекций (ВГВ+ВГС) было выявлено у 7 (4,9%) больных. Частота ВГВ и ВГС составляет 15,4% и 24,6% соответственно в соотношении 1:1,5. Относительно высокая распространенность вирусного инфицирования среди больных ХМПН, по-видимому, объясняется указанным выше фактом частых гемотрансфузий.

рисунок - 6

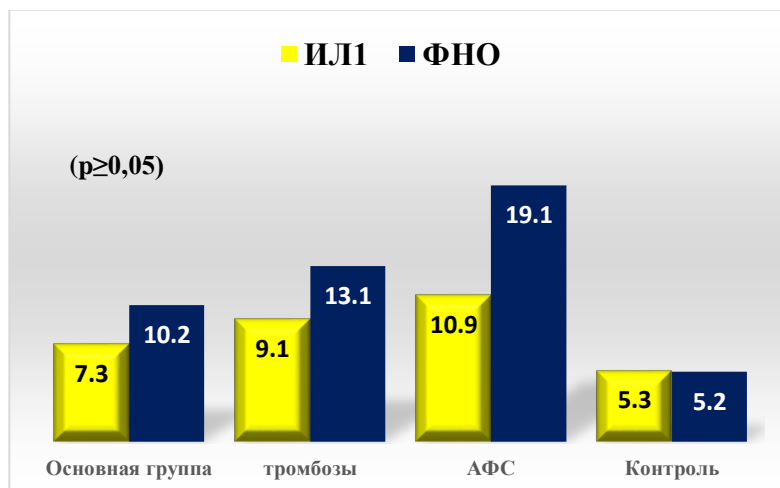


рисунок 6. Уровень ИЛ-1 и ФНО у пациентов с вирусным гепатитом В и вирусным гепатитом С

Сравнительный анализ уровня цитокинов у инфицированных ВГС больных ХМПН с тромбозами и больных ХМПН с АФС показал, что достоверное ( $p < 0.01$ ) повышение концентрации при АФС было выявлено только в отношении ИЛ-6. Полученные результаты указывают на значимую роль HCV в экспрессии воспалительных цитокинов, которые могут играть определенную роль в генезе тромбофилического состояния у больных ХМПН, вероятно связанную с усилением синтеза эндотелиальными клетками молекул адгезии.

Определение содержания в сыворотке крови уровней IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , у больных с острым тромбозом может быть использовано для прогнозирования развития и своевременной коррекции сдвигов коагуляционного потенциала крови, что расширит возможности успешного выбора адекватной лечебной тактики и своевременного предупреждения развития осложнений тромботического процесса.

В пятой главе диссертации представлено **«Исследование мутаций генов системы гемостаза и полиморфизма генов метаболизма фолатов у пациентов с гематогенными тромбофилиями»**. В данной главе описано влияние мутаций генов системы гемостаза и метаболизма фолатов на характер клинического течения гематогенных тромбофилий.

Результаты исследования показали, что чаще всего у больных ХМПН с тромбозами встречались мутации генов *FGB* и *F7*. При этом частота гетерозиготного генотипа *FGB* составила 14%, а гомозиготного – 4%. Гомозиготный генотип *F7* в представленной выборке больных не был выявлен, тогда как гетерозиготный генотип был представлен с частотой 20%. Мутация гена *F2* была представлена как гетерозиготным, так и гомозиготным

генотипами (по 2%), в то же время Лейденская мутация не была выявлена нами ни у одного больного ХМПН.

Сравнительная оценка частоты встречаемости полиморфизма генов фолатного цикла в группе больных ХМПН и в группе условно здоровых лиц контроля показала, что у пациентов, имеющих хроническое миелопролиферативное заболевание, полиморфные варианты генов *MTHFR* (C677T) и *MTRR* (A66G) встречались в 4 раз чаще (соответственно, OR=3,89 и OR=4,15), а гена *MTR* (A2756G) – более чем в 6 раз чаще (OR=6,37), что может говорить о высокой ассоциации данных генетических вариантов с тромбофилией у больных ХМПН и повышении риска развития тромбозов у данной категории больных в 4-6 раз.

Сравниваемые группы	Мутации генов системы гемостаза			
	F2 G20210A	F5 G1691A (Arg506Gln)	F7 G10976A (Arg353Gln)	FGB G(-455)A
Частота носительства мутационных генов (абс./ %)				
Группа больных ХМПН (n=142)	11 (7,7%)	2 (1,4%)	29 (20,4%)	11 (7,7%)
Контрольная группа (n=41)	–	–	3 (7,3%)	2 (4,8%)
p	0,2265	0,4448	0,0517	0,0011
X <sup>2</sup>	1,463	0,5838	3,787	10,63
OR	3,359	–	3,251	8,190
95%CI	0,5600-37,09	–	1,044-10,59	2,151-35,59

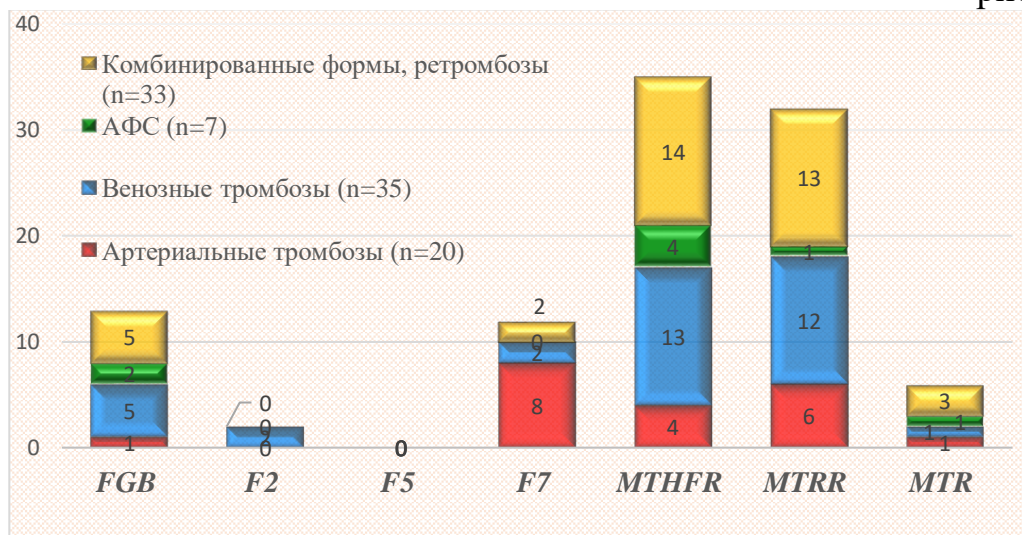
**Рисунок 7. Статистический анализ значимости различия частоты мутаций генов системы гемостаза в основной и контрольной группах**

Как показано на рисунке 9, артериальные тромбозы чаще всего встречались у больных ХМПН с мутацией в гене проконвертина F7 (40% пациентов), а также с мутацией гена *MTRR* (30% пациентов). Венозные тромбозы чаще наблюдались при носительстве вариантных генов *MTRR* и *MTHFR* (34,5% и 37,1% случаев, соответственно). У пациентов, имеющих полиморфные варианты гена *MTHFR*, чаще наблюдались клинические проявления антифосфолипидного синдрома (АФС), что составило 57,1% случаев от всех наблюдений АФС. Комбинированные формы тромбозов и ретромбозы также чаще отмечались у больных ХМПН – носителей мутаций в генах фолатного цикла.

Так, при вариантном гене *MTRR* сочетание артериальных и венозных тромбозов наблюдалось у 39,3%, а при вариантном гене *MTHFR* – у 42,4% пациентов. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что в изучаемой нами выборке узбекской популяции наиболее существенный вклад в развитие тромбозов у больных ХМПН вносят мутационные формы генов, участвующих в метаболизме фолатов.

Сравниваемые группы	Полиморфные гены фолатного цикла		
	<i>MTHFR</i> (C677T)	<i>MTRR</i> (A66G)	<i>MTR</i> (A2756G)
Частота носительства полиморфизмов (абс./ %)			
Группа больных ХМПН (n=142)	69 (48,5%)	44 (30,9%)	35 (24,6%)
Контрольная группа (n=41)	8 (19,5%)	4 (9,7%)	2 (4,8%)
p	0,0009	0,0065	0,0055
X <sup>2</sup>	11,04	7,410	7,709
OR	3,89	4,153	6,379
95%CI	1,653-8,470	1,482-11,36	1,648-27,87

**Рисунок 8. Статистический анализ значимости различия частоты полиморфизмов генов фолатного цикла в основной и контрольной группах**



**рисунок 9. Частота встречаемости вариантных генов гемостаза и фолатного цикла у больных ХМПН с различными клиническими типами тромбозов.**

В целом исследование показало, что лишь 6 из 50 (12%) больных ХМПН с тромботическими осложнениями не имели никаких изменений в изучаемых генах, тогда как у 88% пациентов был обнаружен тот или иной генотипический вариант мутации, что свидетельствует о высокой вероятности вовлечения наследственного генетического фактора в развитие гиперкоагуляции и тромботических осложнений у больных ХМПН.

Далее был проведен анализ частоты встречаемости и оценка прогностической значимости генетических вариантов FGB G(455)A, F2(G20210A), F5 (G1691A) и F7(G10976A) в качестве генетических предикторов развития тромботических осложнений у больных ХМПН

таблица -1.

**Частота генотипических вариантов FGB G(455)A у больных хроническими миелопролиферативными новообразованиями с тромбозом и без тромботических осложнений**

Генотипы	Частота встречаемости				$\chi^2$	P	RR	OR	95% CI
	Больные ХМПН с тромбозами (n=50)		Больные ХМПН без тромбозов (n=92)						
	Abs	%	Abs	%					
<b>G/G</b>	41	82,0±5,4	59	64,1±5,0	4,966	p=0,026	1,279	2,548	1,102-5,890
<b>G /A</b>	7	14,0±4,9	32	34,7±5,0	7,023	p=0,009	0,403	0,305	0,123-0,756
<b>A/A</b>	2	4,0±2,8	1	1,1±1,08	1,329	p=0,249	3,680	3,792	0,335-42,890

Однако в исследовании гетерозиготный генотип при мутации гена FGB G(455)A достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) встречался в группах больных ХМПН без зафиксированных тромботических осложнений (34,7%), тогда как у пациентов с их наличием – только в 14% случаев. Анализ частоты гомозиготного мутантного генотипа в группе больных с тромбозом и в подгруппе без тромбоза не выявил достоверного различия (A/A:  $\chi^2=1,32$ ;  $p > 0,05$ ; OR=3,6; 95%CI 0,335–42,890), при

этом дикий гомозиготный генотип G/G достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) встречался у больных с тромботическими осложнениями (табл.1).

таблица -2.

**Частота генотипических вариантов F2 G20210A у больных хроническими миелопролиферативными новообразованиями с тромбозом и без тромботических осложнений**

Генотипы	Частота встречаемости				$\chi^2$	P	RR	OR	95% CI
	Больные ХМПН с тромбозами (n=50)		Больные ХМПН без тромбозов (n=92)						
	Abs	%	Abs	%					
<b>G/G</b>	48	96,0±2,77	83	90,2±3,10	1,516	p=0,219	1,064	2,602	0,540-12,545
<b>G /A</b>	1	2,0±1,98	9	9,8±3,10	2,997	p=0,084	0,204	0,188	0,023-1,531
<b>A/A</b>	1	2,0±1,98	0	0	—	—	—	—	—

Изучение мутации G20210A гена коагуляционного фактора II (F2) или протромбина (таблица -2) не показало достоверного различия частоты генотипических вариантов в группах больных ХМПН с тромбозами и без тромбозов, что может говорить об отсутствии связи данного генетического изменения с развитием эпизодов тромбоза у пациентов.

таблица -3.

**Частота генотипических вариантов гена F5 (G1691A) у больных хроническими миелопролиферативными новообразованиями с тромбозом и без тромботических осложнений**

Генотипы	Частота встречаемости				$\chi^2$	P	RR	OR	95% CI
	Больные ХМПН с тромбозами (n=50)		Больные ХМПН без тромбозов (n=92)						
	Abs	%	Abs	%					
<b>G/G</b>	50	100,0±0	90	97,8±1,52	1,102	p=0,294	1,022	Infinity	-
<b>G /A</b>	0	0	2	2,2±2,17	-	-	-	-	-
<b>A/A</b>	0	0	0	0	-	-	-	-	-

Анализ частоты встречаемости вариантных генотипов F5 (G1691A) при сравнении подгрупп больных ХМПН с тромбозами и без тромбозов показал сопоставимые данные: дикий генотип G/G встречался в обеих группах с одинаковой частотой ( $p > 0,05$ ) в практически абсолютном большинстве случаев, и лишь у одного больного с тромботическими осложнениями был выявлен гетерозиготный генотип (2,2%), что не имело статистической значимости (таблица -3).

Выявление достоверной ассоциации с риском развития тромбозов при ХМПН не является гарантией возможности практического использования

генетических маркеров в качестве предиктора патологии. В свою очередь, отсутствие статистически значимой связи с тромбозами не исключает вероятность использования теста для детекции генетического варианта при оценке рисков тромбофилии у больного. (таблица -4).

таблица- 4.

**Частота генотипических вариантов *F7 (G10976A)* у больных хроническими миелопролиферативными новообразованиями с тромбозом и без тромботических осложнений**

Генотипы	Частота встречаемости				$\chi^2$	P	RR	OR	95% CI
	Больные ХМПН с тромбозами (n=50)		Больные ХМПН без тромбозов (n=92)						
	Abs	%	Abs	%					
<b>G/G</b>	40	80,0±5,66	73	79,4±4,22	0,008	p=0,927	1,008	1,041	0,442- 2,454
<b>G /A</b>	10	20,0±5,66	18	19,5±4,14	0,004	p=0,951	1,022	1,028	0,433- 2,437
<b>A/A</b>	0	0	1	1,1±1,08	-	-	-	-	-

В исследуемой выборке больных ХМПН с клиническими признаками тромбозов в анамнезе частота встречаемости полиморфного аллеля Т гена *MTHFR(C677T)* составила 29%, полиморфного аллеля G гена *MTRR(A66G)* – 36% и полиморфного аллеля G гена *MTR(A2756G)* – 7%. Гетерозиготный генотип гена *MTHFR(C677T)* встречался у 46% больных, гена *MTRR(A66G)* – у 36% и гена *MTR(A2756G)* – у 2% больных. Гомозиготный полиморфный генотип гена *MTHFR(C677T)* встречался у 6% больных, гена *MTRR(A66G)* – у 18% и гена *MTR(A2756G)* – у 6% больных.

таблица 5.

**Частота генотипических вариантов *MTHFR(C677T)* у больных хроническими миелопролиферативными новообразованиями с тромбозом и без тромботических осложнений**

Генотипы	Частота встречаемости				$\chi^2$	P	RR	OR	95% CI
	Больные ХМПН с тромбозами (n=50)		Больные ХМПН без тромбозов (n=92)						
	Abs	%	Abs	%					
<b>C/C</b>	24	48,0	49	53,2	0,359	0,550	0,872	0,810	0,406-1,614
<b>C/T</b>	23	46,0	40	43,4	0,083	0,773	1,068	1,107	0,554-2,213
<b>T/T</b>	3	6,0	3	3,2	0,601	0,071	-	1,894	0,368-9,751

Гетерозиготный генотип полиморфного гена *MTHFR(C677T)* встречался в группах больных ХМПН без зафиксированных тромботических осложнений и больных ХМПН с тромбозами практически с одинаковой частотой (43,4% и 46,0%; p>0,05). Отсутствие достоверного различия по частоте в подгруппах больных с тромбозом и без тромбоза выявлено нами также в отношении

гомозиготного полиморфного генотипа *MTHFR*(C677T) (Т/Т:  $\chi^2=0,601$ ;  $p>0,05$ ) и в отношении дикого генотипа (С/С:  $\chi^2=0,359$ ;  $p>0,05$ ) (таблица - 5).

Далее было установлено, что гетерозиготный генотип полиморфного гена *MTRR*(A66G) встречался в группе больных ХМПН с тромбозами почти в 3 раза чаще (OR=2,9), чем в группе больных ХМПН без тромботических осложнений (A/G, соответственно, 36,0% и 16,3%;  $p<0,05$ ). Достоверное различие в подгруппах больных с тромбозом и без тромбоза выявлено также в отношении частоты встречаемости гомозиготного полиморфного генотипа (G/G, соответственно, 18,0% и 2,1%;  $p<0,001$ ), при этом данный генетический вариант наблюдался у больных с тромбозами почти в 10 раз чаще (OR=9,8), чем у больных без тромбозов. Значимым оказалось и различие частоты дикого генотипа, который достоверно чаще отмечался в подгруппе больных без тромбозов (A/A, 81,5% и 46,9%;  $p<0,01$ ) (таблица - 6).

таблица 6.

**Частота генотипических вариантов *MTRR*(A66G) у больных хроническими миелопролиферативными новообразованиями с тромбозом и без тромботических осложнений**

Генотипы	Частота встречаемости				$\chi^2$	P	RR	OR	95% CI
	Больные ХМПН с тромбозами (n=50)		Больные ХМПН без тромбозов (n=92)						
	Abs	%	Abs	%					
A/A	23	46,0	75	81,5	19,114	$p<0,01$	0,564	0,193	0,090-0,415
A/G	18	36,0	15	16,3	7,044	$p<0,05$	2,208	2,887	1,298-6,424
G/G	9	18,0	2	2,1	11,353	$p<0,01$	8,280	9,878	2,043-47,770

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что носительство неблагоприятного аллеля G полиморфизма *MTRR*(A66G) является фактором риска развития тромботических осложнений у больных ХМПН, при этом степень риска зависит от аллельной нагрузки: при генотипе A/G риск повышен в 3 раза, а при генотипе G/G – в 10 раз.

Исследования показали, что гетерозиготный генотип полиморфного гена *MTR*(A2756G) достоверно чаще встречался в группе больных ХМПН без тромботических осложнений, чем у больных с тромбозами (A/G, соответственно, 30,4% и 2,0%;  $p<0,001$ ), тогда как гомозиготный полиморфный генотип чаще выявлялся у больных с тромбозами (G/G, соответственно, 3,26% и 6,0%) – однако статистически значимого различия частоты G/G в подгруппах при этом нами не было выявлено ( $p>0,05$ ). Достоверное различие установлено также в отношении различия частоты дикого генотипа, который достоверно чаще регистрировался в подгруппе больных с тромбозами (A/A, 92,0% и 66,3%;  $p<0,01$ ) (таблица - 7). Полученные данные позволяют предположить, что носительство полиморфного аллеля G полиморфизма *MTR*(A2756G) может являться протективным фактором в отношении риска развития тромботических осложнений у больных ХМПН.

**Частота генотипических вариантов *MTR(A2756G)* у больных хроническими миелопролиферативными новообразованиями с тромбозом и без тромботических осложнений**

Генотипы	Частота встречаемости				$\chi^2$	P	RR	OR	95% CI
	Больные ХМПН с тромбозами (n=50)		Больные ХМПН без тромбозов (n=92)						
	Abs	%	Abs	%					
<b>A/A</b>	46	92,0	61	66,3	11,516	<0,001	1,388	5,844	1,927-17,723
<b>A/G</b>	1	2,0	28	30,4	16,116	<0,001	0,066	4,704	0,006-0,355
<b>G/G</b>	3	6,0	3	3,26	0,601	p>0,05	1,840	1,894	0,368-9,751

Выявление достоверной ассоциации с риском развития тромбозов при ХМПН не является гарантией возможности практического использования генетических маркеров в качестве предиктора патологии. В свою очередь, отсутствие статистически значимой связи с тромбозами не исключает вероятность использования теста для детекции генетического варианта при оценке рисков тромбофилии у больного.

Анализ частоты встречаемости спектра различных комбинаций изучаемых генетических вариантов в аспекте риска формирования тромбозов у больных ХМПН показал, что сочетания двух генетических вариантов (Табл. 8, №1-6) встречались у 58% больных ХМПН с тромбозами, у 8,4% больных ХМПН без тромбозов и у 14,4% субъектов контрольной группы. При этом частота сочетаний двух генетических вариантов в группе больных ХМПН с тромбозами была достоверно выше, чем у больных без тромбозов ( $t=7,35$ ;  $p<0,05$ ) и условно здоровых лиц ( $t=6,27$ ;  $p<0,05$ ). Сочетания трех генетических вариантов (Табл. 8, №7-10) встречались лишь у 8% больных ХМПН с тромбозами, тогда как среди больных ХМПН без тромбозов и среди субъектов контрольной группы они не были выявлены.

Наиболее часто у больных ХМПН с тромбозами встречались сочетания *MTHFR+FGV* – 10% против 2,1% у больных без тромбозов ( $t=2,04$ ;  $p<0,05$ ) и 4,8% у субъектов контроля ( $t=1,55$ ;  $p>0,05$ ); *MTRR+MTR* – 8% против 2,1% у больных без тромбозов ( $t=2,04$ ;  $p<0,05$ ) и 4,8% у субъектов контроля ( $t=1,55$ ;  $p>0,05$ ); *MTHFR+MTRR* – 24% против 2,1% у больных без тромбозов ( $t=3,73$ ;  $p<0,05$ ) и 0% у субъектов контроля ( $t=3,97$ ;  $p<0,05$ ).

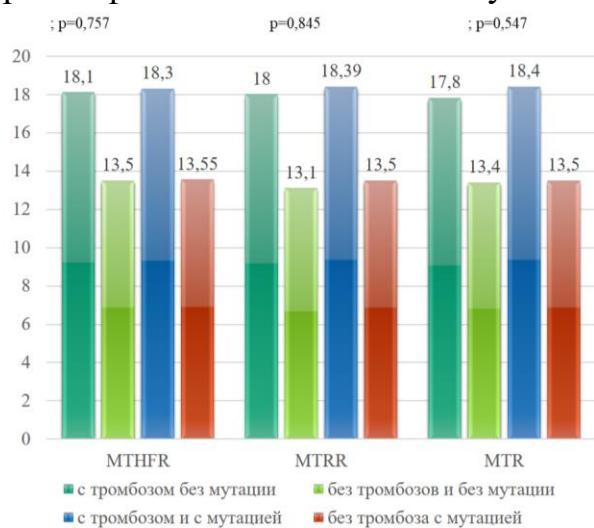
Полученные результаты показывают, что при оценке риска тромбогенных осложнений у больных ХМПН необходимо учитывать комбинаторность генетических вариантов, в частности – сочетание *MTHFR+MTRR*.

**Встречаемые сочетания аллельных вариантов исследуемых генов у больных с хроническими миелопролиферативными новообразованиями и контрольной группой**

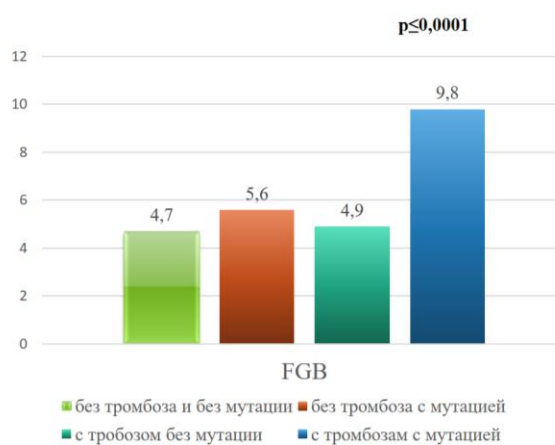
№	Сочетания генетических вариантов	I. ХМПН с тромбозами (n=50)		II. ХМПН без тромбозов (n=92)		III. Контрольная группа (n=41)	
		n	%	n	%	n	%
1	<i>MTHFR</i> + <i>FGB</i>	5	10	1	2,1	1	4,8
2	<i>MTRR</i> + <i>F2</i>	1	2	0	0	0	0
3	<i>MTRR</i> + <i>MTR</i>	4	8	1	2,1	0	0
4	<i>MTHFR</i> + <i>MTRR</i>	12	24	1	2,1	0	0
5	<i>FGB</i> + <i>F7</i>	2	4	1	2,1	1	4,8
6	<i>FGB</i> + <i>MTRR</i>	4	8	0	0	1	4,8
	Сочетание 2-х ген. вариантов	29	58,0±6,98 *	4	4,35±2,13	3	7,32±4,07
7	<i>MTHFR</i> + <i>F7</i> + <i>MTRR</i>	1	2	0	0	0	0
8	<i>MTHFR</i> + <i>MTRR</i> + <i>FGB</i>	1	2	0	0	0	0
9	<i>MTHFR</i> + <i>FGB</i> + <i>F7</i>	1	2	0	0	0	0
10	<i>MTHFR</i> + <i>MTRR</i> + <i>MTR</i>	1	2	0	0	0	0
	Сочетание 3-х ген. вариантов	4	8,0±3,84 *	0	0	0	0

\* различие значений в подгруппе I и в подгруппах II и III статистически достоверно.

В шестой главе диссертации «Клинические аспекты диагностики и ведения больных рh-отрицательной хмпн с учетом факторов риска развития тромботических осложнений» освещена связь лабораторных показателей и генетических факторов с клиническими проявлениями тромбофилического состояния у больных ХМПН.



**рисунок -10. Статистический анализ значимости различия частоты мутаций генов системы гемостаза в основной и контрольной группах**

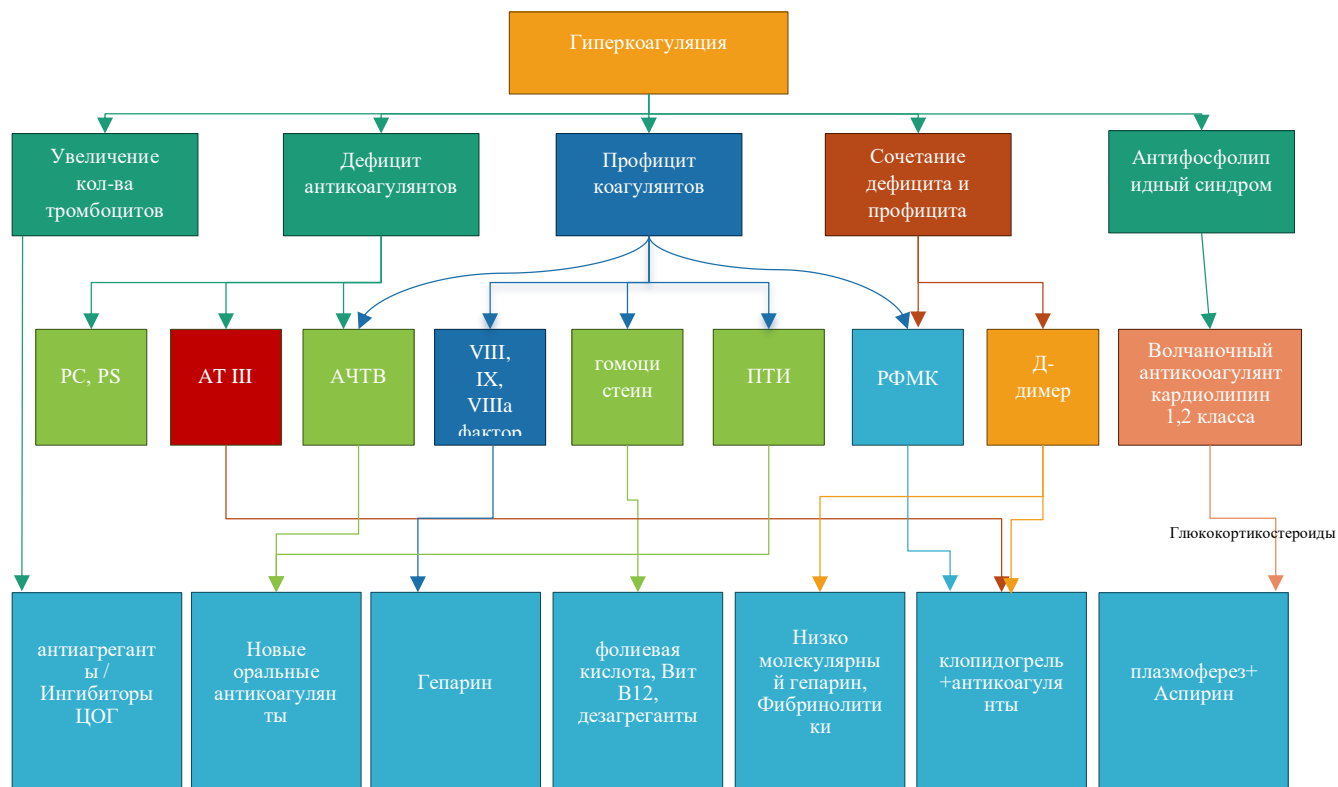


**рисунок -11. Статистический анализ значимости различия частоты полиморфизмов генов фолатного цикла в основной и контрольной группах**

Исследование показало, что носительство вариантных генов *MTRR*(A66G), *MTHFR*(C677T) и *MTR*(A2756G) не влияет на уровень гомоцистеина несмотря на то, что его плазменная концентрация у больных ХМПН с тромботическими осложнениями является достоверно более высокой по сравнению с таковой у больных без тромбоза (рисунок - 10).

Исследование показало (рисунок -11), что у больных ХМПН с тромбозами и без тромбозов и нормальным геном *FGB* уровень фибриногена не имел достоверного различия ( $p > 0,05$ ), однако при наличии мутации *FGB* G(-455)A уровень фибриногена был значимо выше у больных с тромбозами ( $p \leq 0,0001$ ). При сравнительной оценке уровня фибриногена у больных без тромбозов уровень фибриногена при наличии мутации *FGB* был значимо выше, чем при отсутствии мутации (5,6 г/л и 4,7 г/л;  $p \leq 0,05$ ), однако еще более значительным оказалось повышение концентрации сывороточного фибриногена у больных с тромбозами и *FGB* G(455)A – по сравнению с больными с тромбозами и нормальным геном *FGB* (9,8 г/л и 4,9 г/л ;  $p \leq 0,0001$ ). Полученные результаты показывают, что мутация *FGB* G(455)A имеет непосредственное отношение к повышению концентрации фибриногена у больных Rh-отрицательной ХМПН и связь с развитием у них тромботических осложнений, а следовательно может быть маркером, требующим определения как прогностический фактор.

Результатом проведенных исследований был разработан алгоритм диагностики гиперкоагуляционного синдрома у пациентов с ХМПН и была усовершенствована медикаментозная схема профилактической анти тромботической терапии (рисунок -12).



**рисунок 12. Алгоритм лечения гиперкоагуляционного синдрома у пациентов с гематогенными тромбофилиями**

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации (DSc) доктора наук по медицине на тему: «Патогенез, прогнозирование и лечение гематогенных тромбофилий и АФС синдрома» представлены следующие выводы:

1. Проведенные исследования показали, что при ХМПН встречаются 6 форм гиперкоагуляционного синдрома, из них дефицит протеина С, S в сочетании с другими нарушениями гемостаза может в 5 раз увеличивать риск тромбоза у пациентов с ХМПН, увеличение прокоагулянтов крови (фактора VIII, фактора IX, Фактора Виллебранда) может в 7-8 раз увеличивать риск тромботических осложнений, а также приводить к неоднократно повторяющимся тромбозам.

2. Установлена ключевая роль иммуноактивных цитокинов (IL1 $\beta$ , IL4, IL6, IL10, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ ) в развитии гематогенных тромбофилий, выявлена достоверная патогенетическая взаимосвязь между увеличенными IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  в 10 раз, и активацией прокоагулянтных механизмов в крови пациентов, страдающих острым тромбозом.

3. Доказано, что инфицирование вирусным гепатитом В и С, сопровождается повышением концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  в сыворотке крови, а присутствие антител к ВГС ( $t=10,80$ ;  $p<0,05$ ), достоверно чаще приводит к развитию АФС у больных Rh-отрицательной ХМПН.

4. Исследование подтвердило, что мутации генов гемостаза *FGB G(455)A*, *F2 G20210A*, *F5 G1691A* и *F7 (G10976A)*, а также полиморфизмов генов фолатного цикла *MTR(A2756G)*, *MTHFR(C677T)*, не имеют устойчивой достоверной ассоциации с тромбофилией при Rh-негативной ХМПН, тогда как носительство неблагоприятного аллеля G полиморфизма *MTRR(A66G)* является зависящим от аллельной нагрузки фактором риска развития тромботических осложнений у больных.

5. Установлено, что гомоцистеин является независимым фактором тромботического риска у больных Rh-отрицательной ХМПН, не связанным с генетическими полиморфизмами *MTHFR(C677T)*, *MTRR(A66G)*, *MTR(A2756G)*, а концентрация фибриногена крови у больных ХМПН с тромботическими осложнениями ассоциирована с мутацией гена *FGB G(-455)* - ( $OR=8,19$ ,  $p\leq 0,0001$ ), что позволяет рассматривать их как диагностические и прогностические маркеры тромбофилии.

6. Обоснована важность раннего выявления маркеров гематогенной тромбофилии у пациентов с Rh-отрицательной ХМПН для своевременного начала патогенетической персонализированной профилактики тромбозов, что позволит снизить частоту тяжелых тромботических осложнений и улучшить прогноз для пациентов.

**SCIENTIFIC COUNCIL THE SCIENTIFIC DEGREE  
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY  
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL  
CENTER OF HEMATOLOGY**

**BERGER INNA VIKTOROVNA**

**PATHOGENESIS, PROGNOSIS AND TREATMENT OF  
HEMATOGENOUS THROMBOPHILIA AND APS SYNDROME**

**14.00.29 – Hematology and transfusiology**

**ABSTRACT OF THE DISSERTATION  
OF THE DOCTOR OF MEDICAL SCIENCES (DSc)**

**TASHKENT – 2025**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission at Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under № B2022.2.DSc/Tib719.**

Doctoral dissertation was carried out in Republican specialized scientific-practical medical center of hematology.

The abstract of the dissertation was posted in two (uzbek, russian, english (resume)) languages on the website of the Scientific Council at ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) and on the website of «ZiyoNet» information-educational portal at ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific supervisor:** **Makhmudova Aziza Djumanovna**  
Doctor of medical sciences

**Official opponents:**

**Leading organization:** **State Medical Institute**

The defence of the dissertation will be held on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025, at \_\_\_\_ at the meeting of the One-time Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No. \_\_\_\_\_). Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878) 150-78-14.

The abstract of dissertation was distributed on «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025.

(Registry record No. \_\_\_\_ dated «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025).

**A.G. Gadaev**

Chairman of the One-time Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**D.A. Nabieva**

Scientific Secretary of the One-time Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**Sh.A. Babadjanova**

Chairman of the One-time Scientific Seminar at the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

**The aim of the study is** to develop new diagnostic and prognostic approaches to the treatment of hematogenous thrombophilia and APS in patients with Ph-CMPN based on the study of clinical, laboratory, molecular genetic and immunological data.

**The object of the research** was 142 patients with Ph-CMPN aged 18 to 55 years, registered at the Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

**Scientific novelty of the research** consists of the following:

It has been determined that 6 forms of hypercoagulation syndrome are encountered in CMPN, of which protein C, S deficiency in combination with other hemostasis disorders can increase the risk of thrombosis in patients with CMPN by 5 times, an increase in blood procoagulants (factor VIII, factor IX, von Willebrand factor) can increase the risk of thrombotic complications by 7-8 times, and also lead to repeated thromboses;

It has been determined that peripheral blood mononuclear cells in CMPN produce an extremely high amount of the inflammatory cytokine TNF- $\alpha$  and a high amount of INF $\gamma$ , which determine the severity of thrombosis, a pathogenetic relationship has been identified between increased IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , and activation of procoagulant mechanisms in the blood of patients suffering from acute thrombosis;

It has been proven that infection with viral hepatitis B and C is accompanied by an increase in the concentration of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF $\alpha$  in the blood serum, and the presence of antibodies to HCV ( $t=10.80$ ;  $p<0.05$ ) significantly increases the risk of developing APS in patients with Ph-negative CMPN.

It has been established that mutations of the hemostasis genes *FGB* G(455)A, *F2* G20210A, *F5* G1691A and *F7* (G10976A), as well as polymorphisms of the folate cycle genes *MTR*(A2756G), *MTHFR*(C677T), do not have a stable reliable association with thrombophilia in Ph-negative CMPN and cannot be used as predictors of the development of thrombotic complications in patients, whereas carriage of the unfavorable allele G of the *MTRR*(A66G) polymorphism is an allele load-dependent risk factor for the development of thrombotic complications in patients;

It has been proven that the serum homocysteine level is an independent thrombotic risk factor in patients with Ph-negative CMPN, not associated with genetic polymorphisms of *MTHFR*, *MTRR*, *MTR*, and the concentration of blood fibrinogen in patients with CMPN with thrombotic complications is associated with the mutation of the *FGB* G(455) gene, which allows them to be considered as diagnostic and prognostic markers of thrombophilia, requiring determination in order to correct treatment protocols.

**Implementation of the research results.** Based on the collected scientific results, a study was conducted on the significance of cytokines and molecular genetic features in the peripheral blood of patients with hematogenous thrombophilia and APS syndrome:

The Ministry of Health has implemented methodological recommendations "Development of a diagnostic algorithm for pathogenetically substantiated prevention

of hypercoagulation syndrome in patients with hemostasiopathies" (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 126 dated April 10, 2019, order of the Bukhara Regional Medical Center No. 22 dated February 20, 2024, order of the Samarkand Regional Medical Center No. 70-U dated January 24, 2024, conclusion of the RSSPMC of Hematology on the practical implementation of the results No. 3 n-z / 5 dated February 28, 2024). This methodological recommendation allows to increase the efficiency of diagnostic measures and organize preventive measures aimed at eliminating the occurrence of thrombosis, thereby improving the quality of life of patients with these diseases, as well as reducing the financial costs of treatment;

methodological recommendations were developed and approved by the coordinating expert council of the RSPMC of H (5n-r / 2 dated May 30, 2023) "The relationship between immunocirculatory disorders and clinical and pathogenetic polymorphism of hematogenous thrombophilia based on the study of cytokines" (order of the OMMC of Bukhara No. 20 dated February 20, 2024, order of the OMMC of Samarkand No. 72-U dated January 24, 2024). The implementation of the obtained results in practice made it possible to improve the quality of diagnostics of hematogenous thrombophilia, to develop prognostic criteria for the risk of thrombosis in patients with CMPN, the severity of thrombotic complications in the study for the presence of signs of immune thrombosis.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, 6 chapters, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 193 pages.

**ЭЪЛОНҚИЛИНГ АНИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Tursunova N. A., Makhmudova A. D., Shadibekova O. B., Berger I.V. Thrombosis in hematological practice. //European Science Review. –Австрия, 2018. –№5-6.–Р. 135-137. (14.00.00; №19)
2. Махмудова А.Д., Набева М.И., Шадыбекова О.Б., Жураева Н.Т., Бергер И.В. Исследование коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза при эритремии. //Журнал Теоретической и Клинической медицины №2. - 2019. - С. 93-96.(14.00.00; №3)
3. A.D. Makhmudova, I.V. Berger., N.A. Tursunova, L. V. Ashurova. Clinical and Anamnestic and Laboratory Criteria for Diagnostic Pre-Thrombotic Conditions In Patients With Hemostasiopathy. //American Journal of Medicine and Medical Sciences 2019, 9(5): – P.170-173 DOI: 10.5923/j.ajmms.20190905.03 (14.00.00; №2)
4. Каюмов А.А., Махмудова А.Д., Бергер И.В., Ачилова О.У., Мухаммадиев М.М. Этапы лабораторного мониторинга терапии оральными антикоагулянтами у гематологических пациентов. //Журнал Теоретической и Клинической медицины №2. - 2020. - С. 90-94.(14.00.00; №3)
5. Турсунова Н.А., Махмудова А.Д., Бергер И.В., Шадыбекова О.Б., Ашурова Л.В. Система гемостаза при хронических лейкозах. //Журнал Теоретической и Клинической медицины №2. - 2020. - С. 141-143.(14.00.00; №3)
6. Tursunova N. A., Sabirzyanova L.G., Shadibekova O. B., Achilova O.U., Berger I.V. The problem of antiphospholipid syndrome in Obstetric practice. //American Journal of Medicine and Medical Sciences 2021, 11(5): – P.359-361 DOI: 10.5923 /j.ajmms.20211105.01 (14.00.00; №2)
7. Каримов З.Д., Хужахмедов Ж.Д., Бергер И.В., Ачилова О.У. Диагностика тромбофилических состояний у гематологических пациентов. //Журнал Теоретической и Клинической медицины №2. - 2021. - С. 133-136. (14.00.00; №3)
8. А.Д. Махмудова, Ж.Д. Хужахмедов., Бергер И.В. Клинические случаи антифосфолипидного синдрома в практике врача-гематолога. // Вестник Экстренной медицины. – №14. – 2021. – С. 93-99 (14.00.00; №11)
9. Махмудова А.Д., Бергер И.В., Ачилова О.У., Мадашева О.Г. Антитромбин III как перспективный метод диагностики гиперкоагуляции. клинический случай. // Биология и Медицина. Самарканд. –№3. –2022. – С. 141-143. (14.00.00; №19)
10. Berger I.V., Makhmudova A.D., Madasheva O.G. Acquired thrombophilia in the form of antiphospholipid syndrome. // Биология и Медицина. Самарканд. – №5 (139). –2022. – С. 259-263. (14.00.00; №19)

11. Бергер И.В., Махмудова А.Д. Первичные тромбоцитозы в практике врача гематолога. // Журнал теоретической и клинической медицины. – №2. – 2022г. – С. 76-79. (14.00.00; №3)
12. Бергер И.В. Диагностика гематогенных тромбофилий. // Журнал теоретической и клинической медицины. – №5. – 2022г. – С. 43-46. (14.00.00; №3)
13. Бергер И.В., Исламов М.С., Махмудова А.Д., Мадашева О.Г. Профилактика тромбозов у онкогематологических пациентов. // Журнал теоретической и клинической медицины. – №5. – 2022г. – С. 46-48. (14.00.00; №3)
14. Бергер И.В., Махмудова А.Д., Вахидова Ш.Ф., Махмудова М.А. Встречаемость негативных миелопролиферативных заболеваний по данным РСНПМЦ Гематологии. // EURASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES Volume 3 Issue 5, May 2023 ISSN 2181-287X P. 191-195
15. Бергер И.В., Махмудова А.Д., Мадашева О.Г., Ходжаева Н.Н. Цитокиновый профиль пациентов при гематогенных тромбофилиях. //Журнал теоретической и клинической медицины. – № 1 – 2023.– С. 95-99 (14.00.00; №3)
16. Berger I.V., Islamov M S, Makhmudova A D, Kayumov A.A. Case-Control Study of Inflammatory Cytokines and Chemokines in Hematogenic Thrombophilia. //American Journal of Medicine and Medical Sciences 2023, 11(2): – P.64-66 DOI:10.12691/ajmsm-11-2-4 (14.00.00; №2)
17. Бергер И.В., Махмудова А.Д., Мадашева О.Г., Ходжаева Н.Н. Полиморфизм провоспалительных цитокинов в генезе тромбообразования при тромбофилии и АФС. // Журнал гуманитарных и естественных наук. – № 5 (11) – 2023.– С. 43-47 (14.00.00; №24)
18. Бергер И.В., Омонов М.О. Роль тестирования на тромбофилию у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями. // Журнал гуманитарных и естественных наук. – № 5 (11) – 2023.– С. 146-151 (14.00.00; №24)
19. Berger I.V., A.D. Makhmudova, A.A. Kayumov, M.O. Omonov. Frequency of Thrombophilia Genes in Patients with Chronic Myeloproliferative Disease. //American Journal of Medicine and Medical Sciences 2023, 11(4): – P.102-105 DOI:10.12691/ajmsm-11-4-2 (14.00.00; №2)

## II бўлим (II часть; Part)

1. Махмудова А.Д, Бергер И.В., Турсунова Н.А., Ашурова Л.В., Жураева Н.Т. Внедрение профилактической антиагрегантной терапии для пациентов с предтромботическим состоянием у гематологических пациентов. Медицина и Фармацевтика № 10 (11) 2019. – С. 1-5 Россия. DOI журнала: 10.32743/2658-4093.2019.10.11

2. Махмудова А.Д, Бергер И.В. Жураева Н.Т., Ачилова О.У. Диагностическое значение протеина С и Д-димера у пациентов с различными заболеваниями системы крови. Медицина и Фармацевтика № 2 (13) 2020. – С. 8-13 Россия. DOI журнала: 10.32743/26584093.2020

3. Berger I.V., Makhmudova A.D., Ashurova L.V., Zhuraeva N.. The effect of protein C on various links of hemostasis. To the XXVIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), taking place in Milan, Italy from July 11-15, 2020.

4. Бергер И.В., Турсунова Н.А, Махмудова А.Д, Шадыебекова О.Б. Антифосфолипидный синдром у молодого пациента. 5 Форум антикоагулянтной и антиагрегантной Терапии (ФАКТ plus 2020 29-31 октября 2020. Москва. С. 14-15

5. Махмудова А.Д., Бергер И.В., Турсунова Н.А. Тромбофилические состояния в гематологической практике. 5 Форум антикоагулянтной и антиагрегантной Терапии (ФАКТ plus 2020 29-31 октября 2020. Москва. С. 9-10

6. Махмудова А.Д., Бергер И.В., Турсунова Н.А., Ашурова Л.В., Жураева Н.Т. Профилактическая антиагрегантная терапия у пациентов с предтромботическим состоянием на фоне хронических лейкозов. // Терапевтический Вестник Узбекистана 2020. - С. 176

7. Бергер И.В., Ачилова О.У., Шамсутдинова М.И. Post-thrombotic hypercoagulation syndrome in patients with hemoblastoses. // ISTH Congress Abstracts, London. August 10, 2022. –PO. 0043

8. Махмудова А.Д, Бергер И.В. Турсунова Н.А., Шадыебекова О.Б., Мухаммадиев М.М., Ашурова Л.В. Разработка диагностического алгоритма для проведения патогенетически обоснованной профилактики гиперкоагуляционного синдрома у пациентов с гемостазиопатиями // методические рекомендации. Ташкент, 2019. – 54 с.

9. Махмудова А.Д, Турсунова Н.А., Бергер И.В. Тромбофилии в гематологической практике. // Монография. Ташкент, 2020. – 120 с.

10. Махмудова А.Д, Бергер И.В. Каюмов А.А., Асрарова Н.М, Гафурова М. Взаимосвязь между иммуноциркуляторными нарушениями и клиничко-патогенетическим полиморфизмом гематогенных тромбофилий на основе изучения цитокинов. // методические рекомендации. Ташкент, 2023. – 56 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали  
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.  
(\_\_\_\_\_ 2025 йил).

Босишга рухсат этилди: . . . .2025 йил.  
Бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>, «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табағи 3. Адади: 20. Буюртма: № 109.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,  
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»  
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.