



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X
E-ISSN 2181-2187

4 (54) 2023

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 слабость 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)

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 еще 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 A (*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 Ile и Val полиморфизма G634C в подгруппах небеременных и беременных, аллель G незначительно превалировала среди небеременных пациенток: 66% против 58%, а аллель C – среди беременных пациенток 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 пациенток подгруппы 1.1, относительно беременных пациенток 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 превалировала среди беременных пациенток 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 превалировала 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

SCIENTIFIC-THEORETICAL MEDICINE

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 инвентаризовать 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 женщины, 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, предгравидарной подготовки и в первом триместре беременности проводить беседы/консультации с женщинами о необходимости своевременного и регулярного приема данных препаратов с целью инвентаризации 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. Тетрашвили Н.К., Агаджанова А.А., Трофимов Д.Ю., Допшиков 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. Подвитамины 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., Прокопченко В.М., Опарина Т.И., Новикова Т.Д. Оценка клинической эффективности витаминно-минерального комплекса для профилактики осложненной беременности // Акушерство и гинекология. 2011;4:89-94.

Поступила 20.03.2023

<i>S.A. Mukhtorova, D.T. Kayumova, I.A. Komilova</i> ASSESSMENT OF RISK FACTORS ASSOCIATED WITH FAILED INDUCTION OF LABOR.....	2	<i>Alibergenov D.Sh., Zubtiev S.U., Sultanov O.A.</i> PATHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER IN INFANTS WITH SEPSIS IN THE EARLY NEONATAL PERIOD.....	58
<i>Khadayarova D.R., Shapulatova Z.A.</i> FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY AS A MODERN PROBLEM OF PERINATOLOGY.....	6	<i>Melibolov A.N., Akhmedov K.Kh., Surabova J.Sh.</i> FEATURES OF ALKALINE PHOSPHATASE IN BLOOD SERUM IN EXPERIMENTAL TETRACYCLINE HEPATITIS.....	63
<i>Figanova M.B., Rakhmanova N.Kh., Masharipov O.K.</i> ANALYSIS OF LABORATORY INDICATIONS IN WOMEN WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS USING HORMONAL CONTRACEPTIVES.....	13	<i>Nazarov B.B., Niyozmatov R.B.</i> TACTICS OF CONDUCTING THE POSTOPERATIVE PERIOD WITH GENITAL PROLAPSE.....	66
<i>N.R. Saparbaeva</i> CHANGES IN THE FETOPLACENTAL COMPLEX IN PREGNANT WOMEN ON THE BACKGROUND OF HYPERANDROGENIA.....	17	<i>Ikhvatova G.A., Muroffarova M.Kh., Karbonova Z.Sh.</i> ANALYSIS OF THE RESULTS OF THE USE OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME.....	70
<i>Ahmedova B.T., Karimova A.X., Rabimov A.Y.</i> CHARACTERISTICS OF DOPPLEROGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF PATIENTS WITH ECTOPIC PREGNANCY IN EMERGENCY MEDICAL CARE.....	21	<i>Melibolov A.N., Akhmedov K.Kh., Surabova J.Sh.</i> FEATURES OF ALKALINE PHOSPHATASE IN BLOOD SERUM IN EXPERIMENTAL TETRACYCLINE HEPATITIS.....	75
<i>I.R. Saparbaeva</i> EVALUATION OF THE PSYCHO-EMOTIONAL STATE OF PREGNANT WOMEN ON THE BACKGROUND OF HYPERANDROGENISM.....	30	<i>Mamatkulov B.M., Umarzakova D.A., Adilova Z.U.</i> CURRENT CONDITIONS OF THE PREVALENCE OF OSTEOCHONDROSIS OF THE SPINE.....	78
<i>Nigmatova G.M., Abitajalova Sh.D.</i> MISCARRIAGE: MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS, PREVENTION AND TREATMENT.....	33	<i>Mirzaboev G.E., Khatimov D.M., Bolotov A.K., Otabekiev A.Z., Bolotov J.A.</i> IMMEDIATE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT IN ACUTE CHOLELITHIASIS ON THE BACKGROUND OF OBESITY, CONSIDERING THE BLOOD COAGULATION AND ANTI-COAGULATION SYSTEM.....	84
<i>Boboev R.A., Kasimbajiev M.I.</i> EXPRESSION LEVELS OF BCL-2 ANTI-APOPTOTIC PROTEIN IN FEMALE URETHRAL POLYPS.....	37	<i>Saitimova F.I., Rakhimov B.B., Sultanov E.Ya., Obilskulov A.G.</i> ASSESSMENT OF AIR QUALITY IN THE CITY OF NAVOI CITY.....	89
<i>Matsapayev Sh.Sh., Rakhmanova N.Kh., Mutalibova Sh.B.</i> APPLICATION OF LOW FREQUENCY ULTRASOUND CAVITATION METHOD IN UROGENITAL CANDIDIASIS.....	42	<i>Babonazarov U.T., Qayimov M.T., Hayitov E.A.</i> EPIDEMIOLOGY, ETIOLOGY, CLINICAL DESCRIPTION, AND PREVENTION OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION.....	93
<i>Saitarova K.A., Babadjanova G.S.</i> SIGNIFICANCE OF ANTI-BODY STUDY IN WOMEN WITH RH NEGATIVE PREGNANCY WITHOUT IMMUNIZATION.....	46	<i>Z.A. Akhmedova, G.S. Khaydarova</i> EVALUATION OF THE EFFICIENCY RATIO IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RHINOSINUSITIS.....	102
<i>Mun T.O., Khabibov N.L., Usmanov F.K.</i> STUDY OF THE INFLUENCE OF DOMESTIC DENTAL IMPLANT "IMPLANT.LZ" ON THE STATE OF LOCAL IMMUNE OF THE ORAL CAVITY.....	50	<i>Najmullatipova D.A.</i> EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS AND REPRODUCTIVE POTENTIAL.....	109
<i>Nabieva D.Tu., Kayumova D.I.</i> MODERN ASPECTS OF PREVENTION AND TREATMENT OF CLIMACTERIC COURSE OF EARLY AND PREMATURE MENOPAUSE.....	53	<i>Gazieva Sh.Sh.</i> OPTIMIZATION OF PREVENTION METHODS IN PREGNANT WOMEN WITH HYPERTENSIVE DISORDERS.....	113

Мақолаларни маълумотлар учун муаллиф ва бош муҳаррир масъул.	Масъул муҳаррир: Сафолев Б.Б. Баланд муҳаррир: Нулатов С.М. Таржимон: Раббуллоев С.С.	«Тиббиётда янги кун» тиббиёт журнали таҳририяти, Тошкент ш., 100011, Навоий кўчаси, 30-уй, тел.: +99890 8061882, e-mail: ndmuz@mail.ru
Таҳририят фикри муаллифлар фикри билан муносиб бўлмагани мумкин.	Тиражи берилди 10.02.2023 й. Босилган рухсат этилиди 20.03.2023 й. Баччен 60-84 1/2. Шарҳи босма таъбири 470.	Тошкент вилояти Маъбулот ва ахборот бозорларидан 2012 йил 16 февралда рухсат олиниди (03-084-сонли туҳумнома).
Барча муаллифлар ҳуқуқлари ҳимoyalangan.	Ofсет қилинди чоп этилди. Адаби 100 ауска. 67-бўсма. «HUMOYUNBEK-ISTIQLOL MO'JIZASI»	Баҳоси қилинган нарҳда. Навр хўрағачи 7048.
Барча маълумотлар таҳририят ёзма рухсатисиз чоп этилмайди.	Босилганда чоп этилди 10.03.2023. Тошкент, А.Темур кўчаси, 60 А.	