



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

4 (54) 2023

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
Т.А. АСКАРОВ
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
С.И. ИСМОИЛОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Б.Т. РАХИМОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х.ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал

Научно-реферативный,

духовно-просветительский журнал

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

4 (54)

2023

апрель

Received: 20.03.2023, Accepted: 25.03.2023, Published: 15.04.2023.

УДК 618.2:39 -092:[612.605:577.21

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Нигматова Г.М., <https://orcid.org/0000-0002-3177-8187>

Аблакулова Ш.Д. <https://orcid.org/0000-0001-7397-594X>

Ташкентская Медицинская Академия (ТМА) Узбекистан, 100109, Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, тел: +99878 1507825, E-mail: info@tma.uz

✓ Резюме

Сочетание неполноценных функционально ослабленных аллелей на фоне действия неблагоприятных (провоцирующих) факторов внешней и внутренней среды, может приводить к патологии беременности и нарушению эмбрионального развития плода. Учитывая сложность метаболических систем, определяющих гармоничное взаимодействие матери и плода, функциональная ослабленность многих генов начинает реализовываться только во время беременности.

Ключевые слова: невынашивание беременности, репродуктивные потери, гены васкулярно-эндотелиального фактора роста (VEGF), ген детоксикации (GSTP1)

HOMILADORLIK MUDDATIGA ETMASLIGI: TASHHIS QO'YISH, OLDINI OLISH VA DAVOLASHGA ZAMONAVIY YONDASHUVLAR

Nigmatova G.M., Ablakulova Sh.D.

Toshkent tibbiyot akademiyasi, O'zbekiston

✓ Rezyume

Tashqi va ichki muhitning noqulay (qo'zg'atuvchi) omillari ta'sirida nuqsonli funktsional zaiflashgan allellarning kombinatsiyasi homiladorlik patologiyasiga va homilaning embrion rivojlanishining buzilishiga olib kelishi mumkin. Ona va homila o'rtasidagi uyg'un o'zaro ta'sirni belgilaydigan metabolik tizimlarning murakkabligini hisobga olgan holda, ko'plab genlarning funktsional zaiflashuvi faqat homiladorlik davrida amalga oshirila boshlaydi.

Kalit so'zlar: abort, reproduktiv yo'qotishlar, qon tomir endotelial o'sish omili (VEGF) genlari, detoksifikatsiya geni (GSTP1)

MISCARRIAGE: MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS, PREVENTION AND TREATMEN

Nigmatova G.M., Ablakulova Sh.D.

Tashkent Medical Academy, Uzbekistan

✓ Resume

The combination of defective functionally weakened alleles against the background of the action of unfavorable (provoking) factors of the external and internal environment can lead to pathology of pregnancy and disruption of the embryonic development of the fetus. Given the complexity of the metabolic systems that determine the harmonious interaction between mother and fetus, the functional weakening of many genes begins to be realized only during pregnancy.

Key words: miscarriage, reproductive losses, vascular endothelial growth factor (VEGF) genes, detoxification gene (GSTP1)

Актуальность

Среди важнейших задач современного акушерства все еще остается очень актуальным поиск возможных причин и диагностических маркеров невынашивания беременности. Репродуктивные потери у человека составляют около 50% по отношению к общему числу зачатий. Частота невынашивания беременности остается высокой, несмотря на достигнутые успехи в профилактике и лечении нарушений репродукции человека [1].

Одной из ведущих причин невынашивания беременности ранних сроков принято считать генетический фактор. Генетический анализ мульти факторной патологии, основанный на изучении полиморфизма генов, пока ещё остается трудной задачей.

Научная литература последних лет накопила опыт многочисленных исследований и данных клинических исследований, позволяющих выделить дефицит фолиевой кислоты, повышенный уровень гомоцистеина и полиморфизмы аллелей генов фолатного цикла, отдельной группой причин, которые потенцируют развитие разнообразной акушерской патологии. Именно поэтому остаются интересными научные исследования, посвященные выявлению носительства полиморфных вариантов генов, у женщин с неблагоприятным исходом беременности [3,5]. Мульти факторные заболевания отличаются тем, что одновременно воздействие на организм происходит группой патологических и нормальных аллелей генов и вмешательство неблагоприятных условий окружающей среды, что и приводит к развитию различной патологии. Поэтому такие гены были названы генами «предрасположенности». Однако до настоящего времени все еще изучение и анализ мульти факторных заболеваний с позиции рассмотрения влияния полиморфизма генов на возникающую патологию остается трудной задачей [2,4].

Наиболее сложным периодом беременности является I триместр, который включает основные критические периоды: имплантацию, органогенез и плацентацию. Этап формирования маточно-плацентарной области эндометрия и плацентации плодного яйца представляет собой васкуляризацию ворсин хориона и их инвазию в децидуальные сосуды. В пролиферации клеточных компонентов эндотелия сосудов, эндометрия и хориона основную роль играют ангиогенные факторы роста. В гене васкулярно-эндотелиального фактора роста (VEGF) известны 4 полиморфных варианта: 2578 C/A, 1154 G/A, 634 G/C, 936 C/T. [1,4]. Наиболее значимым из них является сосудисто-эндотелиальный фактор роста А (VEGF-A). Фактор роста VEGF-A является чрезвычайно специфичным митогеном эндотелиальных клеток, который стимулирует эндотелиальную пролиферацию, миграцию клеток и замедляет апоптоз клеток хориона и децидуальной ткани. Среди белков семейства VEGF фактор роста VEGF-A является самым мощным проангиогенным протеином и играет ключевую роль в регуляции ангиогенеза. Фактор роста VEGF-A в эндотелии сосудов отвечает за два основных процесса: увеличение проницаемости сосудов и пролиферацию эндотелиальных клеток — оба события необходимы для успешного развития эмбриона. Замена аминокислот в нуклеотидной последовательности гена VEGF-A может привести к изменению экспрессии гена и, как следствие, к снижению или, наоборот, к неадекватному повышению уровня VEGF-A в крови матери и в плаценте. В работах последних лет доказано наличие зависимости между васкуляризацией плаценты, уровнем экспрессии ангиогенных факторов роста и частотой самопроизвольных выкидышей [2].

Цель нашего исследования: совершенствование методов профилактики репродуктивных потерь на основе изучения полиморфизма гена фактора ангиогенеза у матерей с привычным невынашиванием беременности.

Материал и методы

Для выполнения поставленной цели проведена оценка 155 женщин с привычным синдромом потери плода, которые в зависимости от генетического полиморфизма генов невынашивания были разделены на две группы: I-я группа - 50 небеременных женщин с невынашиванием беременности в анамнезе, II-я группа - 70 женщин с невынашиванием беременности в I триместре. Контрольную группу составили 25 женщин с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. У всех женщин выделена ДНК и исследован полиморфизм гена ангиогенеза (VGFA 634) методом ПЦР-диагностики. Проведены статистические методы исследования с вычислением средних значений, стандартной ошибки,

t-критерия Стьюдента, корреляционных связей, чувствительности, специфичности и прогностической значимости различных тестов

Результат и обсуждение

Согласно проведенному обследованию, средний возраст женщин составил 32.6±0,33 года, варьируясь от 22 до 44 лет. Преобладали женщины следующих возрастных групп: 30-34 года (41%), 25-29 лет (23,5%). Женщины старше 40 лет составили 5,6% от всех пациенток с привычным выкидышем. В наших исследованиях каждая четвертая-пятая женщина с самопроизвольными выкидышами на работе сталкивалась с профессиональной вредностью в настоящем или в прошлом. Из соматических заболеваний преобладали болезни мочевыделительной системы (30%) в основном воспалительного характера (цистит, пиелонефрит), были диагностированы у 64,3%, и желудочно-кишечного тракта (24%), аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и рассеянный склероз) отмечены у 13,3%. При анализе гинекологической заболеваемости воспалительных заболеваний органов малого таза и урогенитальной инфекции в анамнезе у пациенток составили 30,9%, миома матки – 15,7%, патология эндометрия в 15,2% (гиперплазия 7,8% и полипы эндометрия 7,4% соответственно), внутриматочные синехии – у 9,1%, патология шейки матки на фоне воспалительных изменений – у 14,8% женщин с привычными ранними выкидышами. Врожденные аномалии матки (седловидная, двурогая матка, внутриматочная перегородка, удвоение матки) верифицированы у 10% женщин. Среди гормональных нарушений, приводящих к невынашиванию беременности, большое место занимают гиперпролактинемии и гиперандрогенемии, их частота у пациенток с ПНБ колеблется 12,1-32%. В анализе частот распределения аллелей *Pe* и *Val* полиморфизма G634C в подгруппах небеременных и беременных, аллель G незначительно преобладала среди небеременных пациентов: 66% против 58%, а аллель C – среди беременных пациентов 34% против 42% ($\chi^2=1.2$; $p=0.3$; $RR=0.8$; 95% CI: 0.532; 1.185; $OR=0.7$; 95% CI: 0.356; 1.336). Частота дикого гомозиготного генотипа G/G преобладала среди небеременных пациентов подгруппы 1.1, относительно беременных пациентов группы 1.2 (40.6% против 26.9%, соответственно; $\chi^2=1.5$; $p=0.2$; $RR=1.5$; 95% CI: 0.75-3.036; $OR=1.9$; 95% CI: 0.683-5.048). Частота гетерозиготного генотипа G/C преобладала среди беременных пациентов подгруппы 1.2 по сравнению с подгруппой 1.1 небеременных: 51.6% против 61.5%, соответственно ($\chi^2=0.7$; $p>0.4$; $RR=0.8$; 95% CI: 0.57; 1.232; $OR=0.7$; 95% CI: 0.263; 1.686). Частота неблагоприятного генотипа C/C в исследованных подгруппах преобладала в подгруппе беременных, и составила: 7.8% против 11.5, соответственно ($\chi^2=0.3$; $p>0.6$; $RR=0.7$; 95% CI: 0.174; 2.63; $OR=0.6$; 95% CI: 0.143; 2.942). Возрастающее число исследований в области ангиогенеза как такового и ангиогенных факторов роста, в частности, подтверждает, что физиологический ангиогенез является одним из ключевых процессов в репродукции человека. В настоящее время можно считать доказанным, что дисфункция процесса ангиогенеза может рассматриваться как один из ключевых патофизиологических факторов, обуславливающих развитие заболеваний репродуктивной системы человека. Многочисленные исследования изучали генетическую ассоциацию полиморфизмов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) с повторяющейся потерей беременности. В целом наши данные подтвердили сведения современной литературы об участии полиморфизма G634C в гене VEGFA в патогенезе повторных выкидышей [1,4,5].

Нами выявлена значимая зависимость между риском развития невынашивания беременности и носительством предрасполагающих и протективных вариантов полиморфизма rs2010963 гена VEGF. Аллельный вариант 634G данного гена ассоциируется с повышенным, а вариант 634C с пониженным риском развития невынашивания беременности.

Известно, что при невынашивании беременности уровень факторов роста в крови матери снижен. Так, у женщин с начавшимся самопроизвольным выкидышем и/или замершей беременностью в I триместре беременности концентрация VEGF в сыворотке крови снижена в 2 раза, а уровень инсулиноподобного фактора роста I снижен более чем в 4 раза по сравнению с нормальной беременностью [1,2].

Частота аллеля 1154A гена VEGF у женщин с тремя и более самопроизвольными выкидышами в анамнезе оказалась достоверно выше, чем в группе контроля [1]. Установлена также ассоциация полиморфизма 936C/T гена VEGF с риском развития невынашивания беременности. Так, у пациенток с привычной потерей плода генотипы C/T и T/T

диагностировались в 1,5 раза чаще, чем в норме. Таким образом, снижение или дисбаланс факторов роста у женщин с невынашиванием беременности может быть генетически обусловленным. Изучение полиморфизма и особенностей экспрессии генов факторов роста хориона и плаценты важно для разработки тестов досимптоматической диагностики и прогнозирования невынашивания беременности, а в дальнейшем позволит разработать новую патогенетическую терапию данной патологии.

Полученные и исследованные данные позволяют научно обосновать предиктивную значимость полиморфизма генотипов при невынашивании беременности. Однако учитывая, что данные предикторы являются генами предрасположенности, потенцирующими развитие различной патологии, важно на этапе планирования беременности нивелировать их действие восполнением дефицита фолиевой кислоты и витаминов группы В [3,4].

Поэтому нами предложен алгоритм предгравидарной подготовки у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе, включающий назначение производных прогестерона (Дюфастон) на протяжении 3–6 мес, обеспечивая гестагенную поддержку эндометрия и повышая иммунитет женщин, а также фолиевую кислоту в дозе 400–800 мкг в сутки.

В комплекс реабилитационных мероприятий для коррекции параметров гемостаза мы включали вазоактивные препараты. Особенно в предгестационной подготовке необходимо проводить терапию противотромботическими препаратами, улучшающими кровоток в сосудах матки. В случае выявления нарушений кровотока в системе маточных сосудов (по данным УЗИ и доплерометрии) независимо от состояния эндометрия на протяжении 2–4 циклов применяли курантил по 25 мг 3 раза в день с 7 по 28-ой день цикла. В случае выраженной гиперкоагуляции с появлением маркеров внутрисосудистого свертывания крови нами использованы низкомолекулярные гепарины.

Выводы

Таким образом, учитывая важную роль фолиевой кислоты и витаминов группы В для благоприятного течения беременности и физиологического развития плода, необходимо на этапах планирования семьи, прегравидарной подготовки и в первом триместре беременности проводить беседы/консультации с женщинами о необходимости своевременного и регулярного приема данных препаратов с целью нивелирования генетических предикторов, особенно для женщин с невынашиванием беременности в анамнезе и полиморфизмом генов фолатного цикла. Важную и неоспоримую значимость имеет выявление носительства полиморфных и мутационных вариантов генов, а профилактика и своевременная коррекция патологических проявлений мутантных генов обеспечивает нормальное течение беременности. Кроме того, при оценке рисков по данным зарубежных авторов огромное значение имеет не только анализ влияния отдельных аллелей полиморфных генов, но и необходимо детально подходить к изучению их комбинаций, так как именно комбинация в свою очередь формирует генетическую предрасположенность организма женщины к невынашиванию беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Алегина Е.В., Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А., Трофимов Д.Ю., Донников А.Е. Генный полиморфизм как фактор, предрасполагающий к привычным потери беременности // Акушерство и гинекология 2014;4:6-8.
2. Батрак Н.В., Малышкина А.И., Крошкина Н.В. Иммунологические Аспекты Привычного невынашивания беременности // Акушерство и гинекология 2014;12:12-14.
3. Гуляев А.Е. Поливитамины для беременных: обзор рекомендаций, основанных на фактах доказательной медицины // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014;13(5):53-62.
4. Демченко Н.С., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б. Патогенез невынашивания беременности: роль сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF-A) (Обзор литературы) // Уральский медицинский журнал. 2012;11:6-6.
5. Мозговая Е.В., Прокопенко В.М., Опарина Т.И., Новикова Т.Д. Оценка клинической эффективности витаминно-минерального комплекса для профилактики осложнений беременности // Акушерство и гинекология. 2011;4:89-94.

Поступила 20.03.2023