

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ТАДЖИКСКИЙ НАУЧНО-  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И  
ПЕРИНАТОЛОГИИ**

**УДК: 618.39; 616.151.5**

На правах рукописи

**САИДОВА МАВЗУНА ИСЛОМУДИНОВНА**

**ПРОФИЛАКТИКА ПОВТОРНЫХ ПОТЕРЬ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С  
ТРОМБОФИЛИЯМИ В СОЧЕТАНИИ С НАРУШЕНИЯМИ ОБМЕНА ФОЛАТОВ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальности  
14.01.01 – Акушерство и гинекология

**Душанбе – 2024**

Научная работа выполнена на базе ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан

**Научный руководитель:** **Расулова Гульнора Таиржановна** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая отделением патологии беременности № 2 ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» МЗиСЗН РТ

**Официальные оппоненты:** **Мухамадиева Саодатхон Мансуровна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан»

**Абдурахманова Фируза Муиновна** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по родовспоможению медицинского комплекса «Истиклол»

**Оппонирующая организация:** Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения Московской Области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского»

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 6D.KOA-006 при ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (г. Душанбе, ул. Мирзо Турсунзаде, дом 31; [sh.tabarovna@mail.ru](mailto:sh.tabarovna@mail.ru); телефон – 918 69 16 68).

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте ([www.niiagip.tj](http://www.niiagip.tj)) ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии».

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

**Ученый секретарь  
диссертационного совета  
кандидат медицинских наук**

**Ш.Т. Муминова**

## Введение

**Актуальность и востребованность проведения исследования по теме диссертации.** Потери беременности остаются предметом дискуссии среди научных обществ акушеров-гинекологов практически всех стран мира. В мире ежегодно происходит 23 миллиона выкидышей, что приводит к 44 потерям беременности каждую минуту [R. Linnakaari, N. Helle, 2019; C. Banno, M. Sugiura-Ogasawara, T. Ebara et al., 2020; K. Chong, W. Li et al., 2021; S. Quenby et al., 2021].

В последнем руководстве по невынашиванию беременности от European Society of Human Reproduction and Embryology говорится, что привычная потеря беременности — это неудача двух и более клинически признанных беременностей [ESHRE guideline, 2023]. При этом репродуктивные потери не могут не откладывать ощутимый психоэмоциональный стресс. Депрессия и беспокойство после потерь плода являются распространенными психическими расстройствами среди женщин. Психологические последствия включают увеличения риска тревоги, депрессии, посттравматических стрессовых нарушений, которые в ряде случаев требуют медикаментозной коррекции [S. Faleschini, 2021]. Во многом страдает и качество жизни семьи [А.А. Сверчинская, 2018; J. Farren, 2018; K.N. Koly, 2023].

Проблема невынашивания беременности имеет и социальное – экономическое значение. Для экономики страны большой проблемой является выхаживание и интенсивная терапия недоношенных новорожденных, а также содержание инвалидов с детства, удельный вес которых не мал за счет рождения маловесных, глубоко недоношенных детей.

В Республике Таджикистан за 2021 по данным официальной статистики МЗ СЗНРТ на каждые 1000 живорожденных зарегистрировано в среднем 53 потери беременности [Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения за 2021 год, Душанбе, 2022].

За годы независимости Республики Таджикистан в данном направлении имеются многочисленные отечественные исследования [Ф.М. Абдурахманов, 1994; Г.Т. Расулова, 2000; Ш.Т. Муминова, 2007; Л.С. Тулаева, 2011; М.С. Рустамова, 2012].

Необходимо отметить при этом, что в последние годы изменился спектр причин невынашивания, но частота его продолжает оставаться стабильной [S. Quenby et al., 2021]. Так, отдельной большой группой на сегодняшний день выделены факторы, обуславливающие потери беременности на фоне имеющихся и возникающих нарушений свертывающей системы крови в результате генетически детерминированных тромбофилий и полиморфизма генов фолатного цикла, приводящих к осложнениям и потере беременности на любом ее этапе [Н.М. Пасман, 2019; А.П. Момот, 2020; Y. Wen, 2023].

Накопленные на сегодняшний день данные позволяют целому ряду исследователей выделить генетические тромбофилии в отдельную группу ведущих причин репродуктивных потерь. Также недостаточность фолатного цикла способствует накоплению промежуточного продукта метаболизма гомоцистеина и также увеличивает риск развития венозных и артериальных тромбозов, приводя к потерям беременности [S. H. Chaudhry et al., 2019; C. M. Nwogu et al., 2020].

По сей день проблема наследственных тромбофилий и нарушений фолатного обмена в акушерстве и гинекологии изучена не до конца, однако общепризнана роль в развитии репродуктивных потерь [Atik Bender et al., 2023].

Таким образом, отсутствие должных знаний сложной системы гемостаза во время беременности при сочетанных генетически обусловленных изменениях, сложность и специфичность лабораторной диагностики данных состояний, диктует необходимость дальнейших исследований.

**Степень научной разработанности изучаемой проблемы.** Проведенный анализ данных литературы из источников ближнего и дальнего зарубежья, включая доказательные базы исследований по проблеме репродуктивных потерь показал, что тромбофилии и нарушения обмена фолатов играют одну из ключевых ролей в генезе потерь беременности.

Проведенный анализ литературных источников выявил отсутствие комплексного изучения течения беременности на фоне имеющихся тромбофилий в сочетании с нарушением фолатного обмена. Большой интерес представляет детальное исследование генетических мутаций и их сочетаний, как причины неудачных исходов беременности.

В отечественных научно-исследовательских работах проблема репродуктивных потерь по причине тромбофилий и нарушений обмена фолатов остается не изученной.

Особый интерес представляет исследование гемодинамики в маточно-плацентарном комплексе и гистологическое строение плацент при тромбофилиях и фолатных нарушениях при решении вопроса о методах и тактике родоразрешения.

Наличие генетически детерминированных изменений системы гемостаза, патологически влияя на репродуктивные исходы, во многом также определяют неудовлетворительный психоэмоциональный статус женщин с преобладанием дизадаптации.

Научно разработанный подход к решению проблемы дает перспективы для профилактики повторных потерь беременности с учетом коррекции выявляемых расстройств.

**Связь исследования с программами (проектами) и научной тематикой.** Настоящие исследования выполнены в рамках реализации научно-исследовательской работы акушерского отдела ГУ «Таджикского научно – исследовательского института акушерства, гинекологии и перинатологии» МЗ и СЗН РТ, на тему «Диагностика, лечение, прогнозирование и профилактика осложнений беременности, связанных с дисфункцией эндотелия» регистрационный номер 0119 TJ 00997.

#### **Общая характеристика исследования**

**Цель исследования.** Разработка профилактических мероприятий направленных на предупреждение повторных потерь беременности на фоне тромбофилий в сочетании с нарушениями обмена фолатов.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить репродуктивный, соматический и психоэмоциональный статус женщин с повторными потерями беременности на фоне тромбофилий и нарушений обмена фолатов.
2. Выявить особенности течения беременности и родов у женщин с тромбофилиями в сочетании с нарушениями обмена фолатов
3. Усовершенствовать профилактические и лечебные мероприятия при ведении беременности и родов у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе, обусловленными наличием тромбофилий и нарушений обмена фолатов

#### **Объект исследования:**

- Проспективное обследование и лечение 60 беременных женщин с выявленными нарушениями фолатного обмена и наличием тромбофилий, в анамнезе которых имелись репродуктивные потери; изучение исходов родов
- Беременные с физиологическим течением беременности и родов – 30 женщин (контрольная группа)

**Предмет исследования:** Соматический, репродуктивный, семейный сосудисто-тромботический анамнез, оценка психо - эмоционального состояния женщин с репродуктивными потерями беременности на фоне тромбофилий и нарушений обмена фолатов; результаты лабораторных, гистологических, инструментальных исследований, оценка примененных схем терапии и изучение исходов беременностей и родов.

**Научная новизна исследования.** Впервые в регионе проведено исследование, отражающее влияние тромбофилий в сочетании с нарушениями обмена фолатов как причины и характера репродуктивных потерь. Выявлена частота и вид мутированных генов у беременных с тромбофилическим генезом потерь беременности и фолатными нарушениями.

Показано, что на фоне беременности у женщин с повторяющимися репродуктивными потерями в анамнезе выявляется высокий уровень тревожности, депрессивности и дизадаптации психоэмоционального равновесия.

Установлена частота и характер осложнений гестационного процесса, протекающего на фоне имеющихся тромбофилий и нарушений фолатного цикла. Показано, что статистически значимо ухудшается состояние внутриутробного плода, выявляемое при фето- и доплерометрическом исследовании у данной категории пациенток.

Выявлено, что при беременности у обследованного контингента женщин на фоне тромбофилии и нарушений обмена фолатов при доплерометрических исследованиях кровотока в маточно-плацентарном бассейне показатели кривых скоростей кровотока в маточных артериях имеют тенденцию к снижению, по аналогии с изменениями при физиологической беременности. Но при этом уголnezависимые показатели (систолическое - диастолическое отношение, индекс резистентности, пульсационный индекс) превышают нормативные значения каждого исследованного гестационного срока, отражая процессы нарушений маточного кровотока.

Установлено, что гистологическое строение плацент у женщин с тромбофилиями и нарушениями обмена фолатов выражается в виде диссоциированного созревания, инволютивно-дистрофических и циркуляторных нарушений различной степени выраженности. Анализ состояния кровенаполнения сосудистого русла также обнаруживает выраженные циркуляторные нарушения и неравномерное кровенаполнение микроциркуляторного русла виллезного дерева с чередованием очагов относительного малокровия и полнокровия.

Доказано, что патогенетически обоснованная терапия с учетом выявленных мутаций тромбофилий и нарушений обмена фолатов достоверно снижает процент повторных репродуктивных потерь и создает условия для благоприятного развития плода и успешного родоразрешения.

**Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.** Проведение исследования на выявление мутаций в генах системы гемостаза и фолатного цикла представляет научно-практическую ценность в выявлении одной из вероятных причин репродуктивных потерь. Специфические исследования системы гемостаза, динамическое наблюдение за состоянием плода, ультразвуковая фетометрия и доплерометрия при тромбофилиях в сочетании с нарушением обмена фолатов позволяют объективно судить об особенностях фетоплацентарного комплекса. На основании вышеназванных критериев разработанная методика комплексной патогенетической терапии позволяет профилактировать повторные потери беременности и увеличить количество срочных родов более чем в 90% случаев (при исходных 15% срочных родов в анамнезе у данной группы).

Предложенные алгоритмы обследования в современных условиях осуществимы в Республике Таджикистан, рекомендованные схемы лечения доступны к использованию на всех уровнях оказания помощи в сфере родовспоможения.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. У женщин с тромбофилиями в сочетании с нарушениями обмена фолатов выявляется высокий процент репродуктивных потерь, дизадаптация психоэмоционального состояния с превалированием тревожного типа реагирования. Отмечается отягощённый семейный сосудисто-тромботический и акушерский анамнез у их родственников первой линии.
2. У беременных с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов течение гестационного процесса осложняется патологией околоплодной среды, угрозой прерывания, синдромом задержки развития плода и нарушениями кровотока в маточно-плацентарном комплексе, при этом не влияют на течение родового процесса. По причине неудовлетворительного состояния плода, наличия неблагоприятных перинатальных исходов в анамнезе высока вероятность оперативного родоразрешения.

3. Женщины с фолатными нарушениями и тромбофилиями, в анамнезе которых имеются репродуктивные потери, чаще являются носителями мутированных генов метилтетрогидрофолатредуктазы (MTHFR), метионин - синтазы (MTR), метионин – синтаза-редуктазы (MTRR), серпаина (PAI-1), интергина –  $\alpha 2$ (ITGA2), фибриногена (FGB), проконвертина (F7). Изменения чаще носят мультигенный характер
4. У контингента беременных, с тромбофилиями и нарушением фолатного обмена установлены нарушения гемостаза в виде ранней гиперкоагуляции, проявляющиеся укорочением АЧТВ, повышением концентрации фибриногена, относительной тромбоцитопенией, а также увеличением концентрации Д - димера при носительстве генов интегрин  $\alpha 2$  и PAI -1 в сочетании с MTHFR677 и MTRR66; PAI -1 и FGB в сочетании с MTRR66; PAI, F13A1, ITGB3-b3 в сочетании с MTHFR1298, MTR2756, MTRR66; PAI -1 с F2 и изолированной Лейденской мутации.
5. Гистологические исследования плацент у женщин с тромбофилией и нарушениями обмена фолатов демонстрируют высокую частоту диссоциированного созревания, инволютивно-дистрофических и циркуляторно-тромботических нарушений различной степени выраженности.
6. Комплексная научно обоснованная патогенетическая терапия у беременных с тромбофилией в сочетании с нарушениями обмена фолатов позволила снизить процент неблагоприятных исходов беременности. Предложенные схемы лечения являются эффективными и доступными к применению на различных уровнях оказания услуг в сфере родовспоможения.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность полученных данных подтверждается достаточным объемом материала исследования, статистической обработкой результатов исследований, современными методами обследования и лечения, а также публикациями по теме. Выводы и практические рекомендации основаны на научном анализе значимости факторов риска, результатах диагностики, профилактики и лечения, направленных на сохранение беременности у женщин, носителей генов нарушения обмена фолатов и тромбофилий с репродуктивными потерями в анамнезе.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертационная работа соответствует паспорту Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Республики Таджикистан по шифру специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология. 3.1. – Акушерство. 3.1.2. Определение состояния внутриутробного плода. Обмен веществ, дыхание и питание внутриутробного плода. Развитие органов и систем плода. Диагностика отклонений развития плода. Влияние факторов внешней среды и лекарственных веществ на плод. Коррекция нарушений состояния внутриутробного плода 3.1.3. Выявление изменений в организме женщины при беременности. Физиологические изменения и возможные отклонения со стороны: сердечно-сосудистой системы и крови; эндокринной системы; иммунной системы; обмена веществ; органов дыхания; органов пищеварения и выделения; опорно-двигательного аппарата; молочных желез; половой системы. 3.1.5. Отклонения в течение беременности: невынашивание, недонашивание и перенашивание плода: гестозы беременных; кровотечения во время беременности. Клиника, лечение, профилактика. 3.1.6. Течение и ведение родов. Факторы, способствующие наступлению и поддержанию родовой деятельности. Физиологическое течение родов. Аномалии родовой деятельности. Кровотечения в родах. Клиника, диагностика, лечение, профилактика. Ведение родов своевременных, преждевременных, запоздалых. Оперативное родоразрешение: кесарево сечение, акушерские щипцы. Родовой травматизм. 3.1.8. Течение и ведение послеродового периода. Инволюция матки. Функция грудных желез. Грудное вскармливание. Гигиена и диета в послеродовом периоде.

**Личный вклад соискателя ученой степени.** Диссертантом самостоятельно выполнен поиск и анализ современной литературы по теме исследования. Совместно с руководителем определена цель и задачи исследования. Лично автором проведен набор и

дальнейшая работа с материалом, анкетирование, сопровождение и консультация беременных в период набора материала, подбор необходимых медикаментозных вмешательств, наблюдение в период беременности, родов и послеродового периода, анализ полученных результатов и их сопоставление с научными фактами и нормами, статистическая обработка данных по программе Microsoft Excel.

**Апробация и реализация результатов диссертационной работы.** Результаты работы доложены на III-ой Общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» Санкт-Петербург, Российская Федерация 2021, на III-ой международной научно-практической онлайн конференции “Scientific community interdisciplinary research” Гамбург, Германия 2021, на XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Актуальные вопросы современных научных исследований» г. Душанбе 2022, в VII-ом съезде акушеров-гинекологов Республики Таджикистан, Душанбе 2022, в VII-ой международной научно-практической онлайн конференции “Theory and Practice of Science: Key Aspects” Рим, Италия 2022, научно-практической конференции с международным участием “Репродуктивное здоровье Узбекистана: достижения и планы на будущее” Самарканд, Узбекистан 2023, на межклиническом заседании акушерского отдела (протокол № 8 от 15.09.2023), на заседании проблемно-экспертной комиссии по акушерству и гинекологии ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» МЗ и СЗН РТ (протокол № 5 от 26.10.2023).

Оптимизированный алгоритм обследования внедрен в практику работы отделений стационаров 3-го уровня страны - отделений патологии беременных № 1, № 2 и специализированного акушерского отделения ГУ ТНИИ АГиП, областных перинатальных центрах городов Бохтар и Куляб, Областного родильного дома города Ходжент, консультативно-диагностической поликлиники Государственного учреждения «Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии», на базе кафедр акушерства и гинекологии Государственного образовательного учреждения «Институт последиplomного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» и Государственного образовательного учреждения «Хатлонский государственный медицинский университет».

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность репродуктивных центров №10 и № 13 города Душанбе. На госпитальном уровне внедрены в практическую деятельность отделений патологии беременных № 1, № 2 и специализированного акушерского отделения ГУ ТНИИ АГиП, областных перинатальных центрах городов Бохтар и Куляб, Областного родильного дома города Ходжент.

Рационализаторское предложение «Способ коррекции гемостазиологических отклонений на фоне тромбофилии и нарушений обмена фолатов у беременных» (№ 3 от 25.09.2023) внедрено в акушерских подразделениях стационаров 3-го уровня.

**Публикации по теме диссертации.** По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 в журналах, рецензируемых Высшей Аттестационной Комиссией при Президенте Республики Таджикистан. Разработано 1 рационализаторское предложение.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация написана традиционно на 147 страницах компьютерного текста (шрифт Times New Roman-14, интервал - 1,5) и состоит из введения, общей характеристики работы, основной части (главы обзор литературы, материалы и методы исследования, полученные в ходе исследования результатов - 2 главы, обсуждения результатов исследования), выводов, рекомендаций по практическому использованию результатов, алгоритма ведения беременных по теме исследования, списка литературы, состоящего из 89 русскоязычных авторов и 95 англоязычных авторов, иллюстрирована 26 таблицами и 14 рисунками.

## Основные научные результаты

### Материалы и методы исследования

В основе диссертационной работы лежит проспективный анализ 90 женщин с 5 недель гестации и 2 - 7 сутки послеродового/послеоперационного периода за период 2019 по 2022 годы.

Все наблюдения проводились на базе ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан».

Из всего общего количества обследованных ровно две трети пациенток (60) имели репродуктивные потери в анамнезе с лабораторно подтвержденным генезом потерь беременности - тромбофилии в сочетании с нарушением обмена фолатов. Эта группа составила основную. Остальные 30 женщин без потерь беременности в анамнезе (практически здоровые) составили контрольную группу и наблюдались на ряду со стандартным антенатальным наблюдением по месту жительства, также на базе консультативной поликлиники ГУ ТНИИ АГиП в качестве пациенток группы контроля.

Имелось информированное согласие на участие в исследовании всех пациенток.

#### Критерии включения пациенток в исследование:

- беременные женщины с тромбофилией и дефицитом фолатов, имеющие потери беременности (основная группа);
- беременные женщины без репродуктивных потерь в анамнезе и не имеющие тромбофилий и нарушений обмена фолатов (контрольная группа).

#### Критерии исключения из исследования:

- беременные женщины с подтвержденным инфекционным, гормональным, эндокринным генезом невынашивания;
- беременные женщины с наличием тяжелых экстрагенитальных заболеваний.

В зависимости от выбранного метода терапии беременные основной группы были разделены на две подгруппы – основная подгруппа А и основная подгруппа В. В каждую из данных групп вошло по 30 пациенток.

**Методы исследования** включали изучение акушерского, соматического анамнезов на результатах стандартных методов обследования, общеклинических лабораторных исследований (общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, коагулограмма, уровень Д - димер, ЭКГ); изучение семейно-наследственного анамнеза относительно сосудисто-тромботических и акушерских осложнений у родственников первой линии родства; изучение психоэмоционального статуса по специализированному опроснику К.К. Яхина и Д.М. Менделевича (2005); молекулярно-генетическое исследование 8 генов обусловленных тромбофилиями (серпаин - PAI-1, протромбин - FII (G20210A), проакцелерин -FV(G1691A), проконвертин - FVII (G10976A), фибриноген-FGB(G455A), фибриназа - FXIII (G103T), интергин альфа 2-ITGA2 (C807T), интегрин бета 3 -ITGB3 (T1565C)) и 4 генов контролирующих фолатный обмен (метионин - синтаза -MTR (A2756G), метионин- синтаза-редуктаза - MTRR (A66G), метилтетрагидрофолатредуктаза MTHFR генетический маркер C677T и A1298C); ультразвуковое исследование (фетометрия и доплерометрия плода, оценка околоплодной среды и плаценты); патогистологическое исследование (органометрическое исследование последа, гистоморфологическое исследование плаценты).

Коррекция выявленных изменений в результате мутации генов факторов системы гемостаза и белков фолатного цикла проведена женщинам основной группы с использованием лекарственных средств. Подбор дозы препаратов зависел от выявленных изменений и от степени их выраженности.

При выявлении мутации генов рецепторов тромбоцита (ITGA2, ITGB3) у 32 беременных, назначали ацетилсалициловую кислоту в дозе 150 мг per os, так как данная мутация усиливает агрегацию и адгезию тромбоцитов. Остальные 28 пациенток получили



его в дозе 100 мг per os. Прием препарата был ежедневным и начинался в большинстве случаев с 12 недели гестации до полных 37 недель.

К терапии назначался низкомолекулярный гепарин (НМГ) курсами по 10 дней в зависимости от выраженности изменений системы гемостаза. В работе использовали эноксипарин натрия в суточной дозе 4000 МЕ (40 мг) подкожно. Терапия НМГ проведена 30 (50%) беременным. Эноксипарин натрия у 22 (73,3%) пациенток был назначен при дозе ацетилсалициловой кислоты 150 мг, а у остальных 8 (26,7%) пациенток при дозе - 100 мг.

Всем беременным основной группы была назначена активная форма фолиевой кислоты - метафолин в дозировке 400 мкг/сутки в непрерывном режиме при беременности, начиная с момента включения в исследование и установки диагноза и до родов.

Так, пациентки основной группы были разделены на две подгруппы:

- основная подгруппа А (30 пациенток) – получили в качестве терапии ацетилсалициловую кислоту в дозах 100мг и 150мг, метафолин в дозе 400мкг;

- основная подгруппа В (30 пациенток) – получили ацетилсалициловую кислоту в дозах 100 мг и 150 мг + эноксипарин натрия 40 мг, метафолин 400 мкг.

Вышеперечисленные исследования проведены на базах ГУ «ТНИИ АГ и П»; ГУ «Республиканский медико-генетический центр Таджикистана»; ООО «Диамед»; ГУ «Национальный медицинский центр Республики Таджикистан Шифобахш»; отделения патоморфологии ФГБНУ научно - исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта.

Полученные данные статистически обработаны с использованием параметрических и непараметрических методов статистики.

Возраст женщин в исследуемых группах варьировал от 20 лет до 41 года. В целом, как показал анализ, большинство женщин (91,1%), были в активном репродуктивном возрасте. Средний возраст по группам составил:  $26,1 \pm 1,2$  лет в основной и  $25,7 \pm 1,9$  лет в контрольной группе. Таким образом, группы были соизмеримы по возрастным категориям ( $p > 0,05$ ).

Изучение соматического анамнеза выявило, что частота анемии статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превышала данный показатель в основной исследуемой группе - 36 (60%) по сравнению с контрольной группой - 6 (20%). Из них подавляющая часть женщин имела анемию легкой степени, обусловленной короткими интергенетическими перерывами и частыми внутриматочными манипуляциями.

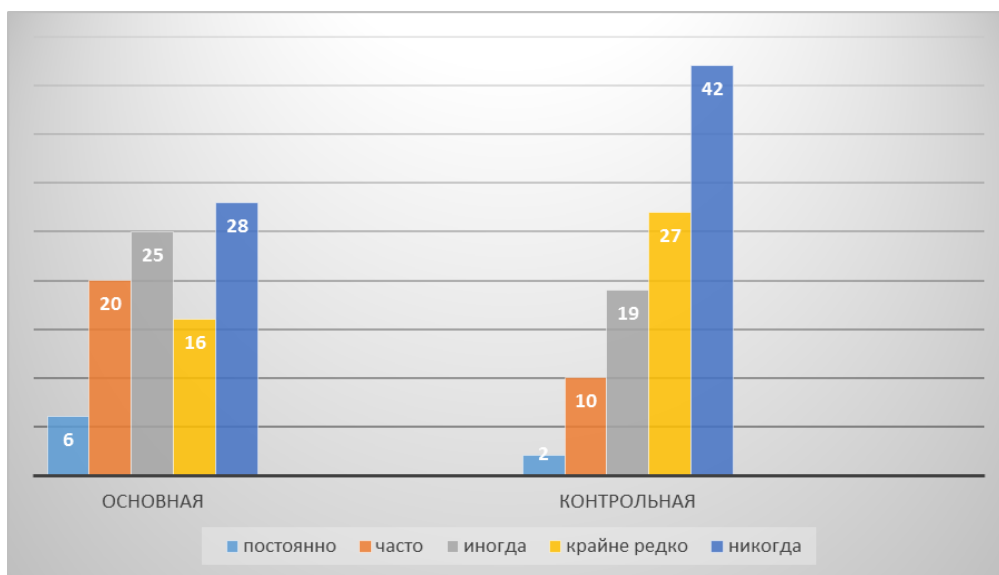
Анализ акушерского анамнеза показал, что у женщин основной группы общее количество беременностей в целом составило 184, из них лишь 24 беременности завершились срочными родами (15,2%).

Самым частым осложнением в структуре потерь беременности в основной группе встречалась замершая беременность – 32,1% (59) случаев. Вторым по частоте встречалось самопроизвольное прерывание беременности (чаще поздний выкидыш) - 23,4% (43) случаев. Антенатальная гибель плода в анамнезе отмечалась в 23 (12,5%) случаях. Беременность закончилась преждевременными родами в 24 случаях (13%). Синдром задержки развития плода имел место в 17 (9,2%) случаях. Акушерские осложнения в виде преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и тяжелой преэклампсии встречались в 4 и 7 случаях соответственно (2,2% и 3,8%).

У пациенток основной группы семейно-наследственный анамнез относительно сосудисто-тромботических и акушерских осложнений у родственников первой линии родства были выше в 4 и 5 раз соответственно по сравнению у женщин группы контроля.

Оценка психоэмоционального статуса показала, что болезненный характер выявленных расстройств было у 56% пациенток основной группы, а в группе сравнения у 17% пациенток ( $p < 0,05$ ). Выявлено, что изменения по шкале тревожности преобладали среди других изменений у женщин основной группы. Признаки тревожности, постоянно (6%) или часто (20%) проявлялись в виде патологической тревожности за родных, без причинного беспокойства, нарушения качества сна, когда затруднено засыпание, часто сон

был прерывистым или снились ночные кошмары, которые имели место у женщин с основной группы. Эти состояния встречались крайне редко (27%) или отсутствовали (42%) у женщин контрольной группы, которые репродуктивных потерь в анамнезе не имели (рисунок 1).



**Рисунок 1. - Частота проявления тревожности у беременных женщин основной и контрольной группы (n=90), % (p<0,05)**

Проведенный молекулярно - генетический анализ выявил, что мутации генов факторов свертывания крови и полиморфизм генов фолатного цикла имели место у всех обследованных пациенток (100%) с потерями беременностей в анамнезе, что и служило основанием включения их в данную группу.

Наиболее распространённой в группе оказалась мутация генов системы фибринолиза PAI-1 5G / 675 / 4G и была диагностирована у 40 (66,6%) женщин. Гомозиготная форма (4G/4G) была в 8 (13,3%) случаях, а гетерозиготная (5G/4G) - в 4 раза больше, чем гомозиготная форма.

У каждой второй пациентки (53,3%) встречались нарушения гена ITGA2C807T коллагенового рецептора тромбоцитов, а мутация тромбоцитарного рецептора к фибриногену ITGB3 была обнаружена в 12 (20%) случаях.

Мутации в гене FGB G455A кодирующем бета субъединицу фибриногена имели место у 24 (40%) женщин (в 35% гетерозиготная (G/A) форма и в 5% гомозиготная (A/A)).

Мутацию проконвертина F7 G10976A имели 23 (38,3%) пациентки. В 21 (35%) наблюдениях было гетерозиготная форма и в 2 (3,3%) наблюдениях - гомозиготная форма

Гетерозиготная мутация фибринстабилизирующего фактора (XIII) было у 15 (25%) беременных, а гомозиготная в 1 (1,6%) случае.

Лейденская мутация и мутация протромбина встречались реже. Так, мутация F5 в гомозиготной форме было в 1 (1,7%) случае, в гетерозиготной – 2 (3,3%) наблюдениях. Гетерозиготная мутация F2 было выявлено в 1 (1,7 %) случае. При чем Лейденская мутация встречалась в изолированной форме, а мутация протромбина была в комбинации с мутациями генов системы фибринолиза и рецепторов тромбоцитов.

**Таблица 1. - Результаты генетически обусловленных форм тромбофилии у пациенток с потерями беременности в анамнезе (n=60)**

Название гена	Генетический маркер	Генотип	Результаты	
			Абс.	%
SERPINE (PAI -1)	675 5G>4G	5G/5G	20	33,4
		5G/4G	32	53,3
		4G/4G	8	13,3
F 13 фибриназа	G>T Val34Leu	G/G	44	73,4
		G/T	15	25
		T/T	1	1,6
F2 -протромбин	20210 G>A	G/G	59	98,3
		G/A	1	1,7
		A/A	-	-
F5-проакцелерин	1691 G>A Arg506Gln	G/G	57	95
		G/A	2	3,3
		A/A	1	1,7
F7 проконвертин	10976 G>A Arg353Gln	G/G	37	61,7
		G/A	21	35
		A/A	2	3,3
FGB фибриноген	455G>A	G/G	36	60
		G/A	21	35
		A/A	3	5
ITGA2-a2 интегрин	807 C >T Phe224Phe	C/C	28	46,7
		C/T	26	43,3
		T/T	6	10
ITGB3-b3 интегрин	1565 T>C Leu33Pro	T/T	48	80
		T/C	11	18,3
		C/C	1	1,7

У обследованных женщин наряду с высокой частотой мутации генов системы гемостаза имело место их сочетание с носительством мутаций генов фолатного цикла. И этот факт является наиболее важной составляющей при подборе патогенетической терапии.

**Таблица 2. - Распространённость полиморфизма генов фолатного цикла у беременных с репродуктивными потерями в анамнезе (n = 60)**

Ген	Генетический маркер	Генотип	Результаты	
			Абс.	%
MTHFR	677C>T	C/C	26	43,33
		C/T	26	43,33
		T/T	8	13,3
	1298 A>C	A/A	26	43,33
		A/C	28	46,6
		C/C	6	10
MTR	2756 A>G	A/A	30	50
		A/G	25	41,7
		G/G	5	8,3
MTRR	66 A>G	A/A	17	28
		A/G	30	50
		G/G	13	22

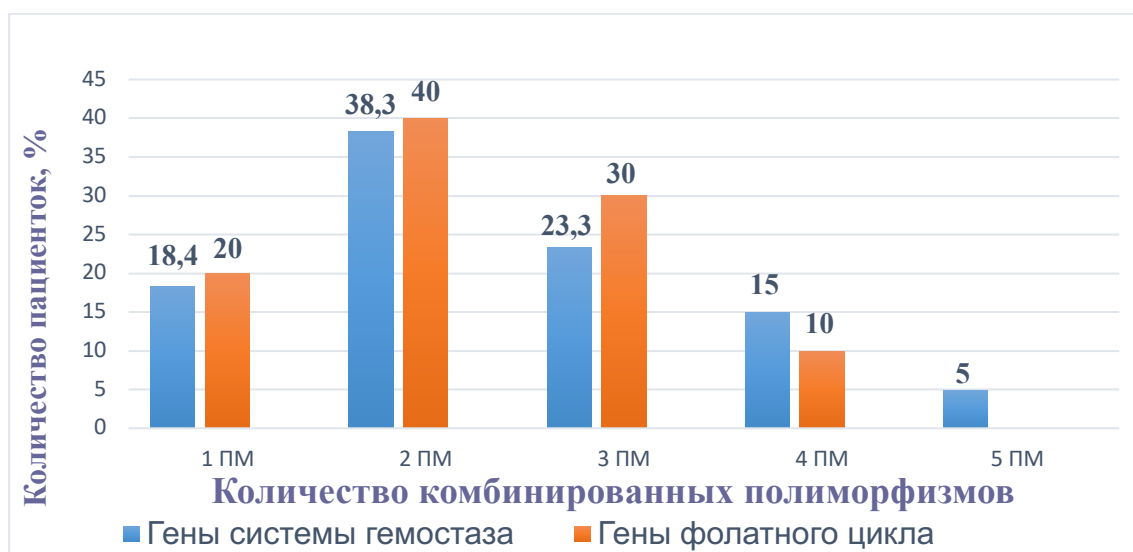
Носительство мутации в генах MTHFR по генетическому маркеру 677 C> T и 1298 A>C встречались в одинаковом количестве у обследованных пациенток и составили 34 (56,6%) случая для каждого генетического маркера, причем наблюдалось превалирование гетерозиготных изменений в обоих видах нарушений (C/T-26 (43,3%) и A/C- 28 (46,6%) соответственно).

У каждой второй пациентки была обнаружена мутация 2756 A>G гена MTR кодирующего фермент метионин - синтазу, при этом гетерозиготная форма A/G встречалась в 25 (41,7%) случаях, а гомозиготная форма G/G составила 5 (8,3%) случаев.

Мутация гена метионин-синтаза-редуктаза (MTRR) по генетическому маркеру 66 A>G было у 43 (72%) пациенток, из них гетерозиготная форма (A/G) составила 30 (50%) случаев.

При анализе встречаемости отдельных мутаций в исследуемой группе обнаружено преобладание комбинированного полиморфизма по сравнению с изолированным, как в системе гемостаза, так и фолатного цикла.

Мультигенная форма тромбофилии и фолатного обмена, то есть сочетание от двух и более дефектов было выявлено у 49 (81,6%) и 48 (80%) женщин соответственно. Мутации 5 генов факторов свертывания у одной и той же пациентки наблюдались в 3 (5%) случаях. Полиморфизм всех четырёх генов фолатного цикла и генов системы гемостаза имели 6 (10%) и 9 (15%) беременных женщин, а трех генов - 18 (30%) и 14 (23,3%) пациенток соответственно. У 24 (40%) женщин наблюдалась мутация по двум генетическим маркерам фолатного цикла и у 23 (38,3%) пациенток по генетическим маркерам тромбофилии. Изолированные мутации фолатного обмена и генов системы гемостаза были в 12 (20%) и 11 (18,4%) случаев соответственно.



**Рисунок 2. - Распределение пациенток по количеству комбинированных полиморфизмов (ПМ), %**

В процессе наблюдения и лечения были изучены показатели системы гемостаза у пациенток основной группы в сравнении с показателями здоровых беременных. Беременным проводилось обследование системы гемостаза начиная с первого триместра беременности и повторялось во втором и третьем триместре.

До начала антикоагулянтной терапии: у пациенток основной группы выявлено увеличение концентрации фибриногена ( $4,03 \pm 0,61$  г/л) по сравнению с группой контроля ( $3,72 \pm 0,40$ ): концентрация фибриногена у беременных основной группы превышала данный показатель пациенток с физиологической беременностью на 8,33% ( $p > 0,05$ ).

В группе беременных с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов отмечено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение общего количества тромбоцитов в 13 (21,6%)

случаях, что в среднем составляет  $207,23 \pm 18,34 \cdot 10^9/\text{л}$ . У пациенток контрольной группы количество тромбоцитов в среднем составило  $239,22 \pm 25,12 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Укорочение АЧТВ на 6,4% ( $p > 0,05$ ) отмечено в основной группе ( $31,30 \pm 5,39$  с) в сравнении с контрольной группой ( $33,43 \pm 2,97$  с).

Повышение Д-димера относительно референсных значений во время текущей беременности наблюдалось у 28 пациенток (46,6 %). В первом триместре средние значения Д-димера составили  $240,47 \pm 28,8$  нг/мл, во втором триместре наблюдалось значительное повышение активности Д-димера в сравнении с референсными показателями ( $529,82 \pm 68,3$  нг/мл), в третьем триместре показатель Д-димера был в пределах нормы и в среднем составил  $549,93 \pm 48,1$  нг/мл.

При этом выявлена следующая закономерность: повышение уровня Д димера наблюдается чаще при сочетанном наследовании следующих генов системы гемостаза и фолатного цикла: интегрин  $\alpha 2$  (ITGA2-a2), PAI -1 в комбинации с MTHFR677 и MTRR66 в 21 (35%) наблюдениях, PAI -1 и FGB в комбинации с MTRR66 в 2 (3,3%) наблюдениях, PAI, F13A1 и ITGB3-b3 в комбинации с MTHFR1298, MTR2756, MTRR66 в 3 (5%) наблюдениях, PAI -1 и F2 в 1(1,7%) наблюдении и изолированной мутации F5 в 1 (1,7%) наблюдении. При других видах мутаций и их комбинации показатели Д димера были в пределах нормы.

При анализе текущей беременности выявлено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) повышение частоты нарушений кровотока в системе «мать-плацента-плод» у женщин с невынашиванием беременности на фоне тромбофилии и нарушения обмена фолатов по сравнению у женщин группы контроля. Установлено достоверное ( $p < 0,001$ ) повышение патологии околоплодной среды в основной группе по сравнению с группой сравнения. Также у женщин основной группы течение беременности в каждом третьем случае (30%) была осложнена угрозой ее прерывания и в каждом десятом (10%) – СЗРП, в группе сравнения данных осложнений не выявлено.

Количество родов по группам составило 58 (96,7%) случаев в основной группе и 100% в группе сравнения. Так, беременность завершилась срочными родами в основной и в контрольной группах в 88,4% и 96,7% соответственно. В 3 (5%) наблюдениях у женщин основной группы отмечались преждевременные роды. Запоздалые роды составили 2 (3,3%) случая в основной группе и 1 (3,3%) случай в группе сравнения.

Анализ течения родов в обследованных группах не выявил статистически значимых различий особенностей по продолжительности родов и возникновению таких акушерских осложнений, как дородовый разрыв плодных оболочек, неудовлетворительный прогресс родов и обструктивные роды.

Что касается акушерских кровотечений, в группе с тромбофилией и нарушением обмена фолатов в одном наблюдении имела место кровопотеря в объеме 1100 мл интраоперационно у пациентки с двумя рубцами на матке и предлежанием плаценты.

Связанных с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов послеродовых кровотечений не выявлено.

При анализе оперативных вмешательств нами было установлено, что в основной группе частота акушерских манипуляций была в 4 раза больше в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Частота кесарева сечения превалировала в основной группе, что связано с большим количеством неблагоприятных перинатальных исходов в анамнезе и суммой относительных показаний у данных пациенток.

Результаты органомерических исследований последов показали достоверную разницу в массе плаценты у рожениц с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов, что составило  $665,5 \pm 26,9$  гр по сравнению с массой плаценты от рожениц контрольной группы  $605,9 \pm 20,7$  гр ( $p < 0,05$ ). Обращает на себя внимание тот факт, что толщина плаценты у женщин с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов также была достоверно больше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с данными контрольной группы. Статистически значимые изменения ( $p < 0,05$ ) выявлены в объеме плаценты, определенный по вытесненной воде в

мерном цилиндре, в основной и в контрольной группах составили  $623,2 \pm 23,6$  куб.см. и  $585,4 \pm 11,4$  куб.см. соответственно. Это наблюдение связано на наш взгляд с полнокроем и венозно-тромботическими процессами в плаценте.

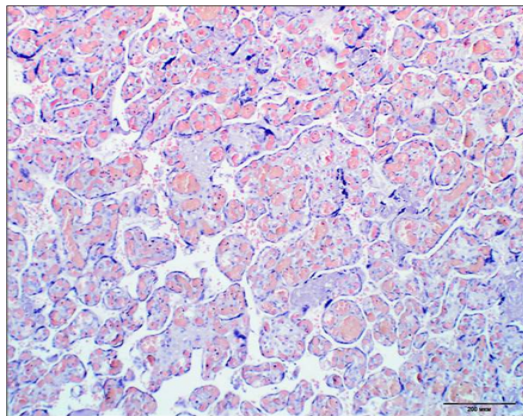
Беременность закончилась самопроизвольным поздним выкидышем в 2 (3,3%) наблюдениях в сроках 18 и 21 неделя гестации в основной группе.

**Таблица 3. - Сравнительный анализ органомерических показателей плацент у рожениц основной и контрольной группы**

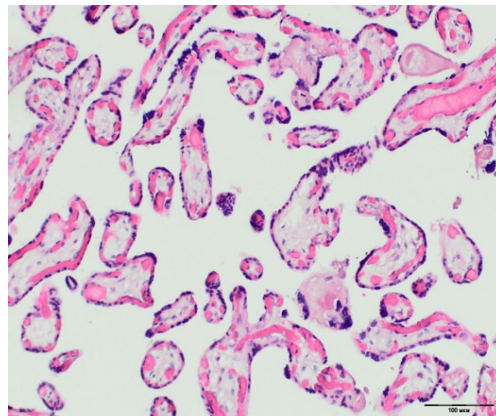
Показатели	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=30)	p
Масса последа, г	$665,5 \pm 26,19$	$605,9 \pm 20,7$	$<0,05$
Большой диаметр, см	$22,7 \pm 2,16$	$20,8 \pm 2,16$	$>0,05$
Малый диаметр, см	$21,2 \pm 2,19$	$19,2 \pm 1,26$	$>0,05$
Толщина плаценты, см	$38,4 \pm 3,52$	$32,1 \pm 2,20$	$<0,05$
Объем, куб.см	$623,2 \pm 23,6$	$585,4 \pm 11,4$	$<0,05$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

По результатам гистоморфометрического анализа хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) имела место у 16 (53,3%) женщин с наличием тромбофилий нарушений обмена фолатов. Наиболее часто определялась диссоциированная форма ХПН - 15 наблюдений и в одном случае была выявлена гипопластическая форма ХПН.



**а**



**б**

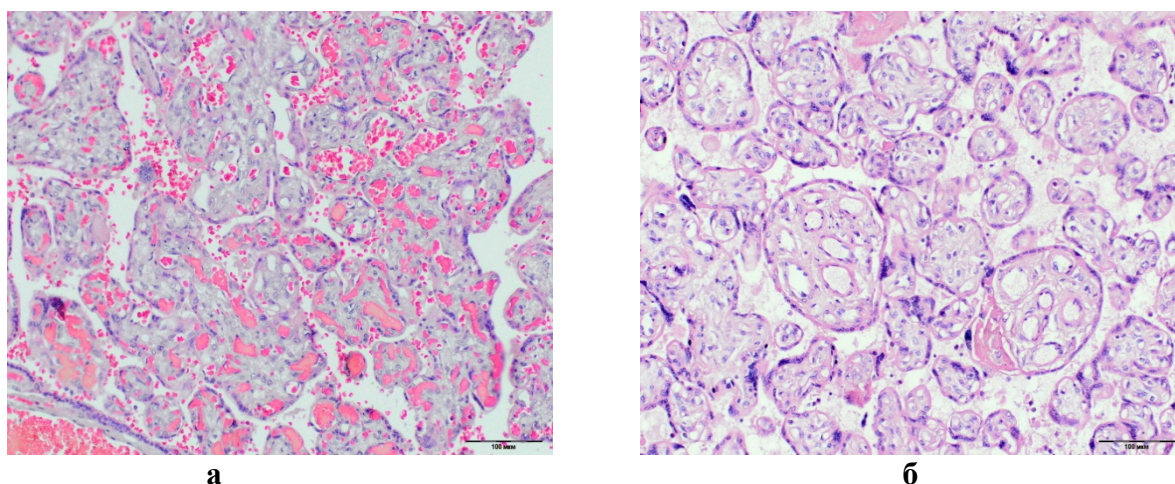
**Рисунок 3. – Формы хронической плацентарной недостаточности при тромбофилии в сочетании с недостаточностью фолатного цикла**

*а) диссоциированная форма ХПН с преобладанием промежуточных зрелых ворсин хориона; б) гипопластическая форма ХПН с выраженными циркуляторными нарушениями.*

Из диагностированных форм ХПН 12 (40%) соответствовали компенсированной стадии и 4 (13,3%) субкомпенсированной стадии, 3 из которых от преждевременных родов. ХПН с признаками декомпенсации в исследуемых плацентах не была обнаружена, что вероятно показывает эффективность проведенных лечебных мероприятий.

При анализе состояния кровенаполнения сосудистого русла изученных плацент в 12 (40%) случаях были обнаружены выраженные циркуляторные нарушения. При этом наблюдалось неравномерное кровенаполнение микроциркуляторного русла виллезного дерева с чередованием очагов относительного малокровия и полнокровия. Умеренное

кровенаяполнение имело место в 7 (23,3%) случаях. Относительное и умеренное малокровие наблюдалось в 3 (10,0%) и 2 (6,6%) случаях соответственно.



**Рисунок 4. - Циркуляторные нарушения сосудистого русла при тромбофилии в сочетании с нарушением фолатного обмена.**

*а) Хроническая плацентарная недостаточность с преобладанием промежуточных незрелых ворсин хориона с полнокровием сосудистого русла; б) Хроническая плацентарная недостаточность с преобладанием промежуточных незрелых ворсин хориона с относительным малокровием сосудистого русла.*

На фоне проведенной патогенетической терапии наблюдалась нормализация уровня протеинов свертывающей системы крови: уменьшения концентрации фибриногена с 4,03 до 3,75 г/л ( $p > 0,05$ ); отмечено достоверное удлинение АЧТВ с 31,30 с до 34,00 ( $p < 0,05$ ).

В ходе комплексной терапии наблюдалось достоверное устранение гиперагрегационного синдрома: увеличение общего количество тромбоцитов с  $207,23 \cdot 10^9/\text{л}$  до  $228,93 \cdot 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 4. - Результаты исследования системы гемостаза у пациенток основной группы до и после патогенетической терапии (n=60)**

Параметры	До терапии	После терапии	p
Концентрация Фибриногена, г/л	4,03±0,61	3,75 ± 0,39	>0,05
АЧТВ, с	31,30±2,39	34,00 ±1,96	<0,05
Тромбоциты *10 <sup>9</sup> /л	207,23±18,34	228,93±12,13	<0,05
Д – димер, нг/мл	529,82±68,3	439,72±55,4	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после терапии (по Т-критерию Вилкоксона)

Также наблюдалось снижение активности Д - димера от 529,82 до 439,72 нг/мл во втором триместре ( $p < 0,05$ ). В целом снижение Д - димера до нормальных значений наблюдалось у 26 беременных из 28. Несмотря на проводимую терапию в 2 наблюдениях уровень Д димера был выше референсных показателей. На наш взгляд это связано с тем, что антикоагулянтная активность НМГ опосредуется антитромбином III и при дефиците этого белка свертывающей системы крови антитромбиновая активность НМГ снижается.

При контрольной доплерометрии на фоне лечебных мероприятий улучшение показателей кровотока в маточных артериях и артерии пуповины зарегистрировано в 67 % случаев, улучшение параметров гемодинамики в маточно-плацентарном звене наблюдалось у беременных с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов

**Таблица 5. - Показатели доплерометрии в артерии пуповины до и после коррекции при беременности на фоне тромбофилий и нарушений обмена фолатов (M±m)**

Срок беременности (недели)	До лечения (n = 25)			После лечения (n=25)		
	СДО	ПИ	ИР	СДО	ПИ	ИР
20 - 25	3,9±0,352	1,13±0,028	0,88±0,02	3,64±0,371	1,03±0,07	0,71±0,02*
26 - 31	3,5±0,305	1,17±0,029	0,89±0,01	3,22±0,814	1,15±0,08	0,77±0,04*
32-36	3,01±0,277	1,09±0,027	0,78±0,016	2,71±0,335	1,19±0,02*	0,78±0,03
37 и выше	2,78±0,106	0,99±0,023	0,69±0,011	2,56±0,284	1,11±0,05*	0,09±0,02*

Примечание: \*p<0,05 - при сравнении с таковыми показателями до лечения (по Т-критерию Вилкоксона)

Процент срочных родов в группе беременных с репродуктивными потерями на фоне тромбофилий и нарушений фолатного обмена после проведенных лечебных мероприятий достоверно (p<0,001) возрос в 5,9 раз. Самопроизвольные роды произошли у 42 пациенток (70%), путем кесарева сечения родоразрешены 16 (26,6%) пациенток. В одном (1,7%) наблюдении имело место многоплодная беременность - двойня.

**Таблица 6. - Репродуктивные исходы до и после терапии у пациенток основной группы (Сравнение в самой основной группе (n=60))**

Исходы беременностей	В анамнезе женщин до проведения исследования (без терапии)	После терапии при настоящей беременности	p
Количество беременностей по группе	184 (100%)	60 (100%)	
Срочные роды	28 (15,2%)	53 (88,3%)	<0,001
Преждевременные роды	24 (13,0%)	3 (5,0%)	>0,05
Запоздалые роды	-	2 (3,3%)	
Самопроизвольный выкидыш	43 (23,4%)	2 (3,3%)	<0,001
Замершая беременность	59 (32,1%)	-	
Аntenатальная гибель плода	23 (12,5%)	-	
Синдром задержки развития плода	17 (9,2%)	6 (10,0%)	>0,05
Гипертензивные нарушения	7 (3,8%)	3 (5,0%)	>0,05
Гестационная гипертензия	1 (0,5%)	2 (3,3%)	>0,05
Преэклампсия	6 (3,3%)	1 (1,7%)	>0,05
ПОНРП	4 (2,2%)	-	
Процент неблагоприятных исходов беременности от общего их количества	85%	8,4%	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию МакНемара)



Количество преждевременных родов снизилось более чем в 2 раза (13% в анамнезе и 5% при настоящем наблюдении). Из общего количества прослеженных родов преждевременных было 3 (5%) в сроках 31, 32 и 36 недель. Беременность закончилась запоздалыми родами в 2 (3,3%) случаях.

В основной группе имелись репродуктивные потери, которые составили 3,3%. Они были представлены в виде самопроизвольного позднего выкидыша в сроках 18 и 21 недель беременности. Необходимо отметить, что оба эти случая произошли у тех пациенток, терапия которых начата поздно (с момента обращения пациентки, выявления и установления диагноза) и при наличии следующих комбинаций мутаций – гомозиготной мутации генов ITGA2, PAI -1, гетерозиготной мутации гена FGB в сочетании с гетерозиготной мутацией MTHFR 677 C> T и MTRR.

Сравнительный анализ данных, полученных при изучении репродуктивного анамнеза и настоящих акушерских исходов данной категории, убедительно показал многократное улучшение результатов исходов беременностей и родов при применении рекомендованных схем лечения и ведения. Так, частота самопроизвольных выкидышей, которая в анамнезе имела место в 23,4%, в настоящем исследовании снизилась до 3,3% (2 случая).

Замершая беременность, лидирующая ранее в структуре потерь беременности в анамнезе (32,1%) после терапии не выявлена. Также не наблюдалось случаев антенатальной гибели плода.

Степень гипертензивных нарушений на фоне терапии составил 5% - 3 случая, при этом у двух (3,3%) пациенток течение беременности осложнилось умеренной гестационной гипертензией, а у одной (1,7%) преэклампсией.

При анализе росто-весовых показателей установлено, что масса новорожденных в группе женщин с тромбофилией и дефицитом фолатов, которые получали базисную терапию, и масса новорожденных в контрольной группе соизмеримы и в среднем составляла  $3265,9 \pm 146,84$  грамм и  $3343,7 \pm 62,5$  грамм соответственно ( $p_1 > 0,05$ ). Масса новорожденных в группе женщин с тромбофилией и нарушением обмена фолатов, которые дополнительно к базисной терапии получали еще эноксипарин натрия в среднем составил  $2930 \pm 134,33$  грамм, что достоверно ниже в сравнении с контрольной группой ( $p_2 < 0,01$ ).

Средний рост новорожденных по группам составил  $49,35 \pm 1,74$  см в основной подгруппе А,  $47,7 \pm 1,74$  см в основной подгруппе В и  $51,9 \pm 0,43$  см в группе контроля ( $p_1 > 0,05$ ,  $p_2 < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ).

В основной подгруппе имелась тенденция к более низким росто-весовым показателям, что, по-видимому, обусловлено тем, что течение беременности у женщин данной подгруппы сопровождалась СЗРП.

Оценка по шкале Апгар в конце первой минуты у новорожденных подгруппы А в среднем составила  $8,19 \pm 0,29$  баллов, подгруппы В –  $7,18 \pm 0,28$  баллов и в контрольной группе -  $8,73 \pm 0,09$  баллов. В конце 5 минуты средний бал по Апгар в подгруппе А, В и в контрольной группе составили  $8,71 \pm 0,27$ ,  $8,56 \pm 0,27$  и  $9,03 \pm 0,06$  баллов соответственно.

Оценка по шкале Апгар ниже 6 баллов отмечена в одном случае в основной подгруппе В при индуцированных преждевременных родах в 31 неделю гестации, которые произошли на фоне нарушений маточно-плацентарного кровотока, маловодия и СЗРП. В интенсивной терапии нуждалось 2 (3,3%) новорожденных от родильниц основной группы. Несмотря на проведенные мероприятия у каждого десятого новорожденного (6 случаев) был диагностирован синдром задержки развития плода. Перинатальных потерь не наблюдалось.

При анализе среднего пребывания родильниц и новорожденных в стационаре было установлено, что в подгруппе А среднее пребывание ( $4,67 \pm 0,67$  суток) было больше чем в подгруппе В ( $3,96 \pm 0,45$  суток), это обусловлено, тем что частота кесарева сечения в подгруппе А в 1,5 раза больше чем в подгруппе В и продолжительность койко - дней у этих

пациенток составляла от 5 до 7 суток. В контрольной группе среднее пребывание женщин и новорожденных составило  $2,66 \pm 0,09$  дня.

**Таблица 7. - Росто-весовые показатели, состояние новорожденных по шкале Апгар и пребывание в стационаре (в сутках)**

Показатели	Основная группа		Контрольная группа (n=30)	p
	Подгруппа А (n= 30)	Подгруппа В (n = 30)		
Средний вес новорожденных детей, г	3265,9±146,84	2930±134,33 $p_1 < 0,05$	3343,7±62,5 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	<0,01
Средний рост новорожденных, см	49,35±1,74	47,7±1,74 $p_1 > 0,05$	51,9±2,43 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	<0,05
Апгар в 1 минуту	8,19±0,29	7,18±0,28 $p_1 < 0,01$	8,73±0,19 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	<0,001
в 5 минуту	8,71±0,27	8,56±0,27	9,03±0,06	>0,05
Среднее пребывание в родильном доме	4,67±0,67	3,96±0,45 $p_1 < 0,05$	2,66±0,09 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по n-критерию Крускала-Уоллиса),  $p_1$  – при сравнении с таковыми показателями в подгруппе А,  $p_2$  – при сравнении с таковыми показателями в подгруппе В (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, выявление наличия, вида и комбинаций тромбофилий и фолатных нарушений, основанная на этом выбранная комбинация препаратов и их дозировка позволила корректировать изменения в системе гемостаза, нормализовать гемодинамические показатели в маточно – плодово - плацентарной системе и в целом улучшить течение гестационного периода и исходы.

Комплексная обоснованная патогенетическая терапия была эффективна и позволила избежать случаев замершей беременности и антенатальной гибели плода, снизить процент самопроизвольных выкидышей в 7 раз, преждевременных родов в 2,6 раза, профилактировать тяжелые тромботические и акушерские осложнения.

В целом, в результате терапии удалось снизить процент неблагоприятных исходов беременности от общего их количества в 10 раз в сравнении с исходами в анамнезе. Данные вмешательства позволили повысить процент срочных родов с 15.2% в анамнезе до более чем в 90% случаев на фоне настоящего обследования, ведения и лечения.

Следовательно, предложенные схемы лечения являются эффективными и экономически доступными к применению на различных уровнях оказания услуг в сфере родовспоможения.

**АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ В АНАМНЕЗЕ НА ФОНЕ ТРОМБОФИЛИЙ И НАРУШЕНИЙ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА**



\*Примечание: референсные значения Д- димера во время беременности:

I триместр - < 286 нг/мл; II триместр - < 457 нг/мл; III триместр- < 644 нг/мл.

Метафолин - активная форма фолиевой кислоты с высокой биодоступностью

## Выводы

1. Женщины с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов имеют высокую частоту репродуктивных потерь (до 85%). При этом, у их родственников первой линии наблюдается высокий уровень отягощенного семейного сосудисто – тромботического и акушерского анамнеза (35% и 18,3% соответственно), а у самих пациенток - дизадаптация психоэмоционального равновесия с превалированием тревожного типа реагирования (87 %).
2. Беременность при тромбофилиях и нарушении обмена фолатов осложняется угрозой прерывания в 30%, патологией околоплодной среды - в 55%, нарушением кровотока в маточно-плодово-плацентарном комплексе - в 42%, уменьшением роста - весовых показателей новорожденных – в 10%. Течение и продолжительность родов через естественные родовые пути при тромбофилиях и фолатных нарушениях не имеют отличительных особенностей. Высокая частота кесарева сечения (26%) связана преимущественно с суммой относительных показаний, среди которых – неудовлетворительное внутриутробное состояние плода и неблагоприятные перинатальные исходы в анамнезе.
3. Мультигенная форма тромбофилии и генов фолатного цикла у пациенток с репродуктивными потерями составляет 81,6% и 80% соответственно. Наиболее значимыми генами системы гемостаза являются мутации серпаина (PAI-1) -66,6%, интегрин  $\alpha 2$  (ITGA2) - 53,3%, фибриногена (FGB) - 40%, проконвертина (F7) - 38,3%. Из генов фолатного цикла наблюдаются нарушения генов метионин – синтаза-редуктазы (MTRR) - 72%, метилтетрогидрофолатредуктазы (MTHFR) - 56,6% и метионин -синтазы (MTR) – 50%.
4. Наличие тромбофилий и нарушений обмена фолатов сопряжено с высокой частотой изменений в гистологических исследованиях плацент: диссоциированное созревание которых выявлено в 53,3 %, инволютивно-дистрофические и циркуляторные нарушения в виде неравномерного кровенаполнения микроциркуляторного русла виллезного дерева с чередованием очагов малокровия, полнокровия и тромбозов – 73,3% наблюдений.
5. Применение разработанного комплекса лечебно-профилактических мероприятий у беременных с тромбофилиями в сочетании с нарушениями фолатного обмена позволяет снизить количество самопроизвольных выкидышей в 7, преждевременных родов в 2,6 раза, а также избежать случаев замершей беременности и антенатальной гибели плода, что доказывает его эффективность и целесообразность.

## Практические рекомендации

1. При взятии на амбулаторный учет беременных, в анамнезе которых имеются указания на репродуктивные потери и отягощенный семейный сосудисто-тромботический и репродуктивный анамнез в первой линии родства, рекомендовать исследование на генетику тромбофилий и фолатный обмен; при выявлении мутаций – направить на консультирование в специализированные учреждения (медико-генетический центр, консультативно-диагностические и стационарные подразделения II и III уровня).
2. При ведении беременности у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе рекомендовано проводить оценку психоэмоционального состояния и с учетом выявленных расстройств проведение соответствующих мероприятий (психо - эмоциональная поддержка, рекомендованная терапия, назначенная профильным специалистом).
3. Всем беременным с тромбофилиями и нарушениями фолатного обмена следует проводить исследование количества тромбоцитов, АЧТВ, фибриногена до начала терапии с последующим мониторингом данных гемостазиологических показателей по

триместрам беременности. Также при мутации PAI-1, ITGA2-a2, ITGB3-b3, F2 и F5 рекомендован динамический контроль уровня Д- димера.

4. Ведение беременности у женщин с нарушением обмена фолатов и тромбофилиями требует усиленного наблюдения за состоянием плода в виде динамического наблюдения и доплерометрии с 20 недели гестации.

5. У беременных с мутациями генов тромбоцитарных рецепторов (ITGA2C807T и ITGB3T1565C) рекомендовано назначать ацетилсалициловую кислоту с 12 до 37 недель гестации в дозировке 150 мг, при остальных видах мутации назначать в дозе 100 мг. При увеличении уровня Д димера, изменений фетометрических и доплерометрических показателей дополнительно назначать эноксипарин натрия в дозе 40 мг курсами на 10 дней под контролем гемостазиограммы.

6. При полиморфизме генов фолатного цикла целесообразно назначение ее активной формы - метафолина начиная с ранних сроков беременности до срока родоразрешения.

### **Список научных публикаций соискателя ученой степени по теме диссертации**

#### **I. Статьи в рецензируемых и рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан журналах:**

[11-А]. Саидова, М.И. Роль тромбофилий и дефицита фолатов в генезе потерь беременности [Текст] / М.И. Саидова // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2021. - № 4. – С. 99-104.

[12-А]. Саидова, М.И. Оценка состояния психоэмоционального статуса у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе [Текст] / Г.Т. Расулова, М.И. Саидова // Наука и инновация. – 2022. – №2. – С. 5-12.

[13-А]. Саидова, М.И. Ведение беременности при наследственной тромбофилии в сочетании с дефицитом фолатов [Текст] / М.И. Саидова // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2022. - № 2. – С. 95-99.

[14-А]. Саидова, М.И. Анамнестические особенности у женщин с потерями беременности на фоне нарушения обмена фолатов и генетики тромбофилии [Текст] / Г.Т. Расулова, М.И. Саидова, Р.А. Нодиршоева, Д.Т. Турсунова, А.Р. Назарова// Научно-медицинский журнал Симург. – 2023. – № 19(3). - С.45-51.

#### **II. Научные статьи, опубликованные в сборниках и других научно - практических изданиях.**

[15-А]. Саидова, М.И. Репродуктивный и соматический анамнез женщин с потерями беременности в анамнезе на фоне тромбофилии и дефицита фолатов [Текст] / Г.Т. Расулова, М.И. Саидова // Proceedings of the 3th International Scientific and Practical Conference «Scientific community: interdisciplinary research». – Hamburg, Germany. – 2021. № 45. – P. 402-406.

[16-А]. Саидова, М.И. Особенности психоэмоционального состояния беременных с репродуктивными потерями в анамнезе [Текст] / М.И. Саидова // Сборник тезисов III Общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов «Оттовские чтения». – Санкт- Петербург. – 2021. – С.68-69.

[17-А]. Саидова, М.И. Особенности полиморфизма генов тромбофилии и метаболизма фолатов у беременных женщин с потерями беременности в анамнез [Текст] / М.И. Саидова // Сборник материалов XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов. ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Актуальные вопросы современных научных исследований». – Душанбе. – 2022. – Т. 1. – С. 326-327.

- [18-А]. Саидова, М.И. Эффективность антикоагулянтной терапии у женщин с потерями беременности на фоне тромбофилии [Текст] / Г.Т. Расулова, М.И. Саидова // Сборник материалов VII съезда акушеров-гинекологов Республики Таджикистан. – Душанбе. – 2022. – С. 219-221.
- [19-А]. Саидова, М.И. Роль тромбофилии и полиморфизма ферментов фолатного цикла в диагностике потерь беременности [Текст] / Г.Т. Расулова, М.И. Саидова, З.Б. Кавракова // Proceeding of the 7 th International Scientific and Practice Conference «Theory and Practice of Science: Key Aspects» – Rome. – 2022. – N 137. – P. 254-261.
- [110-А]. Саидова, М. И. Особенности течения беременности и родов у женщин с тромбофилиями в сочетании с нарушением обмена фолатов [Текст] / Г.Т. Расулова, М.Я. Камилова, М.И. Саидова // Journal of reproductive health and uro-nephrology research. – 2023. -Vol.4, № 3. – P. 246-251.

### Список условных сокращений

АЧТВ	активированная частичная тромбиновое время
ИР	индекс резистентности
ПИ	пульсационный индекс
ПОНРП	преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
СДО	систола - диастолическое отношение
СЗРП	синдром задержки развития плода
МЗ СЗН РТ	министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан
НМГ	низкомолекулярный гепарин
ТНИИ АГиП	Таджикский научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии.
ХПН	хроническая плацентарная недостаточность
ЭКГ	электрокардиограмма
F2	протромбин – фактор свертываемости крови II
F5	проакцелерин – фактор свертываемости крови V
F7	проконвертин – фактор свертываемости крови VII
F13A1	фибриноген - фибриностабилизирующий фактор XIII
FGB	бета-цепь фибриногена
HLA	human leukocyte antigen
ITGA2	интегрин альфа-2 – гликопротеин Ia/IIa тромбоцитов
ITGB3	интегрин бета субъединица рецептора фибриногена тромбоцитов
MTHFR	метилтетрагидрофолатредуктаза
MTR	метионин-синтаза
MTRR	метионин -синтаза-редуктаза
PAI -1	ингибитор активатора плазминогена -1 (серпаин)

**МУАССИСАИ ДАВЛАТИИ ПАЖУҲИШГОҲИ АКУШЕРӢ, ГИНЕКОЛОГӢ ВА  
ПЕРИНАТОЛОГИИ ТОҶИКИСТОН**

**УДК: 618.39; 616.151.5**

Бо ҳукуқи дастнавис

**САИДОВА МАВЗУНА ИСЛОМУДИНОВНА**

**ПЕШГИРИИ ТАЛАФОТИ ТАКРОРИИ ҲОМИЛАДОРӢ ДАР ЗАНОН БО  
ТРОМБОФИЛИЯҲО ДАР ЯКҶОЯГӢ БО ВАЙРОНАШВИИ МУБОДИЛАИ ФОЛАТҲО**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертатсия барои дарёфти дараҷаи илмии  
номзади илмҳои тиб аз рӯи ихтисоси  
14.01.01 – Момопизишкӣ ва бемориҳои занона

**Душанбе – 2024**

Кори илмӣ дар пойгоҳи МД «Пажухишгоҳи акушерӣ, гинекологӣ ва перинатологии Тоҷикистон» Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии аҳолии Ҷумҳурии Тоҷикистон иҷро карда шудааст

**Роҳбари илмӣ:**

**Расулова Гулнора Тоирҷоновна** – номзади илмҳои тиб, дотсент, мудири шуъбаи патологияи ҳомиладорӣ № 2 МД «Пажухишгоҳи акушерӣ, гинекологӣ ва перинатологии Тоҷикистон»

**Муқарризони расмӣ:**

**Мухаммадиева Саодатхон Мансуровна** – доктори илмҳои тиб, профессори кафедраи акушерӣ ва гинекологӣ № 1-и МДТ “Донишкадаи таҳсилоти баъдидипломии кормандони соҳаи тандурустии Ҷумҳурии Тоҷикистон”

**Абдурахманова Фируза Муиновна** - доктори илмҳои тиб, профессор, муовини директор оид ба корҳои акушерии маҷмааи тандурустии “Истиқлол”

**Муассисаи пешбар:**

Муассисаи давлатии буҷетии тандурустии вилояти Москва “Пажухишгоҳи илми – таҳқиқотии акушерӣ, гинекологии вилояти Москва ба номи академик В.И. Краснополски”

Ҳимояи рисолаи илмӣ рӯзи “\_\_\_” \_\_\_\_\_ соли 2024 соати “\_\_\_” дар ҷаласаи Шӯрои диссертатсионии 6D. КОА-006-и назди МД «Пажухишгоҳи акушерӣ, гинекологӣ ва перинатологии Тоҷикистон» Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии аҳолии Ҷумҳурии Тоҷикистон (ш. Душанбе, кучаи Мирзо Турсунзода, бинои 31; [sh.tabarovna@mail.ru](mailto:sh.tabarovna@mail.ru); телефон -918 69 16 68) баргузор мегардад.

Бо диссертатсия ва автореферат дар китобхона ва сайти расмӣ ([www.niiagip.tj](http://www.niiagip.tj)) МД «Пажухишгоҳи акушерӣ, гинекологӣ ва перинатологии Тоҷикистон» шинос шудан мумкин аст.

Автореферат санаи “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2024 с. ирсол гардид.

**Котиби илмии Шӯрои диссертатсионӣ номзади илмҳои тиб**

**Муминова Ш.Т.**



## МУҚАДДИМА

**Мубрамият ва зарурати гузаронидани таҳқиқот аз рӯи мавзуи диссертатсия.** Талафоти ҳомиладорӣ мавзуи мувоҳида дар байни ҷамъиятҳои илмӣ акушерҳо-гинекологҳои ҳама мамлакатҳои ҷаҳон амалан боқӣ мемонад. Дар ҷаҳон ҳамасола 23 миллион исқоти ҳамл ба амал меояд, ки сабаби 44 талафоти ҳомиладорӣ дар ҳар як дақиқа мешавад [R. Linnakaari, N.Helle, 2019; C. Banno, M. Sugiura-Ogasawara, T. Ebara et al., 2020; K Chong, W. Li et al, 2021; S. Quenby et al., 2021].

Дар дастуруламали аз ҳама охирин оид ба бачапартоии ҳомиладорӣ аз Ҷамъияти Аврупоии репродуксияи одам ва ҷаниншиносӣ (European Society of Human Reproduction and Embryology) қайд шудааст, ки талафоти одатии ҳомиладорӣ – ин нобарории ду ва зиёдаи ҳомиладорихо ба таври клиникӣ эътирофшуда мебошанд [ESHRE guideline, 2023]. Дар баробари ин, талафоти репродуктивӣ наметавонад фишори равонии назаррасро ба таъхир андозад. Депрессия ва изтироб баъди талафоти тифл ихтилолҳои равонии аз ҳама бештар паҳншуда дар байни занон мебошанд. Оқибатҳои психологӣ зиёдшавии хатари изтироб, депрессияҳо, ихтилолҳои баъдисадамавии стрессиро дарбар мегиранд, ки дар як қатор мавридҳо ислоҳ, баъзан ислоҳи доругиро талаб мекунад [ S. Faleschinimi, 2021]. Дар бисёр мавридҳо сифати ҳаёти оила низ азият мекашад [А. А. Сверчинская, 2018; J. Farren, 2018; K.N. Koly, 2023].

Ба ғайр аз ҳама, масъалаи бачапартоии ҳомиладорӣ инчунин аҳамияти иҷтимоӣ-иқтисодӣ дорад. Барои иқтисодиёти мамлакат парасторӣ ва таъботи вусъатноки навзодони норасида, инчунин нигоҳубини маъҷубон аз синни кӯдакӣ, ки таносубашон аз ҳисоби таваллуди кӯдакони камвазн ва бениҳоят норасид кам нест, мушкилии қалон мебошад.

Дар Ҷумҳурии Тоҷикистон дар соли 2021 аз рӯи маълумотҳои омили расмӣ ВТҲИА ҚТ ба ҳар як 1000 зинда таваллудшуда, ба ҳисоби миёна 53 талафоти ҳомиладорӣ ба қайд гирифта шудааст [Саломатии аҳоли ва фаъолияти муассисаҳои тандурустӣ дар соли 2021, Душанбе, 2022].

Давоми солҳои истиқлолияти давлатии Ҷумҳурии Тоҷикистон дар ин самт тадқиқотҳо ва интишороти бешумори ватанӣ мавҷуданд [Ф.М. Абдурахмонов, 1994; Г.Т. Расулова, 2000; Ш.Т. Муминова, 2007; Л.С. Тулаева, 2011; М.С. Рустамова, 2012].

Қайд кардан зарур аст, ки дар солҳои охир спектри сабабҳои бачапартоӣ тағйир ёфт, аммо басомади он бошад устувор боқӣ мемонад [S. Quenby et al., 2021]. Имрӯз ба гурӯҳи қалони алоҳида омилҳои ҷудо карда шудаанд, ки сабабгори талафоти ҳомиладорӣ дар заминаи вайроншавии мавҷуда ё пайдошудаи дастгоҳи лахтабандии хун дар натиҷаи тромбофилияҳои генетики боисшуда ва полиморфизми генҳои давраи фолатӣ мегарданд ба оризаҳо ва талафоти ҳомиладорӣ дар ҳар як давраи он, аз ҷумла дар муҳлатҳои барвақтӣ меоранд [ Н.М. Пасман, 2019; А.П. Момот, 2020; Y. Wen, 2023].

Маълумотҳои то имрӯз гирдовардашуда ба як қатор тадқиқотчиён имконият медиҳанд, ки тромбофилияҳои генетикӣ ба гурӯҳи алоҳидаи сабабҳои пешбарандаи талафоти репродуктивӣ ҷудо намоянд. Инчунин норасоии давраи фолатӣ ба ҷамъшавии маҳсулоти мобайнии мубодилаи метионин ва систеин, яъне гомосистеин мусоидат менамояд, ки хатари инкишофи тромбозҳои варидӣ ва шараёниро зиёд мекунад, ки ин боиси талафоти ҳомиладорӣ мегардад [S. H. Chaudhry et al., 2019; C. M. Nwogu et al., 2020].

Воқеан набудани донишҳои лозимӣ оид ба дастгоҳи мураккаби лахтабандии хун ҳангоми ҳомиладорӣ, ба хусус тағйиротҳои генетики боисшудаи он, мураккабӣ ва

на ҳамеша дастрас будани ташхиси озмоишгоҳии чунин ҳолатҳо, зарурати тадқиқотҳои минбаъдaro илқo мекунад.

**Дарачаи коркарди илмий масъалаи таҳқиқшаванда.** Таҳлили гузаронидашудаи маълумотҳои адабиёт аз сарчашмаҳои хориҷии наздик ва дур, аз он ҷумла манбаъҳои исботии тадқиқотҳо оид ба масъалаи талафоти репродуктивӣ нишон дод, ки тромбофилия ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо дар генезиси талафоти ҳомиладорӣ яке аз нақшҳои калидиро иҷро мекунад. Мавҷудияти тағйиротҳои генетики боисшудаи дастгоҳи лахтабандии хун ба итмомҳои репродуктивӣ таъсир расонида, дар бисёр мавридҳо статуси психоэмотсионалии номусоиди занҳо бо афзалияти дизадаптатсия муайян мекунад. Инчунин ҳолатҳои мазкур ба ҷараёни ҳомиладорӣ, ҳолати тифли дохилибачадонӣ таъсири номусоид мерасонанд ва ислоҳу табобатро талаб мекунад.

Таҳлили гузаронидашудаи сарчашмаҳои адабиётӣ, набудани омӯзиши комплекси ҷараёни ҳомиладориро дар заминаи тромбофилияҳои ҷойдошта дар якҷоягии вайроншавии мубодилаи фолатҳо ошқор кард.

Дар қорҳои илмӣ-таҳқиқотии ватанӣ масъалаи талафоти репродуктивӣ бо сабаби тромбофилияҳо ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо таҳқиқнашуда боқӣ мемонад. Мароқи қалонро таҳқиқи муфассали мутатсияҳои генӣ ва якҷоягии онҳо, ҳамчун сабабҳои итмомҳои нобарор ҳангоми ҳомиладорӣ ифода мекунад.

Аҳамияти махсусро таҳқиқоти гемодинамика дар комплекси бачадонӣ-машимаӣ ва сохти гистологии машимаҳо дар вақти тромбофилияҳо ва вайроншавии фолатӣ ҳангоми ҳалли масъала оид ба усул ва тактикаи валодат дарбар мегирад.

Муносибати илман коркардашуда барои ҳалли масъалаи пешгирии талафоти такрорӣ гестатсия ва итмоми мусоид, ҳангоми ҳомиладорӣ ҳозира бо баҳисобгирии ислоҳи ҳалалдоршавии муайяншаванда, имконият медиҳад.

**Алоқамандии таҳқиқот бо барномаҳо (лоиҳаҳо) ва мавзуи илмӣ.** Тадқиқоти мазкур дар доираи амалисозии қори илмӣ-тадқиқотии баҳши акушерии МД «Паҷуҳишгоҳи акушерӣ, гинекологӣ ва перинатологии Тоҷикистон» ВТва ҶИА ҚТ дар мавзуи: “Ташхис, табобат, ояндабинӣ ва пешгирии оризаҳои ҳомиладорӣ, бо дисфунксияи эндотелия алоқаманд” шумораи қайд 0119 ТҶ00997 иҷро карда шудааст.

## **ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ**

**Мақсади таҳқиқот.** Коркарди қорабиниҳои профилактикии ба пешгирии талафоти такрорӣ ҳомиладорӣ дар заминаи тромбофилияҳо дар якҷоягӣ бо вайроншавии мубодилаи фолатҳо равона карда шуда.

### **Вазифаҳои таҳқиқот:**

1. Омӯзиши статуси репродуктивӣ, соматикӣ ва психоэмотсионалии занҳо бо талафоти такрорӣ ҳомиладорӣ дар заминаи тромбофилияҳо ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо.
2. Муайян намудани хусусиятҳои ҷараёни ҳомиладорӣ ва валодат дар занҳо бо тромбофилия дар якҷоягӣ бо вайроншавии мубодилаи фолатҳо.
3. Такмили қорабиниҳои пешгирикунанда ва табобатӣ ҳангоми бурдани ҳомиладорӣ ва валодат дар занҳо бо талафотҳои репродуктивӣ дар анамнез, ки ба мавҷуд будани тромбофилияҳо ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо боис гаштаанд.

### **Объекти таҳқиқот:**

- Муоинаи проспективӣ ва табобати 60 занони ҳомила бо вайроншавии муайяншудаи давраи фолатӣ ва мавҷуд будани тромбофилияҳо, ки дар

анамнези онҳо талафоти репродуктивӣ чой доштанд; омӯзиши итмоми валодат.

- Ҳомиладорон бо чараёни физиологии ҳомиладорӣ ва валодат – 30 занҳо (гурӯҳи назоратӣ).

**Мавзуи тадқиқот:** Таърихи соматикӣ, репродуктивӣ, анамнези рағӣ-тромботикии оилавӣ, баҳодихии ҳолати психоэмотсионалии занҳо бо талафоти репродуктивии ҳомиладорӣ дар заминаи тромбофилияҳо ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо; натиҷаҳои таҳқиқотҳои озмоишгоҳӣ, гистологӣ ва инструменталӣ, баҳодихии нақшаҳои истифодашудаи табобат ва омӯзиши итмоми ҳомиладорихо ва валодат.

**Навигарии илмӣ тадқиқот.** Бори аввал дар минтақа таъсири тромбофилияҳо дар якҷоягӣ бо вайроншавии мубодилаи фолатҳо ҳамчун сабабҳо ва хусусияти талафоти репродуктивӣ асоснок карда шудааст. Басомад ва намудҳои генҳои мутатсияшуда дар занони ҳомила бо талафоти ҳомиладорӣ генезисашон тромбофилиӣ ва вайроншавии фолатӣ муайян карда шудааст.

Нишон дода шудааст, ки ҳангоми талафоти репродуктивии такроршаванда дар анамнез, дар вақти ҳомиладорӣ ҳозира дараҷаи баланди изтироб, депрессия ва дизадаптатсияи мувозинати психоэмотсионалӣ, ошкор карда мешавад.

Басомад ва хусусияти оризаҳои раванди гестатсионӣ, ки дар заминаи тромбофилияҳои мавҷуда ва вайроншавии давраи фолатӣ ба амал меоянд, муқаррар карда шудааст. Бо омори аҳамиятнок нишон дода шудааст, ки ҳолати дохилибатнии тифл бад мешавад ва ин бо таҳқиқҳои фетометрӣ ва доплерометрии ҳамин гурӯҳи ҳомиладорон тасдиқ карда мешавад.

Муайян карда шудааст, ки ҳангоми ҳомиладорӣ дар контингенти таҳқиқшудаи занҳо, дар заминаи тромбофилия ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо, дар вақти ташхисҳои доплерометрии хунчараён дар ҳавзаи бачадонӣ-машинавӣ, ҳама нишондиҳандаҳои қачиҳои суръатҳои хунчараён дар шараёнҳои бачадон, дар ҳаммонандӣ бо тағйиротҳо ҳангоми ҳомиладорӣ физиологӣ, тамоюл ба пастшавиро доштанд. Вале дар ҳамин ҳолат ҳама нишондиҳандаҳои кунҷновобаста ( таносуи систоло-диастолӣ, шохиси устуворӣ, шохиси набзӣ) аз нишондиҳандаҳои эътидолии ҳар як муҳлати гестатсионӣ зиёдтар буданд.

Муайян карда шудааст, ки сохти гистологии машина дар занҳо бо тромбофилияҳо ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо дар намуди болиғшавии диссотсиативӣ, ихтилолҳои инволүтсионӣ-дистрофӣ ва сиркуляториҳои дараҷаи гуногуни барҷастагӣ, ифода меёбад. Таҳлили ҳолати бо хун пуршавии маҷрои рағӣ, ҳамчунин вайроншавии барҷастаи сиркуляторӣ ва нобаробар бо хун пуршавии маҷрои микросиркуляториҳои дараҷаи виллозӣ бо ивазшавии манбаҳои нисбии камхунӣ ва пурхунӣ, муайян мекунад.

Исбот карда шудааст, ки табобати патогенетики асоснокшуда, бо баҳисобгирии мутатсияҳои муайяншудаи тромбофилияҳо ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо, сахҳан фоизи талафоти такрорӣ репродуктивиро паст мекунад ва барои инкишофи мусоиди тифл ва валодати бобарор шароитҳо муҳайё месозад.

#### **Аҳамияти назариявӣ ва илмӣ-амалии таҳқиқот.**

Таҳқиқоти гузаронидашуда барои маълум намудани мутатсияҳо дар генҳои дастгоҳи гемостаз ва давраи фолатӣ, арзиши илмӣ-амалиро дар муайян намудани яке аз сабабҳои эҳтимолии талафоти репродуктивӣ ифодакунанда мебошад. Тадқиқотҳои хоси дастгоҳи гемостаз, мушоҳидаи динамикии ҳолати тифл, фетометрияи ултрасадоӣ ва доплерометрияи ҳангоми тромбофилияҳо дар якҷоягӣ бо вайроншавии мубодилаи фолатҳо, барои фикру мулоҳизаи объективона оид ба хусусиятҳои комплекси фетомашинавӣ имконият медиҳанд. Дар асоси меъёрҳои номбаршуда усули коркардкардашудаи табобати патогенетикии комплексӣ барои пешгирии

талафоти такрории ҳомиладорӣ ва зиёд кардани миқдори валодатҳои муҳлатӣ дар бештари аз 90% -и ҳолатҳо имконият медиҳад.

Алгоритмҳои пешниҳодшудаи таҳқиқ, дар шароитҳои муосир, дар Ҷумҳурии Тоҷикистон амалишавандаанд, нақшаҳои тавсиякардашудаи таъобат барои истифодабарӣ дар тамоми сатҳҳои расонидани кӯмак дар соҳаи акушерӣ дастрасанд.

### **Нуқтаҳои асосии барои ҳимоя пешниҳодшаванда**

1. Дар ҳомиладорон бо тромбофилияҳо ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо фоизи баланди талафоти репродуктивӣ, дизадаптатсияи мувозинати психоэмотсионалӣ бо бартарии навъи изтиробии таассур муайян карда мешаванд. Дар байни хешовандони дараҷаи якуми хешутабории онҳо анамнези аворизноки рагӣ-тромботикӣ ва акушерӣ қайд карда мешавад.
2. Дар ҳомиладорон бо тромбофилияҳо ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо ҷараёни гестатсионӣ бо ихтилоли муҳити наздичанинӣ, таҳдиди искоти ҳамл, алоими боздории инкишофи тифл ва вайроншавии хунҷараён дар комплекси бачадонӣ-машинавӣ оризанок мегардад, аммо ба ҷараёни валодат таъсир намерасонанд. Аз сабаби ҳолати ғайриқаноатбахши тифл ва мавҷудияти натиҷаҳои номусоиди перинаталӣ дар анамнез, эҳтимолияти таваллуд бо роҳи ҷарроҳӣ зиёд аст.
3. Занони бо вайроншавии мубодилаи фолатҳо ва тромбофилия, ки дар анамнезашон талафоти ҳомиладори доштаанд аксар вақт ҳомилони генҳои мутатсияшудаи метилтетрафолатредуктаза (MTHFR), метионин синтаза (MTR), метионин –синтаза редуктаза (MTRR), серпайн (PAI-1), интергин. –  $\alpha 2$  (ITGA2), фирбиноген (FGB), проконвертин (F7) мебошанд. Тағйиротҳо аксар вақт табиати мултигенӣ доранд.
4. Дар контингенти ҳомиладорон бо тромбофилияҳо ва вайроншавиҳои мубодилаи фолатҳо, ихтилоли гемостаз дар намуди гиперкоагулятсияи барвақтӣ муайян карда шудаанд, ки бо кӯтоҳшавии вақти қисман фаъолшавии тромбопластин (ВҚФТ), зиёдшавии концентратсияи фибриноген, тромбоситопенияи нисбӣ ва баландшавии концентратсияи Д- димер ҳангоми ҳомили генҳои интегрин –  $\alpha 2$  (ITGA2) ва PAI-1 бо MTHFR677 ва MTRR66, PAI-1 ва FGB бо MTRR66; PAI, F13A1, ITGB3-b3 дар комбинатсия бо MTHFR1298, MTR2756, MTRR66; PAI-1 ва F2 бо мутатсияи ҷудошудаи Лейден зохир мегарданд.
5. Таҳқиқи гистологии машинаҳо дар занон бо тромбофилияҳо ва вайроншавиҳои мубодилаи фолатҳо басомади баланди балоғатрасии диссотсиативӣ, вайроншавиҳои инволютсионӣ-дистрофӣ ва сиркуляторӣ-тромботикии дараҷаҳои гуногуни барҷастагиро нишон медиҳанд.
6. Таъобати патогенетикии комплекси аз ҷиҳати илми асоснокшуда дар ҳомиладорон бо тромбофилияҳо дар якҷоягии вайроншавии мубодилаи фолатҳо ба паст кардани фоизи итмоми номусоиди ҳомиладорӣ имконият дод. Дар ҳамин ҳолат нақшаҳои пешниҳодшудаи таъобат самаранок ва барои истифодабарӣ дар сатҳҳои гуногуни расонидани хизматҳо дар соҳаи акушерӣ дастрас мебошанд.

**Дараҷаи эътимоднокии натиҷаҳои диссертатсия.** Эътимоднокии маълумотҳои гирифташуда бо ҳаҷми кофии маводи таҳқиқот, коркарди омории натиҷаҳои таҳқиқотҳо, усулҳои муосири ташхис ва таъобат, инчунин интишорот аз рӯи мавзӯ, тасдиқ карда мешавад. Хулосаҳо ва тавсияҳои амалӣ бо таҳлили илмии аҳамиятнокии омилҳои хатар, натиҷаҳои ташхис, пешгирӣ ва таъобат, ки ба нигоҳдории ҳомиладорӣ дар занҳои ҳомилони генҳои вайроншавии мубодилаи фолатҳо ва тромбофилияҳо бо талафоти репродуктивӣ дар анамнез равона гардидаанд, асоснок шудаанд.

**Мувофиқати диссертатсия бо шиносномаи ихтисоси илмӣ.** Рисолаи диссертатсионӣ бо шиносномаи Комиссияи олии аттестатсионии назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон бо рамзи ихтисоси 14.01.01 - Момопизишкӣ ва бемориҳои занона мувофиқат мекунад. Соҳаи таҳқиқот: 3.1. Момопизишкӣ. Зербандҳои: 3.1.2. Муайян кардани ҳолати ҷанини дохилибатнӣ. Мубодилаи моддаҳо, нафаскашӣ ва гизои ҷанини дохилибатнӣ. Инкишофи узвҳо ва системаҳои ҷанин. Ташҳиси инҳирофи инкишофи ҷанин. Таъсири омилҳои муҳити берунӣ ва дорувориҳо ба ҷанин. Ислоҳи ихтилолҳои ҷанини дохилибатнӣ; 3.1.3. Ошкор намудани тағйирот дар организми зан ҳангоми ҳомиладорӣ. Тағйироти физиологӣ ва иллатҳои имконпазир аз ҷониби: системаи дилу рағҳои хунгард ва хун; системаи эндокринӣ (ғадудӣ); системаи масуният; мубодилаи моддаҳо; узвҳои нафаскашӣ; узвҳои ҳозима ва ихроҷ; дастгоҳи таъяву ҳаракат; ғадудҳои ширӣ; системаи таносулӣ. 3.1.5. Иллатҳо дар ҷараёни ҳомиладорӣ: бардошт накардан, то ба охир бардошт накардан ва аз муҳлати муқаррарӣ зиёд бардоштани ҷанин; оризаҳои(гестози) ҳомиладорон; хунравӣ дар вақти ҳомиладорӣ. Нишонаҳои клиникӣ, табобат ва пешгирӣ. 3.1.6. Ҷараён ва бурдани таваллуд. Омилҳои, ки ба фарорасӣ ва дастгирии фаъолияти таваллудӣ мусоидат менамоянд. Ҷараёни физиологии валодат. Нуқсонҳои фаъолияти таваллудӣ (суст будани қобилияти таваллудӣ, баланд будани қобилияти фаъолнокии бачадон, носозгории фаъолияти таваллудӣ). Хунравӣ ҳангоми таваллуд. Нишонаҳои клиникӣ, ташҳис, муолиҷа ва пешгирӣ. Бедардкунии таваллудҳо. Бурдани таваллудҳои саривақтӣ, пеш аз муҳлат ва таъхирёфта. Таваллуд ба таври ҷарроҳӣ: буриши қайсарӣ, анбурҳои момопизишкӣ. Особҳои таваллудӣ. 3.1.8. Ҷараён ва бурдани давраи баъд аз таваллуд. Барқароршавии бачадон. Вазифаи ғадудҳои ширӣ. Синамакони. Беҳдошт ва ғизо дар давраи баъд аз таваллуд.

**Саҳми шахсии довталаби дарачаи илмӣ.** Ҷустуҷӯ ва таҳлили адабиёти илмии муосир аз рӯи мавзӯи таҳқиқот аз тарафи диссертант мустақилона иҷро карда шудааст. Дар якҷоягӣ бо роҳбари илмӣ мақсад ва вазифаҳои тадқиқот муайян карда шудаанд. Шахсан аз тарафи муаллиф ҷамъоварӣ ва коркари минбаъдаи маводи гирдовардашуда, пуршигузаронӣ, ҳамроҳӣ ва машварати ҳомиладорон дар марҳилаи ҷамъовариҳои мавод, интихоби дорувориҳои зарурӣ, мушоҳида дар давраи ҳомиладорӣ, валодат ва давраи баъди валодатӣ, таҳлили натиҷаҳои ба даст омада ва муқоисаи онҳо бо маълумотҳои илмӣ ва меъёрҳо, коркарди омории маълумотҳо бо барномаи Microsoft Excel гузаронида шудааст.

**Таъйиди диссертатсия ва амалисозии натиҷаҳои кори диссертатсионӣ.** Натиҷаҳои кори диссертатсионӣ дар Конференсияи III-юми илмӣ-амалии умумироссиягӣ барои акушер ва гинекологҳо «Отговские чтения» ш. Санкт-Петербург, Федератсияи Россия 2021, дар онлайн конференсияи III-юми илмӣ-амалии байналмилалӣ «Scientific community interdisciplinary research» Гамбург, Олмон 2021, дар конференсияи XVII-ми илмӣ- амалии олимони ҷавон ва донишҷӯёни МДТ ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино «Масъалаҳои мубрами тадқиқотҳои илмии муосир» ш. Душанбе 2022, дар анҷумани VII-ми акушер-гинекологҳои Ҷумҳурии Тоҷикистон, Душанбе 2022, дар онлайн конференсияи VII-ми байналмилалии илмӣ-амалӣ «Theory and Practice of Science: Key Aspects» Рим, Италия 2022, конференсияи илмӣ-амалӣ бо иштироки байналмилалӣ «Саломатии репродуктивии Узбекистон: дастовардҳо ва дурнамо ба оянда» Самарқанд, Узбекистон 2023 ва дар ҷаласаи байниклиникавии шуъбаи акушерӣ ( нусхачаласаи № 8 аз 15.09.2023), дар ҷаласаи комиссияи проблемавӣ-экспертӣ оид ба акушерӣ ва гинекологии МД «Пажӯҳишгоҳи акушерӣ, гинекологӣ ва перинатологӣ» ВТ ва ХИА ҚТ ( нусхачаласаи № 5 аз 26.10.2023) гузориш карда шудаанд.

Алгоритми оптимизатсиякардашудаи муоина дар амалияи кори шуъбаҳои шифохонаҳои сатҳи 3-юми мамлакат, дармонгоҳи ташҳиси-машваратии Муассисаи давлатии «Пажӯҳишгоҳи акушерӣ, гинекологӣ ва перинатологии Тоҷикистон» дар пойгоҳи кафедраҳои акушерӣ ва гинекологии МТД «Донишкадаи таҳсилоти

баъдидипломӣ дар соҳаи тандурустии Ҷумҳурии Тоҷикистон» ва МТД «Донишгоҳи давлатии тиббии Хатлон» ворид карда шудаанд.

Пешниҳоди ратсионализаторӣ «Усули ислоҳи тамоюлҳои гемостазиологӣ дар заминаи тромбофилия ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо дар ҳомиладорон» (№3 аз 25.09.2023) дар сохторҳои шифохонаҳои сатҳи 3-юм тадбиқ карда шудааст.

Натиҷаҳои таҳқиқот дар фаъолияти амалии марказҳои репродуктивии № 3, № 10 ва № 13 шаҳри Душанбе ворид карда шудаанд. Дар сатҳи госпиталӣ дар фаъолияти амалии шуъбаҳои патологияи ҳомиладорони № 1, № 2 ва шуъбаи махсусгардонидашудаи акушерии МД ПАГ ва ПТ, марказҳои перинаталии вилоятии шаҳрҳои Бохтар, Кӯлоб, таваллудхонаи вилоятии шаҳри Хучанд роҳандозӣ карда шудаанд.

**Интишорот аз рӯи мавзӯи диссертатсия.** Аз рӯи мавзӯи диссертатсия 10 қорҳои ҷопӣ нашр шудаанд, аз ҷумла 4 дар маҷаллаҳои тақриршавандаи КОА- назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон. Як пешниҳоди ратсионализаторӣ қорқард карда шудааст.

**Сохтор ва ҳаҷми диссертатсия.** Диссертатсия ба таври анъанавӣ дар 147 саҳифаи матни компютерӣ таълиф шуда (хуруфи Times New Roman-14, фосила – 1,5), аз муқаддима, тавсифи умумии қор, қисми асосӣ ( бобҳои шарҳи адабиёт, мавод ва усулҳои таҳқиқот, натиҷаҳои дар равиши таҳқиқот ба даст омада – 2 бобҳо, муҳокимаи натиҷаҳои таҳқиқот), хулосаҳо, тавсияҳо оид ба истифодаи амалии натиҷаҳо, алгоритми бурдани ҳомиладорон аз рӯи мавзӯи таҳқиқот, рӯйхати адабиёт, ки аз 89 муаллифони русзабон ва 95 муаллифон бо забони англисӣ, иборат аст. Дар диссертатсия 26 ҷадвал ва 14 расм оварда шудааст.

## НАТИҶАҲОИ АСОСИИ ТАҲҚИҚОТ

**Мавод ва усулҳои таҳқиқот.** Дар асоси қори диссертатсионӣ таҳлили проспективии 90 занон аз ҳафтаи 5-уми гестатсия то шабонарӯзиҳои 2-7-ми марҳилаи баъдивалодатӣ/баъдичарроҳӣ дар давраи солҳои 2019-2022 ҷой гирифтааст.

Ҳамаи мушоҳидаҳо дар пойгоҳи МД «Пажухишгоҳи акушерӣ, гинекологӣ ва перинатологии Тоҷикистон»-и Вазорати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии аҳолии Ҷумҳурии Тоҷикистон гузаронида шудаанд.

Аз шумораи умумии ҳамаи муоинашудагон, расо аз се ду ҳиссаи ҳомиладорон (60) дар анамнез талафоти репродуктивии озмоишгоҳӣ тасдиқшудаи генезиси талафоти ҳомиладорӣ – тромбофилия дар якҷоягӣ бо вайроншавии мубодилаи фолатҳо доштанд. Ин гурӯҳ, гурӯҳи асосиро ташкил дод. 30 нафар занони боқимонда бе талафоти ҳомиладорӣ дар анамнез (амалан солим) гурӯҳи назоратиро ташкил доданд ва дар баробари муоинаи антенаталии стандартӣ дар ҷойи истиқомат, инчунин ба ҳайси ҳомиладорони гурӯҳи назоратӣ дар пойгоҳи дармонгоҳи машваратии МД ПАГ ва ПТ мушоҳида шуданд.

Барои иштирок дар таҳқиқот розигии иттилоотӣ аз ҳамаи беморон мавҷуд буд

### **Меъёрҳои ба таҳқиқот дохил кардани ҳомиладорон:**

- занҳои ҳомила бо тромбофилия ва норасоии фолатҳо, ки талафоти ҳомиладорӣ доштанд (гурӯҳи асосӣ);
- занҳои ҳомила бе талафоти репродуктивӣ дар анамнез ва надоштани тромбофилия ва норасоии фолатҳо (гурӯҳи назоратӣ).

### **Меъёрҳои аз таҳқиқот хориҷ кардани ҳомиладорон:**

- занҳои ҳомила бо бачапароии генезисашон сироятӣ, гормоналӣ, эндокринии тасдиқшуда;
- занҳои ҳомилаи беморҳои вазнини экстрагениталӣ дошта.

Вобаста аз усули интихобшудаи табобат ҳомиладорони гурӯҳи асосӣ ба ду зергурӯҳҳо– зергурӯҳи асосии А ва зергурӯҳи асосии В чудо карда шуданд. Ба ҳар яке аз ин зергурӯҳҳо 30 нафар ҳомиладорон шомил карда шудаанд.

**Усулҳои таҳқиқот** омӯзиши анамнези акушерӣ, соматикӣ бо натиҷаҳои усулҳои стандартии муоина, таҳлилҳои умумиклиникӣ (таҳлили умумии хун ва пешоб, биохимия, коагулограмма, сатҳи Д-димер, СБД); омӯзиши анамнези мероси оилавӣ оид ба аворизҳои рагӣ-тромботикӣ ва акушерӣ дар хешовандони дараҷаи якуми хешутаборӣ; омӯзиши статуси психоэмотсионалӣ бо истифода аз саволномаи махсуси К. Яхин ва Д.М. Менделевич (2005); таҳқиқоти генетикӣ-молекулярӣ 8 генҳои омилҳои тромбофилия ( серпаин - PAI-1, протромбин -FII (G202210A), проакселерин - FV (G1691A), проконвертин - FVII (G10976A), фибриноген- FGB (G455A), фибриназа -FXIII (G103T) , интегрин алфа-2-ITGA2 (C807T), интегрин бета 3-ITGB3 (1565C)) ва 4 гени давраи фолатӣ (метионин - синтаза -MTR (A2756G), метионин - синтаза-редуктаза - MTRR (A66G), метилтетрагидрофолатредуктазава MTHFR , маркери генетикии C 677T ва A1298C ); таъхиси ултрасадо (фетомертиа ва доплерометрияи тифл, баҳодиҳии муҳити наздифлӣ ва машина); таҳқиқоти патогистологӣ (таҳқиқоти органометрии ҳамроҳак ва таҳқиқоти гистоморфологии машина) дар бар мегирифт.

Ислоҳи(коррекция)-и тағйиротҳои дар натиҷаи мутатсияи генҳои омилҳои дастгоҳи лахтабандии хун ва сафедаҳои давраи фолатӣ дар занҳои гурӯҳи асосӣ муайяншуда, бо истифодаи воситаҳои доруӣ гузаронида шуд.Интихоби вояи дору аз тағйиротҳои муайяншуда ва дараҷаи зухуроти онҳо вобаста буд.

Ҳангоми муайян шудани мутатсияи генҳои ретсепторҳои тромбосит (ITGA2, ITGB3) дар 32 ҳомиладорон, атсиди атсетилсалитсилро бо вояи 150 мг per os таъин карда шуд, зеро ин мутатсия агрегатсия ва адгезияи тромбоситҳоро пурзӯр мекунад, 28 ҳомиладорони боқимонда атсиди атсетилсалитсилро бо вояи 100 мг per os қабул карданд. Қабули дору ҳамарӯза буд ва дар бисёр ҳолатҳо аз ҳафтаи 12-ми гестатсия оғоз гардида, то 37 ҳафтаи пурра идома меёфт.

Ба табобат, вобаста аз барҷастагии тағйиротҳои дастгоҳи гемостаз гепарини пастмолекулярӣ (ГПМ) дар давраҳои 10 рӯза таъинот карда шуд. Дар амалия эноксипарини натрийро бо вояи шабонарӯзии 4000 МЕ (40мг) истифода бурда шуд.

Табобат бо ГПМ ба 30 (50%) ҳомиладорон гузаронида шуд. Эноксипарини натрий дар 22 (73,3%) ҳомиладорон бо вояи 150 мг атсиди атсетилсалитсилӣ ва дар 8 (26,7%) ҳомиладорони боқимонда бо вояи 100 мг аспириин таъин карда шуд.

Ба ҳамаи ҳомиладорони гурӯҳи асосӣ шакли фаъоли атсиди фолиевӣ – метафолин бо вояи 400 мкг/шабонарӯзӣ бо речаи бефосила ҳангоми ҳомиладорӣ, аз давраи дохил шудан ба тадқиқот ва тасдиқшудани таъхис то валодат таъин карда шуд.

Ҳамин тавр, ҳомиладорони гурӯҳи асосӣ ба ду зергурӯҳҳо чудо карда шуданд: зергурӯҳи асосии А ( 30 ҳомиладорон) – ба ҳайси табобат фақат атсиди атсетилсалитсилӣ бо вояҳои 100мг, 150 мг ва метафолинро бо вояи 400 мкг қабул карданд; зергурӯҳи асосии В (30 ҳомиладорон) – атсиди атсетилсалитсилӣ бо вояҳои 100мг, 150 мг + эноксипарини натрий ва 400 мкг метафолин қабул карданд.

Тадқиқотҳои дар боло номбаршуда дар пойгоҳҳои МД «ПАГ ва П»; МД «Маркази тиббӣ-генетикии Ҷумҳуриявии Тоҷикистон», ЧДММ “Диамед” МД «Маркази миллии тиббии Ҷумҳурии Тоҷикистон Шиғобахш»; шуъбаи патоморфологии МИБДФ (ФГБНУ) пажӯҳишгоҳи акушерӣ, гинекологӣ ва репродуктология ба номи Д.О.Отта. Маълумоти гирифташуда бо истифода аз усулҳои омории параметрӣ ва ғайрипараметрӣ коркард карда шуданд.

Синну соли занон дар гурӯҳҳои таҳқиқшаванда аз 20 то 41 солро ташкил меод. Чуноне ки таҳлил нишон дод, аксарияти занҳо (91,1%) дар синни репродуктивии

фаъол буданд. Синни миёна дар гурӯҳҳо:  $26,1 \pm 1,2$  сол дар гурӯҳи асосӣ ва  $25,7 \pm 1,9$  солро дар гурӯҳи назоратӣ ташкил дод. Дар маҷмӯъ гурӯҳҳо аз рӯи синну сол бо ҳам муқоисашаванда буданд ( $p > 0,05$ ).

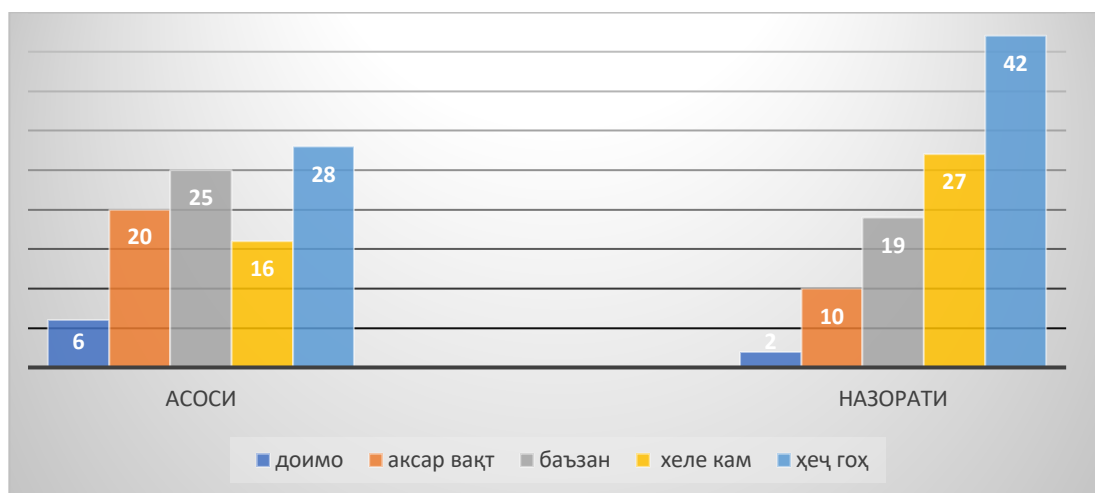
Омӯзиши анамнези соматикӣ муайян намуд, ки басомади камхуниҳо дар гурӯҳи таҳқиқотии асосӣ 36 (60%), дар муқоиса ба гурӯҳи назоратӣ - 6 (20%), омори аҳамиятнок буд ( $p < 0,001$ ). Аз онҳо, қисми бештари занҳо камхунии дараҷаи сабук доштанд, ки бо сабаби танаффуҷҳои кӯтоҳи байнитаваллуд ва амалиётҳои зуд-зуд дохили бачадон буд.

Таҳлили муқоисавии анамнези акушерӣ нишон дод, ки дар занҳои гурӯҳи асосӣ миқдори умумии ҳомиладориҳо дар маҷмӯъ 184 -ро ташкил дод. Аз онҳо танҳо 15,2% бо валодати саривақти ба итмом расиданд (28 ҳолат). Дар занҳои гурӯҳи назоратӣ миқдори умумии ҳомиладориҳо нисбат ба гурӯҳи асосӣ дар маҷмӯъ 4 маротиба камтар баромаданд.

Оризаи аз ҳама бештар мушоҳидашаванда дар сохтори талафоти ҳомиладорӣ дар гурӯҳи асосӣ, ҳомиладорӣ аз инкишофмонда - 32,1% (59) ҳолатҳо вохӯрд. Дуюмин аз рӯи басомад, катъи худихтиёрии ҳомиладорӣ дар 23,4% (43) ҳолатҳо ҷой дошт. Фавти антенаталии тифл дар анамнез дар 23 (12,5%) ҳолатҳо мушоҳида шуд. Ҳомиладорӣ дар 24 ҳолатҳо (13%) бо валодати пеш аз муҳлатӣ ба итмом расид. Алоими сустинкишофебии дохили батнии тифл (ССИДБТ) дар 17 (9,2%) ҳолатҳо маълум карда шуд. Оризаҳои акушерии хатарнок дар намуди ҷудошавии пеш аз муҳлатии машина ва презклампсияи вазнин мутаносубан дар 4 ва 7 ҳолатҳо вохӯрданд (2,2% ва 3,8%).

Дар ҳомиладорони гурӯҳи асосӣ анамнези мероси оилавӣ оид ба аворизҳои рағӣ-тромботикӣ ва акушерӣ дар ҳешовандони дараҷаи якуми ҳешутаборӣ, мутаносубан 4 ва 5 маротиба, дар муқоиса бо занҳои гурӯҳи назоратӣ зиёдтар буданд.

Баҳодиҳии статуси психоэмотсионалӣ нишон дод, ки хусусияти дардмандии ихтилолҳои муайяншуда дар 56% ҳомиладорони гурӯҳи асосӣ буд ва, дар гурӯҳи муқоисавӣ бошад дар 17% -и ҳомиладорон ( $p < 0,05$ ) муайян карда шуд. Муайян карда шуд, ки тағирот дар миқёси изтироб дар байни дигар тағйирот дар занони гурӯҳи асосӣ бартарӣ дорад. Аломатҳои изтироб, ки пайваста (6%) ё аксар вақт (20%) дар шакли изтироби патологӣ барои ҳешовандон, ташвиши беасос, вайрон шудани сифати хоб ҳангоми душвории хоб, аксар вақт хоби фосолавӣ ё хобҳои даҳшатнок, ки дар занони гуруҳи асосӣ зоҳир мешуданд. Ин ҳолатҳо дар занони гурӯҳи назоратӣ, ки таърихи талафоти репродуктивӣ надоштанд, хеле кам (27%) ё вучуд надоштанд (42%) (расми 1).



**Расми 1. - Басомади изтироб дар занони ҳомила дар гурӯҳҳои асосӣ ва назоратӣ ( $n=90$ ), % ( $p < 0,05$ )**



Таҳлили молекулавӣ-генетикии гузаронида муайян намуд, ки мутатсияи генҳои омилҳои лахтабандии хун ва полиморфизми генҳои давраи фолатӣ дар ҳамаи ҳомиладорони муоинашуда (100%) бо талафоти ҳомиладорӣ дар анамнез ҷой доштанд.

**Ҷадвали 1. - Натиҷаҳои шаклҳои генетикии вобастаи тромбофилия дар ҳомиладорон бо талафоти ҳомиладорӣ дар анамнез (n=60)**

Номи ген	Маркери генетикии	Генотип	Натиҷаҳо	
			Мутлак	%
<b>SERPINE (PAI -1)</b>	<b>675 5G&gt;4G</b>	5G/5G	20	33,4
		5G/4G	32	53,3
		4G/4G	8	13,3
<b>F 13 фибриназа</b>	<b>G&gt;T Val34Leu</b>	G/G	44	73,4
		G/T	15	25
		T/T	1	1,6
<b>F2 -протромбин</b>	<b>20210 G&gt;A</b>	G/G	59	98,3
		G/A	1	1,7
		A/A	-	-
<b>F5-проакселерин</b>	<b>1691 G&gt;A Arg506Gln</b>	G/G	57	95
		G/A	2	3,3
		A/A	1	1,7
<b>F7 проконвертин</b>	<b>10976 G&gt;A Arg353Gln</b>	G/G	37	61,7
		G/A	21	35
		A/A	2	3,3
<b>FGB фибриноген</b>	<b>455G&gt;A</b>	G/G	36	60
		G/A	21	35
		A/A	3	5
<b>ITGA2-a2 интегрин</b>	<b>807 C &gt;T Phe224Phe</b>	C/C	28	46,7
		C/T	26	43,3
		T/T	6	10
<b>ITGB3-b3 интегрин</b>	<b>1565 T&gt;C Leu33Pro</b>	T/T	48	80
		T/C	11	18,3
		C/C	1	1,7

Аз ҳама бештар мутатсияи генҳои дастгоҳи фибринолиз PAI-1 5G|675| 4G, вақте ки ба ҷойи 5 гуанинҳо, дар таркиби ген 4 гуанин муайян мешавад, дар 40 (66,6%) занҳо таҳқиқ карда шуд. Шакли гомозиготӣ (4G4G) дар 8 (13,3 %) ҳолатҳо, гетерозиготӣ (5G5G) бошад – 4 маротиба зиёдтар нисбат ба шакли гомозиготӣ вохӯрд.

Дар ҳар як ҳомиладори дуҷум (53,3%) вайроншавии гени ITGA2C807T ретсептори коллагени тромбоситҳо, мутатсияи тромбоситарӣ ба фибриноген ITGB3 бошад дар 12 (20%) ҳолатҳо муайян карда шуд.

Мутатсияҳо дар гени FGB G455A-и бета субвоҳиди фибриногенро рамакунанда дар 24 (40%) занҳо ҷой доштанд (дар 35% шакли гетерозиготӣ G/A) ва дар 5% гомозиготӣ (A/A)).

Мутатсияи проконвертинро F7 G10976A 23 (38,3%) ҳомиладорон доштанд. Дар 21 (35%) мушоҳидаҳо шакли гетерозиготӣ ва дар 2 (3,3%) мушоҳидаҳо шакли гомозиготӣ мушоҳида шуданд.

Мутатсияи гетерозиготии омили фибринустворкунанда (XIII) дар 15 (25%) ҳомиладорон, гомозиготӣ бошад дар 1(1,6%) ҳолат ҷой дошт.

Мутатсияи Лейденӣ ва мутатсияи протромбин камтар вомахӯрданд. Ҳамин тавр, мутатсияи F5 дар шакли гомозиготӣ дар 1 (1,7%) ҳолат ва дар шакли гетерозиготӣ бошад дар 2 (3,3%) мушоҳидаҳо буданд. Мутатсияи Лейденӣ дар шакли алоҳида вохӯрд, мутатсияи протромбин бошад дар якҷоягӣ бо мутатсияи генҳои дастгоҳи фибринолиз ва ретсепторҳои тромбоситҳо қайд карда шуд.

Дар занони муоинашуда, дар баробари басомади баланди мутатсия дар генҳои системаи гемостаз, мутатсияҳои генҳои даври фолӣ якҷоя мушоҳида карда шуданд. Ва ин далел муҳимтарин ҷузъи интихоби терапияи патогенетикӣ мебошад.

**Ҷадвали 2. -Паҳншавии полиморфизми генҳои даври фолӣ дар ҳомиладорон бо талафотҳои репродуктивӣ дар анамнез (n=60)**

Ген	Маркери генетикӣ	Генотип	Натиҷаҳо	
			Мутлақ	%
MTHFR	677C>T	C/C	26	43,33
		C/T	26	43,33
		T/T	8	13,3
	1298 A>C	A/A	26	43,33
		A/C	28	46,6
		C/C	6	10
MTR	2756 A>G	A/A	30	50
		A/G	25	41,7
		G/G	5	8,3
MTRR	66 A>G	A/A	17	28
		A/G	30	50
		G/G	13	22

Ҳомили мутатсия дар генҳои MTHFR бо маркери генетикии 677 C>T ва 1298 A>C дар ҳомиладорони муоинашуда ба миқдори якхела вохӯрда ва 34 (56,6%) ҳолатҳо барои ҳар як маркери генетикӣ ташкил доданд. Дар ҳарду ҳолатҳо афзалияти тағйиротҳои гетерозиготӣ (C\T-26 (43,3%) ва A\C -28 (46,6%) мутаносубан мушоҳида шуд.

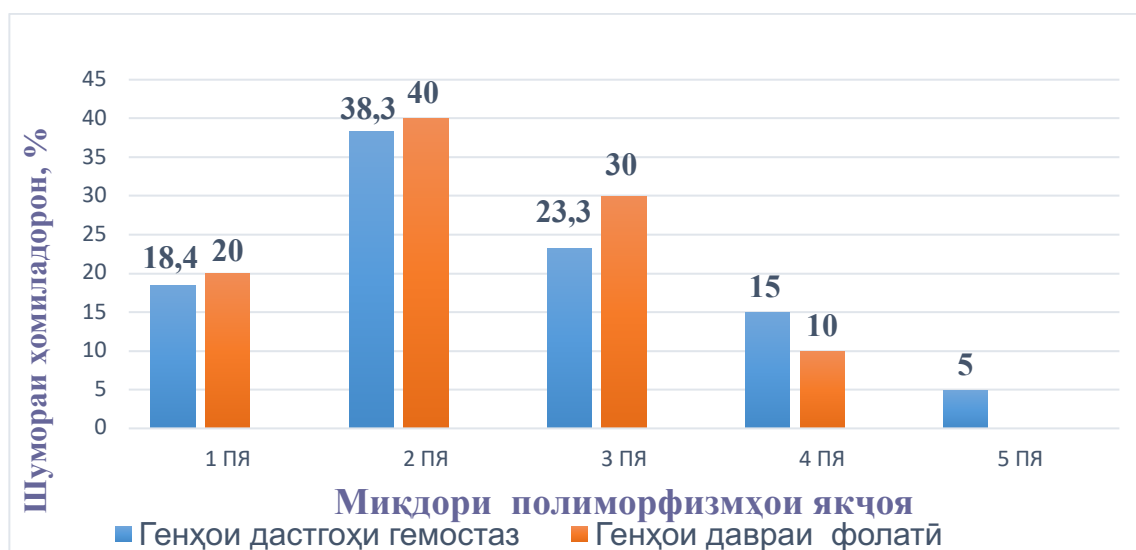
Дар ҳар як ҳомиладори дуҷум мутатсияи 2756 A>G гени MTR ферменти метионин-синтазаро рамзкунанда муайян карда шуд, дар ин ҳолат шакли гетерозиготӣ A/G дар 25 (41,7%) ҳолатҳо вомахӯрд, шакли гомозиготӣ G/G бошад 5 (8,3%) ҳолатҳо ташкил кард.

Мутатсияи гени метионин-синтаза-редуктаза (MTHFR) бо маркери генетикии 66 A/G дар 43 (72%) ҳомиладорон мавҷуд буд, аз онҳо шакли гетерозиготӣ (A/G) 30 (50%) ҳолатҳо ташкил кард.

Ҳангоми таҳлили пайдоиши мутатсияҳои инфиродӣ дар гурӯҳи тадқиқотӣ бартарии полиморфизми омехта нисбат ба полиморфизми ҷудошуда ҳам дар системаи гемостаз ва ҳам дар даври фолӣ ошкор карда шуд.

Шакли мултигении тромбофилия ва мубодилаи фолӣ, яъне якҷоягии аз ду ва зиёда нуқсонҳо дар 49(81,6%) ва 48(80%) занҳо мутаносубан ҷой дошт. Мутатсияи 5 генҳои омилҳои лахтабандӣ дар як ҳамин ҳомиладор дар 3 (5%) ҳолатҳо мавҷуд буд. Полиморфизми ҳамаи 4 генҳои даври фолӣ ва генҳои дастгоҳи гемостазро 6 (10%) ва 9 (15%) занҳои ҳомиладор доштанд, 3 генҳо бошад -18 (30%) ва 14 (23,3%) ҳомиладорон мутаносубан. Дар 24 (40%) занҳо мутатсияи ду маркерҳои генетикии даври фолӣ ва дар 23 (38,3%) ҳомиладорон бошад маркерҳои генетикии тромбофилияҳо мушоҳида шуданд. Мутатсияҳои алоҳидаи мубодилаи фолӣ ва

генҳои системаи гемостаз дар 12 (20%) ва 11 (18,4%) ҳолатҳо мутаносубан ҷой доштанд.



**Расми 2. – Тақсироти ҳомиладорон аз рӯи миқдори полиморфизмҳои якҷоя(ПА), %**

Дар ҷараёни мушоҳида ва табобат аз тарафи мо нишондиҳандаҳои системаи гемостаз дар ҳомиладорони гурӯҳи асосӣ дар муқоиса бо нишондиҳандаҳои ҳомиладорони солим таҳқиқ шуданд. Дар ҳомиладорон таҳқиқи дастгоҳи гемостаз оғоз аз триместри якуми ҳомиладорӣ ва дар семоҳаи дуюм ва сеюм такрор карда шуд.

То оғози табобати антикоагулянтӣ дар ҳомиладорони гурӯҳи асосӣ баландшавии ғилзати фибриноген ( $4,03 \pm 0,61$  г/л) дар муқоиса бо гурӯҳи назоратӣ ( $3,72 \pm 0,40$ ) муайян карда шуд: ғилзати фибриноген дар ҳомиладорони гурӯҳи асосӣ аз чунин нишондиҳандаи ҳомиладорон бо ҳомиладорони физиологӣ 8,33% зиёдтар аст ( $p > 0,05$ ).

Дар гурӯҳи ҳомиладорон бо тромбофилияҳо ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо бо омори аҳамиятнок ( $p < 0,05$ ) пастшавии миқдори умумии тромбоцитҳо дар 13 (21,6%) ҳолатҳо муайян гардид, ки ба ҳисоби миёна  $207,23 \pm 18,34 \cdot 10^9$ /л ташкил меёвд. Дар ҳомиладорони гурӯҳи назоратӣ миқдори тромбоцитҳо ба ҳисоби миёна ба  $239,22 \pm 25,12 \cdot 10^9$ /л баробар буд.

Қӯтоҳшавии ВҚҲТ ба 6,4% дар гурӯҳи асосӣ қайд карда шуд ( $31,30 \pm 5,39$  с), дар муқоиса бо гурӯҳи назоратӣ ( $33,43 \pm 2,97$  с).

Зиёдшавии Д-димер дар вақти ҳомиладорӣ чорӣ дар 28 (46,6%) ҳомиладорон мушоҳида шуд. Дар триместри якум бузургии миёнаи Д-димер  $240,47 \pm 28,8$  нг/мл ташкил кард, дар триместри дуюм бисёр баландшавии фаъолии Д-димер дар муқоиса бо нишондиҳандаҳои референсӣ ( $529,82 \pm 68,3$  нг/мл) мушоҳида шуд, дар триместри сеюм нишондиҳандаи Д-димер дар ҳади эътидол буд ва ба ҳисоби миёна ба  $549,93 \pm 48,1$  нг/мл баробар буд.

Дар ҳамин ҳолат чунин қонуният муайян гардид: баландшавии сатҳи Д-димер ҳангоми якҷоягии (комбинатсия)-и ирсии генҳои зерини дастгоҳи гемостаз ва давраи фолатӣ: интегрин  $\alpha 2$  (ITGA2- $\alpha 2$ ), PAI-1 дар якҷоягӣ бо MTHFR677 ва MTRR66 дар 21 (35%) мушоҳидаҳо, PAI-1 ва FGB дар якҷоягӣ бо MTRR66 дар 2 (3,3%) мушоҳидаҳо, PAI, F13A1, ITGB3-b3 дар якҷоягӣ бо MTHFR1298, MTR2756, MTRR66 дар 3 (5%) мушоҳидаҳо, PAI-1 ва F2 дар 1 (1,7%) ва мутатсияи алоҳидаи F5 низ дар 1 (1,7%) мушоҳида шуданд. Дар дигар намудҳои мутатсияҳо ва якҷоягии онҳо нишондиҳандаҳои Д-димер дар ҳади эътидол буданд.

Ҳангоми таҳлили ҳомиладорони чорӣ фарқияти омори аҳамиятнок ( $p < 0,001$ ) баландшавии басомади вайроншавии хунҷараён дар дастгоҳи “модар-машина-тифл”

дар занҳо бо бачапартоии одатшуда дар заминаи тромбофилияҳо ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо дар мукоиса бо дар занҳои гурӯҳи назоратӣ маълум шуд. Омори аҳамиятнок ( $p < 0,001$ ) баландшавии басомади патологияи муҳити наздифлӣ дар гурӯҳи асосӣ дар мукоиса ба гурӯҳи назоратӣ муайян шуд. Инчунин дар занҳои гурӯҳи асосӣ чараёни хомиладорӣ дар ҳар як се ҳолат (30%) бо хатари қатъшавии он ва дар ҳар як ҳолат 10 (10%) – ССИДБТ оризанок шуда буд. Дар гурӯҳи назоратӣ ин оризаҳо ҷой надоштанд.

Миқдори валодатҳо дар гурӯҳҳо ташкил дод: 58 (96,7%) ҳолат дар гурӯҳи асосӣ ва 100% дар гурӯҳи назоратӣ. Ҳамин тавр, хомиладорӣ дар гурӯҳҳои асосӣ ва назоратӣ дар 88,4% ва 96,7% мутаносубан бо валодатҳои муҳлатӣ ба итмом расиданд. Дар 3 (5%) мушоҳидаҳо дар занҳои гурӯҳи асосӣ валодатҳои пеш аз муҳлат қайд шуданд. Валодатҳои аз муҳлатгузашта 2 (3,3%) ҳолатҳоро дар гурӯҳи асосӣ ва 1 ҳолатро дар гурӯҳи мукоисавӣ ташкил дод.

Таҳлили чараёни валодатҳо дар гурӯҳҳои муоинашуда омори аҳамиятноки фарқиятҳои хусусиятҳоро оид ба давомнокии валодатҳо ва пайдошавии чунин оризаҳои акушерӣ, ҳамчун даридани товалодатии пардаҳои тифлӣ, чараёни ғайриқаноатбахши валодатҳо ва валодатҳои обструктивироро муайян накард.

Он чӣ ба хунравихои акушерӣ тааллуқ дорад, дар гурӯҳ бо тромбофилия ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо дар як мушоҳида хунталафот дар ҳаҷми 1100 мл дохилиамалиётӣ дар бемори бо ду изи чарроҳи дар бачадон ва пешомади машина ҷой дошт. Хунравихои баъдивалодатии бо тромбофилияҳо ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо алоқаманд муайян карда нашудааст.

Ҳангоми таҳлили даҳолатҳои амалиётӣ аз тарафи мо муайян карда шуд, ки дар гурӯҳи асосӣ басомади манипулятсияҳои акушерӣ дар мукоиса ба гурӯҳи назоратӣ 4 маротиба зиёдтар буд ( $p < 0,05$ ). Басомади буриши кайсари дар хомиладорони гурӯҳи асосӣ бартарӣ доштанд, ки бо миқдори зиёди итмомҳои перинаталии номусоид дар анамнез ва ҷамъи нишондодҳои нисбӣ дар ин хомиладорон алоқамандӣ дорад.

Натиҷаҳои таҳқиқоти органометрии ҳамроҳаҳо фарқияти боэътимоди вазни машина дар навзойҳо бо тромбофилияҳо ва вайроншавии мубодилаи фолатро нишон доданд, ки  $665,5 \pm 26,9$  гр дар мукоиса бо вазни машина аз навзойҳои гурӯҳи назоратӣ  $605,9 \pm 20,7$  г ташкил кард ( $p < 0,05$ ). Чолиби диққат аст, ки гафсии машина аз занҳо бо тромбофилияҳо ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо, ҳамчунин дар мукоиса бо натиҷаҳои гурӯҳи назоратӣ боэътимод зиёдтар буд ( $p < 0,05$ ). Омори аҳамиятоки тағйиротҳо ( $p < 0,05$ ) дар ҳаҷми машина муайян шуд, ки бо оби берункардашуда аз устувонаи ченакӣ дар гурӯҳҳои асосӣ ва назоратӣ  $623,2 \pm 2,3,6$  куб.см ва  $585,4 \pm 11,4$  куб. см мутаносубан ташкил карданд. Ин мушоҳида, ба фикри мо, бо пуррагии хун ва равандҳои варидӣ -тромботикӣ дар ҳамроҳаҳо алоқаманд аст.

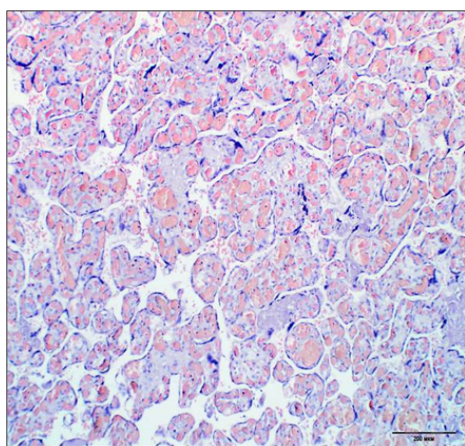
Ҳомиладорӣ бо исқоти худихтиёронии дер дар гурӯҳи асосӣ дар 2 (3,3%) мушоҳидаҳо дар муҳлатҳои 18 ва 21 ҳафтаи гестатсия ба анҷом расиданд.

**Ҷадвали 3. – Таҳлили муқоисавии нишондиҳандаҳои органометрии машинаҳо дар навзойҳои гурӯҳҳои асосӣ ва назоратӣ**

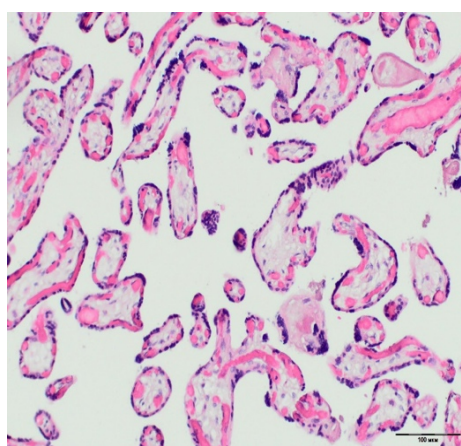
Нишондиҳандаҳо	Гурӯҳи асосӣ (n=60)	Гурӯҳи назоратӣ (n=30)	p
Вазни ҳамроҳак, г	665,5±26,19	605,9±20,7	<0,05
Кутри калон, см	22,7±2,16	20,8±2,16	>0,05
Кутри хурд, см	21,2±2,19	19,2±1,26	>0,05
Ғафсии машина, см	38,4±3,52	32,1±2,20	<0,05
Ҳачм, куб.см	623,2±23,6	585,4±11,4	<0,05

Эзоҳ: p- омили аҳамиятноки тафовути нишондиҳандаҳо байни гурӯҳҳо (мувофиқи U-меъёри Манн-Уитни)

Аз рӯи натиҷаҳои таҳлили гистоморфометрии норасоии машинавии музмин (НММ) дар 16 (53,3%) занҳо бо мавҷудияти тромбофилияҳо ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо ҷой дошт. Аз ҳама бештар шакли диссотсиативии НММ -15 мушоҳидаҳо муайян шуд ва дар як ҳолат шакли гипопластикии НММ маълум гашт.



**а**



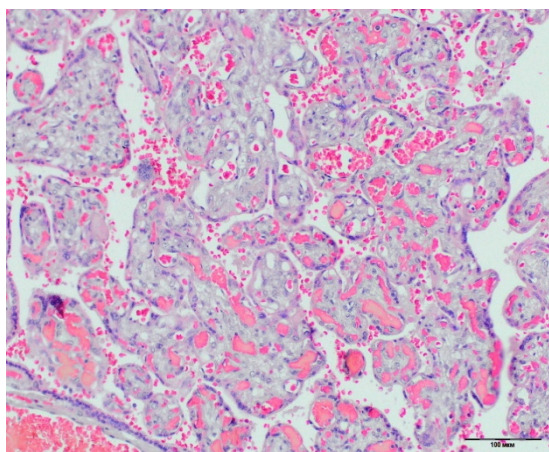
**б**

**Расми 3. – Шаклҳои норасоии машинавии музмин ҳангоми тромбофилияҳо дар якҷоягӣ бо норасоии давраи фолатӣ**

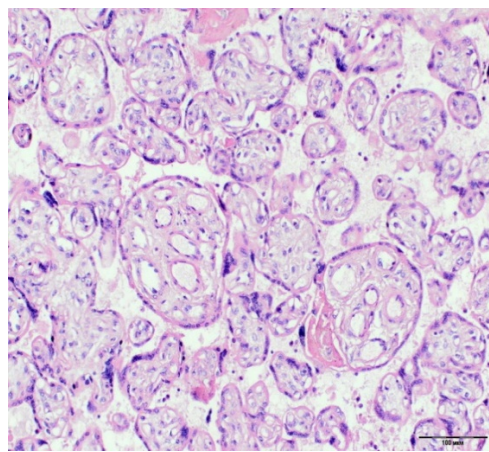
*а) шакли диссотсиативии НММ бо бартарияти мӯякҳои болиги мобайнии хорион; б) шакли гипопластикии НММ бо вайроншавиҳои циркулятории барҷаста.*

Аз шаклҳои таҳқиқшудаи НММ 12 (40%) ба марҳалаи компенсатсияшуда ва 4 (13,3) ба марҳалаи субкомпенсатсияшуда мувофиқат мекарданд, ки 3-тои онҳо аз валолатҳои пешазмуҳлатӣ буданд. НММ бо нишонаҳои декомпенсатсия дар машинаҳои муоинашуда ёфт нашуд, ки эҳтимолан самаранокии ҷорабиниҳои табобатии гузаронидаро нишон медиҳад.

Ҳангоми таҳлили ҳолати таъминоти хун ба кати рағҳои ҳармоҳақҳои омӯхташуда дар 12 (40%) ҳолатҳо ихтилоли шадиди гардиши хун ошкор карда шудааст. Дар баробари ин дараҷаҳои гуногуни бо хун пуршавии мачрои микроциркулятории дарахти виллозӣ бо ивазшавии фосилаҳои камхунӣ ва пуррагии нисбӣ мушоҳида шудааст. Дар 7 (23,3%) ҳолатҳо гардиши муътадили хун ҷой дошт. Камхунии нисбӣ ва миёна мутаносибан дар 3 (10,0%) ва 2 (6,6%) ҳолатҳо мушоҳида шудааст.



а



б

**Расми 4. – Вайроншавиҳои циркулятории маҷрои рағӣ ҳангоми тромбофилияҳо дар якҷоягӣ бо вайроншавии мубодилаи фолатӣ.**

а) норасоии машимавии музмин бо афзалияти мӯякҳои ноболиги мобайнии хорион бо пурхунии маҷрои рағӣ; б) норасоии машимавии музмин бо афзалияти мӯякҳои ноболиги мобайнии хорион бо камхунии нисбии маҷрои рағӣ.

Дар заминаи табобати патогенетикии гузаронидашуда ба эътидол омадани сатҳи сафедаҳои дастгоҳи лахтабандии хун: пастшавии ғилзати фибриноген аз 4,03 то 3,75 г/л ( $p < 0,05$ ); дарозшавии боэътимоди ВҚФТ аз 31,30 с то 34,00 с қайд карда шуд ( $p < 0,05$ ).

Дар раванди табобати комплексӣ бартарафсозии боэътимоди алоими гиперагрегатсионӣ: зиёдшавии миқдори умумии тромбоцитҳо аз  $207,23 \cdot 10^9$ /л то  $228,93 \cdot 10^9$ /л ( $p < 0,05$ ) мушоҳида гардид.

**Ҷадвали 4. – Натиҷаҳои таҳқиқи дастгоҳи гемостаз дар ҳомиладорони гурӯҳи асосӣ то ва баъд аз табобати патогенетикӣ (n=60)**

Параметр	То табобат	Баъд аз табобат	p
Ғилзати фибриноген, г/л	4,03±0,61	3,75 ± 0,39	>0,05
ВҚФТ, с	31,30±2,39	34,00 ±1,96	<0,05
Тромбоцитҳо *10 <sup>9</sup> /л	207,23±18,34	228,93±12,13	<0,05
Д-димер, нг/мл	529,82±68,3	439,72±55,4	<0,05

Эзоҳ: p – омили аҳамиятноки тафовути нишондиҳандаҳо то ва баъд аз табобат (мувофиқи T-меъёри Вилкоксон)

Инчунин пастшавии фаъолии Д-димер аз 529,82 то 439,72 нг/мл дар триместри дуюм мушоҳида шуд ( $p < 0,05$ ). Дар маҷмӯъ пастшавии Д-димер то миқдори эътидолӣ дар 26 ҳомиладорон аз 28 мушоҳида шуд. Сарфи назар аз табобати гузаронидашаванда дар 2 мушоҳидаҳо сатҳи Д-димер нисбати нишондиҳандаҳои референсӣ баландтар буд. Ба назари мо ин ба он алоқаманд аст, ки фаъолии антикоагулянтҳои ГПМ бо антитромбини III воситагӣ мешавад ва ҳангоми норасоии ин сафедаи дастгоҳи хун фаъолии антитромбини ГПМ паст мешавад.

Ҳангоми доплерометрияи назоратӣ дар заминаи чорабинӣҳои табобатӣ, беҳтаршавии нишондиҳандаҳои хунгардиш дар шараёнҳои бачадонӣ ва шараёнҳои

ноф дар 67% -и ҳолатҳо қайд шудааст, беҳтаршавии параметрҳои гемодинамикӣ дар звенои бачадонӣ-машинавӣ дар ҳомиладорон бо тромбофилияҳо ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо мушоҳида шуд.

**Ҷадвали 5. – Нишондодҳои доплерометрӣ дар шараени ноф пеш ва баъди коррексия дар давраи ҳомиладорӣ дар заминаи тромбофилияҳо ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо (M±m)**

Мухлати ҳомиладорӣ (ҳафтаҳо)	Пеш аз табобат (n = 25)			Баъди табобат (n=25)		
	МСД	ШН	ШУ	МСД	ШН	ШУ
<b>20 - 25</b>	3,9±0,352	1,13±0,028	0,88±0,02	3,64±0,371	1,03±0,07	0,71±0,02*
<b>26 - 31</b>	3,5±0,305	1,17±0,029	0,89±0,01	3,22±0,814	1,15±0,08	0,77±0,04*
<b>32-36</b>	3,01±0,277	1,09±0,027	0,78±0,016	2,71±0,335	1,19±0,02*	0,78±0,03
<b>37 ва боло</b>	2,78±0,106	0,99±0,023	0,69±0,011	2,56±0,284	1,11±0,05*	0,09±0,02*

Эзоҳ: \*p<0,05 – дар муқоиса бо ин нишондиҳандаҳо пеш аз табобат (мувофиқи Т-меъёри Вилкоксон)

Ҷои валолатҳои муҳлатӣ дар гурӯҳи ҳомиладорон бо талафотҳои репродуктивӣ дар заминаи тромбофилияҳо ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо баъди гузаронидани чорабиниҳои табобатӣ боэътимод ( $p<0,001$ ) 5,9 маротиба афзоиш ёфт. Валолатҳои худихтиёрӣ дар 42 ҳомиладорон (70%) ба амал омаданд, дар 16 (26,6%) зояндаҳо валолат бо роҳи буриши қайсарӣ гузаронида шуд. Дар як (1,7%) мушоҳида ҳомиладорӣ бисёртифлӣ – дугоникҳо ҷой дошт.

**Ҷадвали 6. – Итмомҳои репродуктивӣ то ва баъд аз таболати ҳомиладорони гурӯҳи асосӣ (n=60)**

Итмоми ҳомиладорӣ	Дар анамнез (бе табобат)	Баъд аз табобат	p
Миқдори ҳомиладорӣ мувофиқи гурӯҳ	184 (100%)	60 (100%)	
Валолатҳои муҳлатӣ	28 (15,2%)	53 (88,3%)	<0,001
Валолатҳои пеш аз вақт	24 (13,0%)	3 (5,0%)	>0,05
Валолатҳои дермонда	-	2 (3,3%)	
Искоти худихтиёрӣ	43 (23,4%)	2 (3,3%)	<0,001
Ҳомиладорӣ аз инкишоф бозмонда	59 (32,1%)	-	
Ҷавти антенаталӣ тифл	23 (12,5%)	-	
Алоими боздорӣ инкишофи тифл	17 (9,2%)	6 (10,0%)	>0,05
Вайроншавии гипертензивӣ	7 (3,8%)	3 (5,0%)	>0,05
Гипертензияи гестатсионӣ	1 (0,5%)	2 (3,3%)	>0,05
Презклампсия	6 (3,3%)	1 (1,7%)	>0,05
ПМҚМДҚ	4 (2,2%)	-	
Ҷои итмомҳои номусоиди ҳомиладорӣ аз миқдори умумии онҳо	85%	8,4%	<0,001

Эзоҳ: p – аҳамияти омории фарқияти нишондиҳандаҳои байни гурӯҳҳо (мувофиқи меъёри МакНемар)

Миқдори валодатҳои пеш аз мухлат зиёда аз 2 маротиба (13% дар анамнез ва 5% мушоҳидаи ҳозира) кам шуд. Аз миқдори умумии валодатҳои мушоҳидашуда валодати пеш аз мухлат 3 (5%) дар мухлатҳои 31, 32 ва 36 ҳафтаҳо буданд. Ҳомиладорӣ дар 2 (3,3%) ҳолатҳо бо валодатҳои аз мухлат гузашта ба итмом расиданд.

Дар гурӯҳи асосӣ талафотҳои репродуктивӣ буданд, ки 3,3%-ро ташкил доданд. Онҳо дар намуди исқоти дери худихтиёрӣ дар мухлатҳои 18 ва 21 ҳафтаи ҳомиладорӣ ба амал омаданд. Қайд кардан зарур аст, ки ин ду ҳолат дар он ҳомиладороне ба амал омад, ки табобати онҳо дер оғоз гардидаст (аз лаҳзаи маълум ва муайян кардани ташхис) ва ҳангоми мавҷудияти чунин якҷоягии мутатсияҳо – мутатсияи гомозиготии генҳои ITGA, PAI -1, мутатсияи гетерозиготии гени FGB дар якҷоягӣ бо мутатсияи гетерозиготии MTHFR 677C>T ва MTRR.

Таҳлили муқоисавии маълумотҳои ҳангоми омӯзиши анамнези репродуктивӣ гирифташуда ва итмомҳои акушерии ҳозираи ин категория, беҳтаршавии бисёркаратаи натиҷаҳои итмони ҳомиладориҳо ва валодатҳоро ҳангоми истифодабарии нақшаҳои тавсияшудаи бурдан ва табобат, баръало нишон дод. Ҳамин тавр, басомади исқотҳои худихтиёрӣ, ки дар анамнез дар 23,4% ҷой доштанд, дар таҳқиқоти мазкур то 3,3% (2 ҳолат) паст шуданд.

Ҳомиладорӣ аз инкишоф бозмонда, ки қаблан дар сохтори талафотҳои ҳомиладорӣ мавқеи пешбар дошт (32,1%), баъди гузаронидани табобат умуман ошкор нашуд. Инчунин ягон ҳолати ғавти антенаталии тифл мушоҳида нагашт.

Дарачаи вайроншавиҳои гипертензионӣ дар заминаи табобат 5% - 3 ҳолатҳоро ташкил дод ва дар ду ҳомиладорон (3,3%) чараёни ҳомиладорӣ бо гипертензияи гестатсионии миёна, дар як нафари дигар бошад (1,7%) бо преэклампсия оризанок шуд.

Ҳангоми таҳлили нишондиҳандаҳои қадӣ-вазнӣ муайян карда шуд, ки вазни навзодон дар гурӯҳи занон бо тромбофилия ва норасоии фолатҳо, ки табобати асосиро гирифтаанд ва вазни навзодон дар гурӯҳи назоратӣ нисбати якдигар муқоисашавандаанд ва ба ҳисоби миёна  $3265,9 \pm 146,84$  г ва  $3343,7 \pm 62,5$  граммро мутаносубан ташкил карданд ( $p_1 > 0,05$ ).

Вазни навзодон дар гурӯҳи занҳо бо тромбофилияҳо ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо, ки иловаги ба табобати асосӣ, инчунин эноксипарини натрийро қабул карданд, ба ҳисоби миёна  $2930 \pm 134,33$  граммро ташкил дод ва дар муқоиса бо гурӯҳи назоратӣ боэътимод паст буд ( $p_2 < 0,01$ ).

Қади миёнаи навзодон дар гурӯҳҳо  $49,35 \pm 1,74$  см дар зергурӯҳи асосии А,  $47,7 \pm 1,74$  см дар зергурӯҳи асосии В ва  $51,9 \pm 0,43$  см дар гурӯҳи назоратиро ташкил кард ( $p_1 > 0,05$ ,  $p_2 < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ).

Дар зергурӯҳи асосӣ тамоюли нишондиҳандаҳои қадӣ-вазнии бештар пасттар ҷой дошт, ки шояд бо ҳамроҳшавии ССИДБТ ба чараёни ҳомиладорӣ занҳои ин зергурӯҳ вобаста аст.

Баҳодихӣ мувофиқи чадвали Апгар дар охири дақиқаи якум дар навзодони зергурӯҳи А ба ҳисоби миёна  $8,19 \pm 0,29$  баллҳо, зергурӯҳи В –  $7,18 \pm 0,28$  баллҳо ва дар гурӯҳи назоратӣ  $8,73 \pm 0,09$  баллҳоро ташкил кард. Дар охири дақиқаи панҷум балли миёна мувофиқи чадвали Апгар дар зергурӯҳҳои А, В ва гурӯҳи назоратӣ мувофиқатан  $8,71 \pm 0,27$ ,  $8,56 \pm 0,27$  ва  $9,03 \pm 0,06$  баллҳоро ташкил дод.

Баҳодихӣ мувофиқи чадвали Апгар аз 6 баллҳо паст дар як ҳолат дар зергурӯҳи асосии В ҳангоми валодати пешазвақтии индуксияшуда дар ҳафтаи 31-ум, ки дар заминаи вайроншавии хунчараёни бачадонӣ-машимавӣ, камобӣ ва АБИТ ба амал омадааст, қайд карда шуд. Ба табобати вусъатнок 2 (3,3%) навзодон аз навзойҳои гурӯҳи асосӣ ниёз доштанд. Ба чорабиниҳои гузаронида нигоҳ накарда дар ҳар як



навзоди даҳум (6 ҳолатҳо) АБИТ ташхис карда шуд. Ягон талафоти перинаталӣ мушоҳида нашуд.

Ҳангоми таҳлили будубоши миёнаи навзойҳо ва навзодон дар таваллудхона муайян карда шуд, ки дар зергурӯҳи А будубоши миёна ( $4,67 \pm 0,67$  шабонарӯз) нисбат ба зергурӯҳи В ( $3,96 \pm 0,45$  шабонарӯз) зиёдтар буд ва ин ба он вобаста аст, ки басомади буриши қайсарӣ дар зергурӯҳи А 1,5 маротиба нисбат ба зергурӯҳи В бештар буд ва давомнокии кат/рӯз дар ин навзойҳо аз 5 то 7 рӯзро ташкил кард. Дар гурӯҳи назоратӣ будубоши миёнаи навзодон ба  $2,66 \pm 0,09$  рӯз баробар буд.

**Чадвали 7. – Нишондиҳандаҳои қадӣ-вазний, ҳолати навзодон мувофиқи чадвали Апгар ва будубоши онҳо дар таваллудхона (дар шабонарӯзӣ)**

Нишондиҳандаҳо	Гурӯҳи асосӣ		Гурӯҳи назоратӣ (n=30)	p
	Зерурӯҳи А (n= 30)	Зергурӯҳи В (n = 30)		
Вазни миёнаи кӯдакони навзод, г	$3265,9 \pm 146,84$	$2930 \pm 134,33$ $p_1 < 0,05$	$3343,7 \pm 62,5$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	<0,01
Қади миёнаи кӯдакони навзод, см	$49,35 \pm 1,74$	$47,7 \pm 1,74$ $p_1 > 0,05$	$51,9 \pm 2,43$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	<0,05
Апгар дар дақиқаи 1	$8,19 \pm 0,29$	$7,18 \pm 0,28$ $p_1 < 0,01$	$8,73 \pm 0,19$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	<0,001
дар дақиқаи 5	$8,71 \pm 0,27$	$8,56 \pm 0,27$	$9,03 \pm 0,06$	>0,05
Будубоши миёна дар таваллудхона	$4,67 \pm 0,67$	$3,96 \pm 0,45$ $p_1 < 0,05$	$2,66 \pm 0,09$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001

Эзоҳ: p- омили аҳамиятноки тафовути нишондиҳандаҳо байни гурӯҳҳо ( мувофиқи n-меъёри Крускал-Уоллис),  $p_1$  – ҳангоми муқоиса бо ҳамин гуна нишондиҳандаҳо дар зергурӯҳи А,  $p_2$  – ҳангоми муқоиса бо ҳамин гуна нишондиҳандаҳо дар зергурӯҳи В (мувофиқи U-меъёри Манн-Уитн)

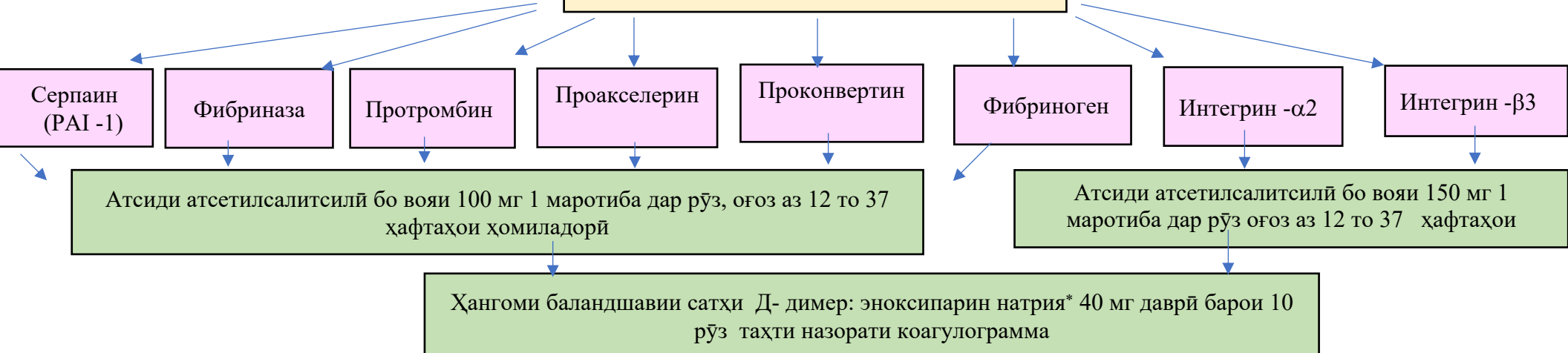
Ҳамин тариқ, муайян кардани мавҷудият, намуд ва комбинатсияи тромбофилияҳо ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо дар асоси ин, маҷмӯи интихобшудаи доруҳо ва вояи онҳо ба ислоҳи тағйиротҳои дастгоҳи гемостаз, эътидолории нишондиҳандаҳои гемодинамикӣ дар дастгоҳи бачадонӣ-чанинӣ-машимаӣ ва дар маҷмӯъ бехтарсозии чараёни марҳилаи гестатсионӣ имконият дод.

Таболати патогенетикии комплекси асоснокшуда самаранок буд ва пешгири кардани ҳолатҳои ҳомиладорӣ аз инкишоф бозмонда ва фавти антенаталии тифл, ба 7 маротиба кам кардани фоизи исқоти ҳамли худихтиёрӣ, 2,6 маротиба кам кардани валодати пеш аз муҳлат, пешгирии инкишофи оризаҳои акушерии тромботикӣ имконият дод. Дар маҷмӯъ, дар натиҷаи таболат паст кардани фоизи итмомҳои номусоиди ҳомиладорӣ аз миқдори умумии онҳо ба 10 маротиба, дар муқоиса ба итмомҳои дар анамнез муяссар гардид. Чунин даҳолатҳо боиси баланд бардоштани фоизи валодатҳои муҳлатӣ дар бештар аз 90% -и ҳолатҳо шуданд.

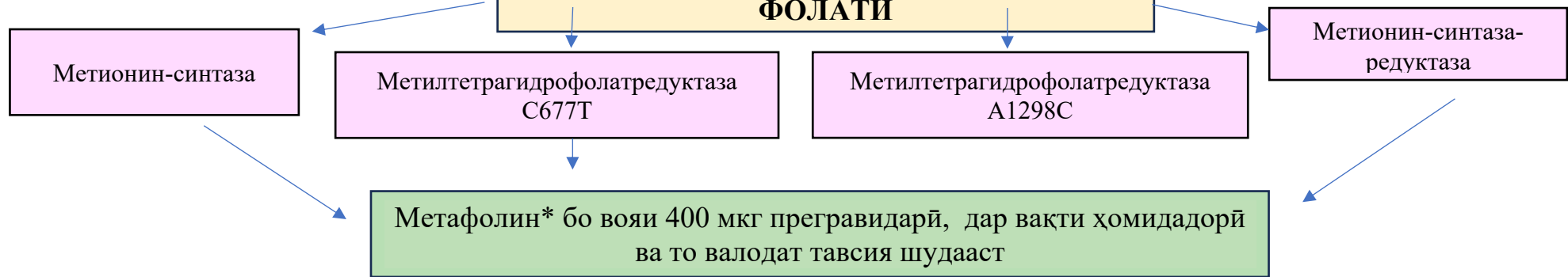
Аз ин рӯ, речаҳои таболати пешниҳодшуда самаранок ва барои истифода дар сатҳҳои гуногуни хизматрасонии акушерӣ дастрасанд.

**АЛГОРИТМИ БУРДАНИ ҲОМИЛАДОРӢ БО ТАЛАФОТИ РЕПРОДУКТИВӢ ДАР АНАМНЕЗ ДАР ЗАМИНАИ ТРОМБОФИЛИЯҲО ВА ВАЙРОНШАВИИ МУБОДИЛАИ ФОЛАТӢ**

**I - ТРОМБОФИЛИЯҲО**



**II - ВАЙРОНШАВИИ МУБОДИЛАИ ФОЛАТӢ**



\*Эзоҳ: аҳамияти референсии Д- димер дар вақти ҳомиладорӣ:  
 I триместри - < 286 нг/мл; II триместри - < 457 нг/мл; III триместри- < 644 нг/мл.  
 Метафолин -шакли фаъоли атсиди фолиевӣ бо биодастрасии баланд

## ХУЛОСАҶО

1. Занони гирифтори тромбофилияҳо ва вайроншагии мубодилаи фолатҳо сатҳи баланди талафоти репродуктивӣ доранд (то 85%). Дар баробари ин, хешовандони дараҷаи якуми хешутабории онҳо басомади баланди анамнези аворизноки рагӣ-тромботикӣ ва акушерӣ (мутаносибан 35% ва 18,3%) доранд ва дар ҳуди беморон - дизадаптатсияи мувозинати психоэмотсионалӣ бо бартарии навъи изтиробии таассур (87%) муайян карда шудааст.
2. Ҳомиладорӣ ҳангоми тромбофилияҳо ва вайроншагии мубодилаи фолатҳо оризанок буд, бо хатари қатъи он дар 30% ҳолат, ихтилоли муҳити наздичанинӣ - 55% ҳолат, вайроншагии хунҷараён дар комплекси бачадонӣ-чанинӣ- машимаӣ - 42% ҳолат ва пастшагии нишондиҳандаҳои каду- вазн дар навзодон дар 10% ҳолат ҷой доштанд. Раванд ва давомнокии таваллуд тавассути роҳҳои табиӣ дар тромбофилия ва ихтилоли фолӣ хусусиятҳои фарқкунанда надоранд. Басомади баланди ҷарроҳии қайсарӣ (26%) пеш аз ҳама ба ҷамъи нишондодҳои нисбӣ, аз ҷумла -, ҳолати ғайриқаноатбахши дохилибатнии тифл ва таърихи номусоиди перинаталӣ алоқаманд аст.
3. Шакли мултигенӣ тромбофилияҳо ва генҳои давраи фолатӣ дар ҳомиладорон бо талафотҳои репродуктивӣ мутаносибан 81,6% ва 80% ташкил додан. Муҳимтарин генҳои системаи гемостаз мутатсияҳои серпайн (PAI-1) -66,6%, интегрин  $\alpha 2$  (ITGA2) - 53,3%, фибриноген (FGB) - 40%, проконвертин (F7) - 38,3% мебошанд. Аз генҳои сикли фолӣ вайроншагии метионин – синтаза-редуктаза (MTRR) - 72%, метилтетрогидрофолатредуктаза (MTHFR) - 56,6% ва метионин – синтаза 50% мушоҳида мешаванд.
4. Мавҷудияти тромбофилияҳо ва вайроншагии мубодилаи фолатҳо бо басомади баланди тағирот дар таҳқиқоти гистологии плацента алоқаманд аст: болиғшагии диссоциативӣ 53,3%, вайроншагии инволүсионӣ-дистрофӣ ва сиркуляторӣ, нобаробар бо хун пуршагии маҷрои микросиркулятории дарахти веллозӣ бо табдил ёфтани манбаҳои камхунии нисбӣ, пурхунӣ ва тромбозҳо – 73,3% қайд карда мешавад.
5. Истифодаи маҷмӯи таҳияшудаи тадбирҳои табобатӣ ва профилактикӣ дар занони ҳомиладори гирифтори тромбофилияҳо дар якҷоягӣ бо вайроншагии мубодилаи фолатҳо имкон медиҳад, ки шумораи исқотҳои худихтиёрӣ 7 маротиба, таваллуди бармаҳал 2,6 маротиба кам карда шавад, инчунин ҳолатҳои ҳомиладорӣ аз инкишоф бозмонда ва фавти антенаталӣ тифл пешгири карда шуданд, ки самаранокӣ ва имконпазирии онро исбот мекунад.

### **Тавсияҳои амалӣ**

1. Ҳангоми бақайдгирии амбулаторӣ занони ҳомила, ки дар анамнезашон талафотҳои репродуктивӣ ва анамнези оилавии рағб-тромботикии вазнин ва репродуктивии хешовандони дараҷаи якуми хешутабории онҳо нишон дода шудааст, таҳқиқи генетикаи тромбофилия ва мубодилаи фолатҳо тавсия дода мешавад; дар сурати мавҷуд будани онҳо, барои машварат ба муассисаҳои махсусгардонидашуда (маркази тиббию генетикӣ, шӯъбаҳои машваратӣ, таъхис ва статсионари сатҳҳои II ва III) интиқол дода шавад.
2. Ҳангоми бурдани ҳомиладорӣ дар занҳо бо талафотҳои репродуктивӣ дар анамнез баҳодихии ҳолати психоэмотсионалӣ ва бо баҳисобгирии ихтилолҳои муайяншуда гузаронидани чорабиниҳои мувофиқ (дастгирии равони-эҳсосотӣ, табобати тавсияшуда аз ҷониби мутахассиси соҳавӣ) гузаронида шаванд.
3. Ба ҳамаи ҳомиладорон бо тромбофилияҳо ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо то оғози табобат бояд шумораи тромбоцитҳо, ВҚТ, фибриноген таҳқиқ карда шаванд ва мониторинги ин нишондиҳандаҳои гемостатикӣ ҳар семоҳаи ҳомиладорӣ бурда шаванд. Ҳангоми мутатсияҳои PAI-1, ITGA2- $\alpha$ 2, ITGB3- $\beta$ 3, F2 ва F5 назорати динамикии сатҳи Д- димер тавсия мешавад.
4. Бурдани ҳомиладорӣ дар занҳо бо вайроншавии мубодилаи фолатҳо, мушоҳидаи пурзӯри ҳолати тифл дар шакли назорати динамикӣ ва доплерометрия аз ҳафтаи 20-уми гестатсия талаб мекунад.
5. Дар ҳомиладорон бо мутатсияи генҳои ретсепторҳои тромбоситарӣ (ITGA2C807T ва ITGB3T1565C) таъиноти атсиди атсетилсалитсиль аз 12 то 37 ҳафтаи ҳомиладорӣ бо вояи 150 мг, ҳангоми намудҳои дигари мутатсияҳо бо вояи 100 мг тавсия дода мешавад. Ҳангоми зиёдшавии сатҳи Д- димер, тағйирёбии нишондиҳандаҳои фетометрӣ ва доплерометрӣ, иловагӣ эноксипарини натрий бо вояи 40 мг дар даврҳои 10 рӯза тахти назорати гемостазиограммаҳо таъинот карда шавад.
6. Ҳангоми полиморфизми генҳои давраи фолатӣ таъиноти шакли фаъоли атсиди фолиевӣ – доруи метафолин оғоз аз давраи барвакти ҳомиладори то давраи валодатӣ мувофиқи мақсад мебошад.

### **РҶҲАТИ ИНТИШОРОТИ УНВОНҶҶИ ДАРАҶАИ ИЛМӢ ОИД БА МАВЗУИ ДИССЕРТАТСИЯ**

#### **I. Мақолаҳои илмӣ дар маҷаллаҳои тақризшаванда ва тавсияшавандаи ҚОА-назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон:**

- [1-М]. Саидова, М.И. Роль тромбофилий и дефицита фолатов в генезе потерь беременности [Текст] / М.И. Саидова // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2021. - № 4. – С. 99-104.
- [2-М]. Саидова, М.И. Оценка состояния психоэмоционального статуса у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе [Текст] / Г.Т. Расулова, М.И. Саидова // Наука и инновация. – 2022. – №2. – С. 5-12.

- [3-М]. Саидова, М.И. Ведение беременности при наследственной тромбофилии в сочетании с дефицитом фолатов [Текст] / М.И. Саидова // Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения. – 2022. - № 2. – С. 95-99.
- [4-М]. Саидова, М.И. Анамнестические особенности у женщин с потерями беременности на фоне нарушения обмена фолатов и генетики тромбофилии [Текст] / Г.Т. Расулова, М.И. Саидова, Р.А. Нодиршоева, Д.Т. Турсунова, А.Р. Назарова // Научно-медицинский журнал Симург. – 2023. – № 19(3). - С.45-51.

## **II. Мақолаҳои илмӣ, дар маҷмӯаҳо ва дигар нашрияҳои илмӣ-амалӣ интишор шуда.**

- [5-М]. Саидова, М.И. Репродуктивный и соматический анамнез женщин с потерями беременности в анамнезе на фоне тромбофилии и дефицита фолатов [Текст] / Г.Т. Расулова, М.И. Саидова // Proceedings of the 3th International Scientific and Practical Conference «Scientific community: interdisciplinary research». – Hamburg, Germany. – 2021. № 45. – Р. 402-406.
- [6-М]. Саидова, М.И. Особенности психоэмоционального состояния беременных с репродуктивными потерями в анамнезе [Текст] / М.И. Саидова // Сборник тезисов III Общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов «Оттовские чтения». – Санкт-Петербург. – 2021. – С.68-69.
- [7-М]. Саидова, М.И. Особенности полиморфизма генов тромбофилии и метаболизма фолатов у беременных женщин с потерями беременности в анамнезе [Текст] / М.И. Саидова // Сборник материалов XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов. ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Актуальные вопросы современных научных исследований». – Душанбе. – 2022. – Т. 1. – С. 326-327.
- [8-М]. Саидова, М.И. Эффективность антикоагулянтной терапии у женщин с потерями беременности на фоне тромбофилии [Текст] / Г.Т. Расулова, М.И. Саидова // Сборник материалов VII съезда акушеров-гинекологов Республики Таджикистан. – Душанбе. – 2022. – С. 219-221.
- [9-М]. Саидова, М.И. Роль тромбофилии и полиморфизма ферментов фолатного цикла в диагностике потерь беременности [Текст] / Г.Т. Расулова, М.И. Саидова, З.Б. Кавракова // Proceeding of the 7 th International Scientific and Practice Conference «Theory and Practice of Science: Key Aspects» – Rome. – 2022. – N 137. – Р. 254-261.
- [10-М]. Саидова, М. И. Особенности течения беременности и родов у женщин с тромбофилиями в сочетании с нарушением обмена фолатов [Текст] / Г.Т. Расулова, М.Я. Камилова, М.И. Саидова // Journal of reproductive health and uro-nephrology research. – 2023. -Vol.4, № 3. – Р. 246-251.

## ФЕҲРИСТИ ИХТИСОРАҶО

ВТ ва ҲИА ҚТ	вазирати тандурустӣ ва ҳифзи иҷтимоии аҳолии Ҷумҳурии Тоҷикистон
ВҚФТ	вақти қисман фаолшавии тромбопластин
ПАГ ва ПТ	Пажӯҳишгоҳи акушерӣ, гинекологӣ ва перинатологӣ Тоҷикистон СБД сабти барқии дил
ССИДБТ.	синдроми сустинкишофебии дохили батнии тифл
ГПМ	гепарини пастмолекулярӣ
МСД	муносибати систолодиастолӣ
НММ	норасоии машинавии музмин
ПМҚМДҚ	пеш аз мухлат ҷудошавии машинаи дуруст ҷойгиршуда
УС	фотометрияи ултрасадоии тифл
ШН	шохиси набзӣ
ШУ	шохиси устуворӣ
F2	протромбин – омили лахташавии хун II
F5	проакцелерин – омили лахташавии хун V
F7	проконвертин – омили лахташавии хун VII
F13A1	фибризана – омили фибринустуворкунанда XIII
FGB	бета-занчираи фибриногена
HLA	human leukocyte antigen
ITGA2	интегрин альфа-2 – гликопротеин Ia/IIa тромботситҳо
ITGB3	интегрин бета- 3 ретсептори фибриногении тромботситҳо
MTHFR	метилтетрагидрофолатредуктаза
MTR	метионин-синтаза
MTRR	метионин -синтаза-редуктаза
PAI -1	ингибитори фаъолкунандаи плазминоген -1 (серпаин)

## АННОТАЦИЯ

### автореферата Саидовой Мавзуны Исломуудиновны на тему «Профилактика повторных потерь беременности у женщин с тромбофилиями в сочетании с нарушениями обмена фолатов»

**Ключевые слова:** беременность, репродуктивные потери, тромбофилии, нарушения обмена фолатов, акушерские исходы, терапия, ацетилсалициловая кислота, низкомолекулярные гепарины, метафолин.

**Цель исследования:** Разработка профилактических мероприятий направленных на предупреждение повторных потерь беременности на фоне тромбофилий в сочетании с нарушениями обмена фолатов.

**Материал и методы исследования:** проведен проспективный анализ 90 женщин, две трети из которых (60) имели репродуктивные потери в анамнезе с лабораторно подтвержденным генезом потерь беременности - тромбофилии в сочетании с нарушением обмена фолатов (основная группа); остальные 30 женщин без потерь беременности в анамнезе (практически здоровые) составили контрольную группу.

Методы исследования включали изучение акушерского, соматического анамнезов, изучение семейно-наследственного анамнеза относительно сосудисто-тромботических и акушерских осложнений у родственников первой линии родства, изучение психоэмоционального статуса; результаты лабораторных, инструментальных, гистологических и специфических анализов крови.

**Научная новизна исследования.** Впервые в республике Таджикистан определено, что репродуктивные потери могут быть обусловлены наличием тромбофилий и нарушениями фолатного обмена. С помощью современных методик выявлена частота и вид мутированных генов у беременных с тромбофилическим генезом потерь беременности и фолатными нарушениями.

Выявлены осложнения гестационного процесса, особенности течения беременности и родов у женщин, которые имели тромбофилии и фолатные нарушения. Показано, что статистически значимо ухудшается состояние внутриутробного плода, выявляемое при фето - и доплерометрическом исследовании у данной категории пациенток.

Показано, что репродуктивные потери приводят к выраженным психоэмоциональным расстройствам, которые выражаются высоким уровнем тревожности, депрессивности и дизадаптации психоэмоционального равновесия.

Выявлены определенные изменения при доплерометрических исследованиях в сосудах маточно-плацентарного комплекса, которые выражались в повышении индексов углозависимых показателей относительно нормативных значений уже с 20 недель гестации.

Установлено, что гистологическое строение плацент у женщин с тромбофилией и нарушением обмена фолатов выражается в виде компенсаторно-приспособительных изменений. При этом выявлены изменения, характеризующие инволютивно-дистрофические и циркуляторные нарушения различной степени выраженности.

Доказано, что патогенетически обоснованная терапия с учетом выявленных мутаций тромбофилий и нарушений обмена фолатов достоверно снижает процент повторных репродуктивных потерь и создает условия для благоприятного развития плода и успешного родоразрешения.

**Рекомендации к использованию:** Предложенный алгоритм ведения беременных с репродуктивными потерями в анамнезе на фоне тромбофилий и нарушений фолатного обмена позволяет профилактировать повторные неблагоприятные исходы. Методы обследования современные и осуществимы в условиях Республики Таджикистан. Предложенные схемы лечения при наличии тромбофилий и нарушений фолатного обмена как причины потерь беременности патогенетически обоснованы, эффективны, доступны и безопасны.

**Область применения:** акушерство

## АННОТАТСИЯ

Саидова Мавзуна Исломудиновна

### “Пешгирии талафоти такрории ҳомиладорӣ дар занон бо тромбофилияҳо дар якҷоягӣ вайроншавии мубодилаи фолатҳо”

**Вожаҳои калидӣ:** ҳомиладорӣ, талафотҳои репродуктивӣ, тромбофилияҳо, вайроншавии мубодилаи фолатҳо, натиҷаҳои акушерӣ, табобат, атсиди атсетилсалитсилӣ, гепарини пастмолекуляри, метафолин.

**Мақсади таҳқиқот:** Коркарди чорабиниҳои профилактикии ба пешгирии талафоти такрории ҳомиладорӣ дар заминаи тромбофилияҳо дар якҷоягӣ бо вайроншавии мубодилаи фолатҳо равона карда шуда.

**Усулҳои таҳқиқот ва таҷҳизоти истифодашуда:** таҳлили проспективи 90 занҳо ҳомиладор, ки аз се ду ҳиссаи онҳо (60) дар анамнез талафоти репродуктиви озмоишгоҳӣ тасдиқшудаи генезиси талафоти ҳомиладорӣ – тромбофилия дар якҷоягӣ бо вайроншавии мубодилаи фолатҳо доштанд ва 30 нафар занони боқимонда бе талафоти ҳомиладорӣ дар анамнез (амалан солим) гурӯҳи назоратиро ташкил доданд. Таърихи соматикӣ, репродуктивӣ, анамнези рағӣ-тромботикии оилавӣ, баҳодихии ҳолати психоэмотсионалии занҳо бо талафоти репродуктиви ҳомиладорӣ дар заминаи тромбофилияҳо ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо; натиҷаҳои таҳқиқотҳои озмоишгоҳӣ, гистологӣ ва инструменталӣ, баҳодихии нақшаҳои истифодашудаи табобат ва омӯзиши итмоми ҳомиладорихо ва валодат.

**Натиҷаҳои ба даст овардашуда ва навигарии онҳо:** Бори аввал дар Ҷумҳурии Тоҷикистон муайян карда шуд, ки талафотҳои репродуктивӣ метавонад хангоми тромбофилияҳо ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо ба амал оянд. Бо истифода аз усулҳои муосир басомад ва намудҳои генҳои мутатсияшуда дар ҳомиладорон бо талафоти ҳомиладорӣ генезисашон тромбофилия ва вайроншавии фолатӣ муайян карда шудааст.

Хусусияти оризаҳои протсессии гестатсионӣ, хусусиятҳои ҷараёни ҳомиладорӣ ва таваллуд дар заноне, ки тромбофилия ва вайроншавии давраи фолатӣ доштанд, муайян карда шуданд. Нишон дода шудааст, ки ҳолати дохилибатнии тифл аз ҷиҳати омӯри ба таври назаррас бадтар мешавад, ки хангоми муоинаи фето ва доплер дар ин категорияи беморон муайян карда мешавад.

Нишон дода шудааст, ки хангоми талафоти репродуктиви такроршаванда дар анамнез, дар вақти ҳомиладорӣ ҳозира дараҷаи баланди изтироб, депрессия ва дизадаптатсияи мувозинати психоэмотсионалӣ, ошкор карда мешавад.

Тағйироти муайян хангоми таҳқиқоти доплер дар рағҳои комплекси бачадон-машина муайян карда шуданд, ки дар афзоиши индексҳои нишондиҳандаҳои аз кунҷ вобаста нисбат ба арзишҳои меъёрӣ аз 20 ҳафтаи ҳомиладорӣ ифода карда шуданд.

Муайян карда шудааст, ки сохти гистологии машина дар занҳо бо тромбофилияҳо ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо дар шакли тағйироти компенсаторӣ-мутобиқ ифода меёбад. Дар баробари ин тағйиротҳои муайяншуда ихтилолҳои инволутсионӣ-дистрофӣ ва циркулятории дараҷаи гуногуни барҷастагӣ, ифода мекунанд.

Исбот карда шудааст, ки табобати патогенетики асоснокшуда, бо баҳисобгирии мутатсияҳои муайяншудаи тромбофилияҳо ва вайроншавии мубодилаи фолатҳо, саҳеҳ фоизи талафоти репродуктиви такрориро паст мекунад ва барои инкишофи мусоиди тифл ва валодати бобарор шароитҳо муҳайё месозад.

**Тавсияҳо барои истифода:** Алгоритми пешниҳодшудаи пешбурди занҳо ҳомиладор бо талафоти репродуктивӣ дошта дар заминаи тромбофилия ва вайроншавии мубодилаи фолатӣ имкон медиҳад, ки оқибатҳои манфии такрорӣ пешгирӣ карда шаванд. Усулҳои муоина дар шароити Ҷумҳурии Тоҷикистон замонавӣ ва амалӣ мебошанд. Речаҳои пешниҳодшудаи табобат хангоми тромбофилияҳо ва вайроншавии мубодилаи фолатӣ ҳамчун сабабҳои талафоти ҳомиладорӣ аз ҷиҳати патогенетикӣ асоснок, самаранок, дастрас ва бехатар мебошанд.



ANNOTATION

SAIDOVA MAVZUNA ISLOMUDINOVNA

**“Prevention of recurrent pregnancy loss in women with thrombophilia in combination with folate metabolism disorders”**

**Key words:** pregnancy, reproductive losses, thrombophilia, folate metabolism disorders, obstetric outcomes, treatment, acetylsalicylic acid, low molecular weight heparin, metafolin.

**Purpose of the study:** Development of preventive measures aimed at preventing repeated pregnancy losses due to thrombophilia in combination with folate metabolism disorders.

**Research methods and equipment used.** A prospective analysis of 90 women was conducted, two-thirds of whom (60) had a history of reproductive losses with a laboratory-confirmed genesis of pregnancy losses - thrombophilia in combination with folate metabolism disorders (main group); the remaining 30 women with no history of pregnancy loss (essentially healthy) made up the control group.

Research methods included study of obstetric, somatic history, study of family-hereditary history regarding vascular-thrombotic and obstetric complications in relatives of the first line of kinship, study of psychoemotional status; results of laboratory, instrumental, histological and specific blood tests.

**The results obtained and their novelty.** For the first time in the region, it was determined that reproductive losses may be due to the presence of thrombophilia and a folate metabolism disorder. With the help of modern methods, the frequency and type of genes mutation in pregnant women with a thrombophilic genesis of pregnancy loss and folate disorders were revealed.

Complications of the gestational process, peculiarities of the course of pregnancy and childbirth in women who had thrombophilia and folate disorders were revealed. It was shown that the condition of the intrauterine fetus detected in fetoplascentometric studies in this category of patients significantly deteriorates.

It has been shown that reproductive losses lead to psycho-emotional disorders, which are expressed by a high level of anxiety, depression and disadaptation of psycho-emotional balance.

Certain changes in Dopplerometric studies in the utero-placental vessels were revealed, which were expressed in an increase in the indices of non-carbon-dependent indicators relative to the normative values from 20 weeks of gestation.

It was established that the histological structure of placentas in women with thrombophilia and impaired folate metabolism is expressed in the form of compensatory and adaptive changes. At the same time, changes characterizing involutive-dystrophic and circulatory disorders of various severity were revealed.

It has been proven that pathogenetically justified therapy, taking into account the detected thrombophilia mutations and folate metabolism disorders, significantly reduces the percentage of repeated reproductive losses and creates conditions for favorable fetal development and successful delivery.

**Recommendations for use:** The proposed algorithm for managing pregnant women with a history of reproductive losses against the background of thrombophilia and folate metabolism disorders allows to prevent repeated adverse outcomes. The methods of examination are modern and feasible in the conditions of the Republic of Tajikistan. The proposed treatment regimens in the presence of thrombophilia and folate metabolism disorders as causes of pregnancy loss are pathogenetically justified, effective, available and safe.

**Field of application:** obstetrics