

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.28.12.2017.Tib.59.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КЎЗ МИКРОХИРУРГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

АШИРМАТОВА ХАТИРА СЕЙДРАХИМОВНА

**ТРОМБОФИЛИЯНИНГ ГЕНЕТИК МАРКЕРЛАРИНИ АНИҚЛАШ
АСОСИДА ТЎР ПАРДА ВЕНАЛАРИ ТРОМБОЗИНИНГ
РИВОЖЛАНИШ ХАВФИНИ ПРОГНОЗЛАШНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.08 – Офталмология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor philosophy (PhD)

Аширматова Хатира Сейдрахимовна

Тромбофилиянинг генетик маркерларини аниқлаш асосида тўр парда веналари тромбозининг ривожланиш хавфини прогнозлашни такомиллаштириш..... 3

Аширматова Хатира Сейдрахимовна

Совершенствование прогнозирования риска развития тромбозов вен сетчатки на основании детекции генетических маркеров тромбофилии..... 25

Ashirmatova Hatira Seydrahimovna

Improving of the prognosis of the risk of retinal vein thrombosis based on the detection of thrombophilia genetic markers..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 51

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.28.12.2017.Tib.59.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КЎЗ МИКРОХИРУРГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

АШИРМАТОВА ХАТИРА СЕЙДРАХИМОВНА

**ТРОМБОФИЛИЯНИНГ ГЕНЕТИК МАРКЕРЛАРИНИ АНИҚЛАШ
АСОСИДА ТЎР ПАРДА ВЕНАЛАРИ ТРОМБОЗИНИНГ
РИВОЖЛАНИШ ХАВФИНИ ПРОГНОЗЛАШНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.08 – Офталмология

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

ТОШКЕНТ – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.3.PhD/Tib.41 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургияси илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб саҳифасида www.tdsi.uz ва «Ziyonet» ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Каримова Муяссар Хамитовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Имантаева Майра Беримжановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Қозоғистон Республикаси)

Касимова Мунираҳон Садыкжановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

РФ ССВ «Академик С.Н.Федоров номидаги «Кўз микрохирургияси» ТИТК» МТТМ» (Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат стоматология институти ҳузуридаги DSc.28.12.2017.Tib.59.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «___» _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100047, Тошкент ш., Яшнобод тумани, Махтумкули кўчаси 103 уй. Тел./факс: (+99871) 230-20-65; факс: (+99871) 230-47-99; e-mail: tdsi2016@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент давлат стоматология институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___) билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100047, Тошкент шаҳри, Яшнобод тумани, Махтумкули кўчаси 103-уй. Тел.: (+99871) 230-20-65.

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ тарқатилди.

(2019 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Ж.А. Ризаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, тиббиёт фанлари доктори

Л.Э. Хасанова

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

Х.М. Камилов

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг дорзарблиги ва зарурияти. Кўз тўр парда веналарнинг тромбози (ТПВТ) - бу тўр пардани марказий венаси ёки шохида қон оқимини секинлашуви натижасида тромботик массалар шаклланиши билан юзага келадиган мултифакториал касалликдир. ТПВТ тўр пардани шикастлаш оғирлиги ва эҳтимоли бўйича қанд касаллигининг ретинопатиясидан кейин иккинчи ўринда туради¹. IEDCга (International Eye Disease Consortium) мувофиқ «...дунёда ҳар йили касалланишнинг 16,4 миллион янги ҳолатлари рўйхатга олинади, бу тўр парда веналари тромбозининг тарқалиши 1000 аҳоли учун 5,2 та ҳолат бўлган»². АҚШ, Европа, Осиё ва Австралияда ўтказилган кенг миқёсли марказлаштирилган тадқиқотлари шуни кўрсатдики, тўр парда веналарнинг тромбози турли жойларда юзага келадиган тромбоземболик асоратлар ривожланиш хавфининг прогноз кўрсаткичи сифатида қабул қилиш мумкин³. Охирги йилларда тўр парда веналар тромбозининг келиб чиқишида мултифакторли генез концепцияси тан олинган. Ушбу касаллик генетик ва орттирилган хавф омилларининг биргаликда учраши туфайли ривожланади ва тромбофилиянинг авж олишига олиб келади. Ҳозирги вақтда тромбофилиянинг бир неча генетик нуқсонлари аниқланган, уларнинг ташувчиси бўлиш гемостаз тизимида қон ивиши бузилишининг ривожланиши билан боғлиқ.

Ҳозирги кунда дунёда илмий изланишларнинг йўналишларидан бири кўз олмаси қон-томирларининг ўткир патологияларида тўр парда веналарида тромб пайдо бўлишини генетик мойиллигини ва тромбофилик мутацияларни эрта ташхислаш эффективлигини ошириш ва юқоридаги жараёнларни аниқлаш. Ушбу соҳада келгусида тадқиқотлар зарурати тромбофилик ҳолатнинг узок вақт яширин мавжудлиги қон томир патологияси ва такрорий тромбознинг ривожланишида ҳисса қўшиши билан изоҳланади. Тўр парда веналари тромбозининг ривожланишида гипофибринолизнинг аҳамияти ҳақида адабиётда жуда оз сонли тадқиқотлар мавжуд ва гиперкоагуляция, гемостаз тизимидаги молекуляр-генетик ўзгаришларнинг ўрни аниқланмаган. Алоҳида минтақалардаги гемостаз тизимидаги детерминант генларни тарқалиши, популяцион статистика, уни жинс ва ёшга боғлиқлиги ҳалигача тўлиқ ўрганилмаган.

¹ Крылова А.А., Запускалов И.В., Кривошеина О.И. Этиология и патогенез тромбоза ретинальных вен: современное состояние проблемы. // Бюллетень Сибирской медицины. - 2015. - Том 14. - №2. - С.82-90.

² Rogers S., McIntosh R. L., Cheung N., et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010; 117 (2):313–319.

³ Sinawat S., Bunyavee C., Ratanapakorn T., Laovirojjanakul W., Yospaiboon Y. Systemic abnormalities associated with retinal vein occlusion in young patients.// *Clinical Ophthalmology*. - 2017. - Vol. 23. - №2. -P. 441-447.

Мамлакатимизда бугунги кунда юқори малакали ва юқори технологик ихтисослаштирилган тиббий ёрдам хизматлар кўрсатишнинг яхлит тизимини ривожлантириш, кўз касалликларининг ривожланиш хавфини этиологик, патогенетик ва триггер омилларини топишга, уларни эрта ташхислашга ва асоратларни камайтиришга қаратилган кенг миқёсли дастурий фаолият олиб борилмоқда. Ўзбекистон Республикаси Президентининг «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисидаги» 2018 йил 17 декабрдаги Фармонига асосан «...аҳолига тиббий ёрдам кўрсатишнинг сифати, самарадорлиги ва оммабоплигини тубдан оширишни таъминлайдиган соғлиқни сақлаш тизимини ташкил этиш ва молиялаштиришнинг концептуал жиҳатдан янги моделларини шакллантириш, тиббиёт фани ва технологияларининг замонавий ютуқларини жорий этиш мақсадида, тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш»¹ белгиланган. Шу муносабат билан тиббиёт соҳасининг долзарб муаммоларидан бири бўлиб кўз қон томирлари патологиясини олдини олиш, ташхис қўйиш ва даволашнинг янги замонавий усулларини ишлаб чиқиш ҳисобига аҳоли ўртасида кўз касалликларини эрта аниқлаш йўли билан тиббий хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисидаги» ПФ–4947-сонли Фармони ва Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сонли Фармонига I-илова 2019-2025 йилларда Ўзбекистон Республикасининг соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантириш концепцияси, хусусан, предиктив тиббиётни ривожлантириш (наслий мойилликнинг олдини олиш), соғлиқ ҳолатига молекуляр генетик ташхис қўйиш, скрининг ва мониторинг қилишнинг замонавий усулларини жорий этиш ва бошқа ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республикада фан ва технологияларни ривожлантириш устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожлашининг VI. “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёда ретинал веналар томирлари этиопатогенезини аниқлашга йўналтирилган кўплаб тадқиқотлар мавжуд бўлиб, касалликнинг ривожланиши гемостаз тизимининг плазмакоагуляция ва фибринолитик ўзгаришлар билан боғлиқлиги аниқланган. Кўз тўр пардаси веналардаги тромбозни ўрганишга бағишланган кўп миқдорли адабиёт манбалари мавжуд бўлишига қарамасдан (Biancardi A.L.et all., 2007; Glueck C.J. et all., 2008; Hayreh S.S. et all., 2012), уларнинг

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 17 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ПФ-5590 сонли Фармони.

орасида Ўзбекистонда тўр парда веналарнинг тромбози клиник-генетик жиҳатларини тавсифловчи ишлар йўқ. Тўр парда веналарнинг тромбози ривожланишида айрим мазкур генетик маркерларнинг аҳамиятига доир адабиётларда мавжуд бўлган маълумотлар жуда ҳам кам ва бир-бирига зид. (Mrad M. et all., 2014; Russo P.D., et all., 2015; Koylu M.T. et all., 2017). Тўр парда тромбозининг патогенезида тромбофилияни ирсий шакллариининг ўрганишига катта қизиқиш бўлишига қарамасдан, тўр парда веналари тромбозининг прогнози сифатида уларнинг аҳамияти ҳақида изланишлар кам.

ТПВТ ривожланишида генетик жиҳатдан аниқланган тромбофилик гемостаз тизимининг прокоагулянт ёки антикоагулянт омилларини кодловчи генларнинг ирсий ёки ортирилган нуқсонлар мавжудлиги алоҳида ўрин тутди. Бугунги кунга келиб FV омили генлари мутацияларининг популяцион ўзига хослигини ўрганиш, протромбин ва МТГФР, PAI-I, шунингдек мазкур мутацияларнинг тўр парда веналарнинг тромбози бўлган беморларда тромботик ҳолатнинг ривожланиш хавфини ўзига хос хусусиятларига таъсир этиши билан боғлиқ тадқиқотлар етарли даражада ўрганилмай қолмоқда (Астахов Ю.С. с соавт. 2008; Тульцева С.Н., 2014; Шелковникова Т.В., 2015; Хохлова Д.Ю., 2019).

Республикаимизда ТПВТ масалаларига бағишланган қатор ишлар олиб борилган: кўз тубининг қон томирларида қон алмашувнинг ўткир бузилиши билан боғлиқ патологияларида компютер дастурлари ёрдамида ташхислаш ва янги даволаш усуллари кўллаш таклиф этилган (Комилов Х.М., Косимова М.С., 1988; Юлдашева Н.М., 2004). Гемостаз тизимидаги мутация билан боғлиқ бўлган бир қатор полиморф генларнинг таъсири бўйича тадқиқотлар етарли эмас ва мавжуд бўлган маълумотлар тарқоқ ва зиддиятлидир. Ундан ташқари, Ўзбекистон аҳолиси орасида гемостазларни кодлайдиган генларнинг асосий полиморфизмлари тарқалишининг популяцион характеристикаси аниқ эмас ва ҳозирги вақтгача ТПВТ ривожланишида предикторларнинг ўрни номзод-генлар сифатида аҳамиятини баҳолаш амалга оширилмаган.

Фақат юқорида қайд этилган тромбофилия мутацияларининг популяцион ўзига хослигини муайян минтақа учун дастлабки ўрганиш ва мазкур касалликнинг генотипи ва фенотипи ўртасидаги ўзаро боғлиқликни баҳолаш эрта ташхис қўйишда ва кўз қон томирлари шикастланиши асоратларини олдини олувчи тадбирларда тўғри стратегияни танлаш имкониятини бериши мумкин.

Диссертация тадқиқотининг бажарилган илмий-тадқиқот муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий кўз микрохирургияси тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ А-10-СС-12237 “Тромбофилия айрим генларининг молекуляр таҳлили асосида тўр парда веналарида тромбоз ривожланишини олдиндан

аниқлаш омилларини ва унинг олдини олиш тартибини ишлаб чиқиш” грант лойиҳаси доирасида (2012-2014йй.) бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади бўлиб клиник, гемодинамик ва ирсий тромбофилиянинг генетик детерминантлари доирасида тўр парда тромбозларининг ривожланиш хавфини олдиндан аниқлашни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари: тромботик анамнез, ҳамроҳ касалликлар, хавф омиллари, соматик мақом ва ТПВТ клиник аломатларини аниқлаш;

тўр парда веналардаги окклюзив жараёнларнинг фарқини аниқлаш учун кўз гемодинамикасини тадқиқ этишнинг ташхис қўйишдаги аҳамиятини аниқлаш;

тўр парда вена қон томирларидаги окклюзив жараёнларнинг оғирлик даражасини аниқлашда ОКТ суратининг ташхислаш ва олдиндан аниқлаб беришдаги аҳамиятини аниқлаш;

тадқиқ этилаётган беморларда ва назорат гуруҳидаги шахсларда FII, FV, MTHFR ва PAI-I генларининг полиморфизмини аниқлаш;

тадқиқотнинг клиник, гемодинамик, гемостазиологик ва молекуляр-генетик усуллари асосида тўр парда веналарда окклюзия ривожланиш хавфини олдиндан аниқлаб бериш учун ташхислаш кетма-кетлигини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургияси илмий-амалий тиббиёт марказида тўр парда веналари тромбози билан даволанган 152 та бемор ва тромботик анамнезга эга бўлмаган ва кўзлари касалланмаган 156 нафар шартли донорлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида тўр парда веналарида тромбоз бўлган беморларнинг кўзлари назоратда бўлди, биокимёвий таҳлил учун қон ва қон зардоби, гемостазиограмма, туғма тромбофилияли детерминантларни молекуляр генетик генлари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник-функционал, визометрия, тонометрия, периметрия, офталмоскопия, биомикроскопия, ултратовуш А-В сканерлаш, кўз қон томирларининг доплерографияси, оптик когерент томография ва статистик усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ТПВТ билан хасталанган беморларда гемостаз тизимининг полиморф генлари ва PAI- I фолат цикли геннинг аллелик ва генотипик вариантларнинг тарқалиши аниқланган;

FV генининг (G1691A), PAI-I генининг (-675 5G/4G), MTHFR генининг (C677T) полиморфизмлари ишемик типдаги тромбоз ривожланиши хавфини ошириши аниқланган;

ишемик типдаги ТПВТнинг мустақил диагностик ва прогностик маркери сифатида айрим мезонлар бўйича патологиянинг “ўртача таснифлагичи” деб қабул қилинадиган MTHFR (C677T) ва PAI-I (-675 5G/4G) полиморф генлар қўлланиши мумкинлиги аниқланган;

МТНFR генининг (С677Т) ноқулай гомозиготали Т/Т генотипининг тақсимланишида у касаллик тарқалишида гендер ўзига хослик мавжуд эканлиги ва ўзаро нисбатнинг эркак жинси томонига ён босиши аниқланган;

тўр парда веналар тромбозини ташхислаш кетма-кетлиги ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

кўз қон томирларини доплерографик тадқиқ этиш асосида тўр парда марказий веналари окклюзиясининг ишемик ва ишемик бўлмаган типларини ва унинг тармоқларини ташхислаш омиллари ишлаб чиқилган, тўр парда веналари окклюзиясининг иккала типи учун ОКТ суратининг ўзига хос хусусиятлари ва аломатлар кўрсаткичлари аниқланган;

қон қуйилишининг FV (Leiden) ва FII-протромбин (G20210A) омилларидаги генларнинг, маҳаллий популяцияда МТНFR (С677Т), PAI-I генининг ташхислаш учун аҳамиятга эга мутацияларнинг ва полиморф аллелларнинг тез-тез такрорланиш даражаси тўғрисидаги маълумотлар аниқланган;

мазкур молекуляр усулларини клиник амалиётга жорий этиш, FV омили, FII, МТНFR, PAI-I протромбинини генлар мутациясини эрта аниқлаш, келажакда ҳаёт учун хавфли бўлган тромбозларни ва тромбоэмболик асоратларни олдини олиш учун текширув дастурини ишлаб чиқишга йўналтирилган;

анамнезида қон томирлар тромботик касалликлари билан хасталанган ва ирсий мойиллиги бўлган беморларда генлар мутацияси аниқлаш учун FV(Leiden), МТНFR(С677Т) ва PAI-I генлар полимераз занжири реакцияси ёрдамида ташхислаш ўтказиш тавсия этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган замонавий, синовдан ўтган, ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, лаборатория-инструментал ва статистик усуллар, беморларнинг етарли бўлган сони, олинган натижаларнинг хорижий ва юртимиз тадқиқотларига мос келиши, олинган натижаларнинг ваколатли идоралар томонидан эътироф этилиши билан тасдиқланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Диссертация ишининг илмий аҳамияти шундан иборатки, тромбозга берилувчанликни эрта аниқлаш омилларини ва тўр парда веналарида тромбоз бўлган беморларни даволаш-профилактикасини такомиллаштириш учун манба яратилган.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, кўз қон томирларининг доплерографик текшируви асосида тўр парда марказ венада ва унинг тармоқлари окклюзиясининг ишемик ва ишемик бўлмаган турларини ташхислаш омиллари ишлаб чиқилган, тўр парда веналарининг окклюзия типлари учун ОКТ суратининг ўзига хосликлари ва аломатлар кўрсаткичлари аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тромбофилиянинг генетик маркерларини детекциялаш асосида тўр парда веналарида тромбоз

ривожланиши хавфини олдиндан аниқлашни баҳолаш бўйича олинган натижалар асосида:

“Тўр парда веналарида тромбоз бўлган беморларда PAI-I генининг 4G/5G полиморфизмини тадқиқ этиш” (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 17.07.2018й. 8 н-р/195-сонли хулосаси). Мазкур услубий тавсияномалар ТПВТ бўлган беморларни ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишга, ушбу патологияга эга беморларга ташхис қўйишни яхшилашга ва ТПВТ бошдан кечиргандан кейинги асоратларни камайтиришга ёрдам беради;

“Тўр парда веналарида тромбоз ривожланиши хавфи юзага келиши эҳтимолини олдиндан аниқлаш омиллари” (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 17.07.2018й. 8 н-р/196-сонли хулосаси) номли услубий тавсияномалар тасдиқланган. Тромбофилиянинг генетик маркерларини детекциялаш асосида ТПВТ ривожланиши хавфини олдиндан аниқлаш усулларини тадқиқ этиш натижалари тромбозга Ўзбекистон Республикаси берилувчанликни аниқлашга, тадқиқотнинг қўшимча усуллари эса (кўз қон томирларининг доплери ва ОКТ) тўр пардадаги тромбозни типларга ажратишга ва кейинчалик ушбу патология мавжуд бўлган беморларни ташхислаш ва даволашнинг танланган усулини қўллашга киришиш имконини беради;

беморларда тўр парда веналари тромбозини ташхислаш ва даволаш самарадорлиги ошириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Гематология ва қон қуйиш ИТИ, ҳамда ТТЁКШда жорий қилинган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 11 апрелдаги 8 н-д/76-сон маълумотномаси). Олинган натижалар ихтисослаштирилган тиббий ёрдам сифатини ошириш, беморларга юқори технологиялар воситасида ташхис қўйишни амалга ошириш ва асоратлар сонини камайтириш имконини беради. Бу эса иқтисодий самарадорликни оширишга ва кўриш ўткирлигини тиклаш бўйича ижтимоий вазифани ҳал қилишга ёрдам беради.

Тадқиқот натижаларнинг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан, 2та халқаро ва 3та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг матбуотда эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 26та илмий иш, шундан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижалари учун тавсия этилган илмий нашрларда 12та мақола, жумладан 10таси республика ва 1таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 111 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация ишининг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, мақсад ва вазифалар ифодаланган, тадқиқот объекти ва мавзуи белгилаб олинган, иш натижаларининг илмий жиҳатдан янгилиги ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, эълон қилинган ишлар бўйича маълумотлар ва диссертациянинг тузилиши баён этилган.

“Тўр парда веналаридаги тромбоз этиопатогенезига, ташхисланишига, клиникасига доир замонавий қарашлар” деб номланувчи биринчи боб 4-та кичик бобдан иборат ва ТПВТ этиопатогенези, эпидемиологиясига доир масалаларнинг, гемостаз, касалликни таснифлаш ва унинг клиникасига доир масалаларнинг бугунги кундаги ҳолатига бағишланган, унда кўз қон томирларининг гемодинамикасини замонавий ташхислаш, тадқиқ этиш масалалари ва ОКТ кўриб чиқилган.

Диссертациянинг **“Тадқиқот материали ва усуллари. Тўр парда веналарида тромбоз бўлган беморларнинг клиник тавсифи”** деб номланган иккинчи бобда ТПВТ ва унинг тармоқларида тромбоз бўлган 152 нафар беморларга оид клиник материаллар баён этилган. Эркаклар 83 нафар (54,4%) ва аёллар 69 нафар (45,4%) эди. ТПВТ бўлган беморлар тўр парда веналаридаги тромбознинг ишемик типига доир, А кичик гуруҳга (89 кўз) ва тўр парда веналаридаги тромбознинг ишемик бўлмаган типига доир Б кичик гуруҳга (63 кўз) ажратилган. Назорат гуруҳини кўз қон-томир касалликларига чалинмаган, Ўзбекистон Республикасининг ҳудудида яшовчи 156 нафар одам ташкил қилди, уларнинг 79 нафари (50,6%) эркаклар ва 77 нафари (48,4%) аёллар.

1-жадвал.

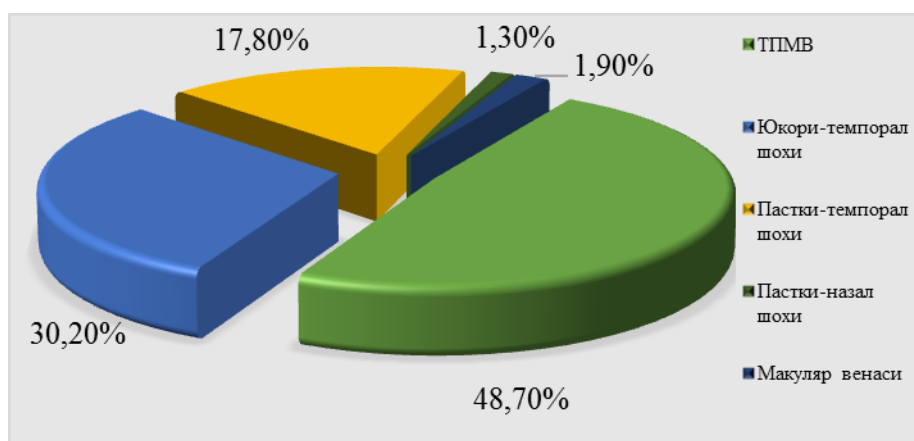
Беморларни, уларнинг ёши ва тўр парда веналаридаги тромбоз типига қараб, тақсимлаш

Ёши	Асосий гуруҳ (n =152)		Тромбознинг ишемик типи, А кичик гуруҳи (n = 89)		Тромбознинг ишемик бўлмаган типи, Б кичик гуруҳи (n = 63)		Назорат гуруҳи (n=156)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
45 ёшгача	5	3,3	3	3,4	2	3,2	0	0
46-55 ёш	39	25,7	19	21,3	20	31,7	38	24,4
56-65 ёш	42	27,6	25	28,1	17	27,0	49	31,4
66-75 ёш	49	32,2	29	32,6	20	31,7	54	34,6
> 75 ёш	17	11,2	13	14,6	4	6,4	15	9,6

ТПВТ ишемик бўлмаган типи билан 55 ёшгача бўлган ёш ва ўрта яшар одамлар – 22 нафар (34,9%) бемор касалланган, шу билан бирга тромбознинг ишемик типи 24,7% ҳолатда ташхисланган. (1-жадвал).

Тўр парда веналарининг окклюзияси пайдо бўлган жойига қараб 74 (48,7%) нафар беморлар марказий ТПВТ ва 78 нафар (51,3%) беморлар тўр парда веналар шохи тромбозига ажратилди, улар орасидан 46 нафар (30,2%) бемор ТПВТ юқори-темпорал шохи шикастланишига, 27 нафар (17,8%) бемор ТПВТ пастки-темпорал тармоғининг шикастланишига эга, 2-та ҳолатда (1,3%) ТПВТ пастки-назал шохи шикастланиши ва 3 нафар (1,9%) беморда тўр парда макуляр вена шикастланиши мавжуд (1-расм).

Кўриш аъзосининг ҳамроҳ патологияларидан қуйидагилар аниқланган: 27 ҳолатда (17,7%) ёшга доир макуляр ёмонлашув (ВМД), 4 нафар (30,9%) беморда кўз гавҳарининг хира тортиши (катаракта), 5 ҳолатда (3,3%) артификация, 33 нафар (21,7%) беморда дастлабки очик бурчакли глаукома.



1- расм. Тўр парда веналарининг шикастланиши.

Беморларнинг муружаат қилиш муддатлари - дастлабки икки ҳафта -10 нафар одам (6,6%), 2- 4-чи ҳафтагача - 16 нафар одам (10,5%), 1 - 3 ойгача 74 (48,7 %), 3 ойдан кеч - 52 нафар одам (34,2%). Касалликнинг тадқиқотга қўшиш пайтидаги давомийлиги қуйидаги даврларга бўлинди: ўткир – 3 ҳафтагача, унча ўткир бўлмаган – 3 ойгача, сурункали - 3 ойдан кейин. ТВПТ билан беморлар асосан унчалик ўткир бўлмаган даврда муружаат қилишган. (2-расм).



2-расм. Беморларни касаллик босқичлари бўйича тақсимлаш.

Тўр парда веналарида тромбоз бўлган беморларда кўриш аъзосининг ҳолати куйидаги тадқиқот усуллари ёрдамида текширилди: оптик линзалар тўплами ёрдамида тузатиш билан “Shin – Nippon” CP – 30 (Япония) фирмасининг оптотиплар проектори воситасида кўриш ўткирлигини аниқлаш; периметрия ПРП – 60 (Россия) проекцион периметрда, оқ рангда, 3 (III) мм объект билан кўриш майдонини амалга оширилди; кўз соққаси тузилишининг биомикроскопияси “Nidek” фирмасининг (Япония) SL – 250 тирқиш лампаси ёрдамида ўтказилди; тонометрия - оғирлиги 10,0 г. бўлган Маклаков тонометри ва “Kowa” КТ – 500 (Япония) қонтактсиз тонометри билан аппланацион усулда амалга оширилди; офтальмоскопия - “Neitz” фирмасининг PSU – 3 (Япония) пешонага маҳкамланадиган офтальмоскоп ёрдамида, эгри офтальмоскопия учун мўлжалланган АҚШнинг 90D Clear, Volk қонтактсиз лизалари ва Гольдманнинг OG3МА (АҚШ) тирқишли лампасидаги уч кўзгули линзаси ёрдамида қорачик кенгайтирилган шароитда тўғри офтальмоскопия усулида ўтказилди; нисбий афферент (импулс узатувчи) қорачиқ нуқсонини аниқлаш ўтказилди; (ёруғлик пирпирашининг энг юқори такрорланиш даражасида уни узлуксиз ёруғликдан ажрата олмаслик Flash – test (Россия) ускунаси ёрдамида ўрганилди; “А/В 3D-ОТI Scan 2000” (Канада) ускунасида А/В – кўзларни сканерлаш; кўзларнинг қон томирларидаги қон оқимини доплерографик ўрганиш HI VISION Prerius ултратовуш тизимида ўтказилди; оптик когерент томография Optovue фирмасининг (АҚШ) RTVue–100 томографида ўтказилди: биокимёвий қон таҳлили ва гемостазиограммалар текшируви ўтказилди. Полимераз занжирли реакция (ПЗР) тромбофилия маркерлари молекуляр-генетик синовидан ўтказилганда мутациялар қон куйилишининг V омили генида G1691A, протромбин генида G20210A, MTHFR ва PAI-I генида C677T ПЦР усулида, ДНКнинг (амплифицияланган) қисмлари кесимининг (рестрикция) таҳлилини ўтказиш билан аниқланган.

Статистик ишлов бериш кўп ўлчамли (вариацион) статистика усули билан, Microsoft Excel дастурида, квадрат даражасининг ўртача оғишини ва ўртача арифметик хатоликни моментлар усули бўйича (M+m) ҳисоблаб чиқиш билан, Стьюдент (t) тавофутларининг ишончлилик омилини хатоликни ҳисоблаб чиқиш билан (p) ўтказилди. Мос келиш эҳтимоли $p < 0,05$ бўлганда тавофутлар тўғри деб ҳисобланди. Таққосланадиган гуруҳлар ёки кичик гуруҳлар ўртасида тавофутларнинг тўғрилигини генотиплар ва аллеллар частотаси бўйича аниқлаш стандарт формула бўйича хи-квардрат (χ^2) омили ёрдамида амалга оширилди. Назорат) ва тадқиқ этилаётган гуруҳ ўртасидаги ишончли тавофутлар мавжуд бўлган тақдирда, имкониятлар ўзаро нисбатининг (ИНК ёки odds ratio – OR) коэффициенти ҳисоблаб чиқилди.

Диссертациянинг “Тўр парда веналарида тромбоз бўлган беморларда анамнез, соматик (жисмоний) ва офтальмологик мақомларни, гемостаз кўрсаткичларини натижаларини баҳолаш деб номланган учинчи бобида

ТВПТ бўлган беморларнинг анамнези (бемордан ўз дарди ҳақида олинган маълумот), соматик мақоми тавсифланган. Анамнездан 19,7% наслдан-наслга ўтиш, 34,2% ортиқча тана вазни, 30,9 % чекиш, 24,3 % спиртли ичимликлар ичиш ҳолатлари аниқланган. Беморларнинг 2% узоқ имобилизацияни, 6,6% тана бўшлиғида ўтказилган узоқ муддатли жарроҳлик амалиётларини, 3,3 % стент қўйиш амалиётини бошдан кечиришган. 2% аёл жинсига мансуб шахслар исталмаган ҳомиладорликни олдини олувчи контрацептив дори воситаларини оғиз орқали қабул қилишган. Тизимли омиллардан артериал гипертензия 80,2%, бош мия қон-томирлари касаллиги 11,2 % ва юракнинг ишемик касалликлари 24,3 % ҳолатлари аниқланган; юракнинг

ишемик касалликлари 24,3 % ҳолатлари аниқланган; қон-томир асорати хусусиятига эга асоратлардан: беморларнинг 9,2% мияда қон айланишининг ўткир бузилиши ва 6,6 % беморларда миокард инфаркти кейинги кардиосклероз аниқланган.

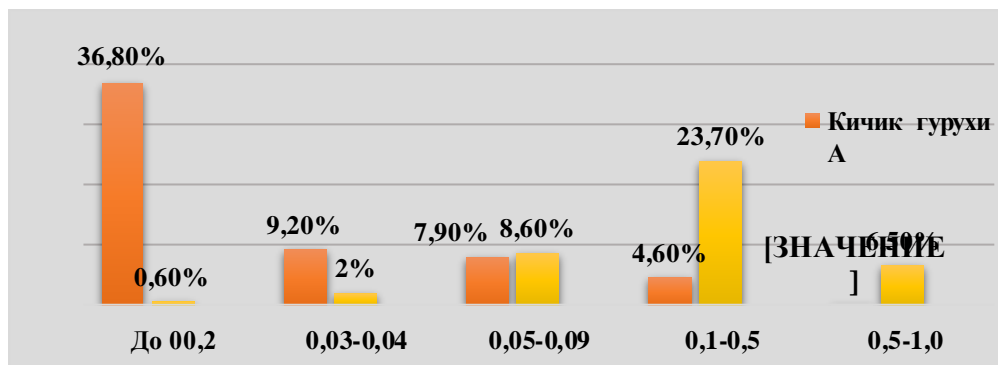
Ишемик типдаги ТПВТ бўлган беморларда ўтказилган кенгайтирилган Гемостазиограмма Хагеманга боғлиқ фибринолизда лизис вақтининг назоратга нисбатан ошганлигини кўрсатди ($p < 0,05$). Д димер киймати ҳар иккала кичик гуруҳда ҳам ортиқ бўлди ва назорат кўрсаткичларидан А ва Б кичик гуруҳларида мос равишда ҳам ошиб кетди ($p < 0,05$). (2-жадвал).

2- жадвал

ТПВТ бўлган беморларнинг кичик гуруҳларида гемостазнинг плазмокоагуляция ва қон-томир бўғинларини текшириш усуллари

Кўрсаткичлар	Тўр парда веналари тромбозининг типлари		Назорат гуруҳи (n=30)
	А кичик гуруҳи (n =40)	Б кичик гуруҳи (n =41)	
	X ±m	X ±m	
Виллебранд фактори, мг/л	182 ± 10,4 t=1,26 p>0,05	165 ± 8,6 t=1,26 p>0,05	70-150
Тромбоцитларни АДФ индуктори, билан қўшилиши, мкмоль/мл	65,3 ± 5,6 t=0,30 p>0,05	67,5 ± 4,8 t=0,30 p>0,05	60-90
Антитромбин III, %	103 ± 34,0 t=0,16 p>0,05	110 ± 28,0 t=0,16 p>0,05	70-120
Протеин С, НО	1,0	0,9	0,7-1,1
Хагеманга боғлиқ фибринолиз, мин.	13,2 ± 0,26 t=2,33 p<0,05	11,5 ± 0,68 t=2,33 p<0,05	5-12 мин.
Д димер, нг/мл	278 ± 12,0 t=4,25 p<0,05	210 ± 10,6 t=4,25 p<0,05	<500

Диссертация учинчи бобининг “**Клиник-функционал тадқиқотлар натижалари**” дея номланган кичик бобида тўр парда веналари тромбозига эга беморларнинг клиник-функционал кўрсаткичлари тавсифланган.



3-расм. Беморлар ТПВТ билан ва контрол гуруҳида кўриш ўткирлиги

Кўриш ўткирлиги. Ишемик типдаги ТПВТ бўлган А кичик гуруҳида кўриш ўткирлиги, кўриш қобилятининг энг кўп қисми 0,02 қадар тўғри келди, бу – беморларнинг 36,8% ташкил қилди, ишемик типдаги Б кичик гуруҳида нисбий афферент қорачиқ нуқсони аниқланди: синов ТПВТ ишемик типдаги тромбознинг 61 ҳолатида (69%) мусбат (ижобий) бўлди. (3-расм).

ТПВТ ишемик типдаги тромбоз учун фундус линза билан офталмоскопия ўтказилганда: 77% ортиқ беморларнинг тўр пардасида унинг юзасини 70% эгаллаган шиш, 75% ҳолатларда шаффоф суюқлик кўринишида перипапилляр шиш ҳосил бўлган. 18% ҳолатда полиморф қон қуйилиши ва претўр парда қон қуйилишлари мавжуд бўлди, 48% беморларда макула кисталари аниқланди. Деярли 90% ортиқ беморларда 10 дан ортиқ юмшоқ ажралмаларнинг (экссудат) мавжудлиги аниқланган. Оклюзиянинг ишемик типда 40% ҳолатларда неоваскуляризация (яъни томирларнинг улар бўлиши мумкин бўлмаган жойларда ўсиб кетиши) ривожланди. Ишемик бўлмаган типда ҳеч бир ҳолатда неоваскуляризация кузатилмади.

Кўз гемодинамикасини тадқиқ этишда тўр парда веналари окклюзив шикастланган беморларда доплерографик кўрсаткичларнинг тромбоз типига боғлиқ эканлиги аниқланди. КА, ТПМА ва ТПМВ томирларида таҳлил ўтказилди ва қон оқимининг ўз йўналиши бўйлаб тезлиги ўрганиб чиқилди. КА томирларида қон оқимига доир кўрсаткичларнинг таҳлили назоратга нисбатан кўрсаткичларнинг ($V_{syst, cm/c}$) ($t=1,4$; $p>0,05$), ($V_{diast, cm/c}$) ($t=2,05$; $p<0,05$) пасайганлигини, тўр парда вена томирларидаги ишемик типдаги тромбозда (RI) ($t=1,2$; $p>0,05$) ва (PI) ($t=5,4$; $p<0,05$) ошганлигини аниқлаб берди. Тромбознинг ишемик бўлмаган типда ($V_{syst, cm/c}$) ($t=0,61$; $p>0,05$), ($V_{diast, cm/c}$) ($t=0,94$; $p>0,05$) ва RI ($t=0$), қийматлари учун назорат билан фарқи ноаниқ бўлиб чиқди, гарчи (PI) ($2,4+0,31$) кўрсаткичи сезиларли даражадаги фарққа эга бўлса ҳам ($t=3,1$; $p<0,05$).

Тўр парда марказий артериясидаги қон оқимининг таҳлили тўр парда веналаридаги тромбознинг ишемик типда ($V_{syst, cm/c}$) ($t=6,0$; $p<0,05$), ($V_{diast, cm/c}$) ($t=5,1$; $p<0,05$), кўрсаткичларнинг аниқ пасайганлигини, RI) ($t=4,4$; $p<0,05$)

ва (PI) ($t=31,2$; $p<0,001$) кўрсаткичларнинг кўтарилганини кўрсатди. ТПВТ ишемик бўлмаган типидида ушбу кўрсаткичлар худди шу тарзда назорат қийматлари билан аниқ фарқланиши билан ўзгарди, бундан қийматнинг ўзгариши назорат билан таққослаганда етарли бўлмаган қаршилиқ кўрсатиш (резистентлик) кўрсаткичи мустасно (RI - $t=0.86$; $p>0,05$).

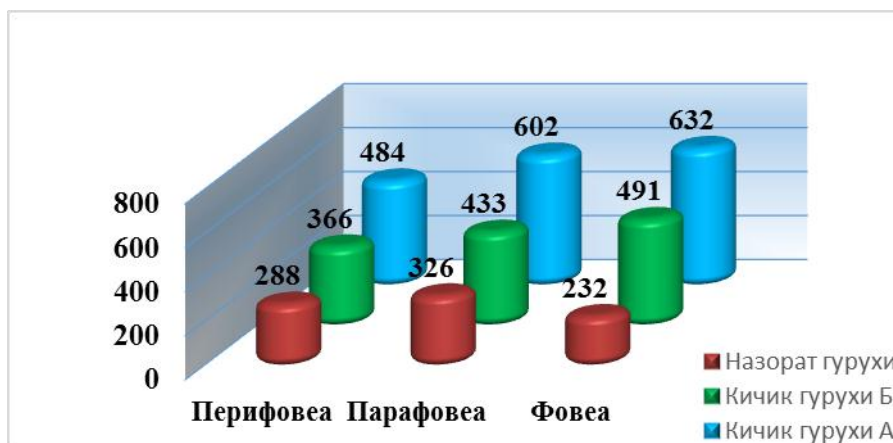
Тромбознинг ишемик бўлмаган типидида тўр парда марказий венасидаги қон оқими таҳлили назоратга нисбатан аниқ пасайганини кўрсатди, қон оқимининг энг катта тезлигининг пасайиши (V_{max} , см/с,) дан ($2,96\pm 0,3$) ($t=2,8$; $p<0,05$) гача ва ($3,4\pm 0,4$; $t=2,1$; $p<0,05$) гача. (3 жадвал).

Тўр парда қон оқимининг ултра товуш тадқиқотларидан олинган маълумотлар асосида беморларнинг кичик гуруҳларида тўр парда веналаридаги тромбознинг ишемик типидида гемодинамик ўзгаришлар хоссаларини акс эттирувчи омиллар, айнан эса назорат билан таққослаганда ТПМА қон оқимининг ўз йўлида 2 бараварга пасайиши ($p<0,05$), яъни назорат билан таққослаганда резистентлик даражасининг 1,3 бараварга ошиши ($p<0,05$) ва ТПМВ қон оқими энг катта тезлигининг назоратга нисбатан 1,7 бараварга пасайиши аниқланган.

3-жадвал

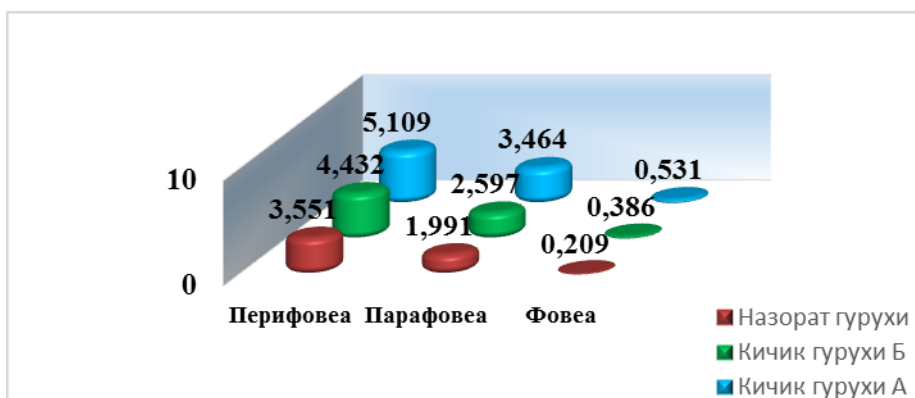
ТПВТ бўлган беморлар текширилганда уларнинг КА, ТПМА, ва ТПМВ доплерографик кўрсаткичлари.

Қон оқимининг кўрсаткичлари	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳи (n=25)
	А кичик гуруҳи	Б кичик гуруҳи	
	Шикастланган кўз (n=30)	Шикастланган кўз (n=30)	
КА			
V_{syst} , см/с	$28,7\pm 1,0$ $t=1,4$; $p>0,05$	$31,5\pm 4,0$ $t=0,61$; $p>0,05$	$35,2\pm 4,5$
V_{diast} , см/с	$4,6\pm 0,8$ $t=2,05$; $p<0,05$	$7,2\pm 0,8$ $t=0,94$; $p>0,05$	$9,4\pm 2,2$
RI	$0,78\pm 0,05$ $t=1,2$; $p>0,05$	$0,71\pm 0,6$ $t=0$	$0,71\pm 0,03$
PI	$3,2\pm 0,32$ $t=5,4$; $p<0,05$	$2,4\pm 0,31$ $t=3,1$; $p<0,05$	$1,4\pm 0,06$
ТПМА			
V_{syst} , см/с	$6,88\pm 0,28$ $t=6,0$; $p<0,05$	$8,2\pm 0,32$ $t=4,9$; $p<0,05$	$14,23\pm 1,2$
V_{diast} , см/с	$0,55\pm 0,06$ $t=5,1$; $p<0,05$	$2,4\pm 1,2$ $t=2,0$; $p\leq 0,05$	$4,8\pm 0,06$
RI	$0,92\pm 0,04$ $t=4,4$; $p<0,05$	$0,76\pm 0,06$ $t=0,86$; $p>0,05$	$0,7\pm 0,03$
PI	$3,4\pm 0,04$ $t=31,2$; $p<0,001$	$3,0\pm 0,03$ $t=8,7$; $p<0,05$	$1,4\pm 0,05$
ТПМВ			
V_{max} , см/с	$2,96\pm 0,3$ $t=2,8$; $p<0,05$	$3,4\pm 0,4$ $t=2,1$; $p<0,05$	$5,1\pm 0,7$



4- расм. Марказий зонанинг қалинлиги μm

Оптик когерент томографиянинг “3D macula”, “Retinal Map”, “Retinal Thickness Map” сканлаш дастурлари ва тўр парда скани “E MM5” дастурлари бўйича клиник тадқиқотлар ўтказилганда иккала гуруҳ тўр пардаларининг марказий зонанинг (фовеа, парафовеа, перифовеа зоналарида) қалинлиги хусусиятлари ўрганилди. Ишемик типдаги тромбозга эга кичик гуруҳда кўриш ўткирлигининг анча паст кўрсаткичлари аниқланди, мос равишда кўрсатилган учта зонада (унинг тавсифлари: бўйи ва ҳажми бўйича) тўр парданинг нисбатан кўпроқ шишганлиги бу ҳолатга хос (4. ва 5. расмлар).



5-расм. Марказий зонанинг ҳажми (mm^3)

Тўр парданинг ташқи ва ички қатламлари чегараларининг бузилиши билан унинг бутун қалинлигининг шишиши ҳисобига А кичик гуруҳидаги шахсларда макуляр шишнинг баландлиги анча яққол намоён бўлади.

ТПВТ тромбоз бўлган беморларнинг ОКТ маълумотларини таҳлил қилганда ҳолатларнинг учдан бир қисмида тўр пардада кистасимон шиш кузатилди, беморларнинг ярмида турли баландликдаги ва узунликдаги нейроэпителийнинг (НЭ) кўчиб кетган қатлами аниқланди, тўр парда қатламларини ажратиб турувчи чегара бузилган эди. 15% ҳолатларда витреомакуляр адгезия билан орқа гиалоидли мембрананинг қисман кўчиши

ва 4 нафар беморда (3%) - витреомакуляр тракция билан кузатилди. Ишемик типдаги тромбознинг ОКТ тасвири тузилишдаги қуйидаги ўзгаришлар билан фарқланди: тўр парда қатламларини ажратиб турувчи чегаранинг бузилиши билан, кистасимон бўшлиқларнинг юзага келиши билан, нейроэпителый қатламининг кўчиши билан, пигмент эпителийнинг дистрофияси билан, юқори даражадаги рефлексив (интратўр парда тарзда қон қуйиладиган) зоналарининг мавжудлиги билан, фовеоляр чуқурчаларнинг текисланганлиги ёки айрим ҳолларда унинг шаффоф суюқликка проминенцияси билан, IS/OS эллипссимон зонанинг узук-узуклиги билан, момик доғлар мавжудлиги билан, гиперрефлексив зоналарнинг йиғилиб қолиши билан (қуюқ экссудатлар), перипапалляр зонанинг шишганлиги билан, ДЗНнинг шаффоф суюқликка проминенция бўлиши билан.

Амалга оширилган ишлар ва ОКТ маълумотларининг таҳлили натижасида қуйидагилар аниқланди:

1. Фовеоляр зонада тўр пардадаги шиш ишемик типдаги тўр парда веналарида тромбоз бўлган кичик гуруҳдаги шахсларникида 2,6 бараварга катта ва мос равишда ишемик типда бўлмаган тўр парда веналарида тромбоз бўлган кичик гуруҳдаги шахсларникида назоратга нисбатан 2,1 баравар катта, бу кўриш ўткирлиги кўрсаткичлари билан ўзаро боғланади. Назоратга нисбатан фовеада тўр парда ҳажми Б кичик гуруҳида 2,5 баравар ва мос равишда А кичик гуруҳида 2,2 баравар катта бўлди. Аммо парафовеалар зонадаги шиш кўрсаткичлари назоратга нисбатан А кичик гуруҳида 2 бараварга ва Б кичик гуруҳида 1,5 бараварга юқори эди. Фовеоляр зонадаги мавжуд бўлган шиш ТПВТнинг ишемик ва ишемик бўлмаган типларини ажратишда дифференциявий-диагностик омил бўлиб хизмат қилиши мумкин.

2. Тўр парданинг ташқи ва ички қатламлари ҳисобига, тузилишдаги ўзгаришларнинг мавжуд бўлиши билан: тўр парда қатламларини ажратиб турувчи чегаранинг бузилиши билан, кистасимон бўшлиқларнинг юзага келиши билан, нейроэпителый қатламининг кўчиши билан, пигмент эпителийнинг дистрофияси (тўқимларнинг ўлиши) билан, юқори даражадаги рефлексив (интратўр парда тарзда қон қуйиладиган) зоналарининг мавжудлиги билан, фовеоляр чуқурчаларнинг текисланганлиги билан, IS/OS эллипссимон зонанинг узук-узуклиги билан, момик доғлар мавжудлиги билан, гиперрефлексив йиғма зоналарнинг (қаттиқ экссудатлар) макуляр шишининг баландлиги А кичик гуруҳида анча яққолроқдир.

3. Оптик когерент томографиядан фойдаланиш тўр пардадаги ва унга ёндош тузилмалардаги ўзгаришларни кўриш имкониятини беради, тўр парда веналаридаги тромбозда тўр парданинг ўзгариш хусусиятини ва даражасини аниқлаш имконини туғдиради. Тўр парда веналардаги тромбознинг ишемик типда макуляр зонада унда ҳосил бўлган шиш оқибатида тўр парданинг катта қалинлиги, анча яққол ифодаланган тузилишдаги полиморф ўзгаришлар аниқланади.

IV бобда тўр парда веналари тромбози ривожланиш хавфида FII, FV, PAI-I гемостаз тизими генларининг ва фолат циклидаги MTHFR

геннинг аллел вариантлари аҳамиятини баҳолашни молекуля-генетик типларга ажратиш натижалари кўриб чиқилган.

Асосий гуруҳда ТПВТ эга 152 нафар беморда гемостаз тизимнинг номзод генларнинг алеллари ва генотипларининг тез-тез учраб туриш даражасининг қиёсий таҳлили ўтказилган: II (FII) протротромбин генининг rs1799963 (G20210A), V коагуляцион омилининг (фактор V Leiden) (FV) rs6025 (G1691A), I-типдаги (PAI-I) плазминоген фаоллаштирувчиси эндотелиал ингибитор генининг rs1799768 (-675 5G/4G), метилентетрагидрофолатредуктазалар (MTHFR). Ўрганилаётган полиморфизмлар популяцион частотасини баҳолаш учун кўз касалликларига чалинма-ган шартли соғлом кишиларнинг гуруҳи текширилган (назорат, n=156). (4-7 жадвалар).

ТПВТ бўлган беморлар ўртасида FII генининг rs1799963 (G20210A) полиформизми аллеллари ва генотиплари тақсимланишининг тез-тез такрорланиш даражасини тадқиқ этиш 4-жадвалда тақдим этилган.

Назорат кўрсаткичи билан таққослаганда “А” аллелининг тез-тез такрорланиш даражаси тўр парда веналарида ишемик бўлмаган тромбоз мавжуд бўлган (Б кичик гуруҳида) касаллар кичик гуруҳида юқори бўлган (0,3% – назорат; 1,6% –Б кичик гуруҳи; $\chi^2=2.1$; P=0.1; OR=5.1; 95% CI 0.450-55.81; RR=5.0; CI 0.45- 54.12).

Юқори қийматларга қарамасдан имкониятлар нисбати (OR=5.1), назорат билан тавофути статистик жиҳатдан ишончли эмас эди. Олинган маълумотларга **FII генининг rs1799963 (G20210A)** полиформизми “А” аллелининг ташувчиси бўлиш беморларда ТПВТ ривожланиш хавфига, унинг типидан қатъий назар, таъсир қилмайди (4 жадвал).

4-жадвал.

ТПВТ билан касалланган беморларда ва назорат гуруҳидаги аллелларнинг тез-тез такрорланиш даражаси ва FII генининг rs1799963 (G20210A) тавофутлари аҳамиятининг статистик таҳлили.

Аллеллар ва генотиплар	Гуруҳларда аллеллар ва генотипларнинг тез-тез такрорланиш даражаси		Статистик таҳлилга оид маълумотлар
	Асосий гуруҳ	Назорат гуруҳи	
G Аллели	301	311	$\chi^2=1.1$; P=0.3; OR=3.1; 95% CI 0.320-29.96 RR=3.1; CI 0.32- 29.43
A Аллели	3	1	
G/G Генотипи	149	155	$\chi^2=1.1$; P=0.3; OR=0.3; 95% CI 0.03-3.115 RR=1.0; CI 0.961-1.012
G/A Генотипи	3	1	$\chi^2=1.1$; P=0.3; OR=3.1; 95% CI 0.32-30.33 RR=3.1; CI 0.32- 29.27
A/A Генотипи	0	0	–
	A кичик гуруҳи	Назорат гуруҳи	
G Аллели	177	311	$\chi^2=0.2$; P=0.7; OR=1.8; 95% CI 0.11-28.26 RR=1.7; CI 0.11-27.85
A Аллели	1	1	
G/G Генотипи	88	155	$\chi^2=0.1$; P=0.6; OR=0.6; 95% CI 0.03508, 9.188 RR=1.0; CI 0.9701, 1.021

G/A Генотипи	1	1	$\chi^2=0.1$; P=0.6; OR=1.8; 95% CI 0.10-28.5 RR=1.7; CI 0.11-27.68
A/A Генотипи	0	0	–
	Б кичик гуруҳи	Назорат гуруҳи	
G Аллели	124	311	$\chi^2=2.1$; P=0.1; OR=5.1; 95% CI 0.450-55.81; RR=5.0; CI 0.45- 54.12
A Аллели	2	1	
G/G Генотипи	61	155	$\chi^2=2.1$; P=0.1; OR=0.2; 95% CI 0.017-2.21 RR=0.1; CI 0.93- 1.02
G/A Генотипи	2	1	$\chi^2=2.1$; P=0.1; OR=5.1; 95% CI 0.45-57.07; RR=4.9; CI 0.45-53.64
A/A Генотипи	0	0	–
	A кичик гуруҳи	Б кичик гуруҳи	
G Аллели	177	124	$\chi^2=0.1$; P=0.4; OR=0.3; 95% CI 0.03-3.905 RR=0.3; CI 0.03- 3.86
A Аллели	1	2	
G/G Генотипи	88	61	$\chi^2=0.8$; P=0.4; OR=2.9; 95% CI 0.2559, 32.5 RR=1.0; CI 0.9- 1.0
G/A Генотипи	1	2	$\chi^2=0.8$; P=0.4; OR=0.3; 95% CI 0.03-3.907; RR=0.3; CI 0.03- 3.82
A/A Генотипи	0	0	–

5-жадвал

ТПВТ бўлган беморларда ва назорат гуруҳидаги шахсларда аллелларнинг тез-тез такрорланиш даражасини ва FV (G1691A) rs6025 полиформизми генотипларини тавофутини статистик таҳлили

Аллеллар ва генотиплар	Гуруҳларда аллеллар ва генотипларнинг тез-тез такрорланиш даражаси		Статистик таҳлилга оид маълумотлар
	Асосий гуруҳ	Назорат гуруҳи	
G Аллели	296	310	$\chi^2=3.8$; P=0.05; OR=4.2; 95% CI 0.8-19.89 RR=4.1; CI 0.878-19.17
A Аллели	8	2	
G/G Генотипи	144	154	$\chi^2=3.9$; P=0.04; OR=0.2; 95% CI 0.04-1.11; RR=1.0; CI 0.92- 1.0
G/A Генотипи	8	2	$\chi^2=3.9$; P=0.04; OR=4.3; 95% CI 0.893- 20.48; RR=4.1; CI 0.8- 19.0
A/A Генотипи	0	0	–
	A кичик гуруҳи	Назорат гуруҳи	
G Аллели	172	310	$\chi^2=5.3$; P=0.02; OR=5.4; 95% CI 1.08-27.08 RR=5.3; CI 1.07-25.78
A Аллели	6	2	
G/G Генотипи	83	154	$\chi^2=5.3$; P=0.02; OR=0.2; 95% CI 0.03- 0.9; RR=0.1; CI 0.89-1.0
G/A Генотипи	6	2	$\chi^2=5.3$; P=0.02; OR=5.6; 95% CI 1.0-28.19; RR=5.3; CI 1.08-25.5
A/A Генотипи	0	0	–
	Б кичик гуруҳи	Назорат гуруҳи	
G Аллели	124	310	$\chi^2=0.9$; P=0.3; OR=2.5; 95% CI 0.34-

А Аллели	2	2	17.9; RR=2.5; CI 0.35- 17.39
G/G Генотипи	61	154	$\chi^2=0.9$; P=0.3; OR=0.4; 95% CI 0.05-2.875 RR=0.1; CI 0.93-1.029
G/A Генотипи	2	2	$\chi^2=0.9$; P=0.3; OR=2.5; 95% CI 0.34-18.32; RR=2.5; CI 0.35-17.1
A/A Генотипи	0	0	–
	А кичик гуруҳи	Б кичик гуруҳи	
G Аллели	172	124	$\chi^2=0.9$; P=0.3; OR=2.2; 95% CI 0.42-10.89; RR=2.1; CI 0.43- 10.35
A Аллели	6	2	
G/G Генотипи	83	61	$\chi^2=0.9$; P=0.3; OR=0.4; 95% CI 0.08-2.32; RR=1.0; CI 0.89-1.03
G/A Генотипи	6	2	$\chi^2=0.9$; P=0.3; OR=2.2; 95% CI 0.4303, 11.3 RR=2.1; CI 0.4- 10.18
A/A Генотипи	0	0	

6-жадвал.

ТПВТбўлган беморларда ва назорат гуруҳидаги шахсларда аллелларнинг тез-тез такрорланиш даражасини ва MTHFR генининг rs1801133 (C677T) генотипларини тадқиқ этиш

Аллеллар ва генотиплар	Гуруҳларда аллеллар ва генотипларнинг тез-тез такрорланиш даражаси		Статистик таҳлилга оид маълумотлар
	Асосий гуруҳ	Назорат гуруҳи	
С Аллели	262	267	$\chi^2=0.04$; P=0.8; OR=0.9; 95% CI 0.6-1.49; RR=1.0; CI 0.64-1.41
Т Аллели	42	45	
С/С Генотипи	100	115	$\chi^2=2.3$; P=0.1; OR=0.7; 95% CI 0.42-1.12; RR=0.9; CI 0.8-1.07
С/Т Генотипи	42	37	$\chi^2=0.6$; P=0.4; OR=1.2; 95% CI 0.7357, 2.0; RR=1.2; CI 0.79- 1.70
Т/Т Генотипи	10	4	$\chi^2=2.8$; P=0.09; OR=2.7; 95% CI 0.82-8.72; RR=2.6; CI 0.82- 8.0
	А кичик гуруҳи	Назорат гуруҳи	
С Аллели	150	267	$\chi^2=0.1$; P=0.7; OR=1.1; 95% CI 0.6-1.8; RR=1.1; CI 0.70- 1.68
Т Аллели	28	45	
С/С Генотипи	58	115	$\chi^2=2.0$; P=0.2; OR=0.7; 95% CI 0.3798, 1.172 RR=0.8; CI 0.73- 1.05
С/Т Генотипи	23	37	$\chi^2=0.1$; P=0.7; OR=1.1; 95% CI 0.61-2.04; RR=1.1; CI 0.69- 1.71
Т/Т Генотипи	8	4	$\chi^2=5.0$; P=0.02; OR=3.7; 95% CI 1.0-12.84; RR=3.5; CI 1.08- 11.31
	Б кичик гуруҳи	Назорат гуруҳи	

С Аллели	112	267	$\chi^2=0.8$; P=0.3; OR=0.7; 95% CI 0.39-1.405; RR=0.8; CI 0.43-1.35
Т Аллели	14	45	
С/С Генотипи	42	115	$\chi^2=1.1$; P=0.3; OR=0.7; 95% CI 0.37-1.34; RR=0.9; CI 0.74- 1.1
С/Т Генотипи	19	37	$\chi^2=1.0$; P=0.3; OR=1.4; 95% CI 0.72-2.6; RR=1.3; CI 0.79-2.033
Т/Т Генотипи	2	4	$\chi^2=0.06$; P=0.8; OR=1.2; 95% CI 0.2-6.97; RR=1.2; CI 0.23- 6.58
	А кичик гуруҳи	Б кичик гуруҳи	
С Аллели	150	112	$\chi^2=1.3$; P=0.2; OR=1.5; 95% CI 0.7-2.96; RR=1.4; CI 0.777- 2.57
Т Аллели	28	14	
С/С Генотипи	58	42	$\chi^2=0.04$; P=0.8; OR=0.9; 95% CI 0.4-1.84; RR=1.0; CI 0.77- 1.2
С/Т Генотипи	23	19	$\chi^2=0.3$; P=0.5; OR=0.8; 95% CI 0.39-1.65; RR=0.9; CI 0.51- 1.43
Т/Т Генотипи	8	2	$\chi^2=2.0$; P=0.1; OR=3.0; 95% CI 0.61-14.6; RR=2.8; CI 0.62-12.89

7 жадвал.

ТПВТ бўлган ва назорат гуруҳидаги беморларда аллелларнинг ва РАІ - І гени rs1799768 (-675 5G/4G) генотипларининг тез-тез такрорланиш даражасидаги тавофутлар аҳамиятининг таҳлили

Аллеллар ва генотиплар	Гуруҳларда аллеллар ва генотипларнинг тез-тез такрорланиш даражаси		Статистик таҳлилга оид маълумотлар
	Асосий гуруҳ	Назорат гуруҳи	
5G Аллели	224	253	$\chi^2=4.8$; P=0.03; OR=1.5; 95% CI 1.04-2.2 RR=1.4; CI 1.03- 1.87
4G Аллели	80	59	
5G/5G Генотипи	81	111	$\chi^2=10.5$; P=0.001; OR=0.5; 95% CI 0.28-0.74; RR=0.7; CI 0.62- 0.89
5G/4G Генотипи	62	41	$\chi^2=7.3$; P=0.007; OR=1.9; 95% CI 1.19-3.13; RR=1.5; CI 1.12- 2.15
4G/4G Генотипи	9	4	$\chi^2=2.1$; P=0.1; OR=2.4; 95% CI 0.72-7.93; RR=2.3; CI 0.72-7.33
	А кичик гуруҳи	Назорат гуруҳи	
5G Аллели	125	253	$\chi^2=7.6$; P=0.007; OR=1.8; 95% CI 1.18-2.79; RR=1.6; CI 1.14- 2.17
4G Аллели	53	59	
5G/5G Генотипи	42	102	$\chi^2=7.7$; P=0.005; OR=0.5; 95% CI 0.28-0.80; RR=0.7; CI 0.56- 0.9
5G/4G Генотипи	41	49	$\chi^2=5.2$; P=0.02; OR=1.9; 95% CI 1.09-3.2; RR=1.5; CI 1.06-2.03
4G/4G Генотипи	6	5	$\chi^2=1.6$; P=0.2; OR=2.2; 95% CI 0.6-7.3; RR=2.1; CI 0.6-6.7
	Б кичик гуруҳи	Назорат гуруҳи	
5G Аллели	99	253	$\chi^2=0.4$; P=0.5; OR=1.2; 95% CI 0.7-1.9; RR=1.1; CI 0.7-1.7
4G Аллели	27	59	

5G/5G Генотипи	39	102	$\chi^2=0.2$; P=0.6; OR=0.9; 95% CI 0.46-1.577; RR=0.9; CI 0.7-1.18
5G/4G Генотипи	21	49	$\chi^2=0.08$; P=0.8; OR=1.1; 95% CI 0.5-2.04; RR=1.1; CI 0.6- 1.61
4G/4G Генотипи	3	5	$\chi^2=0.3$; P=0.6; OR=1.5; 95% CI 0.3-6.51; RR=1.5; CI 0.3-6.03
	А кичик гуруҳи	Б кичик гуруҳи	
5G Аллели	125	99	$\chi^2=2.6$; P=0.1; OR=1.5; 95% CI 0.9-2.6; RR=1.4; CI 0.9-2.1
4G Аллели	53	27	
5G/5G Генотипи	42	39	$\chi^2=3.2$; P=0.07; OR=0.5; 95% CI 0.2-1.06 RR=; CI
5G/4G Генотипи	41	21	$\chi^2=2.5$; P=0.1; OR=1.7; 95% CI 0.8-3.33; RR=1.4; CI 0.91-2.09
4G/4G Генотипи	6	3	$\chi^2=0.3$; P=0.6; OR=1.4; 95% CI 0.34-6.0; RR=1.4; CI 0.3- 5.4

ТПВТ ривожланиши билан аллелларининг тез-тез такрорланиш даражаси ва ўрганилаётган FV (G1691A) гени полиморфизмининг генотипик вариантларини қиёсий таҳлили 5-жадвалда тақдим этилган.

Шу билан бирга “А” аллеллига ва “G/A” генотипига эга бўлиш ТПВТ юзага келиш хавфини тўрт бараавардан кўпроққа оширди (мос равишда OR=4,2 ва OR=4,3). Ушбу касалланининг юзага келиш хавфининг ошиши фақат ТПВТ ишемик типини билан боғлиқлиги аниқланди. Аммо тўр парда веналарда тромбознинг юзага келишида полиморфизмининг функционал жихатдан ноқулай гомозиготали генотипик вариантнинг аҳамияти унинг паст даражадаги популяцион дуч келиш даражасининг пастлиги оқибатида аниқланмади (5 жадвал).

ТПВТ билан касалланган беморларда ва назорат гуруҳидаги шахсларда аллелларининг тез-тез такрорланиш даражасини ва MTHFR генининг rs1801133 (C677T) полиморфизми генотипларини тадқиқ этиш.

Ишемик типдаги ТПВТ бўлган беморларнинг кичик гуруҳида T/T генотипининг тез-тез такрорланиш даражаси ишемик бўлмаган типдаги ТПВТ бўлган бемордагиларга нисбатан юқори бўлди (А кичик гуруҳи – 9,0%; Б кичик гуруҳи – 3,2%; $\chi^2=2.0$; P=0.1; OR=3.0; 95% CI 0.61- 14.6; RR=2.8; CI 0.62-12.89) ва назорат гуруҳидаги танланган шартли соғлом шахслардагига нисбатан юқори бўлди, шу билан бирга кўрсаткич ва назорат ўртасидаги тавофут ишончли қиймат билан тавсифланди (А кичик гуруҳи – 9,0%; назорат – 2,6%; $\chi^2=5.0$; P=0.02; OR=3.7; 95% CI 1.0- 12.84; RR=3.5; CI 1.08- 11.31) (6 жадвал).

ТПВТ бўлган беморларда аллеллар ва PAI-I rs1799768 (-675 5G/4G) полиморфизми генотиплари тақсимланишининг тез-тез такрорланиш даражасини тадқиқ этиш.

Шу билан бирга “4G” аллели ва PAI-I гени rs1799768 (-675 5G/4G) полиморфизмининг “5G/4G” ташувчиси бўлиш фақат тўр парда веналарида ишемик типдаги тромбоз юзага келиш хавфини ошириши аниқланган. PAI-I генининг rs1799768 (-675 5G/4G) юқори даражадаги генетик ранг-баранглиги ТПВТ бўлган беморларда “4G/4G” ноқулай генотипининг юқори даражадаги тез-тез такрорланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин (OR=2,4) (7 жадвал).

Тўр парда веналарида тромбоз бўлган эркаклар ва аёллар ўртасида касалланган беморларда аллеллар ва FII, FV, MTHFR ва PAI-I генларининг

ўрганилаётган полиформизмларининг генотиплари тақсимланишининг тез-тез такрорланиш даражасини тадқиқ этиш. Тадқиқотимиздан олинган маълумотлар шуни кўрсатдики, унга кўра MTHFR гени rs1801133 (C677T) полиморфизмининг функционал жиҳатдан ноқулай аллели аёлларга нисбатан эркакларда кўпроқ учрайди, шу билан бирга функционал жиҳатдан ноқулай бўлган аллел бўйича гомозиготали генотипнинг тез-тез такрорланиш даражасидаги аниқ аҳамиятга эга таовофути T/T генотипи эркакларда тўр парда веналарида тромбозни ривожлантирувчи маркер бўлиши мумкин.

Тўр парда веналарида тромбозни ривожлантирувчи генетик предикторлар сифатида FII, FV, MTHFR ва PAI-1 генлари полиформизмларининг прогностик аҳамиятини баҳолаш. Ўрганилаётган генетик маркерларнинг амалда қўлланилиш самарадорлигини AUC, pM ва OR кўрсаткичлари асосида ўтказилган таҳлили ишемик типдаги ТПВТ мустақил ташхислаш ва прогностик маркери сифатида MTHFR rs1801133 (C677T) ва PAI-I rs1799768 (-675 5G/4G) полиморф генларидан фойдаланиш мумкинлигини кўрсатди, улар айрим омиллар бўйича патологиянинг “ўртача таснифлагичи” сифатида қабул қилиниши мумкин. FII генининг rs1799963 (G20210A) ва FV генининг rs6025 (G1691A) полиморфизмлари паст даражадаги прогностик ва таснифлаш самарадорлигига эга ва тўр парда веналаридаги тромбознинг генетик предикторлари сифатида клиник амалиётида бевосита қўллаб бўлмайди.

ХУЛОСАЛАР

1. Қуйидаги ҳамкор касалликлар юзага келиши хавфи билан боғлиқ бўлиши мумкинлиги аниқланган: АГ-81,6%, АТ-46,1%, ИБС-24,3%, СД-11,2%. ТПВТ-да гемостаз тизимининг плазмали-коагуляция бўғинида аниқ ўзгаришлар, яъни – Quick бўйича протромбин пасайиши, тромбопластин ҳосил бўлиш вақтини камайиши, Виллебранд омилнинг ошиб кетиши аниқланган. Хагеманга боғлиқ фибринолиз ва Д димер даражасининг аниқ ўсиши ишемик типдаги ТПВТ-га ҳослиги аниқланган.
2. Допплерографик тадқиқотларда ТПМА-да V syst. 2,0 бараварга ($p < 0,05$) аниқ пасайиши; ТПМА-да RI 1,3 бараварга аниқ ошиши ($p < 0,05$) ТПВТ-нинг ишемик типига хос; назоратга нисбатан ТПМВ-да V max 1,7 бараварга аниқ пасайиши хос. Допплерографик тадқиқотларда ТПМА-да V syst. 1,7 бараварга аниқ пасайиши ТПВТ ишемик бўлмаган тип учун хос ҳисобланади; ТПМА-да RI 1,1 бараварга ошиши хос; назоратга нисбатан ТПМВ-да V max 1,5 бараварга ($p < 0,05$) пасайиши хос.
3. ОКТ тасвирининг таҳлили шуни кўрсатдики, фовеоляр зонадаги тўр парда қалинлиги А кичик гуруҳидаги шахсларниқига нисбатан аниқ 2,6 бараварга ортиқ ва назоратга нисбатан Б кичик гуруҳидаги шахсларда мос равишда – аниқ 2,1 бараварга ортиқ, бу кўриш ўткирлиги кўрсаткичлари билан тесқари боғлиқликда бўлади. Ишемик типдаги ТПВТ бўлган беморларда фовеоляр соҳада тўр парда ҳажми аниқ 2,5 бараварга ортиқ ва мос равишда ишемик бўлмаган типдаги ТПВТ бўлган беморларда назоратга нисбатан аниқ 2,2 бараварга ортиқ.
4. FII генининг rs1799963 (G20210A), FV генининг rs6025 (G1691A) генномзодларининг полиморф аллеллар ва генотипларнинг, I-типдаги плазминоген (PAI-I), MTHFR генининг rs1801133 (C677T) полиморфизмининг қиёсий таҳлили шуни аниқлаб бердики, унга кўра MTHFR полиморф генлари ишемик ТПВТ ривожланиш хавфини маркери бўлиб хизмат қилиши мумкин, унинг функционал жиҳатдан ноқулай генотипи патология ривожланиши эҳтимолини 4 бараварга

(OR=3,7) оширади ва PAI-I генининг “4G” аллелининг ва “5G/4G” генотиби полиформизмининг ташувчиси бўлиш ишемик типдаги ТПВТ ривожланиш эҳтимолини мос равишда 1,5 ва 2 барварга оширади. MTHFR генининг rs1801133 (C677T) полиморфизмини таҳлил қилиш функционал жиҳатдан ноқулай гомозиготали T/T генотипининг тақсимланишида муҳим аҳамиятга эга жинсий фарқни унинг эркакларда сезиларли даражада устунлиги билан кўрсатди, у касаллик тарқалишида гендер ўзига хослик мавжуд эканлигидан ва ўзаро нисбатнинг эркак жинси томонига ён босишидан далолат беради.

5. Ўрганилаётган генетик маркерларнинг амалда қўлланилиш самарасининг AUC, pM ва OR кўрсаткичлари асосида ўтказилган таҳлили шуни кўрсатдики, унга кўра ишемик типдаги ТПВТ-нинг мустақил диагностик ва прогностик маркери сифатида айрим мезонлар бўйича патологиянинг “ўртача таснифлагичи” деб қабул қилинадиган MTHFR rs1801133 (C677T) ва PAI-I rs1799768 (-675 5G/4G) полиморф генлар қўлланилиши мумкин.

6. Тақдим этилган ТПВТ бўлган касалларни клиник, гемодинамик, гемостазиологик ва молекуляр-генетик усуллар асосида текшириш тартиби ташхис қўйишга, беморга тиббий ёрдам кўрсатиш усуллари ва ТПВТ даволаш усуллари ишлаб чиқишга турлича ёндашиш имкониятини беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.28.12.2017.Tib.59.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР МИКРОХИРУРГИИ
ГЛАЗА**

АШИРМАТОВА ХАТИРА СЕЙДРАХИМОВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ
ТРОМБОЗОВ ВЕН СЕТЧАТКИ НА ОСНОВАНИИ ДЕТЕКЦИИ
ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ТРОМБОФИЛИИ**

14.00.08 – Офтальмология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2018.1.PhD/Tib41

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре микрохирургии глаза.

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

Научный руководитель:	Каримова Муяссар Хамитовна доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Имантаева Майра Беримжановна доктор медицинских наук, профессор (Республика Казахстан) Касимова Мунирахон Садикжановна доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	ФГАУ “НМИЦ” “МНТК” “Микрохирургия глаза” им. Акад. С.Н. Федорова” МЗ Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.28.12.2017.Tib.59.01 при Ташкентском государственном стоматологическом институте (Адрес: 100047, г.Ташкент, Яшнабадский район, улица Махтумкули, 103, тел./факс: (+99871) 230-20-65; факс: (+99871) 230-47-99; e-mail: tdsi2016@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационном ресурсном центре Ташкентского государственного стоматологического института (зарегистрирован за № _____) Адрес: 100047, г.Ташкент, Яшнабадский район, ул. Махтумкули, 103, тел./факс: Тел.: (+99871) 230-20-65

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2019 года.

(реестр протокола рассылки №___ от _____ 2019 года).

Ж.А. Ризаев

Председатель научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук

Л.Э. Хасанова

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

Х.М. Камиллов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Тромбоз вен сетчатки (ТВС) - это мультифакториальное заболевание, протекающее с замедлением кровотока и образованием тромботических масс в просвете ствола или ветвей центральной вены сетчатки. Тромбозы вен сетчатки (ТВС) занимают второе место в структуре сосудистой патологии после диабетической ретинопатии по частоте возникновения, степени тяжести и прогнозу¹. Согласно IEDC (Международному консорциуму по заболеваниям глаз) в мире ежегодно регистрируется более 16,4 миллионов новых случаев заболевания, «... при этом распространенность тромбоза вен сетчатки составляет 5,2 на 1000 для любого случая заболевания»². Крупномасштабные центровые исследования, проведенные в странах США, Европы, Азии и Австралии показали, что ТВС можно рассматривать как предиктор риска развития тромбозоэмболических осложнений различной локализации³. В последние годы получила признание концепция мультифакторного генеза тромбоза ретинальных вен предполагающая, что данное заболевание развивается при сочетании генетических и приобретенных факторов риска, провоцирующих развитие тромбофилии. К настоящему времени выявлено несколько генетических дефектов тромбофилии, носительство которых ассоциировано с развитием протромботических нарушений в системе гемостаза.

В мире одним из приоритетных направлений научных поисков остаются вопросы повышения эффективности ранней диагностики заболеваний путем исследования вопросов генетической предрасположенности к тромбообразованию ретинальных вен, выявлению тромбофилических мутаций, их удельного веса в развитии острой сосудистой патологии глаза. Необходимость дальнейших исследований в этой области обусловлено тем, что длительное латентное существование тромбофилического состояния способствует прогрессированию сосудистой патологии и повторным тромбозам. В литературе имеются немногочисленные исследования, посвященные изучению роли гипофибринолиза в развитии ТВС, при этом роль гиперкоагуляции и молекулярно-генетических изменений в системе гемостаза мало изучалась. Вопросы распространенности генов-детерминант системы гемостаза в отдельных регионах, вопросы популяционной статистики, ее зависимости от пола и возраста пациентов остаются еще полностью не изученными.

В нашей стране на сегодняшний день сформирована целостная система оказания высококвалифицированных и высокотехнологичных

¹ Крылова А.А., Запускалов И.В., Кривошеина О.И. Этиология и патогенез тромбоза ретинальных вен: современное состояние проблемы. // Бюллетень Сибирской медицины. - 2015. - Том 14. - №2. - С.82-90. 2.

² Rogers S., McIntosh R. L., Cheung N., et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010;117(2):313–9

³ Sinawat S., Bunyavee C., Ratanapakorn T., Laovirojjanakul W., Yospaiboon Y. Systemic abnormalities associated with retinal vein occlusion in young patients.// *Clinical Ophthalmology*. - 2017. - Vol. 23. - №2. - P. 441-447.

специализированных медицинских услуг, направленных для выявления этиологических, патогенетических и триггерных факторов риска развития глазных заболеваний, их ранней диагностике и уменьшения процента осложнений, в том числе и острой сосудистой патологии глаза. Согласно Указу Президента Республики Узбекистан «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 17 декабря 2018 г. предусмотрено «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи с целью формирования концептуально новых моделей системы здравоохранения и финансирования здравоохранения, содействие радикальному повышению качества, эффективности и общественного здоровья населения, внедрение современных достижений медицинской науки и техники»¹. В этой связи, одной из актуальных проблем медицинской отрасли является улучшение оказания качества медицинской помощи путем раннего выявления глазных заболеваний среди населения, за счет новых современных методов диагностики, разработки методов лечения и профилактики острой глазной сосудистой патологии.

Данная диссертационная работа в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № ПП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» и в Приложении №1 к Указу Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № УП-5590 «Концепция развития системы здравоохранения Республики Узбекистан на 2019-2025 годы»: в частности, по задачам развития предиктивной медицины (профилактики наследственной предрасположенности), внедрения современных методов молекулярно-генетической диагностики, скрининга и мониторинга состояния здоровья, а также других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Несмотря на наличие большого количества литературных источников в мире, посвященных изучению вопросов этиопатогенеза тромбозов ретинальных вен, ассоциированных с нарушением плазменнокоагуляционного и фибринолитического звеньев гемостаза (Biancardi A.L. et al., 2007; Glueck C.J. et al., 2008; Hayreh S.S. et al., 2012; Cao Y., 2014) среди них нет работ, описывающих клиничко-генетические тромбозов вен сетчатки малочисленны и противоречивы (Incorvaia C et al., 2002; Mrad M. et al., 2014; Russo P.D., et al., 2015; Russo

¹ Указ Президента Республики Узбекистан «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 17 декабря 2018 г. за №УП-5590

P.D., et all., 2015; Koylu M.T. et all., 2017). Несмотря на большой интерес к изучению роли наследственных форм тромбофилии в патогенезе ТВС, практически отсутствуют работы посвященные изучению их значимости как предикторов риска развития тромбозов вен сетчатки. Особое место в развитии ТВС занимает наличие генетических дефектов в генах, кодирующих ключевые факторы гемостаза. Вопросы популяционной особенности вышеуказанных тромбофилических мутаций для конкретного региона и оценка корреляции между генотипом и фенотипом данного заболевания остаются мало изученными. (Астахов Ю.С. с соавт. 2008; Тульцева С.Н., 2014; Шелковникова Т.В., 2015; Хохлова Д.Ю., 2019).

В Республике проведены ряд исследований по изучению вопросов патогенеза сосудистой патологии глаз, применения компьютерных программ в диагностике и оценке влияния новых препаратов и лазерного лечения (Камилов Х.М., Касымова М.С., 1988; Юлдашева Н.М., 2004). Вопросы изучения популяционных особенностей мутаций генов, взаимосвязи клиники заболевания с особенностями аллельных вариантов генов FII, FV, MTHFR и PAI-I являются предметом нашего исследования. Изучение популяционной особенности вышеуказанных тромбофилических мутаций для конкретного региона и оценка корреляции между генотипом и фенотипом заболевания могут позволить выбрать верную стратегию в ранней диагностике и профилактических мероприятий осложнений при сосудистой патологии глаз и станут теоретической основой для дальнейших углубленных исследований в данном направлении.

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

Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра микрохирургии глаза № А-10-СС-12237 по теме: «Разработка критериев прогнозирования развития и принципов профилактики тромбоза вен сетчатки на основании молекулярного анализа некоторых генов тромбофилии» (2012-2014гг).

Целью исследования является совершенствование прогнозирования риска развития тромбозов вен сетчатки на основе изучения значимости клинических, гемодинамических и некоторых генетических детерминант наследственной тромбофилии.

Задачи исследования:

изучить тромботический анамнез, сопутствующие заболевания, факторы риска, состояние соматостатуса и клинические проявления ТВС;
определить диагностическое значение методов исследования гемодинамики глаза для выявления различий окклюзионных процессов в ретинальных венах;

изучить диагностическое и прогностическое значение картины ОКТ в установлении степени тяжести окклюзионных процессов в сосудах вен

сетчатки;

изучить полиморфизм генов FII, FV, MTHFR и PAI-I у исследуемых больных и у лиц контрольной группы;

разработать диагностический алгоритм для прогнозирования риска развития окклюзии ретинальных вен на основе клинических, гемодинамических, гемостазиологических и молекулярно-генетических методов исследования.

Объект исследования: 152 больных с тромбозом вен сетчатки, обследованных в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре микрохирургия глаза и 156 условно здоровых доноров, кровь и сыворотка крови для проведения биохимических исследований, гемостазиограмма и гены кандидатов наследственной тромбофилии при молекулярном генетическом типировании.

Методы исследования: использованы клиничко-функциональные исследования: визометрия, тонометрия, периметрия, офтальмоскопия, биомикроскопия, ультразвуковое А-В сканирование, доплерография сосудов глаза, оптическая когерентная томография и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

изучена распространенность аллельных и генотипических вариантов полиморфных генов системы гемостаза и гена фолатного цикла PAI-I среди больных с тромбозом вен сетчатки и в контрольной группе;

установлено, что полиморфизмы rs6025 (G1691A) гена FV, rs1799768 (675 5G/4G) гена PAI-I, rs1801133 (C677T) гена MTHFR увеличивают риск развития тромбоза вен сетчатки ишемического типа;

установлено, что в качестве самостоятельного диагностического и прогностического маркера ТВС ишемического типа могут использоваться полиморфные гены MTHFR rs1801133 (C677T) и PAI-I rs1799768 (-675 5G/4G), которые могут рассматриваются как «средние классификаторы» патологии;

установлено, что полиморфизм rs1801133 (C677T) гена MTHFR показал различие распределения функционально неблагоприятного гомозиготного генотипа Т/Т с его преобладанием у мужчин, что о свидетельствует о наличии гендерных особенностей распространенности заболевания;

разработан алгоритм диагностики тромбозов вен сетчатки.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

на основании доплерографического исследования сосудов глаза разработаны диагностические критерии ишемического и неишемического типов окклюзии ЦВС и ее ветвей, выявлены особенности картины и параметры данных оптической когерентной томографии для двух типов окклюзии вен сетчатки;

у лиц с отягощенным тромботическим анамнезом и наследственной предрасположенностью к системным сосудистым заболеваниям

рекомендовано проведение ПЦР диагностики с целью выявления диагностически значимых мутаций и полиморфных аллелей генов кандидатов: факторов FV (Leiden), гена 5-10-MTHFR (C677T) и PAI-I для прогнозирования риска развития ТВС

Достоверность результатов исследования подтверждается использованными в исследовании современными апробированными взаимодополняющими клиническими, лабораторно-инструментальными и статистическими методами, достаточным количеством больных, адекватностью полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования

Полученные результаты исследования будут способствовать созданию базы для усовершенствования критериев раннего выявления предрасположенности к тромбозам и лечебно-профилактических мероприятий больных с тромбозами вен сетчатки.

На основании доплерографического исследования сосудов глаза разработаны диагностические критерии ишемического и неишемического типов окклюзии ЦВС и ее ветвей, выявлены особенности картины и параметры данных ОКТ для различных типов окклюзии вен сетчатки.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов работы «Совершенствование прогнозирования риска развития тромбозов вен сетчатки на основании детекции генетических маркеров тромбофилии»:

утверждены методические рекомендации «Исследование полиморфизма 4G/5G гена PAI-I у пациентов в тромбозом вен сетчатки» (заключение Минздрава Республики Узбекистан от 17.07. 2018 г. №8 н-р/195);

утверждены методические рекомендации «Критерии прогнозирования риска развития тромбоза вен сетчатки» (заключение Минздрава Республики Узбекистан от 17.07. 2018 г. №8 н-р/196). Данные методические рекомендации способствуют повышению эффективности ведения и лечения больных с тромбозом вен сетчатки, улучшению диагностики больных с данной патологией и снижения осложнений после перенесенных тромбозов вен сетчатки.

Результаты полученных исследований методов прогнозирования риска развития тромбоза вен сетчатки на основании детекции генетических маркеров наследственной тромбофилии позволяют выявлять предрасположенность к тромбозу, а дополнительные методы исследования (доплер сосудов глаза и ОКТ) помогают дифференцировать типы тромбозов сетчатки и впоследствии предпринимать выбранную тактику ведения и лечения больных с данной патологией.

Результаты исследований внедрены в НИИ гематологии и переливания крови РУз и КБСМП (заключение Минздрава Республики Узбекистан от 11

апреля 2019г. № 8 н-д/76). Полученные результаты позволяют повысить качество специализированной медицинской помощи, проводить высокотехнологическую диагностику пациентов и снизить количество осложнений, тем самым способствует повышению экономической эффективности и решению социальных задач по восстановлению остроты зрения.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 26 работ: 12 журнальных статей и 12 тезисов, в том числе 10 работ – в республиканских журналах и 1 в зарубежном журнале, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, для публикации научных результатов диссертационных работ.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 111 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ.

Во введении обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цели, задачи, определены объект и предмет исследования, изложена научная новизна и практическая значимость результатов работы, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Современные аспекты этиопатогенеза, диагностики, клиники тромбоза вен сетчатки»** состоит из 4 подглав и посвящена современному состоянию вопросов эпидемиологии, этиопатогенеза ТВС, вопросам гемостаза, классификации и клиники заболевания, рассмотрены вопросы современной диагностики исследования гемодинамики сосудов глаза и ОКТ.

Во второй главе **«Материал и методы исследования. Клиническая характеристика пациентов с тромбозом вен сетчатки»** диссертации описан клинический материал на 152 больных с тромбозом ЦВС и ее ветвей. Мужчин было 83 (54,6%) и женщин 69 (45,4%). Больные с ТВС разделены на подгруппу А (89 глаз) с ишемическим типом тромбоза вен сетчатки и подгруппу Б (63 глаза) с неишемическим типом тромбоза вен сетчатки. Контрольную группу составили 156 человек, 79 (50,6%) мужчин и 77 (49,4%) женщин, не имеющих сосудистых заболеваний глаз, проживающих на территории Республики Узбекистан (Табл.1.).

В зависимости от локализации окклюзии вен сетчатки выделяли тромбоз центральной вены сетчатки (ЦВС) у 74 пациентов (48,7%) и тромбоз ветвей ЦВС у 78 больных (51,3%), среди них с поражением верхне-височной

ветви. ЦВС у 46 (30,2%), ниже-височной ветви ЦВС у 27 (17,8 %) пациентов, ниже-носовой ветви ЦВС в 2 случаях (1,3%) и поражением макулярной ветви у 3 пациентов (1,9 %) (Рис. 1).

Таблица 1.

Распределение больных по возрасту и типу тромбоза вен сетчатки

Возраст	Основная группа (n = 152)		Ишемический тип тромбоза, подгруппа А (n = 89)		Неишемический тип тромбоза, подгруппа Б (n = 63)		Контрольная группа (n=156)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
До 45 лет	5	3,3	3	3,4	2	3,2	0	0
46-55 лет	39	25,7	19	21,3	20	31,7	38	24,4
56-65 лет	42	27,6	25	28,1	17	27,0	49	31,4
66-75 лет	49	32,2	29	32,6	20	31,7	54	34,6
> 75 лет	17	11,2	13	14,6	4	6,4	15	9,6

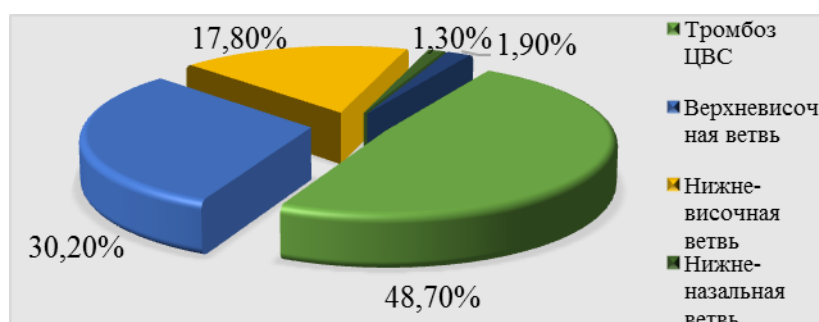


Рис. 1. Локализация поражения вен сетчатки.

Сроки обращения до 2 нед. – 10 человек (6,6 %), от 2 до 4 нед.– 16 (10,5 %), от 1 мес. до 3 мес. – 74 (48,7 %), позже 3 мес. – 52 человека (34,2%). Длительность заболевания, на момент включения в исследование, была разделена на периоды: острый до 3 нед., подострый до 3 мес.и хронический после 3 мес. Чаще отмечено обращение в подострую стадию. (Рис.2).



Рис. 2. Распределение больных по стадиям заболевания.

Состояние органа зрения у больных с ТВС проводили с помощью следующих методов исследования: определение визометрии с помощью прибора фирмы «Shin – Nippon» CP-30 (Япония) с набором для линз ; на периметре ПРП – 60 (Россия) проводилась периметрия объектом 3 мм белого цвета; на щелевой лампы фирмы «Nidek» SL – 250 (Япония) проводилась биомикроскопия глаза; аппланационным методом тонометром Маклакова в 10,0 г. и бесконт. тонометром фирмы «Kowa» КТ – 500 (Япония) делали тонометрию; методом прямой офтальмоскопии с бесконтактной линзой для непрямой офтальмоскопии 90 D Clear, Volk США и трехзеркальной линзы Гольдмана OG3MA (Ocular instruments inc., США) на щелевой лампе проводилась офтальмоскопия в условиях мидриаза; проводили определение относительного афферентного зрачкового дефекта.; с помощью прибора Flash-test (Россия) исследовали критическую частоту слияния мельканий; на аппарате «А/В 3D-ОТI Scan 2000» (Канада) проведено ультразвуковое А/В – сканирование глаз; на ультразвуковой системе премиум класса HI VISION Prerius проводилось доплер исследование гемодинамики глаз; на томографе RTVue-100 фирмы Optovue (США) проводилась ОКТ.

Проводили биохимические анализы крови и гемостазиограммы.

Осуществляли молекулярно-генетическое тестирование маркеров тромбофилии, определяя мутации G1691A в гене фактора V свертывания крови, G20210A в гене протромбина, С677Т в гене МТГФР и в гене PAI-I ПЦР с рестрикционным анализом амплифицированных участков ДНК.

Статистическая обработка проводилась методом вариационной статистики, с Microsoft Excel с вычислением среднего квадратичного отклонения и средней арифметической ошибки по способу моментов ($M \pm m$), критерия достоверности различий Стьюдента (t) с вычислением ошибки (p). Достоверными считались отличия при вероятности совпадения менее $p < 0,05$. Определение достоверности различий между сравниваемыми подгруппами по частотам генотипов и аллелей производили с помощью критерия (χ^2) по стандартной формуле. В случае наличия достоверных отличий между контролем и исследуемой группой, вычисляли коэффициент соотношения шансов (КСШ или odds ratio – OR).

В третьей главе **«Оценка анамнеза, соматического и офтальмологического статусов, результатов показателей гемостаза у больных с тромбозом вен сетчатки»** диссертации описаны анамнез, соматический статус больных с ТВС. Из анамнеза выявлены наследственная отягощенность в 19,7%, избыточная масса тела в 34,2%, курение в 30,9%, алкоголь в 24,3% случаев. Перенесли длительную иммобилизацию 2%, длительные полостные операции 6,6%, стентирование 3,3 % больных. 2% лиц женского пола принимали оральные контрацептивы.

Из системных факторов выявлена артериальная гипертензия в 80,2%, атеросклероз сосудов головного мозга в 46,1%, сахарный диабет в 11,2% и Ишемическая болезнь сердца в 24,3% случаев, из осложнений сосудистого

характера: острое нарушение мозгового кровообращения у 9,2% и инфаркта миокарда у 6,6% больных.

Расширенная гемостазиограмма показала достоверное увеличение времени лизиса в Хагеман зависимом фибринолизе у больных подгрупп с ТВС по сравнению с контролем и между двумя подгруппами. Значения Д димеров были также больше в обеих подгруппах и достоверно превышали параметры показателей контроля соответственно ($p < 0,05$) (Табл.2).

Таблица 2.

Методы исследования плазмокоагуляционного и сосудистого звеньев гемостаза в подгруппах у больных с ТВС

Показатели	Типы тромбоза вен сетчатки		Референт. значения
	Подгруппа А (n=40)	Подгруппа Б (n=41)	
	X ±m	X ±m	
Фактор Виллебранда, мг/л	182 ± 10,4 t=1,26 p>0,05	165 ± 8,6 t=1,26 p>0,05	70-150
Агрегация тромбоцитов с АДФ индуктором, мкмоль/мл	65,3 ± 5,6 t=0,30 p>0,05	67,5 ± 4,8 t=0,30 p>0,05	60-90
Антитромбин III, %	103 ± 34,0 t=0,16 p>0,05	110 ± 28,0 t=0,16 p>0,05	70-120
Протеин С, НО	1,0	0,9	0,7-1,1
Хагеман зависимый фибринолиз, мин	13,2 ± 0,26 t=2,33 p<0,05	11,5 ± 0,68 t=2,33 p<0,05	5-12 мин.
Д димер, нг/мл	278 ± 12,0 t=4,25 p<0,05	210 ± 10,6 t=4,25 p<0,05	<500

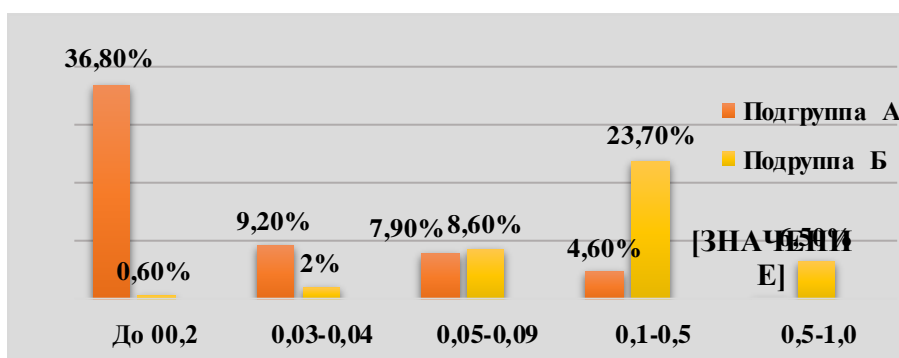


Рис.3. Острота зрения у пациентов с тромбозами вен сетчатки.

В подглаве «Результаты клинико- функциональных исследований» описаны клинико-функциональные показатели больных с ТВС.

Острота зрения. Острота зрения в подгруппе А, наибольшая часть приходилась на зрение до 0,02, что составила – 36,8% больных, а в подгруппе Б, с неишемическим типом со зрением от 0,1-0,5, составила 23,7% (Рис.3).

При офтальмоскопии с фундус линзой Изменения картины глазного дна в подгруппе А с ишемическим типом ТВС были: отек сетчатки

занимающий 70% площади сетчатки площади и более у 77% больных, перипапиллярный отек с его проминенцией в стекловидное тело в 75 % случаев. Полиморфные различной степени кровоизлияния, наличие преретинальных кровоизлияний были в 18% случаев, кисты макулы обнаружены у 48% больных. Наличие мягких экссудатов в количестве более 10 выявлено у почти 90% пациентов. Для ишемического типа окклюзии в 40% случаев развилась неоваскуляризация, При неишемическом типе ни в одном случае неоваскуляризации не наблюдалось.

При исследовании глазной гемодинамики у пациентов с окклюзионными поражениями вен сетчатки была выявлена зависимость доплерографических показателей от типа тромбоза. Был проведен анализ и изучены линейные скорости кровотока в сосудах ГА, ЦАС и ЦВС (Табл.3).

Таблица 3.

Допплерографические показатели ГА, ЦАС и ЦВС у больных с ТВС.

Показатели кровотока	Окклюзия ТВС		Группа контроля (n=25)
	Ишемический тип	Неишемический тип	
	Пораженный глаз (n=50)	Пораженный глаз (n=50)	
ГА			
<i>V_{syst}, см/с</i>	28,7±1,0 t=1,4; p>0,05	31,5±4,0 t=0,61; p>0,05	35,2± 4,5
<i>V_{diast}, см/с</i>	4,6±0,8 t=2,05; p<0,05	7,2±0,8 t =0,94; p>0,05	9,4±2,2
RI	0,78±0,05 t=1,2; p>0,05	0,71±0,6 t=0	0,71±0,03
PI	3,2±0,32 t=5,4; p<0,05	2,4±0,31 t=3,1; p<0,05	1,4±0,06
ЦАС			
<i>V_{syst}, см/с</i>	6,88±0,28 t=6,0; p<0,05	8,2±0,32 t=4,9; p<0,05	14,23±1,2
<i>V_{diast}, см/с</i>	0,55±0,06 t=5,1; p<0,05	2,4±1,2 t=2,0; p≤0,05	4,8±0,06
RI	0,92±0,04 t=4,4; p<0,05	0,76±0,06 t=0,86; p>0,05	0,7±0,03
PI	3,4±0,04 t=31,2; p<0,001	3,0±0,03 t=8,7; p<0,05	1,4±0,05
ЦВС			
<i>V max, см/с</i>	2,96±0,3 t=2,8; p<0,05	3,4±0,4 t=2,1; p<0,05	5,1±0,7

Анализ показателей гемодинамики в ГА выявил снижение по сравнению с контролем показателей (*V_{syst}, см/с*) (t=1,4; p>0,05), (*V_{diast}, см/с*) (t=2,05; p<0,05), повышение (RI) (t=1,2; p>0,05) и (PI) (t=5,4; p<0,05) при ишемическом типе тромбоза вен сетчатки. При неишемическом типе тромбоза разница с контролем оказалась недостоверной для значений (*V_{syst}, см/с*) (t=0,61; p>0,05), (*V_{diast}, см/с*) (t =0,94; p>0,05) и RI (t=0), тогда

как показатель (PI) ($2,4 \pm 0,31$) имел значимое различие ($t=3,1$; $p<0,05$). Анализ показателей гемодинамики в центральной артерии сетчатки показал достоверное снижение (V_{syst} , см/с) ($t=6,0$; $p<0,05$), (V_{diast} , см/с) ($t=5,1$; $p<0,05$), повышение (RI) ($t=4,4$; $p<0,05$) и (PI) ($t=31,2$; $p<0,001$) при ишемическом типе тромбоза вен сетчатки. При неишемическом типе ТВС данные показатели изменялись аналогичным образом с достоверной разницей с контрольными значениями, за исключением индекса резистентности увеличение значения которого по сравнению с контролем оказалось недостаточным (RI) ($t=0,86$; $p>0,05$).

Анализ показателей гемодинамики в центральной вене сетчатки показал достоверное снижение по сравнению с контролем снижение максимальной скорости кровотока (V_{max} , см/с) до ($2,96 \pm 0,3$) ($t=2,8$; $p<0,05$) и до ($3,4 \pm 0,4$; $t=2,1$; $p<0,05$) при неишемическом типе тромбоза (Табл.3).

При проведении клинических исследований оптической когерентной томографии по программами сканирования: «3D macula», «Retinal Map», «Retinal Thickness Map» и сетчатый скан «E MM5» проводили исследовали характеристики толщины сетчатки в центральной зоне (в зонах фовеа, парафовеа, перифовеа) обеих групп. Нами проанализирована зависимость остроты зрения больных с ТВС от толщины сетчатки в центральной зоне в исследуемых группах. Выявлены более низкие показатели остроты зрения в подгруппе с ишемическим типом тромбоза, которому соответственно характерны были более выраженный отек сетчатки в указанных трех зонах (по характеристикам: высоте и объему) (Рис. 4, Рис. 5).

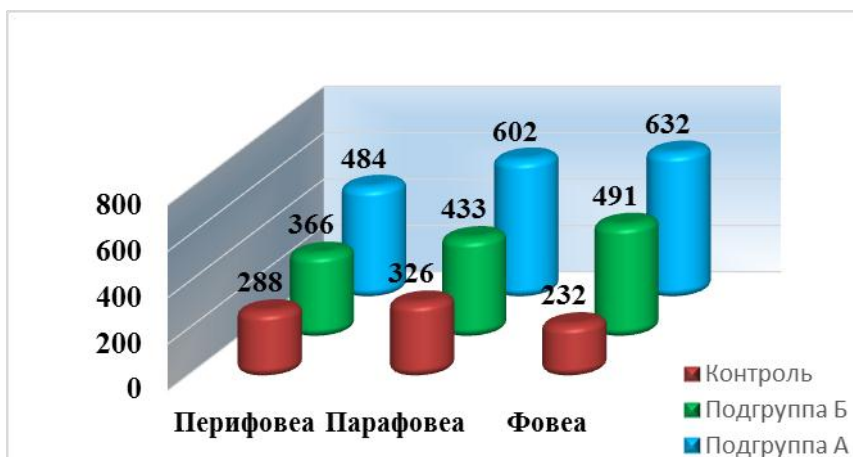


Рис. 4. Толщина сетчатки в подгруппах больных с ТВС.

Проанализирована зависимость остроты зрения больных с ТВС от толщины сетчатки в центральной зоне в группах. На момент обследования острота зрения в подгруппе А была $0,02 \pm 0,02$ ($t=5,9$; $p<0,05$) и в подгруппе Б - $0,12 \pm 0,10$ ($t=4,3$; $p<0,05$). Толщина фовеа в μm в подгруппе А была 632 ± 18 ($t=18,3$ $p<0,001$), в подгруппе Б - 491 ± 14 ($t=13,8$; $p<0,001$). Толщина в парафовеа в μm в подгруппе А составила $602 \pm 11,2$ ($t=18,8$; $p<0,001$), в

подгруппе Б- $433 \pm 8,2$, $t=8,5$; $p<0,05$. Толщина перифовеа в μm в подгруппе А была $484 \pm 8,1$, ($t=18,4$ $p<0,001$) в подгруппе Б - $366 \pm 7,2$ ($t=7,8$ $p<0,05$). Объем фовеа в погруппе А составил $0,531 \pm 0,012$ ($t=21,5$ $p<0,001$) в подгруппе Б- $0,386 \pm 0,01$, ($t=13,6$ $p<0,001$). Объем в парафовеа в подгруппе А был $3,464 \pm 0,38$ ($t=2,9$ $p<0,05$) в подгруппе Б- $2,597 \pm 0,42$ ($t=1,1$ $p>0,05$). Объем перифовеа в подгруппе А составил $5,109 \pm 0,14$ ($t=9,4$ $p<0,001$) в подгруппе Б - $4,432 \pm 0,12$ ($t=5,6$ $p<0,05$).

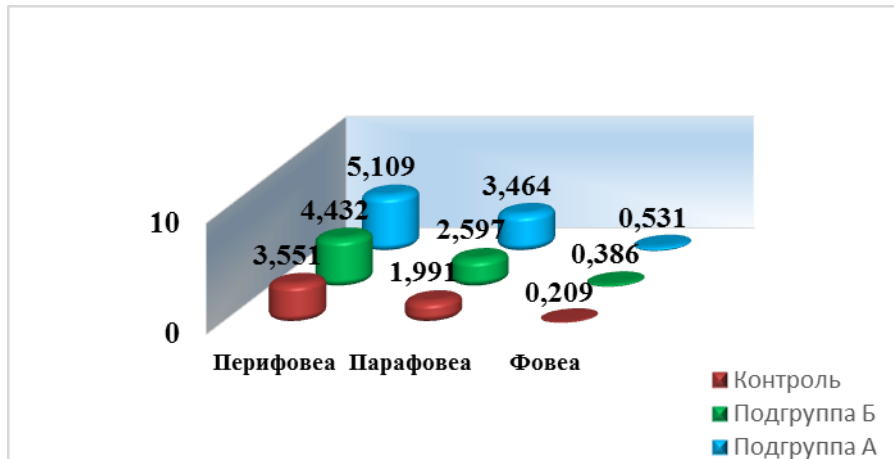


Рис. 5. Объем макулярного отека в подгруппах больных с ТВС.

Высота макулярного отека более выражена у лиц подгруппы А за счет отека всей толщины сетчатки, с нарушением дифференциации наружных и внутренних слоев сетчатки. При анализе данных ОКТ у пациентов с тромбозом ЦВС в трети случаев наблюдался кистовидный отек сетчатки, у половины больных определялась отслойка нейроэпителлия (НЭ) различной высоты и протяженности, дифференциация слоев сетчатки была нарушена. В 15% случаев наблюдалась частичная отслойка задней гиалоидной мембраны с витреомакулярной адгезией и у 4 больных (3%) – с витреомакулярной тракцией. ОКТ в подгруппе А отличалась структурными изменениями: нарушением дифференциации слоев сетчатки, с формированием кистовидных полостей, отслойки НЭ, дистрофией ПЭ, наличия зон повышенной рефлексивности, сглаженностью фовеолярного углубления, прерывистостью эллипсоидной зоны IS/OS, наличием ватных пятен, зонами гиперрефлексивных скоплений, отеком перипапаллярной зоны, проминенцией ДЗН в стекловидное тело.

В результате проведенных работ и анализа данных ОКТ выявлено: отек сетчатки в фовеолярной зоне, который был в 2,6 раза достоверно больше у лиц в подгруппе с ишемическим типом тромбоза вен сетчатки и в 2,1 раза достоверно выше у лиц в подгруппе с неишемическим типом тромбоза по сравнению с контролем, соответственно, и в обратной пропорциональной зависимости с показателями остроты зрения. Объем сетчатки в фовеа был в 2,5 раза достоверно больше в подгруппе Б и в 2,2 раза в подгруппе А по сравнению с контролем соответственно. Однако

параметры отека в парафовеолярной зоне были выше по сравнению с контролем в подгруппе А в 2 раза и в подгруппе Б в 1,5 раза. При ишемическом типе тромбоза ретинальных вен диагностируется большая толщина сетчатки в макулярной зоне, вследствие ее отека, более выраженные структурные полиморфные изменения, уменьшение толщины комплекса ганглиозных клеток, высокий процент объема фокальных и глобальных потерь ганглиозных клеток вне зависимости от места окклюзии

В главе IV рассмотрены **результаты молекулярно-генетического типирования** полиморфных аллельных вариантов **генов системы гемостаза FII, FV, PAI-I и гена фолатного цикла MTHFR**. В основной группе у 152 больных с ТВС (в подгруппах А и Б, с ишемическим и неишемическим типами ТВС), проведен сравнительный анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов генов-кандидатов системы гемостаза и гена фолатного цикла: полиморфизмы rs1799963 (G20210A) гена протротромбина II (FII), rs6025 (G1691A) коагуляционного фактора V (фактор V Leiden) (FV), rs1799768 (-675 5G/4G) гена эндотелиального ингибитора активатора плазминогена I-го типа (PAI-I), rs1801133 (C677T) гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Для оценки популяционной частоты изучаемых полиморфизмов исследована выборка условно здоровых лиц без офтальмопатологии (контроль, n=156).

Исследование частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1799963 (G20210A) гена FII среди больных с тромбозами вен сетчатки представлены в табл. 4.

При сравнении с показателем контроля частота аллеля «А» была выше в подгруппе больных с неишемическим типом тромбоза вен сетчатки (подгруппа Б) (0,3% – контроль; 1,6% – подгруппа Б; $\chi^2=2.1$; P=0.1; OR=5.1; 95% CI 0.450- 55.81; RR=5.0; CI 0.45- 54.12). Несмотря на высокое значение отношение шансов (OR=5.1), разница с контролем не имела статистической достоверности. Полученные нами данные указывают на то, что носительство аллеля «А» полиморфизма **rs1799963 (G20210A) гена FII** не влияет на риск развития тромбоза вен сетчатки у больных независимо от его типа (Табл.4).

Сравнительный анализ частоты аллелей и генотипов **полиморфизма rs6025 (G1691A) гена FV** у больных с ТВС и лиц контроля показал, что носительство аллеля «А» и генотипа «G/A» увеличивало риск ТВС более чем в 4 раза (OR=4,2 и OR=4,3, соответственно). Установлено повышение риска данного заболевания связано только с ишемическим типом ТВС (Табл.5).

В подгруппе больных с ишемическим типом ТВС частота генотипа T/T была выше, чем у пациентов с неишемическим типом ТВС (подгруппа А – 9,0%; подгруппа Б – 3,2%; $\chi^2=2.0$; P=0.1; OR=3.0; 95% CI 0.61- 14.6; RR=2.8; CI 0.62-12.89) и выше чем в выборке условно здоровых лиц контрольной группы, при этом разница показателя с контролем характеризовалась

достоверной значимостью (подгруппа А – 9,0%; контроль – 2,6%; $\chi^2=5.0$; P=0.02; OR=3.7; 95% CI1.0- 12.84; RR=3.5; CI1.08- 11.31) (Табл.6).

Таблица 4.

Сравнительный анализ частоты аллелей и генотипов полиморфизма rs1799963 (G20210A) гена FII у больных с ТВС и лиц контроля.

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов в группах		Данные статистического анализа
	Основная группа	Контрольная группа	
Аллель G	301	311	$\chi^2=1.1$; P=0.3; OR=3.1; 95% CI 0.320-29.96 RR=3.1; CI 0.32-29.43
Аллель A	3	1	
Генотип G/G	149	155	$\chi^2=1.1$; P=0.3; OR=0.3; 95% CI 0.03-3.115 RR=1.0; CI 0.961-1.012
Генотип G/A	3	1	$\chi^2=1.1$; P=0.3; OR=3.1; 95% CI 0.32-30.33 RR=3.1; CI 0.32-29.27
Генотип A/A	0	0	–
	Подгруппа А	Контрольная группа	
Аллель G	177	311	$\chi^2=0.2$; P=0.7; OR=1.8; 95% CI 0.11-28.26 RR=1.7; CI 0.11-27.85
Аллель A	1	1	
Генотип G/G	88	155	$\chi^2=0.1$; P=0.6; OR=0.6; 95% CI 0.03508, 9.188 RR=1.0; CI 0.9701, 1.021
Генотип G/A	1	1	$\chi^2=0.1$; P=0.6; OR=1.8; 95% CI 0.10-28.5 RR=1.7; CI 0.11-27.68
Генотип A/A	0	0	–
	Подгруппа Б	Контрольная группа	
Аллель G	124	311	$\chi^2=2.1$; P=0.1; OR=5.1; 95% CI 0.450-55.81; RR=5.0; CI 0.45-54.12
Аллель A	2	1	
Генотип G/G	61	155	$\chi^2=2.1$; P=0.1; OR=0.2; 95% CI 0.017-2.21 RR=0.1; CI 0.93-1.02
Генотип G/A	2	1	$\chi^2=2.1$; P=0.1; OR=5.1; 95% CI 0.45-57.07; RR=4.9; CI 0.45-53.64
Генотип A/A	0	0	–
	Подгруппа А	Подгруппа Б	
Аллель G	177	124	$\chi^2=0.1$; P=0.4; OR=0.3; 95% CI 0.03-3.905 RR=0.3; CI 0.03-3.86
Аллель A	1	2	
Генотип G/G	88	61	$\chi^2=0.8$; P=0.4; OR=2.9; 95% CI 0.2559, 32.5 RR=1.0; CI 0.9-1.0
Генотип G/A	1	2	$\chi^2=0.8$; P=0.4; OR=0.3; 95% CI 0.03-3.907; RR=0.3; CI 0.03-3.82
Генотип A/A	0	0	–

Таблица 5.

Сравнительный анализ частоты аллелей и генотипов полиморфизма rs6025 (G1691A) гена FV у больных с ТВС и лиц контроля.

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов в группах		Данные статистического анализа
	Основная группа	Контрольная группа	
Аллель G	296	310	$\chi^2=3.8$; P=0.05; OR=4.2; 95% CI 0.8-19.89 RR=4.1; CI 0.878-19.17
Аллель A	8	2	
Генотип G/G	144	154	$\chi^2=3.9$; P=0.04; OR=0.2; 95% CI 0.04-1.11; RR=1.0; CI 0.92- 1.0
Генотип G/A	8	2	$\chi^2=3.9$; P=0.04; OR=4.3; 95% CI 0.893-20.48; RR=4.1; CI 0.8- 19.0
Генотип A/A	0	0	–
	Подгруппа А	Контрольная группа	
Аллель G	172	310	$\chi^2=5.3$; P=0.02; OR=5.4; 95% CI 1.08-27.08 RR=5.3; CI 1.07-25.78
Аллель A	6	2	
Генотип G/G	83	154	$\chi^2=5.3$; P=0.02; OR=0.2; 95% CI 0.03-0.9; RR=0.1; CI 0.89-1.0
Генотип G/A	6	2	$\chi^2=5.3$; P=0.02; OR=5.6; 95% CI 1.0-28.19; RR=5.3; CI 1.08-25.5
Генотип A/A	0	0	–
	Подгруппа Б	Контрольная группа	
Аллель G	124	310	$\chi^2=0.9$; P=0.3; OR=2.5; 95% CI 0.34-17.9; RR=2.5; CI 0.35- 17.39
Аллель A	2	2	
Генотип G/G	61	154	$\chi^2=0.9$; P=0.3; OR=0.4; 95% CI 0.05-2.875 RR=0.1; CI 0.93-1.029
Генотип G/A	2	2	$\chi^2=0.9$; P=0.3; OR=2.5; 95% CI 0.34-18.32; RR=2.5; CI 0.35-17.1
Генотип A/A	0	0	–
	Подгруппа А	Подгруппа Б	
Аллель G	172	124	$\chi^2=0.9$; P=0.3; OR=2.2; 95% CI 0.42-10.89; RR=2.1; CI 0.43- 10.35
Аллель A	6	2	
Генотип G/G	83	61	$\chi^2=0.9$; P=0.3; OR=0.4; 95% CI 0.08-2.32; RR=1.0; CI 0.89-1.03
Генотип G/A	6	2	$\chi^2=0.9$; P=0.3; OR=2.2; 95% CI 0.4303, 11.3RR=2.1; CI 0.4- 10.18
Генотип A/A	0	0	

Таблица 6.

Сравнительный анализ частоты аллелей и генотипов полиморфизма rs1801133 (C677T) гена MTHFR у больных с ТВС и лиц контроля.

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов в группах		Данные статистического анализа
	Основная группа	Контрольная группа	
Аллель С	262	267	$\chi^2=0.04$; P=0.8; OR=0.9; 95% CI 0.6-1.49; RR=1.0; CI 0.64-1.41
Аллель Т	42	45	
Генотип С/С	100	115	$\chi^2=2.3$; P=0.1; OR=0.7; 95% CI 0.42-1.12; RR=0.9; CI 0.8-1.07
Генотип С/Т	42	37	$\chi^2=0.6$; P=0.4; OR=1.2; 95% CI 0.7357, 2.0; RR=1.2; CI 0.79- 1.70
Генотип Т/Т	10	4	$\chi^2=2.8$; P=0.09; OR=2.7; 95% CI 0.82-8.72; RR=2.6; CI 0.82- 8.0
	Подгруппа А	Контрольная группа	
Аллель С	150	267	$\chi^2=0.1$; P=0.7; OR=1.1; 95% CI 0.6-1.8; RR=1.1; CI 0.70- 1.68
Аллель Т	28	45	
Генотип С/С	58	115	$\chi^2=2.0$; P=0.2; OR=0.7; 95% CI 0.3798, 1.172 RR=0.8; CI 0.73- 1.05
Генотип С/Т	23	37	$\chi^2=0.1$; P=0.7; OR=1.1; 95% CI 0.61-2.04; RR=1.1; CI 0.69- 1.71
Генотип Т/Т	8	4	$\chi^2=5.0$; P=0.02; OR=3.7; 95% CI 1.0-12.84; RR=3.5; CI 1.08- 11.31
	Подгруппа Б	Контрольная группа	
Аллель С	112	267	$\chi^2=0.8$; P=0.3; OR=0.7; 95% CI 0.39-1.405; RR=0.8; CI 0.43-1.35
Аллель Т	14	45	
Генотип С/С	42	115	$\chi^2=1.1$; P=0.3; OR=0.7; 95% CI 0.37-1.34; RR=0.9; CI 0.74- 1.1
Генотип С/Т	19	37	$\chi^2=1.0$; P=0.3; OR=1.4; 95% CI 0.72-2.6; RR=1.3; CI 0.79-2.033
Генотип Т/Т	2	4	$\chi^2=0.06$; P=0.8; OR=1.2; 95% CI 0.2-6.97; RR=1.2; CI 0.23- 6.58
	Подгруппа А	Подгруппа Б	
Аллель С	150	112	$\chi^2=1.3$; P=0.2; OR=1.5; 95% CI 0.7-2.96; RR=1.4; CI 0.777- 2.57
Аллель Т	28	14	
Генотип С/С	58	42	$\chi^2=0.04$; P=0.8; OR=0.9; 95% CI 0.4-1.84; RR=1.0; CI 0.77- 1.2
Генотип С/Т	23	19	$\chi^2=0.3$; P=0.5; OR=0.8; 95% CI 0.39-1.65; RR=0.9; CI 0.51- 1.43
Генотип Т/Т	8	2	$\chi^2=2.0$; P=0.1; OR=3.0; 95% CI 0.61-14.6; RR=2.8; CI 0.62-12.89

Таблица 7.

**Сравнительный анализ частоты аллелей и генотипов полиморфизма
rs1799768 (-675 5G/4G) гена PAI - I у больных с ТВС и контроле**

Аллели и генотипы	Частота аллелей и генотипов в группах		Данные статистического анализа
	Основная группа	Контрольная группа	
Аллель 5G	224	253	$\chi^2=4.8$; P=0.03; OR=1.5; 95% CI1.04- 2.2 RR=1.4; CI1.03- 1.87
Аллель 4G	80	59	
Генотип 5G/5G	81	111	$\chi^2=10.5$; P=0.001; OR=0.5; 95% CI0.28- 0.74; RR=0.7; CI0.62- 0.89
Генотип 5G/4G	62	41	$\chi^2=7.3$; P=0.007; OR=1.9; 95% CI1.19- 3.13; RR=1.5; CI1.12- 2.15
Генотип 4G/4G	9	4	$\chi^2=2.1$; P=0.1; OR=2.4; 95% CI0.72- 7.93; RR=2.3; CI0.72-7.33
	Подгруппа А	Контрольная группа	
Аллель 5G	125	253	$\chi^2=7.6$; P=0.007; OR=1.8; 95% CI1.18- 2.79; RR=1.6; CI1.14- 2.17
Аллель 4G	53	59	
Генотип 5G/5G	42	102	$\chi^2=7.7$; P=0.005; OR=0.5; 95% CI0.28- 0.80; RR=0.7; CI0.56- 0.9
Генотип 5G/4G	41	49	$\chi^2=5.2$; P=0.02; OR=1.9; 95% CI1.09- 3.2; RR=1.5; CI1.06-2.03
Генотип 4G/4G	6	5	$\chi^2=1.6$; P=0.2; OR=2.2; 95% CI0.6-7.3; RR=2.1; CI0.6-6.7
	Подгруппа Б	Контрольная группа	
Аллель 5G	99	253	$\chi^2=0.4$; P=0.5; OR=1.2; 95% CI0.7-1.9; RR=1.1; CI0.7-1.7
Аллель 4G	27	59	
Генотип 5G/5G	39	102	$\chi^2=0.2$; P=0.6; OR=0.9; 95% CI0.46- 1.577; RR=0.9; CI0.7-1.18
Генотип 5G/4G	21	49	$\chi^2=0.08$; P=0.8; OR=1.1; 95% CI0.5- 2.04; RR=1.1; CI0.6- 1.61
Генотип 4G/4G	3	5	$\chi^2=0.3$; P=0.6; OR=1.5; 95% CI0.3-6.51; RR=1.5; CI0.3-6.03
	Подгруппа А	Подгруппа Б	
Аллель 5G	125	99	$\chi^2=2.6$; P=0.1; OR=1.5; 95% CI 0.9- 2.6; RR=1.4; CI0.9-2.1
Аллель 4G	53	27	
Генотип 5G/5G	42	39	$\chi^2=3.2$; P=0.07; OR=0.5; 95% CI0.2-1.06 RR=; CI
Генотип 5G/4G	41	21	$\chi^2=2.5$; P=0.1; OR=1.7; 95% CI0.8- 3.33; RR=1.4; CI0.91-2.09
Генотип 4G/4G	6	3	$\chi^2=0.3$; P=0.6; OR=1.4; 95% CI0.34-6.0; RR=1.4; CI0.3- 5.4

Сравнительный анализ частоты распределения аллелей и генотипических вариантов в группах больных и контроля выявил ассоциацию с развитием ТВС функционально неблагоприятного гомозиготного генотипа полиморфного гена МТНFR (С677Т), который увеличивает риск развития патологии более чем в два с половиной раза (OR=2,7). Было установлено, что носительство генотипа Т/Т достоверно повышает риск ТВС ишемического типа почти в 4 раза (OR=3,7), что говорит об участии гена МТНFR (С677Т) в изменении коагуляционного каскада (Табл.6).

Анализ частоты распределения аллелей и генотипических вариантов полиморфизма полиморфизма rs1799768 (-675 5G/4G) гена PAI - I в группах больных и популяционного контроля выявил ассоциацию с развитием ТВС функционально неблагоприятного аллеля «4G» и гетерозиготного генотипа «5G/4G», носительство которых увеличивает риск развития патологии, в 1,5 и 2 раза, соответственно (OR=1,5 и OR=1,9, соответственно) (Табл. 7).

Вместе с тем, установлено, что носительство аллеля «4G» и генотипа «5G/4G» полиморфизма rs1799768 (-675 5G/4G) гена PAI-I повышает риск только тромбоза вен сетчатки ишемического типа. Высокий уровень генетического разнообразия rs1799768 (-675 5G/4G) гена PAI-I может быть связан с повышенной частотой неблагоприятного генотипа «4G/4G» среди больных с ТВС (OR=2,4) (Табл. 7).

Исследование частоты распределения аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов генов FII, FV, МТНFR и PAI-I среди мужчин и женщин с тромбозами вен сетчатки. Анализ исследование частоты распределения аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов генов FII, FV, МТНFR и PAI-I среди мужчин и женщин с тромбозами вен сетчатки показал, что что аллели и генотипы полиморфизма (G20210A) гена FII, (G1691A) гена FV встречаются среди мужчин и женщин с ТВС практически с одинаковой частотой, функционально неблагоприятный аллель полиморфизма rs1801133 (С677Т) гена МТНFR встречается среди мужчин чаще, чем у женщин. При этом достоверно значимая разница частоты гомозиготного по функционально неблагоприятному аллелю генотипа свидетельствует о том, что генотип Т/Т может являться маркером развития тромбоза вен сетчатки у мужчин.

Оценка прогностической значимости полиморфизмов генов FII, FV, МТНFR и PAI-1 в качестве генетических предикторов развития тромбоза вен сетчатки. Анализ эффективности практического применения изучаемых генетических маркеров, проведенный на основании показателей AUC, рМ и OR, показал, что в качестве самостоятельного диагностического и прогностического маркера ТВС ишем. типа может использоваться полиморфные гены МТНFR rs1801133 (С677Т) и PAI-I rs1799768 (-675 5G/4G), которые могут рассматриваться как «средние классификаторы» патологии. Полиморфизмы rs1799963 (G20210A) гена FII и rs6025 (G1691A)

гена FV обладают низкой прогностической и классификационной эффективностью и не могут непосредственно использоваться в клинической практике в качестве генетических предикторов тромбоза вен сетчатки.

ВЫВОДЫ:

1. У больных с тромбозом вен сетчатки отмечено наличие следующих сопутствующих заболеваний: АГ-81,6%, АТ-46,1%, ИБС-24,3%, СД-11,2%. Выявлены достоверные изменения в плазменно-коагуляционном звене системы гемостаза при ТВС – снижение протромбина по Quick, уменьшение АЧТВ, увеличение фактора Виллебранда. Установлено, что достоверное повышение Хагеман-зависимого фибринолиза и уровня Д-димеров является характерным для ишемического типа ТВС.

2. При доплерографическом исследовании для ишемического типа ТВС характерно достоверное снижение V_{syst} в ЦАС в 2,0 раза ($p < 0,05$); достоверное повышение RI в ЦАС в 1,3 раза ($p < 0,05$); достоверное снижение V_{max} в ЦВС в 1,7 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. При доплерографическом исследовании для неишемического типа ТВС характерным является достоверное снижение V_{syst} в ЦАС в 1,7 раза; повышение RI в ЦАС в 1,1 раза; снижение V_{max} в ЦВС в 1,5 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

3. Анализ картины ОКТ показал, что толщина сетчатки фовеолярной зоны была в 2,6 раза достоверно больше у лиц подгруппы А и в 2,1 раза больше - у лиц подгруппы Б по сравнению с контролем, соответственно, что находилось в обратной зависимости с показателями остроты зрения. Объем сетчатки в фовеолярной области был в 2,5 раза достоверно больше у больных с ишемическим типом ТВС и в 2,2 раза достоверно больше – у больных с неишемическим типом ТВС по сравнению с контролем.

4. Молекулярно-генетическое исследование генов кандидатов на роль предикторов ТВС не выявило ассоциации с тромбозами вен сетчатки полиморфизма rs 1799963 (G20210A) гена протромбина (FII). Риск развития ишемического типа ТВС повышается при носительстве полиморфизмов rs6025 (G1691A) гена коагуляционного фактора V (FV) – более, чем в 4 раза ($OR=4,2$); rs1801133 (C677T) гена MTHFR – в 3,7 раза ($OR=3,7$); rs1799768 (-675 5G/4G) гена ингибитора активатора плазминогена – I (PAI-I) почти в 2 раза ($OR=1,9$). Анализ полиморфизма rs1801133 (C677T) гена MTHFR показал различие распределения функционально неблагоприятного гомозиготного генотипа T/T с его преобладанием у мужчин, что свидетельствует о наличии гендерных особенностей распространенности заболевания.

5. В качестве самостоятельного диагностического и прогностического маркера ТВС ишемического типа могут использоваться полиморфные

гены MTHFR rs1801133 (C677T) и PAI-I rs1799768 (-675 5G/4G), которые рассматриваются как «средние классификаторы» патологии.

б. Предложен алгоритм обследования больных с ТВС на основе клинических, гемодинамических, гемостазиологических и молекулярно - генетических методов исследования, позволяющий дифференцированно подойти к постановке диагноза, оценить соматостатус больного, клинические особенности и степень тяжести окклюзионных процессов в ретинальных венах и выбрать оптимальную тактику ведения, лечения тромбозов вен сетчатки и прогнозирования ретротромбозов.

**THE SCIENTIFIC COUNCIL DSc.28.12.2017.Tib.59.01
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES
AT THE TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE**

**RESPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF THE EYE MICROSURGERY**

ASHIRMATOVA KHATIRA SEYDRAHIMOVNA

**IMPROVING OF THE PROGNOSIS OF THE RISK OF RETINAL VEIN
THROMBOSIS BASED ON THE DETECTION OF THROMBOPHILIA
GENETIC MARKERS**

14.00.08 - Ophthalmology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT - 2019

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2018.1.PhD/Tib41.

The doctor dissertation was carried out at the Republican Specialized Scientific-practical Medical Center of the eye microsurgery

The abstract of the dissertation was posted in two languages (Uzbek, Russian and English (resume)) on the website of the Scientific Council at (www.tdsi.uz) and on the website of «Ziyonet» information and educational portal at (www.ziyonet.uz)

Scientific consultant:	Karimova Muyassar Khamitovna doctor of medical sciences, professor
Official opponents:	Imantayeva Maira Berimdjanovna doctor of medical sciences, professor Kasimova Munirahon Sadikdjanovna doctor of medical sciences, professor
The leading organization:	S.N. Fedorov NMRC "MNTK "Eye microsurgery" the Ministry of health of the Russian Federation

Defence will take place «_____»_____2019 at_____at the meeting of Scientific Council DSc.28.12.2017.Tib.59.01 at the Tashkent state dental institute (address: 100047, Uzbekistan, Tashkent, Yashnabad dist., Makhtumkuli str. 103. Phone: (+998971) 230-20-65; fax: (+998971) 230-47-99; e-mail: tdsi2016@mail.ru).

Dissertation is registered in Information - resource centre of Tashkent state dental institute, registration number №_____, The text of the dissertation is available at the Information Research Center at the following address: (Address: 100047, Uzbekistan, Tashkent, Yashnabad dist., Makhtumkuli str. 103. Phone: (+998971) 230-20-65).

Abstract of dissertation sent out on «_____»_____2019 year
(mailing report №_____ on «_____»_____2019 year)

J.A. Rizaev
Chairman of scientific council on award
of scientific degrees of doctor of sciences, Doctor of medicine

L.E. Khasanova
Scientific secretary of the scientific council on award
of scientific degree of doctor of sciences, Doctor of medicine, docent

Kh.M.Kamilov
Chairman of the scientific seminar of the Scientific Council
on Award of scientific degree of doctor of sciences,
Doctor of medicine, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the research is to improve the prediction of the risk of development of retinal vein thrombosis based on the study of the significance of clinical, hemodynamic and some genetic determinants of hereditary thrombophilia.

The tasks of the research:

to study the thrombotic anamnesis, concomitant diseases, risk factors, status of patient and clinical implications of RVT.

to determine the diagnostic value of study methods of eye hemodynamics to identify differences in occlusive processes in retinal veins.

to study the diagnostic and prognostic value of OCT in determining the severity of occlusive processes in the retinal vein vessels.

to study the polymorphism of genes FII, FV, MTHFR and PAI-I in the observed patients and in the control group.

to develop a diagnostic algorithm for predicting the risk of retinal vein occlusion based on clinical, hemodynamic, hemostasiological and molecular genetic research methods.

The object of the research were 152 patients (152 eyes) with retinal vein thrombosis and 156 conditional donors without thrombotic history and ophthalmopathology. The examined patients were divided into 2 groups: the main group was divided into subgroup A-89 patients with ischemic type of RVT; subgroup B-63 patients with non-ischemic type of RVT; control group of 156 healthy individuals of the Uzbek population.

The scientific novelty of the research is as follows:

the characteristic of clinical, laboratory and molecular genetic Parallels of patients with different types of retinal vein thrombosis is given.

the prevalence of allelic and genotypic variants of genes FII, (g20210 A), FV (Leiden), MTHFR (C677T) and PAI - I was studied among patients with retinal vein thrombosis and in the control group in the Uzbek population. It was found that rs1799963 (G20210A) polymorphism of the FII gene does not affect the risk of retinal vein thrombosis. Rs6025 (G1691A) polymorphisms of FV gene, rs1799768 (675 5G/4G) of PAI-I gene, rs1801133 (C677T) of MTHFR gene increase the risk of developing ischemic retinal vein thrombosis;

the algorithm for the diagnosis of retinal vein thrombosis has been developed.

The outline of the thesis.

1. In patients with RVT, the presence of concomitant diseases of AH-81.6%, AS -46.1%, CAD-24.3%, SD-11.2%. Were no significant changes in plasma coagulation link of hemostasis system in TVS – reduction of prothrombin Quick, the decrease in APTT, an increase of Willebrand factor. It was found that a significant increase in Hageman-dependent fibrinolysis and the level of D-dimers is characteristic of the ischemic type of RVT.

2. In Doppler study for ischemic type RVT was characterized by a decrease in V syst. in CAR 2.0 times; increase RI in CAR 1.3 times; decrease V max in CAR 1.7 times ($p < 0.05$) compared with the control. The dopplerography for non-ischemic type is characterized by the reduction of RVT V syst. in CAR 1.7 times; increase RI in CAR 1.1 times; decrease V max in CVR 1.5 times ($p < 0.05$) compared with the control.

3. OCT analysis showed that the thickness of the foveolar zone was 2.6 times greater in subgroup A and 2.1 times greater in subgroup B compared to the control, respectively, which correlated with visual acuity. The retinal volume in foveolar region was 2.5 times larger in subgroup A and 2.2 times larger in subgroup B compared to the control, respectively.

4. A comparative analysis of the frequency of occurrence of alleles and genotypes of polymorphic candidate genes rs1799963 (G20210A) gene FII, rs6025 (G1691A) gene FV, plasminogen type I (PAI-I) polymorphism rs1801133 (C677T) gene (MTHFR) showed that molecular genetic marker of risk of ischemic RVT can serve as polymorphic genes MTHFR, functional unfavorable genotype which increases the risk of pathology almost 4 times ($OR = 3,7$) and the carrier of allele "4G" and genotype "5g/4G" polymorphism of the gene PAI-I, that exceeds the risk of ischemic type RVT 1.5 times and 2 times respectively. Analysis of rs1801133 (C677T) polymorphism of the MTHFR gene showed a significant sexual difference in the distribution of functionally unfavorable homozygous T/T genotype with its noticeable predominance in men, which indicates the presence of gender-specific prevalence of the disease.

5. Analysis of the effectiveness of the practical application of the studied genetic markers, conducted on the basis of indicators AUC, PM and OR, showed that polymorphic genes MTHFR rs1801133 (C677T) and PAI-I rs1799768 (-675 5G/4G) by some criteria can be considered as "average classifiers" of pathology.

6. The presented algorithm of examination of patients with RVT based on clinical, hemodynamic, hemostasiological and molecular genetic research methods allows a differentiated approach to the diagnosis and management of patients with retinal vein thrombosis.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Каримова М.Х., Аширматова Х.С. Современные аспекты этиопатогенеза тромбоза вен сетчатки // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2013. - №4. - С. 72-75. (14.00.00, №8)
2. Каримова М.Х., Аширматова Х.С. Современные аспекты классификации, клиники и осложнений тромбозов вен сетчатки // Журнал Инфекция, иммунитет и фармакология - Ташкент, 2013. - №5-6. - С. 28-32. (14.00.00, №6)
3. Аширматова Х.С. Современные аспекты диагностики тромбозов вен сетчатки // Журнал Естественные и технические науки - Москва, 2014. - №5. - С. 123-129. (14.00.00, №22)
4. Каримова М.Х., Аширматова Х.С., Рахмонова Г.А., Усманова Н.А. Изучение эффективности интравитреальных введений кеналога у больных с тромбозом вен сетчатки // Медицинский журнал Узбекистана. – 2015. - №5. - С.36-38. (14.00.00, №8)
5. Каримова М.Х., Аширматова Х.С. Современные факторы риска развития тромбозов вен сетчатки // Журнал Инфекция, иммунитет и фармакология - Ташкент, 2015. - №4. - С. 201-205. (14.00.00, №6)
6. Каримова М.Х., Аширматова Х.С. Анализ клинико-функциональных показателей у больных с тромбозом вен сетчатки на фоне сахарного диабета // Журнал Инфекция, иммунитет и фармакология - Ташкент, 2016. - №1. - С. 155-159. (14.00.00, №6)
7. Аширматова Х.С. Оптическая когерентная томография в визуализации структурных изменений сетчатки при тромбозе ретинальных вен // Журнал теоретической и клинической медицины - Ташкент, 2016. - №4. - С. 110-114. (14.00.00, №8)
8. Каримова М.Х., Аширматова Х.С., Бобоев К.Т. Молекулярный анализ полиморфизма гена МТГФР среди больных с тромбозом вен сетчатки // Журнал Инфекция, иммунитет и фармакология - Ташкент, 2016. - №5. - С. 13-16. (14.00.00, №6)
9. Аширматова Х.С. Анализ сопутствующей сосудистой патологии и факторов риска у больных с тромбозами вен сетчатки // Журнал теоретической и клинической медицины - Ташкент, 2016. - №6. - С. 101-104. (14.00.00, №11)
10. Ashirmatova H.S., Karimova M.H., Boboev K.T. Genetic polymorphism of coagulation factors in patients with retinal vein thrombosis // Evropian science review» (Austria). - 2016. - № 11-12. – P. 40-43 (14.00.00, №19)

11. Каримова М.Х., Аширматова Х.С., Бобоев К.Т. Распространенность полиморфизма гена протромбина G20210G среди больных с тромбозом вен сетчатки // Журнал Инфекция, иммунитет и фармакология - Ташкент, 2018. - №4. - С. 7-12. (14.00.00, №8)

II бўлим (II часть, II part)

12. Каримова М.Х., Аширматова Х.С. Критерии прогнозирования развития тромбозов вен сетчатки // Методические рекомендации. Заключение Минздрава республики Узбекистан от 17.07. 2018г. №8 н-р/196.

13. Каримова М.Х., Аширматова Х.С. Исследование полиморфизма 4G/5G гена PAI-1 у пациентов с тромбозом ретинальных вен // Методические рекомендации. Заключение Минздрава республики Узбекистан от 17.07. 2018г. №8 н-р/195.

14. Каримова М.Х., Бобоев К.Т., Савранова Т.Н., Аширматова Х.С. Молекулярно-генетический анализ детерминант при посттромботической неоваскулярной глаукоме.// Научно-практическая конференция по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад». Уфа. – 2010.- С. 185-187.

15. Каримова М.Х., Аширматова Х.С. Изучение полиморфизма гена MTGFR у больных с тромбозами вен сетчатки // Материалы IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения - 2011». Москва. -2011. - С. 155-156.

16. Каримова М.Х., Аширматова Х.С. Изучение полиморфизма G1691A в гене FV фактора у больных с тромбозами вен сетчатки // Актуальные проблемы микрохирургии глаза», 7-8 октября, 2011г. Ташкент. – С. 146-147.

17. Каримова М.Х., Аширматова Х.С., Бобоев К.Т. Особенности распределения аллелей и генотипов полиморфизма G20210A гена протромбина среди больных тромбозом вен сетчатки // Научно-практическая конференция по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад». Уфа. – 2012.- С. 278-279.

18. Каримова М.Х., Аширматова Х.С., Савранова Т.Н. Бобоев К.Т. The study of prognosis significance of polymorphic of FII, FV, MTGFR genes with the posttrombotic neovascular glaucoma // TOD 46.ULUSAL KONGRESI, Antalya, 17-21 Ekim 2012, (POS-627).

19. Каримова М.Х., Аширматова Х.С. Анализ факторов риска у больных с окклюзией ретинальных вен // V российский общенациональный офтальмологический форум. Научно-практическая конференция с международным участием, Москва, 2012. - Том 1. - С. 258-261.

20. Сидиков З.У., Каримова М.Х., Юсупов А.Ф., Аширматова Х.С. Эффективность применения бевацизумаба в комплексном лечении тромбозов вен сетчатки // Роль и место фармакотерапии в современной офтальмологической практике». Материалы Юбилейной конференции с международным участием, Санкт-Петербург. - 2012.- С. 85-86.

21. Каримова М.Х., Аширматова Х.С. Ультразвуковые показатели доплерографических исследований в диагностике окклюзионных поражений ретинальных вен // *Akademik Zorifo Oliyevanin 90 illik yubileyine hosr olunmus oftalmologianin actual problemlori beynolxalg elmi konfransin materiallari*, Baki, 2013. - С. 46-48.
22. Каримова М.Х., Шамсутдинова Д.Б., Бобоев К.Т., Аширматова Х.С. Частота мутаций в гене метилентерагидрофолатредуктазы (MTGFR) у больных с тромбозом вен сетчатки // *Нововведения в лечении и профилактике заболеваний системы крови и проблемы трансфузиологии*. Материалы научно-практической конференции гематологов и трансфузиологов Узбекистана, Ташкент. - 2013. -С.63-64.
23. Каримова М.Х. Аширматова Х.С. Шодибекова О.Б. Особенности гемостаза у больных с тромбозом вен сетчатки // *Журнал «Восток-Запад. Точка зрения»*. Уфа.-2014.- №1.- С.158-159.
24. Каримова М.Х., Аширматова Х.С., Бобоев К.Т. Изучение ассоциации полиморфного маркера гена ингибитора активатора плазминогена 1-го типа с риском развития тромбоза вен сетчатки // *Сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы микрохирургии глаза» 15-16 октября Ташкент – 2013. – С. 91-92.*
25. Каримова М.Х., Аширматова Х.С., Бобоев К.Т. Тромбоз вен сетчатки – как осложнение диабетической ретинопатии // *Научно-практическая конференция ассоциации врачей Узбекистана. – Гулистан. - 2015. – С. 99-10.*
26. Ashirmatova H.S. Study of the polymorphic gene association MTHFR in patients with retinal vein thrombosis // *International Scientific and Practical Conference (on-line). Science, research, development #16 Barcelona 29-30.04. 2019. - P.108-110.*

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририясида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 04.07.2019
Бичими: 60x84 1/8 «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи 3,5. Адади: 100. Буюртма: № 44

100060, Тошкент, Я. Ғуломов кўчаси, 74.

«TOP IMAGE MEDIA»
босмахонасида чоп этилди.