

**ИХТИЯРОВА ГУЛЬЧЕХРА АКМАЛОВНА**

**ТУРЛИ МУДДАТДАГИ ҲОМИЛАНИНГ АНТЕНАТАЛ ЎЛИМ  
ҲОЛАТЛАРИДА ҲОМИЛАДОРЛИКНИ ТЎХТАТИШНИНГ  
ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯЛАШГАН ЁНДАШУВИ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

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

**ТОШКЕНТ – 2019**

**Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации**

**Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation**

**Ихтиярова Гульчехра Акмаловна**

Турли муддатдаги ҳомиланинг  
антенатал ўлим ҳолатларида тўхтатишнинг  
дифференциаллашган ёндошуви..... 3

**Ихтиярова Гульчехра Акмаловна**

Дифференциальные подходы к прерыванию  
беременности в различные сроки гестации  
у женщин с антенатальной гибелью плода..... 27

**Ikhtiyarova Gulchekhra Akmalovna**

Different approaches to the interruption  
of pregnancy in women antenatal fetal  
destruction at different times of gestation..... 51

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

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

**ИХТИЯРОВА ГУЛЬЧЕХРА АКМАЛОВНА**

**ТУРЛИ МУДДАТДАГИ ҲОМИЛАНИНГ АНТЕНАТАЛ ЎЛИМ  
ҲОЛАТЛАРИДА ҲОМИЛАДОРЛИКНИ ТЎХТАТИШНИНГ  
ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯЛАШГАН ЁНДАШУВИ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

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

**ТОШКЕНТ – 2019**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № В2017.3.DSc/Tib185 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) ва «Ziyonet» Ахборот-таълим порталида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) манзилига жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:**

**Аюпова Фарида Мирзаевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Алиева Дилфуза Абдуллаевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Зуфарова Шахноза Алимджановна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Хаджиметов Абдугафур Ахатович**  
биология фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Н.И.Пирогов номли Россия Миллий илмий тадқиқот тиббиёт Университети**

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017. Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «14» июн куни соат 14-00 даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+99871)-2623314; e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz))

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин ( -сон билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+99871)-2623314.

Диссертация автореферати 2019 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.  
(2019 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А. В. Алимов**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Э. А. Шамансурова**

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

**Д. И. Ахмедова**

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

## КИРИШ (докторлик (DSc) диссертациясига аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда аёллар касалликларининг сони кун сайин ортиб бориши билан биргаликда фертил ёшдаги аёлларда ҳомиланинг она корнида турли омиллар сабабли антенатал ўлим ҳолатининг даражаси ошиб бормоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...дунёда ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши ўлик туғилаётган болалар орасида 77,9% ни ташкил этиб, бу замонавий акушерлик соҳасининг долзарб муаммоси ҳисобланади...»<sup>1</sup>. Маълумки, ҳомила нобуд бўлишининг этиологияси турлича бўлиб, эмбрионнинг аномал пайдо бўлиши, унинг нормал ривожланиши учун ноқулай шароитлар ва бошқа омилларга боғлиқ. «...эрта неонатал ўлимнинг 60-70% и муддатига етмай туғилган болалар ҳиссасига тўғри келади, муддатидан олдин туғруқларда ўлик туғилиш ўз муддатидаги туғруқларга нисбатан 8-13 марта кўп учрайди...»<sup>2</sup>. Ҳомиланинг антенатал ўлимига хромосомалар аберрациялари, эндокрин бузилишлар, хужайра ичи ва ташқи полиинфекциялар, иммун зиддият, гемостазиологик бузилишлар, генитал ва соматик касалликлар асосий сабаб бўлиб ҳисобланади. Ушбу ҳолатларни таҳлил асосида ташхислаш ва касалликнинг башоратлаш мезонларини ишлаб чиқиш соҳа ходимлари олдида турган ҳал қилиниш зарур тиббий–ижтимоий муаммолардан биридир.

Жаҳонда турли муддатдаги ҳомиланинг антенатал ўлим ҳолатларида ҳомиладорликни тўхтатишнинг дифференциациялашган ёндашувнинг оптимал тактикасини танлаш бўйича қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши ривожланиши хавфининг шаклланиши сони ва сабаб-оқибат омилларини, ушбу патологик ҳолатининг патогенезида цитокин статуси ва макрофагларнинг фагоцитар фаоллигининг ўрни ва аҳамиятини асослашдан иборат. Ҳомиласи антенатал нобуд бўлган аёлларда гестациянинг турли муддатларида индуцирланган фагоцитоз, С-реактив оқсил ва гормонал статус кўрсаткичларини, қин микробиоценози, йўлдош ва ҳомила атрофи сувларининг ҳолатини дифференциация қилиш, аёлларда ҳомиладорликни тўхтатиш усули ва вақтини ишлаб чиқиш учун ультратовуш ва гормонал мезонларига асослашдан иборат. Ҳомиладорликни тўхтатишнинг замонавий медикаментоз усуллариининг ҳомиласи антенатал нобуд бўлган (ҲАНБ) аёлларда туғруқ индукциясининг тезлигига таъсирини қиёсий тарзда тадқиқ қилиш, шунингдек, ҲАНБ да гестация муддатларига кўра ҳомиладорликни тўхтатишга дифференциациялашган ёндашув тизимини ишлаб чиқиш ҳамда шу аёлларда йўлдош ва ҳомилага морфологик тавсиф беришда дифференциацияланган терапия имкониятларини баҳолаш муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни

<sup>1</sup> [http / www who int media-center](http://www.who.int/media-center). ЖССТ 2017 йилги ҳисоботлари

<sup>2</sup> Quibel T., Bultez T., Nizard J., Subtil D., Huchon C., Розенберг P. Mort foetale intra-utérin e. J. Gynecol Obstet Biol Reprod. France. 2014, 43 (10): 883-907.

жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, фертил ёшдаги аёлларда турли касалликларини камайтириш, айниқса оналар ва болалар ўлимини камайтириш борасида «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларни жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қуватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»<sup>3</sup> каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар фертил ёшдаги аёлларда турли муддатдаги ҳомиланинг антенатал ўлим ҳолатларида ҳомиладорликни ташхислаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали оғир асоратларни олдини олиш натижасида ҳомиланинг ўлим кўрсаткичларини камайитириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947–сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» 2017 йил 16 мартдаги ПФ–4985–сон «Шошилич тиббий ёрдамни келгусида такомиллаштириш бўйича чоратадбирлар тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590–сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлари тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071–сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чоратадбирлари тўғрисида»ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий-тадқиқотлар шарҳи<sup>4</sup>.** Турли муддатдаги ҳомиланинг антенатал ўлим ҳолатларида ҳомиладорликни тўхтатишнинг дифференциациялашган ёндашувининг замонавий жиҳатларини асослаш борасида илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Ohio State University, College of Medicine, University of North Carolina (АҚШ); University of Oxford

<sup>3</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

<sup>4</sup>Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий-тадқиқотлар шарҳи: [www.ubc.ca](http://www.ubc.ca), [www.cmm.zju.edu.cn](http://www.cmm.zju.edu.cn), [www.sggw.pl](http://www.sggw.pl), [www.uc.edu](http://www.uc.edu), [www.med.stanford.edu](http://www.med.stanford.edu), [www.meded.hms.harvard.edu](http://www.meded.hms.harvard.edu), [www.uni-corvinus.hu](http://www.uni-corvinus.hu), [www.sfu.ca](http://www.sfu.ca), [www.en.jbnu.ac.kr](http://www.en.jbnu.ac.kr), [www.unina.it](http://www.unina.it), [www.edu.unideb.hu](http://www.edu.unideb.hu), [www.universiteitleiden.nl](http://www.universiteitleiden.nl), [www.tau.ac.il](http://www.tau.ac.il), [www.ufsc.br](http://www.ufsc.br), [www.gpma.ru](http://www.gpma.ru), [www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz), [www.ottawahospital.on.ca](http://www.ottawahospital.on.ca), [www.uottawa.ca](http://www.uottawa.ca), [www.unsw.edu.au](http://www.unsw.edu.au), [www.medicine.osu.edu](http://www.medicine.osu.edu), [www.thewomens.org.au](http://www.thewomens.org.au), [www.ulaval.ca](http://www.ulaval.ca), [www.ufrgs.br](http://www.ufrgs.br), [www.sigarra.up.pt](http://www.sigarra.up.pt), [www.ksu.edu.sa](http://www.ksu.edu.sa), [www.attikonhospital.gr](http://www.attikonhospital.gr), [www.ox.ac.uk](http://www.ox.ac.uk), [www.unideb.hu](http://www.unideb.hu), [www.saitama-med.ac.jp](http://www.saitama-med.ac.jp), [www.usu.ac.id](http://www.usu.ac.id), [www.emergencyresponse.uz.ac.zw](http://www.emergencyresponse.uz.ac.zw), [www.aichi-med-u.ac.jp](http://www.aichi-med-u.ac.jp) ва бошқа сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

(Англия), Karolinska institute (Швеция), Ottawa Hospital Research Institute, University of Ottawa, University Laval, University of British Columbia (Канада) University of Tokyo (Япония), Hacattepe University (Туркия), Instituto Nacional de Perinatologia Isidro Espino sadelos Reyes (Мексика), Weill Cornell Medical College (Англия), Monach University (Австралия); академик В.И. Кулаков номидаги «Акушерлик, гинекология ва перинатология илмий маркази», Қозон тиббиёт институти (Россия Федерацияси), Бухоро давлат тиббиёт институти (Ўзбекистон) да олиб борилмоқда.

Турли муддатдаги ҳомиланинг антенатал ўлим ҳолатларида ҳомиладорликни тўхтатишнинг дифференциациялашган ёндашувини ташкиллаштириш натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши йўлдошнинг муддатидан олдин кўчиши, преэклампсия, коагулопатик қон кетишлари каби пренатал асоратлар ривожланишининг предиктори бўлиш механизми асосланган (University of Oxford (Англия), University of British Columbia (Канада); преэклампсиянинг оғир турларида антитромбин фаолиятини кучайтирувчи антикоагулянтлардан фойдаланиш жигар фаолиятини оширувчи ферментлардан фаол фойдаланиш механизмларни ишлаб чиқилган (University of Ottawa (Канада); гипертензиянинг оғир шаклларида ҳомиладорлар қонидаги тромбоцитлар ва иммунопротесамларнинг миқдорининг ошиши ва қон айланишнинг бузилишига олиб келиши, ҳомиладорликнинг салбий асоратлар юзага келиши асосланган (University of Carolina (АҚШ); инфекция асоратлар ҳомиладорларда оғир асоратлар ривожланишининг клиникага қадар белгилари, ҳомиладорларда пренатал ва антенатал асоратлар сонининг узлуксиз ошишига асосланган (Melburne University (Австралия), Қозон тиббиёт институти (Россия Федерацияси); (Xinxiahg Medical University (Хитой), Weill Cornell Medical College (Англия); антипрогестинларни простагландинлар билан бирга қўллаган ҳолда ҳомиладорликни медикаментоз йўл билан тўхтатиш эрта чилла даври кон кетишлар, коагулопатик бузилишлар ва уларнинг асоратлари ривожланишининг камайиши ва оналар ўлимини олдини олиши исботланган (Hacattepe University (Туркия), University of British Columbia (Канада), Instituto Nacionalde Perinatologia Isidro Espinosadelos Reyes (Мексика).

Дунёда турли муддатдаги ҳомиланинг антенатал ўлим ҳолатларида ҳомиладорликни тўхтатишнинг дифференциациялашган ёндашувининг замонавий жихатларни илмий асослаш бўйича жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: ҳомиланинг антенатал ўлим ҳолатларида асоратлар ривожланиш патогенезида аутоиммун цитокинлар ва гормонлар даражасига боғлиқлигини асослаш; комбинациялашган медикаментоз усулда прогестерон гормонал статусига боғлиқ равишда ҳомиланинг антенатал ўлим ҳолатларини дифференциал туғруқ механизми ишлаб чиқилган; гестацион ҳамда пренатал асоратлар ривожланишининг олдини олишини башоратлаш имкониятини такомиллаштириш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Сўнгги ўн йилликда ривожланган мамлакатларда тромбогеморрагик асоратлар оналар ўлими

сабаблари структурасида етакчи ўринни эгаллаб, уларнинг нисбий улуши Европа давлатларида Германиядаги 8%дан Швейцариядаги 26,3% га ўзгаради (2009). 40-55% ҳолатларда она қорни ичидаги ҳомила ўлими сабаблари аниқланмай қолмоқда. (R.M. Lee, R.M. Silver., 2012; H. Yamada, E.H. Kato, G. Kobashi, et al 2015; S.J . Babbage, P.D. Arkwright, G.S. Vince et al., 2016). Ушбу патология сони кўп йиллар давомида барқарор бўлиб, барча исталган ҳомиладорликларнинг 15-20% ни ташкил этади. Ҳомиладорликнинг йўқотилиши сабабларини аниқлаш амалиёт нуктаи назаридан ўта муҳимдир. Ҳомиладорликни тўхтатиш сабабларини билган ва патогенезини тушунган ҳолда патогенетик даволашни янада муваффақиятли ўтказиш мумкин, акс ҳолда у симптоматик ва кўп ҳолларда самарасиз бўлади (В.М. Сидельникова, 2012). Муддатдан олдин ҲАНБ да туғруқ фаолиятининг ривожланиши кўп омилларга боғлиқ бўлиб, улар орасида стероид гормонлар, простагландинлар, утеротониклар алоҳида аҳамиятга эга. Прогестерон генерализациялашган қисқаришларнинг пайдо бўлишини блоклаган ҳолда миометрий ҳолатини бошқаради ва назорат қилади (Краснопольский В.И. ва ҳаммуалл., 2012). Юқорида қайд этилган механизмлар билан бир қаторда бачадоннинг қисқариш қобилятининг бузилишлари механизмларидан бири энергия танқислиги, стероид гормонларнинг синтези, миометрий қисқаришининг холинергик ва окситоцин регуляцияси учун зарур бўлган пентозофосфат циклининг бузилиши бўлиши мумкин (Доброхотова Ю.Э. 2016). Ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши (ҲАНБ) муддатидан олдин туғруқни талаб этадиган ҳомиладорлик асоратларидан бири бўлиб, у гестациянинг турли муддатларида намоён бўлиши мумкин. Репродуктив йўқотишларда ҲАНБ сони етарлича юқори бўлиб, 10% дан 22% гача ташкил этади, Англияда - 2,9%, АҚШ да - 14%, МДХ давлатларида - 14-20%ни ташкил қилади.

Ўзбекистонда ҳомиладорлик патологиялари, фертил ёшдаги аёлларда турли касалликлари оқибатида юзага келадиган плацентар етишмовчилик борасида қатор илмий ишлар бажарилган, буларга плацентанинг муддатидан олдин кўчишида қон кетишлар (Ж.Е.Пахомова 2017); чақалоқларда учрайдиган патологик ҳолатларда даволашнинг замонавий тизими яратилган (Д.Қ.Нажмутдинова 2016, 2018). Бироқ, турли муддатдаги ҳомиланинг антенатал ўлим ҳолатларида ҳомиладорликни тўхтатишнинг дифференциациялашган ёндашуви ишлаб чиқилмаган.

Ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши муаммосининг ҳар томонлама ўрганилганига қарамай, сабабига боғлиқ ҳолда прогностик, даволаш-профилактика жиҳатларининг етарлича ўрганилмаганлиги ва уларнинг мураккаблиги, шунингдек, ижтимоий-иқтисодий омиллар ушбу мавзунинг ўта долзарблигини белгилайди ва клиник-ташҳисий, морфологик ва микробиологик хусусиятларни қиёсий равишда янада чуқур ўрганиш заруриятини тақозо этади.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари

режасига мувофиқ (№01.2018DSc.018) «Бухоро ҳудудининг иссиқ иқлими шароитларида организмнинг патологиядан олдинги ва патологик ҳолатларини эрта ташҳислаш, даволаш ва профилактика қилишга янгича ёндашувларни ишлаб чиқиш» (2013-2018) мавзусида доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши кузатилган аёлларда ҳомиладорликни тўхтатишга дифференциаллашган ёндашув асосида туғруқ индукциясини такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқот вазифалари** қуйидагилардан иборат

ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиш ривожланиши хавфининг шаклланиши сони ва сабаб-оқибат омилларини баҳолаш;

ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши ривожланиш патогенезида цитокин статуси ва макрофагларнинг фагоцитар фаоллигининг ўрни ва аҳамиятини баҳолаш;

ҳомиласи антенатал нобуд бўлган аёлларда гестациянинг турли муддатларида индуцирланган фагоцитоз, С-реактив оксил ва гормонал статус кўрсаткичларини асослаш;

ҳомиласи антенатал нобуд бўлган ҳомиладор аёлларда қин микробиоценози, йўлдош ва ҳомила атрофи сувларининг ҳолатини дифференциация қилиш;

ҳомиласи антенатал нобуд бўлган аёлларда ҳомиладорликни тўхтатиш усули ва вақтини ишлаб чиқиш учун ультратовуш ва гормонал мезонларга асослаш;

ҳомиладорликни тўхтатишнинг замонавий медикаментоз усулларининг ҲАН бўлган аёлларда туғруқ индукциясининг тезлигига таъсирини қиёсий тарзда тадқиқ қилиш, шунингдек, ҲАН да гестация муддатларига кўра ҳомиладорликни тўхтатишга дифференциациялашган ёндашув алгоритмини ишлаб чиқиш;

ҳомиласи антенатал нобуд бўлган аёлларда йўлдош ва ҳомилага морфологик тавсиф бериш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2008-2018 йилларда Бухоро вилояти перинатал маркази, шаҳар ва Шофиркон тумани туғруқ комплексларида ҲАН бўлган 22-42 ҳафта муддатдаги ҳомиладор аёлларнинг 250 та касаллик тарихлари, ҲАН бўлган, ҳомиладорликнинг турли муддатларида ва унинг якунига қадар туғруқ мажмуаларида кузатилган 350 нафар ҳомиладорлар, назорат гуруҳига ҳомиладорлик ва туғруқ физиологик кечган 50 нафар аёллар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** ҳомиладорликнинг иккинчи ва учинчи триместридаги ҳомиладорларнинг қони, ҳомила сувлари, йўлдоши, суртмаси ва қон зардоби материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Белгиланган вазифаларни бажариш учун клиник, клиник-инструментал, морфологик, гормонал, биокимёвий, иммунологик ва статистик текшириш усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

ҳомиланинг антенатал нобуд бўлишини башоратлаш маркёри ҳомила бош ва плацентар индекси, иммунологик ва гормонал мезонларга асосан

гестациянинг турли муддатларида аёлларда ҳомиладорликни тўхтатишга дифференциациялашган ёндашув такомиллаштирилган;

плазмадаги эстрадиол ва прогестероннинг миқдорига, миометрийнинг рецептор аппарати ҳолати ва прогестерон гормонга сезгирлигига патогенетик боғлиқ ҳолда она қорни ичида ҳомила ўлими давомийлигига караб туғруқ индукциясининг тизими асосланган;

ҳомиланинг антенатал нобуд бўлишида яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар мувозанатини, гормонал статуснинг функционал ва қон ивиши тизимидаги, иммунологик толерантлик ҳолатининг бузилиши ҳомиланинг ривожланишини тўхташига олиб келиши исботланган;

ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши ривожланиши хавфининг шаклланишида йўлдошнинг инфекцион-яллиғланиш ўзгаришларининг аҳамияти прогестерон гормонга боғлиқлигини морфологик ўзгаришлари плацентадаги деструктив ўзгаришларни юзага келиши билан асосланган;

медикаментоз комбинациялашган замонавий туғруқ индукцияларини клиник даволаш тизимига киритилиши прогестерон гормонига бевосита таъсир қилиб, туғруқ ва туғруқдан кейинги асоратларни камайиши, реабилитация даврида беморларнинг ҳаёт сифатининг яхшиланиши исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат.

ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши ривожланишининг таклиф қилинган башоратлаш (ультратовуш, микробиологик, гормонал, иммунологик, морфологик) мезонлари ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши кузатилган аёлларда хавфли омилларни эрта ташхислаш ва асоратлар ривожланишининг олди олинган;

ҳомиласи антенатал нобуд бўлган аёлларда гестация муддатларига боғлиқ ҳолда ҳомиладорликни тўхтатишнинг замонавий медикаментоз усуллари таклиф қилинган;

ҳомиласи антенатал нобуд бўлган аёлларда гестация муддатларига боғлиқ ҳолда ҳомиладорликни тўхтатишни ташхислаш, даволашни такомиллаштириш учун ЭХМ дастур, дифференциациялашган ёндашув алгоритми ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** илмий изланишда қўлланилган замонавий, бир-бирини тўлдирувчи клиник, клиник-инструментал, морфологик, биокимёвий, иммунологик ва статистик усуллар билан тасдиқланган ҳамда етарли даражада беморларнинг сони, турли муддатдаги ҳомиланинг антенатал ўлим ҳолатларида ҳомиладорликни тўхтатишнинг дифференциациялашган ёндашувини ўзига хослигини такомиллаштирилганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши

шаклланишининг этиопатогентик жиҳатлари ва механизмининг замонавий ҳолатини, гестациянинг турли муддатларида ушбу патология кузатилган аёлларда ҳомиладорликни тўхтатишга дифференциациялашган ёндашувни қиёсий баҳолаш тўғрисидаги назарий билимлар даражасини кенгайтириш, ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши ривожланиш хавфининг турли клиник-иммунологик, гормонал ва морфологик кўрсаткичларини баҳолашнинг назарий асосларнинг механизмларини яратиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти акушер-гинеколог шифокорларга ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши шаклланиши кузатилган ҳомиладорларда иммунитет тизими ва гормонал ҳолат фаолияти, ҳомиладорликнинг нохуш кечиши ва асоратлари хавфи даражасини баҳолаш, аёлларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имкониятини беради. ҲАН бўлган ҳомиладорлар қонида прогестерон даражасини аниқлаш ундан гестациянинг турли муддатларига боғлиқ ҳолда ҳомиладорликни тўхтатишнинг медикаментоз усули тактикасини танлаш учун башоратлаш мезони сифатида фойдаланиш имконини беради. ҲАН бўлган аёлларда ҳомиладорликни индукция қилишнинг тавсия этилган медикаментоз усуллари жарроҳлик усули билан солиштирганда асоратлар хавфини камайтиришга, оналар ва болалар ўлимини камайтириш, миллий стандарт ва протоколларида янги манба сифатида қўлланилиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Турли муддатдаги ҳомиланинг антенатал ўлим ҳолатларида ҳомиладорликни тўхтатишнинг дифференциациялашган ёндашуви бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Гестациянинг турли муддатларида ҳомиланинг нобуд бўлишида ҳомиладорликни тўхтатишнинг дифференциациялашган усуллари» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 28 февралдаги 8н-д/252-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма замонавий тиббий дори воситаларини ноинвазив усуллари ёрдамида гестациянинг турли муддатларида ҳомиланинг нобуд бўлишида ҳомиладорликни тўхтатишнинг дифференциациялашган усулининг самарадорлигини баҳолашни такомиллаштириш имконини берган;

«Ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши кузатилган аёлларни эрта ташхислаш ва ҳомиладорликни тўхтатиш усуллариининг алгоритми» услубий қўлланма тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 17 майдаги 8н-д/115-сон маълумотномаси). Мазкур қўлланма ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши кузатилган аёлларда ташхислаш ва ҳомиладорликни тўхтатиш усуллариининг алгоритми татбиқ қилиш имконини берган;

«Ҳомиланинг антенатал ўлим ҳолатини клиник ташхислаш ва ҳомиладорликни тўхтатиш усуллари» услубий қўлланма тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 17 майдаги 8н-д/115-сон маълумотномаси). Мазкур қўлланма ҳомиланинг антенатал ўлим ҳолатини клиник белгиларни инструментал ташхислашни башоратлаш механизми яратиш имконини берган;

«Ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши кузатилган аёлларда ташхислаш ва туғруқ индукцияси алгоритми» услубий қўлланма тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 17 майдаги 8н-д/115-сон маълумотномаси). Мазкур қўлланма ҳомиладор аёлларда гормонал ва микробиологик, морфологик кўрстакларга қараб дифференциаллашган туғруқ индукцияси алгоритми ишлаб чиқиш имконини берган;

турли муддатдаги ҳомиланинг антенатал ўлим ҳолатларида ҳомиладорликни тўхтатишнинг дифференциациялашган ёндашувини комплекс даволаш сифатини яхшилашнинг самарадорлигини ошириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Бухоро туғруқ мажмуаси, перинатал маркази, Бухоро вилояти Шофиркон тумани акушерлик мажмуаси клиник амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 28 майдаги 8н-д/83-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши ҲАН бўлган аёлларни мажмуавий клиник динамик кузатишлар ва гестациянинг турли муддатларида ҳомиладорликни инвазиясиз медикаментоз усулларда тўхтатишнинг дифференциациялашган усуллари қўллаш туғруқда ва туғруқдан кейинги илк даврда турли асоратларнинг камайишига ёрдам берди, бу эса ўз навбатида аёллар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 10 илмий-амалий анжуманларда, жумладан 4 та халқаро ва 6 та маҳаллий илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 64 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 21 та мақола, жумладан 16 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 185 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамиятлари очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Ҳомиланинг антенатал ўлим ҳолатларида ҳомиладорликни тўхтатишнинг дифференциациялашган ёндашувнинг замонавий жиҳатлари» номланган биринчи бобида ҳомиланинг антенатал

нобуд бўлиши кузатилган аёлларда гестациянинг турли муддатларида ҳомиладорликни тўхтатишга бағишланган хорижий ва маҳаллий адабиётларнинг манбалари таҳлили қилинган. Танланган тадқиқотларнинг назарий жиҳатлари, уларнинг методологик ёндошуви тизимлаштирилган. Касалликни ташхислаш ва даволаш усулларининг афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинган, шунингдек, мазкур муаммонинг ўз ечимини топган ҳамда ечими топилиши лозим бўлган жиҳатлари белгиланган.

Диссертациянинг «**Ҳомиладорликнинг антенатал ўлим ҳолатларида ҳомиладорликни тўхтатишининг дифференциациялашган ёндашувини танлаш материал ва усуллари**» иккинчи бобида клиник материал ва тадқиқот усулларининг умумий тавсифи берилган. Тадқиқотлар Бухоро давлат тиббиёт институти даволаш факультетининг акушерлик ва гинекология кафедрасида вилоят перинатал маркази базасида, шунингдек, Бухоро шаҳри 1-сонли туғруқхонасида ва Шофиркон тумани туғруқхонасида бажарилди.

Тадқиқотлар икки босқичда амалга оширилди. Биринчи босқичда Бухоро шаҳар туғруқ мажмуаси архивида 2010-2016 йиллар учун ҚАН бўлган ҳомиладор аёлларнинг 250 та касаллик тарихларининг ретроспектив таҳлили амалга оширилди. Бунда, пациентларнинг ушбу контингентда умумсоматик, акушерлик-гинекологик анамнез, соматик касалликларнинг мавжудлиги, уларнинг давомийлиги ва оғирлик даражаси, ҳомиладорлик, туғруқнинг кечиши ва асоратлари, туғруқ индукциясининг турли кўринишларини қўллаш маълумотлари баҳоланди. Ретроспектив таҳлил ҚАНБ ривожланиши бўйича хавfli омилларни аниқлаш ва ажратиш ҳамда туғруқ индукциясининг турли кўринишларининг самарадорлигини баҳолаш учун ўтказилди.

Иккинчи босқичда биз ҚАН бўлган ва индукциянинг биз таклиф қилган модификацияланган усули қўлланган 300 нафар ҳомиладор аёлларнинг клиник-лаборатор ва морфологик текширувларини ўтказдик.

Ушбу диссертация ишининг белгиланган вазифаларини ҳал этиш учун биз ҚАН бўлган ҳомиладорларни текширдик. Текширилган ҳомиладорларнинг барчаси Ўзбекистон Республикасининг Бухоро вилоятида доимий яшаб келганлар.

Диссертация материалларига 350 нафар пациентларни текшириш натижалари киритилган бўлиб, улардан 150 нафар (42,9%) аёллар асосий гуруҳни, 150 нафар (42,9%) аёллар таққослаш гуруҳини ташкил қилганлар. Назорат гуруҳига ҳомиладорлик ва туғруқ физиологик кечган, тирик бола туғган 50 нафар (14,2%) пациентлар киритилди.

Ўз навбатида, ҚАН бўлган аёлларнинг асосий гуруҳи (n=150) иккита кичик гуруҳларга ажратилди: 1а кичик гуруҳи – ҚАН бўлган 22-27 ҳафта муддатларидаги 75 нафар ҳомиладорлар, 1б кичик гуруҳи – ҚАН бўлган 28-42 ҳафта муддатларидаги 75 нафар ҳомиладорлар, буларда туғруқ индукцияси мифепристон ва мизопростол препаратларини схема бўйича қўллаш ёрдамида амалга оширилди.

ҲАН бўлган таққослаш гуруҳига киритилган ҳомиладорлар (n=150) икки кичик гуруҳларга ажратилди: 2а кичик гуруҳи - 22-27 ҳафта муддатларидаги 75 нафар ҳомиладорлар, 2б кичик гуруҳи - 28-42 ҳафта муддатларидаги ҲАН бўлган 75 нафар ҳомиладорлар, буларда туғруқ кўзғалиши мизопростолни схема бўйича қўллаш ёрдамида амалга оширилди. Назорат гуруҳининг ҳомиладорлик ва туғруқ физиологик кечган, тирик бола туғган ҳомиладорларида (n=50) туғруқ фаолиятининг стимуляцияси ўтказилмади.

Барча беморларга умумклиник текширишлардан ташқари юқори частотали (5МГц) датчик билан жиҳозланган SSD-280 "Aloka" (Япония) ускунаси ёрдамида трансабдоминал ва трансвагинал эхография ўтказилди.

Гемостазнинг асосий параметрларини аниқлаш учун «Human Count 30TS/Human Count 60TS» автоматик гематологик анализаторидан фойдаланилди. Гормонал статус «Human Reader HS» иммунофермент анализатори ёрдамида текширилаётган ҳомиладорларнинг қон зардобиди стероид гормонлар, эстриол, прогестерон концентрациясининг миқдорий аниқланиши орқали баҳоланди.

Бактериал и вирусли инфекциялар «Human Gesellschaft Biochemicaund Diagnostica» (Wiesbaden, Германия) фирмасининг «Human Reader HS» иммунофермент анализатори ёрдамида ООО «ХЕМА» (Москва, РФ) фирмасининг реактивлар тўпламидан фойдаланган ҳолда аниқланди.

2010-2017 йиллар давомида 206 нафар ҳомиладор аёллар иммунологик текширувдан ўтказилди. Биз "Протеин контури" ва "Цитокин" (Санкт-Петербург, РФ) тест тўпламларидан фойдаландик. Қонда цитокинлар миқдори пкг/мл да ифодаланди.

Қин ва цервикал найнинг ажратмаларини микробиологик текшириш қуйидагича амалга оширилди: туғруққа қадар қиннинг орқа гумбази ва цервикал найнинг суртмасм «СОРА» (Italy) фирмасининг анаэробларни сақлаб қолиш олинган материал лабораторияга олинган вақтдан бошлаб 1 соат ичида етказиб берилди. Қин микрофлорасини сифат ва миқдор жиҳатдан ўрганиш умумқабул қилинган усулда амалга оширилди (И.М.Мухамедов ва ҳаммуал., 2016).

Ҳомиала атрофи сувларини микробиологик текширишда, асептика қоидаларига риоя қилган ҳолда, амниотик суюқлик ҲАН бўлган аёлларда амниотомия вақтида йиғилиб, бактериологик тажрибахонага транспортировка қилинди. Амниотик суюқликни сифат ва миқдор жиҳатдан текшириш умумқабул қилинган бактериологик усулларда ўтказилди.

#### **Плацентанинг микробиологик текшируви.**

Аёлларда туғруқдан кейин йўлдош кўздан кечирилганидан сўнг унинг бутун қалинлиги бўйлаб 1 см<sup>3</sup> ҳажмда бўлак кесиб олинди ва тажрибахонага 1 соат давомида етказиб берилди. Тажрибахонада плацентанинг бўлаклари чиқарилиб, аэроб ва анаэроб микроорганизмлар учун мос озуқа муҳитларига экилди. Микроорганизмларнинг барча штаммларини аниқлаш ва дифференциация қилиш Bergy's Manual Systematic Bacteriology (1997) модификацияси бўйича амалга оширилди.

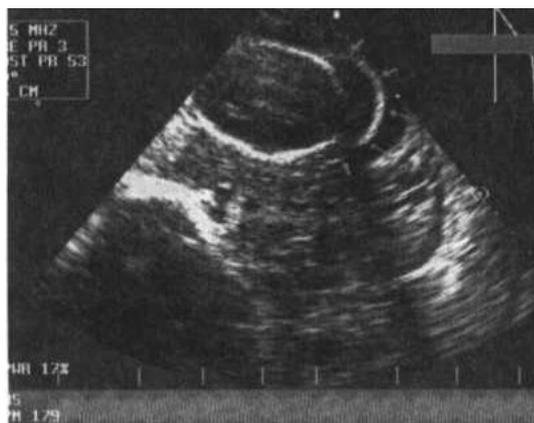
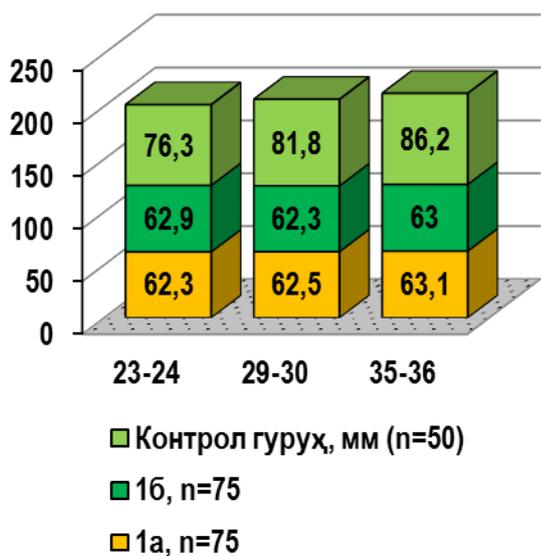
Йўлдошнинг морфологик текшируви қуйидагича ўтказилди: плацентадан бўлакча кесиб олинди, жойлаштириш стандарт усулда амалга оширилди. 5 микрон қалинликдаги кетма-кет кесимлар Ванн-Гизон бўйича гематоксилин ва эозин, пикрофуксин билан бўялди, PAS-реакция ўтказилди. Микроскопия Axioskop 40 («Zeiss», Германия) ускунаси ёрдамида амалга оширилди.. ҲАН бўлган пациентларни индукция усулини танлаш БССТ экспертларининг тавсияларига мувофиқ амалга оширилди (Женева, 2004).

Тадқиқот давомида олинган маълумотлар Microsoft Office Excel-2016 амалий дастурларининг стандарт пакетини қўллаш орқали статистик қайта ишланди.

Диссертациянинг «**Перинатал асоратларнинг хавф омиллари**» деб номланган учинчи бобда ретроспектив таҳлил маълумотлари бўйича фетоплацентар етишмовчиликда перинатал асоратларнинг хавф омилларини аниқлаш масалалари кўриб чиқилган.

Ҳомиладор аёлларнинг ретроспектив анамнестик маълумотлари, гинекологик ва соматик касалликларининг таҳлили асосида хулоса қилиш мумкинки, ҲАН бўлишининг ривожланишида аёлнинг ёши, акушерлик-гинекологик анамнезнинг жинсий аъзоларнинг яллиғланиш касалликлари каби гинекологик касалликлар билан оғирлашганлиги аҳамиятга эга, соматик касалликлардан камқонлик ва сийдик ажратиш йўллариининг яллиғланиш касалликлари аҳамиятлидир. Бу омилларнинг барчаси, афтидан, ҳомиланинг бачадон ичи ҳолатига таъсир қилади ва унинг нобуд бўлишига олиб келиши мумкин. ҲАН бўлишида туғруқ индукциясининг усулини танлаш гестация муддатига боғлиқ бўлади. ҲАН бўлган аёлларнинг туғруқ тарихини ўрганиш жараёнида биз ушбу патология биринчи гуруҳда ҳомиладорликнинг 28-42 ҳафтаси муддатида 112 нафар (70,0%) ва 22-27 ҳафтаси муддатида 48 нафар (30%) ҳомиладорларда учрашини кузатдик. Қолган 32 (28,6%) ва 17 (35,4%) ҳолатларда муддатларга мос равишда индукциянинг 2-босқичига зарурият бўлди. ҲАН бўлган аёлларнинг иккинчи гуруҳида ҳомиладорликнинг 28-42 ҳафталик муддати 59 (65,5%) нафар ва 22-27 ҳафталик муддати 31 (34,5%) нафарда аниқланди. ҲАН бўлган аёлларда туғруқни простагландинлар билан индукция қилинишида қуйидаги натижалар олинди: ҳомиланинг ва йўлдошнинг туғилиши ҳомиладорликнинг 28-42 ҳафталик муддатида 36 (61,0%) ва 22-27 ҳафталик муддатида 17 (54,8%) нафарда юз берган. Қолган 23 (39,0%) ва 14 (45,2%) ҳолатларда муддатларга мос равишда индукциянинг 2-босқичи зарур бўлди. Бачадонида чандиқ бўлган, 42 ҳафталик муддатдаги 3 нафар (5,4%) ҳомиладорларда туғруқ кўзғатиш самара бермаганлиги туфайли кесар кесиш операцияси ўтказилди. Турли хил эхопатология фетопатияларида ультратовуш ёрдамида ҳомила бошчаси ўлчамларидаги оғишишларни аниқлашда муҳим ташхисий усули бош суяги краниал индекси (Ҳ). Яққол клиник асоратларсиз (назорат гуруҳи) кечган ҳомиладорликда Ҳ 75 дан 84 гача ўзгарди. Ҳомиладорлик муддатига боғлиқ ҳолда ультратовуш текшириш кўрсаткичларининг динамикасини таҳлил қилар эканмиз, биз краниал индекси Ҳ II-триместрда III-триместрдагидан ( $75,87 \pm 81,83$ , мос равишда  $P < 0,001$ ) аҳамиятли. Фетопатияда Ҳ нинг рақамли қийматлари 70-73 га

қадар пасаяди.  $Y$  қийматининг тезкор (1-1,5 ҳафта давомида)  $63,24-0,51$  га ( $P < 0,001$ ) қадар камайиши ҳомиланинг бачадон ичида муқаррар нобуд бўлишининг аниқ белгисидир. Қайд этиш лозимки, хомила бачадонда 2 ҳафтадан кам тутиб турилишида 40 % аёлларда  $Y$  нинг ўртача қиймати  $60,05 \pm 0,46$  га тенг бўлди; узок тутиб турилишида (3 ҳафтадан ортиқ)  $Y$  нинг  $54,12 \pm 0,36$  га қадар камайиши ҳомиладорларнинг 22% да аниқланди.



Хомила бош контури иккиланиши.Краниал индекси -54. Хомиладор И. (касаллик тарихи №236). Ташхис: ХАНБ27-ҳафталик (хомила нобуд булиши 2 ҳафта олдин

**Рис. 1. Ҳомиланинг антенатал ўлим ҳолатларида краниал индекснинг ўзгариши**

ҲАН бўлган ҳомиладорлар гемостаз тизими кўрсаткичларининг таҳлили ТИМ ортиши ( $>30$ кг/м) тромбоемболик ҳолатлар хавфининг ўсиши билан боғлиқлигини кўрсатди. 90% ҳолатларда ИМТ ортиши ва тромб ҳосил бўлишининг мусбат маркерларининг боғлиқлиги аниқланди. Томирчи ивишининг фаоллашиши (ФМЭЖ) (фибрин мономерларнинг эрувчи комплекси) белгилари кузатилган пациентлар орасида 2 нафар аёл (6,5%) ортиқча тана вазни ва 42% – турли даражадаги семизликка эга бўлганлар аниқланди. Д-димерининг юқори кўрсаткичлари кузатилган пациентлардан 14% ортиқча тана вазнига эга бўлганлар. Кичик гуруҳларда коагулограмма натижаларини баҳолаш, ХАНБ гуруҳида ФМЭЖ кўрсаткичларининг ортиши 13,4% да кузатилганини, бу аниқ даражада юқорилигини кўрсатди.

Ҳомиладорларда гестациянинг II-III триместрларида Д-димерининг зардобдаги  $398,9 \pm 13,73$  нг/мл дан ортиқ бўлмаган концентрацияси ҳомиладорликнинг яхши кечиши ва яқун топишини кўрсатади.

Д-димери миқдорининг  $736,1 \pm 14,52$  нг/мл ( $P < 0,001$ )дан юқори ортиши ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши эҳтимолининг юқорилигидан далолат беради. С-реактив оксиленинг 1,2 баробар ортиши сурункали яллиғланиш жараёнидан ва ҳомиланинг антенатал нобуд бўлишида стационарга қабул қилинган вақтдан, ҳомиладорликни тўхтатишининг бошланиши билан антибактериал терапиянинг зарурлигидан далолат беради.

Тўсатдан юз берадиган муддатидан олдин туғруқларнинг ривожланишида гормонал ўзаро таъсирлар ҳам муҳим роль ўйнайди. Маълумки, прогестерон ёриқлар контактларининг шаклланишини, простагландинлар синтези ва окситоцин рецепторларини кучсизлантириш орқали бачадонни меъерий тонусда тутиб туриш учун зарурдир. Онанинг қон оқимидаги эстриол концентрацияси фетал гипоталамус-гипофиз-буйрак усти ўқи фаоллигининг тўғридан-тўғри маркери бўлиб, у, тахмин қилинишича, туғруқ фаолиятининг ривожланиши олдидан фаоллашади.

#### 1-жадвал

#### Ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши кузатишган аёлларда гемостазиограмма кўрсаткичлари (M± m)

Кўрсаткичлар	Физиологик ҳомиладорлик n=50	ҲАН бўлган ҳомиладорлар n=150
АПТВ (с)	28,8±0,52	36,9±1,07***
ПТВ (с)	11,0±0,22	14,6±0,41***
Фибриноген (г/л)	3,0±0,04	5,9±0,16***
ТВ (с)	16,4±0,16	20,2±0,41***
ФМЭК (мг/л)	1,7±0,02	2,9±0,05***
Д-димер (нг/мл)	398,9±13,73	736,7±14,52***
Антитромбин III (мг/л) %	109,1±2,35	75,7±1,48***
С протеини фаоллиги, %	101,0±3,64	81,3±1,52***
С-реактив оқсил (мг/л)	2,1±1,64	4,2±2,64***

Изох: \* - фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (\*\*\*) - P<0,001

ҲАН бўлган ҳомиладорларнинг текширилаётган гуруҳларида прогестерон ва α-фетопротеин концентрацияларининг аниқ ортиши кузатилди. Прогестерон ҳомиладорликнинг пайдо бўлиши ва сақланишига ёрдам берувчи кучли омил ҳисобланади.

Прогестерон бачадоннинг силлиқ мушакларига бўшаштирувчи таъсир кўрсатади. ҲАН бўлган ҳомиладорларда прогестероннинг ҳимоя таъсири унинг иммунмодуляторлик фаоллиги, шу жумладан, ҳомиладорликда цитокин балансининг меъёрлашуви билан боғлиқлиги ҳақида ишонарли натижалар олинди.

α-фетопротеиннинг иммунмодуляторлик фаоллиги, шу жумладан, унинг иммун жароҳатланиш ва яллиғланиш жараёнларини чеклаган ҳолда лимфоид ҳужайраларнинг фаол апоптозини кучайтириш қобиляти кўрсатилган. Қонда стероид гормонларнинг концентрацияси конъюгациялашмаган, демакки, гормонларнинг биологик фаол фракцияларини акс эттиради. Тадқиқотларнинг ушбу қисмининг вазифаси ҳомиладорлик физиологик ва ҲАНБ билан кечган аёллар қонида стероид табиатга эга бўлган гормонлар – прогестерон ва эстрадиол миқдорининг даражасини таққослаш, шунингдек, туғруқ индукцияси масаласини ҳал этиш учун антенатал йўқотишларни барвақт ташҳислаш ва башоратлашда уларнинг аҳамиятини баҳолашдан иборат. Гормонал ҳолатни текшириш ҲАН бўлган ҳомиладор аёлларда туғруқ тактикасини танлашда муҳим аҳамиятга эга. Бироқ, ҳозирги вақтда

стероид гормонлар даражасининг ҲАН бўлган ҳомиладорларда гестация муддатига боғлиқ ҳолда индукция усулини танлашга таъсири тўғрисида маълумотлар етарли эмас.

Белгиланган вазифаларга мувофиқ биз ҳомиладорлик физиологик кечган ва ҲАН бўлган ҳомиладорлар қонида цитокинлар ва ўсиш омилини аниқладик (2-жадвал).

2-жадвал

**ҲАН бўлган ҳомиладорлар қонида цитокинлар ва ўсиш омили фактори**

цитокинлар ва ўсиш омили фактори кўрсаткичлари	Физиологик ҳомиладорлар, n=50	ҲАН бўлган ҳомиладорлар n=150	P
IL-1 пг/мл	185,1±6,41	281,2±10,7	<0,001
IL-4 пг/мл	136,3±4,92	48,1± 1,68	<0,001
IL-6 пг/мл	56,9±2,03	93,8±3,44	<0,001
IL-8 пг/мл	19,2±0,70	219,3±7,99	<0,001
IL-10 пг/мл	38,3±1,39	24,0±0,87	<0,001
TNF-α пг/мл	48,1±1,70	67,7±2,53	<0,001

Биз олган маълумотлар ҲАН бўлишида яллиғланиш олди цитокин-1 даражаси 52%га ортишдан далолат беради. IL-4 миқдори деярли 2,8 марта пасайди. Параллел манзара IL-10 секрециясида ҳам кузатилиб, у 57%га пасайди. Бу далил, эҳтимол, IL-4 IL-1 синтезини кучайтирган ҳолда, децидуал хужайралар томонидан простагландинлар ишлаб чиқарилишини камайтириши, шунингдек, яллиғланиш жараёнини камайтирган ҳолда гуморал иммунитетни стимуляция қилинишига ёрдам бериши билан боғлиқдир. Marzi M ва б. (1996) маълумотларига кўра, периферик қон моноцитлари томонидан IL-10 ишлаб чиқарилишининг камайиши ҳомила ривожланишининг кечикиши ёки нобуд бўлиши ва туғруқ фаолияти бошланолмаслиги билан баҳоланади.

Такдим этилган тадқиқотлар натижаларидан кўринадики, ҲАН бўлган ҳомиладорларда IL-6 даражаси физиологик ҳомиладорлик билан таққосланганда аниқ 1,6 маротаба ортади. Кузатилаётган динамика IL-6 нинг миометрийнинг қисқариш фаоллигининг потенциал фаоллаштирувчи омили ҳисобланган ва эрта туғруқни белгилайдиган эндотелий даражасига таъсири билан боғлиқдир. Бизнинг маълумотларимизга кўра, IL-8 экспрессияси 11 маротабадан ортиқ кўпаяди. Бу далил, афтидан, бевосита туғруқ олдидан бачадон бўйни етилишида ўрин тутган бириктирувчи тўқималарни ремоделлашишига IL-8нинг жалб қилинишидан дарак беради. IL-8, шунингдек, лактоферриннинг ортишини ҳам стимуллади. Қайд этиш лозимки, IL-4 даражасининг пасайиши ва TNF-α ишлаб чиқарилишининг аҳамиятли 1,4 маротаба ортиши ҳомиладорликнинг тўхташ хавфи бўлган пациентлар учун хосдир. Бинобарин, яллиғланишга қарши цитокинларнинг камайиши муҳиtida яллиғланиш олди омиларининг кўпайиши билан

кечадиган цитокин мувозанатининг бузилиши ҳомиладорликнинг яқин кунларда тўхташи эҳтимоли бўлган хавфни белгилайди, бу ташҳис аниқланиши биланоқ антибактериал терапиянинг бошланишини талаб этади.

Шу тариқа, ҲАН бўлишида яллиғланиш олди цитокинларининг юқори даражаси иммун тизими гуморал омилининг фаоллашувидан дарак беради, негаки, яллиғланиш реакцияларининг ривожланиши патогенезида иштирок этувчи иммунрегуляция омилларининг ажралиб чиқиши (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) энг аввало, мононуклеар фагоцитларнинг функционал ҳолатини тавсифлайди. Ўтказилган тадқиқотлардан олинган натижалар цитокинлар тизимида динамик мувозанатнинг сақланиши ҳомиладорликни меъёрий ривожланишида муҳим рол ўйнаши тўғрисида хулоса қилиш имконини беради. Ҳомиладорлик пайтида фагоцитар комплемент система активлиги ошиши кузатилса, бизнинг текширувимиздаги аёлларимизда фагоцитар активлик системасининг супрессияси, индуцирланган фагоцитоз пасайиши кузатилди, бу эсаўз навбатида иммун гомеостаз дезадаптациясига олиб келди. Туғруқдан кейинги илк даврнинг энг кўп асорати бачадон атонияси ва йўлдош қолдиқлари туфайли қон кетишидан иборат бўлган.

Тайёр бўлмаган туғруқ йўллари вазиятида туғруқ индукциясининг инвазив усуллари (амниотомия, утеротоник ва простагландинлар билан туғруқни жадаллаштириш) қўлланилган таққослаш гуруҳида энг кўп қон йўқотиш (550-1200мл) кузатилди. Маълумотлар асосий гуруҳ параметрларидан аниқ даражада фарқ қилган, бироқ назорат гуруҳи кўрсаткичларига яқин бўлган ( $P>0,05$ ).

Аёлларда туғруқдан кейинги ва жарроҳлик амалиётидан кейинги даврдаги асоратлар сони тенг ҳолатда ва гестация муддатига боғлиқ ҳолда таҳлил қилинди. Туғруқдан кейинги даврда асоратларнинг умумий сони ҳам тенг ҳолатга (бачадон субинволюцияси, лохиметра ва маститлар мос равишда биринчи бор ҳомиладорларда  $8,7\pm 2,6\%$ , қайта ҳомиладорларда эса  $10,4\pm 2,2\%$ ), ва гестация муддатларига ҳам (II триместрда  $8,6\pm 3,4\%$ , III триместрда  $10,1\pm 2,0\%$ ) боғлиқлиги аниқланди. Ҳомиладорликни тўхтатишда гемостаз тизими, иммун ҳолат, репродуктив тизимдаги бузилишлар энг хавфли бўлиб, оналар ўлимига олиб келади. Бизнинг тадқиқотларимизда ҲАН бўлган ҳомиладорларда туғруқни антипрогестинларни қўллаб индукция қилиш гестация муддатига боғлиқ ҳолда фарқланди. Пациентларнинг текширилаётган, ҳомиладорлик муддати 27 ҳафтагача бўлган контингентига 40% аёлларда индукциянинг 2-босқичига эҳтиёж кузатилди.

Маълумки, ҳомиладорликни сунъий тўхтатиш ва хавфсиз туғруқ муҳим тиббий-ижтимоий муаммодир. Мунтазам туғруқ фаолиятининг ривожланиши кўпгина омилларга боғлиқ бўлиб, улар орасида гормонлар, простагландинлар, утеротоникларга алоҳида эътибор берилади. Шу йўсинда, прогестерон генерализациялашган қисқаришлар ҳосил бўлишини блоклаган ҳолда миометрий ҳолатини назорат қилади. Шунга кўра, ҲАН бўлган пациентлар қонида ҳомиладорлик муддатига боғлиқ ҳолда эстрадиол ва прогестерон миқдорини текшириш биз учун алоҳида қизиқиш уйғотди. Улар окситоциназа фаоллигини камайтириб, бу орқали эндоген окситоцинни

парчаланишдан ҳимоя қилади. Митотик фаолликнинг ортиши холинэстераза фаоллигининг пасайиши ва кучли контрактил таъсир кўрсатувчи эркин ацетилхолин концентрациясининг кўпайиши билан бирга кечади. Эстрогенлар миометрийнинг окситотик моддаларга таъсирчанлигини оширган ва уни пластик материал билан таъминлаган ҳолда туғруқ актининг физиологик кечишига кўмак беради.

3-жадвал

**Текширилаётган ҲАН бўлган аёллар қонида ҳомиладорлик муддатига боғлиқ ҳолда туғруқни антипрогестинлар билан индукциялашга қадар ва индукциядан кейинги босқичларида гормонал ҳолат кўрсаткичлари (M±m)**

Кўрсаткичлар	ҲАН бўлган ҳомиладорлар 22-27 ҳафта, n=75	ҲАН бўлган ҳомиладорлар 28-42 ҳафта, n=75
Эстрадиол нмоль/л	347,4±9,12	576,3±17,56***
	330,5±9,18	540,7±16,56***
Прогестерон нмоль/л қонда	277,8±8,12	356,1±10,83***
	197,3±5,03^^^	91,9±2,84***^^^

Изоҳ: суратда туғруқ индукциясига қадар кўрсаткичлар, маҳражда – туғруқ индукциясидан кейин; \* - 22-27 ҳафта гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фаркланиш аҳамиятли (\*\*\*) - P<0,001), ^ - туғруқ индукциясига қадар гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фаркланиш аҳамиятли (^^^ - P<0,001)

Бизнинг тадқиқотларимизда бу далил тасдиқланди, биз таклиф қилган схема бўйича туғруқ стимуляциясига қадар ҲАН бўлган аёллар қонида эстрадиол миқдори 22-27 ҳафтадаги 347,4±9,12 нмоль/л дан 28-42 ҳафтадаги 576,3±17,56 нмоль/л га қадар ўзгарди ва индукция босқичи ўтказилганидан сўнг эстрогенларнинг бирмунча 330,5±9,18 нмоль/л (1,04 марта) ва 540,7±16,56 нмоль/л (1,1 марта) камайиши кузатилди.

Бизнинг тадқиқотларимизда қонда прогестерон миқдори янада кенг кўламдаги ўзгаришларга эга бўлди, шу зайлда индукцияга қадар ушбу кўрсаткич 22-27 ҳафтада 277,8±8,12 нмоль/л ва 28-42 ҳафтада 356,1±10,83 нмоль/л ни ташкил этди; индукция босқичи ўтказилганидан кейин прогестерон миқдорининг гестация муддатларига мос равишда аҳамиятли 197,3±5,03 нмоль/л (1,4 марта) ва 91,9±2,84 (3,8 марта) нмоль/л камайиши кузатилди.

ҲАН бўлган ҳомиладорларда туғруқ индукцияси биз таклиф қилган схема асосида амалга оширилганда ҳомиладорликнинг 28-42 ҳафтасида 64 та (85,3%) ва 22-27 ҳафтасида 11та (14,7%) ҳолатда туғруқлар юз берди. Қолган 11 (14,7%) ва 64 (85,7%) ҳолатларда муддатларга мос равишда индукциянинг 2-босқичи зарур бўлди.

Пациентларнинг бу контингентиде туғруқ схема бўйича кин орқали мизопростол билан индукция қилинганида ҳомиланинг ва йўлдошнинг тўлиқ ҳайдалиши 28-42 ҳафта муддатда 45 (60,0%) ва 22-27 ҳафта муддатда 25 (33,3%) нафарда юз берди. Қолган 30 (40,0%) ва 50 (66,7%) ҳолатларда муддатларга мос равишда индукциянинг 2-босқичи зарур бўлди.

Бизнинг тадқиқотларимизда Мифепристонни 200 мг миқдорда деярли барча аёллар яхши қабул қилдилар, фақатгина 2 нафар пациентларда препарат қабул қилинганидан 30-60 дақиқадан сўнг энгил кўнгил айниши кузатилди.

Стандарт усулда ўртача давомийлик  $2,8 \pm 0,8$  кунни ташкил этди, мифепристон мизопростол қўлланилган асосий гуруҳда эса камроқ бўлиб  $2,3 \pm 0,5$  кунни ташкил этди. Қон кетишлар анъанавий ва туғруқнинг таклиф этилаётган усулларида мос равишда 180 мл дан 554 мл гача ва 210 мл дан 190 мл гачани ташкил этди. Ушбу препаратни қўллаш самарадорлиги ҳомиладорлик муддатига боғлиқ бўлади. Туғруқнинг анъанавий усулида бир ҳолатда бачадондан қон кетиши ва бачадон йиртилиши муносабати билан бачадон ампутацияси ўтказилди, 4 та ҳолатда туғруқдан кейинги давр эндометрит билан асоратланган.

Диссертациянинг «**Аёлларда гестациянинг турли муддатларида ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши ривожланишининг микробиологик жиҳатлари**» деб номланган тўртинчи бобда ХАН бўлган ҳомиладорлар ва туғувчиларда, шунингдек, ҳомиладорлик физиологик кечган ва тирик бола туғган аёлларда қин, плацента биоптатларининг ва ҳомилаатрофи сувларининг бактериологик текширувларининг натижалари аск этирилган.

Асосий гуруҳнинг 73 (48,7%) нафар пациентларида қин дисбиози, яъни ҳомиладорларнинг генитал тракти меъёрий микрофлорасининг миқдор ва сифат бузилишлари, ва бунинг оқибатида генитал трактнинг куйи, юқори бўлимларининг микроб табиатли яллиғланиш касалликларининг шаклланиши ва ривожланиши аниқланди. Ушбу параметр таққослаш гуруҳида 54 (36,0%) га тенг бўлиб, назорат гуруҳида эса бирмунча пасайган – 19 (38,0%) гача, бу асосий гуруҳ параметридан аниқ паст бўлиб ( $P > 0,05$ ), бироқ таққослаш гуруҳи кўрсаткичларидан фарқланиши аниқ бўлмаган ( $P < 0,05$ ).

Бундан ташқари, асосий гуруҳ ва таққослаш гуруҳи туғувчиларининг ҳомилаатрофи сувлари ва плацентасида микроорганизмлар спектри кенг бўлиб, ажралмалар миқдори ҳам кўп бўлган, уларда асосан, энтеробактериялар ва бактериоидлар аниқланди, қайд этиш лозимки, коагулазамусбат стафилококк, энтеробактериялар ва бактериоидлардан кўра коагулазаманфий стафилококк аниқланиши аниқ даражада юқори бўлган. Бундан ташқари, асосий гуруҳда штаммлар аниқланишининг миқдор ва сифат параметрлари таққослаш гуруҳига нисбатан аниқ даражада кам бўлган, бу коғонок сувларининг бутунлиги билан баҳоланди.

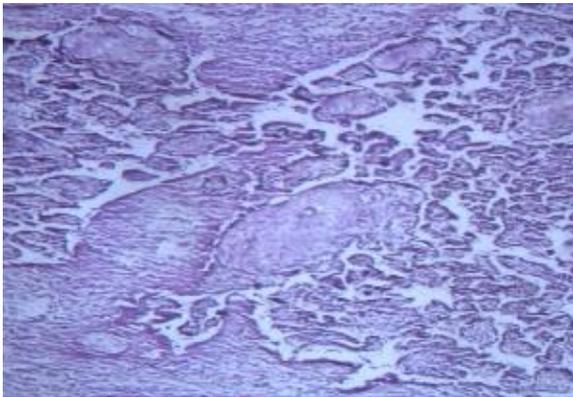
Қин дисбиозининг мавжудлиги, патоген ва шартли патоген микроорганизмларнинг юқори ва массив аниқланиши ҳомиладорликнинг кечиши учун нохуш вазиятни юзага келтиради, плацента, ҳомила атрофи сувларини инфицирлайди ва бу билан ҳомилада микроб тарқалишига, кейинчалик унинг нобуд бўлишига олиб келади.

Фетоплацентар тизимнинг инфицирланиши – кенг тарқалган акушерлик-гинекологик патологиядир, у ҳомиланинг мустақил тушишининг асосий сабабларидан бири бўлиб, ҳомиланинг бачадон ичида нобуд бўлиши ва эрта

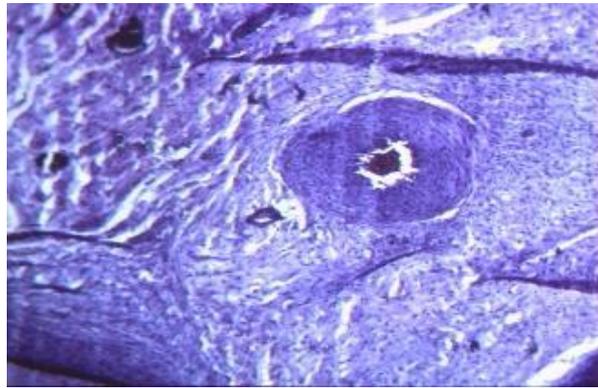
туғруқларни чақиради, янги туғганларда йирингли-септик асоратларнинг етакчи сабаби бўлиб хизмат қилади ва неонатал касалланиш ва гўдаклар ўлимининг энг аҳамиятли этиологик омиллари сирасига киради.

Диссертациянинг «**Ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши кузатилган аёлларда хомилаларни ва йўлдошларни морфологик текшириш натижалари**» бешинчи бобида ҳомила қобиқлари ва плацентанинг морфологик тузилишининг текширувлари келтирилган бўлиб, уларни плацентанинг ҳар бир ўрганилаётган қисмининг функционал хусусиятлари билан ўзаро боғлиқлиги кўрсатилган. ҲАН бўлган аёлларда йўлдошларнинг морфологик текширувларида плацентанинг адаптацион механизмларининг ўта кучсизланиши аниқланиб, улар синцитиотрофобластнинг ўчоқли пролиферацияси ва декомпенсация билан кечадиган иккиламчи ФПЕ белгилари сонининг ортиши орқали акс этган. Ҳар иккала гуруҳда ҲАН бўлган аёлларда йўлдошларда инфекция-яллиғланиш ўзгаришлари назорат гуруҳи пациентларига нисбатан аҳамиятли даражада кўп кузатилди.

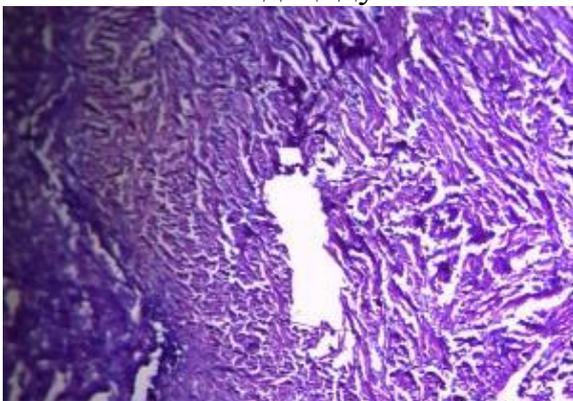
Аксарият ҳолларда ҲАН бўлган аёлларда хориоамнионит, интервил-лузит ва плацентит аниқланди (1-расм).



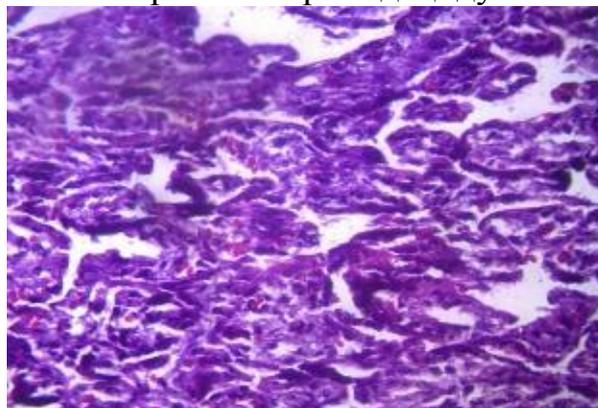
Базал децидуит



Париятал хориондецидуит



Виллузит

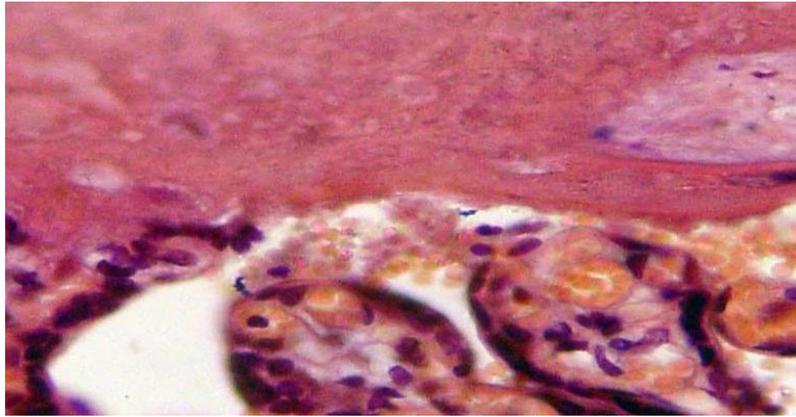


Интервиллузит

**1-расм. Плацентадаги микроскопик ўзгаришлар**

Шу тарзда, агар амнион эпителиysi ҳомилаатрофи сувларининг секрецияси ва сўрилишида ҳамда алмашинув маҳсулотларини чиқаришда иштирок этишдан ташқари, ўта муҳим вазифа – ўз юзасида турли бактерияларни (хламидийлар, цитомегаловирус) адсорбция қилиш

вазифасига эга бўлса, силлиқ хорион ҳимоя ва трофик функцияларга эга бўлиб, хориал гонадотропин синтезида иштирок этади.



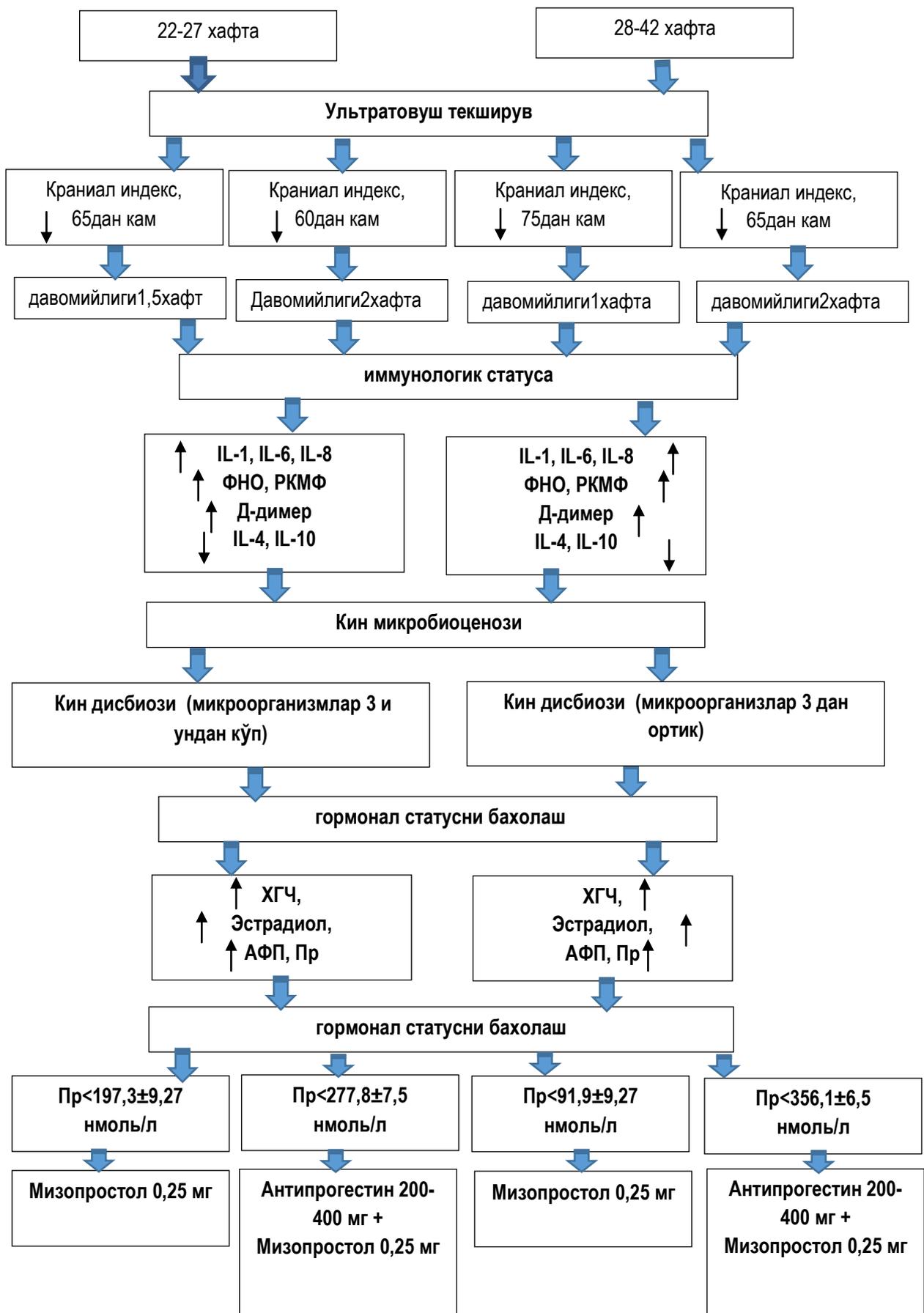
**2-расм. Децидуал ҳужайралар (ДХ) ва фибриноид (Ф) тўпланиши. Плацента атрофи тукчалари стромасидаги қон томирлар. Бўялиш: гематоксилин и эозин. Кат: ок.10, об. 40**

Унинг остида жойлашган децидуал пластинка, ҳимоя – фагоцитар фаолликдан ташқари, она-плацента-ҳомила тизимидаги амниотик суюқликнинг алмашинуви ва циркуляцияси вазифасига ҳам эга. Бу амнион-цитотрофобласт-децидуал тўқима тизимининг она ва ҳомила ўртасидаги параплацентар алмашинувда регуляция ролидан далолат беради (2-расм).

Улар плацентанинг бу каби яққол структур ўзгаришларида ҳомиланинг тўла-тўқис озикланишини таъминлашда етарли бўлмасдан, унинг плацента дисфункциясининг декомпенсацияланган шаклининг белгилари билан бирга кечган, ҳомиланинг нобуд бўлишига олиб келган инфицирланганлигининг оғирлигидан далолат беради. Шу тариқа, ҳомиланинг антенатал нобуд бўлишини ўз вақтида ташхислаш ва ушбу патологияли аёлларда туғруқ индукцияси усули ва вақтини танлаш мақсадида қонда цитокинлар даражасини, марофагларнинг фагоцитар фаоллигини, С-реактив оқсил даражасини, индуцирланган фагоцитоз ва гормонал статус ҳолати кўрсаткичларини аниқлаш лозим. Ҳомила қобиклари ва плацентанинг (амнион, хорион, децидуал қобик) морфологик тузилишини ўрганиш натижалари уларнинг плацентанинг ҳар бир ўрганилаётган қисмининг функционал хусусиятлари билан ўзаро боғлиқлигини кўрсатди

Ҳомиладорликнинг II ва III триместрларида ҳомиладорлик тўхтатилганида йўлдошда яллиғланиш ва деструктив ўзгаришлар, тукли хорион ривожланишининг кечикиши, продуктив васкулит ва бошқа ўзгаришлар мавжудлигида компенсатор-мослашув характеридаги белгилар кучсиз намоён бўлган.

Бу тадқиқотларнинг асосий илмий хулосаларидан бири бўлиб, ҲАН бўлган ҳомиладорларда медикаментоз усулни: гестациянинг турли муддатларида мифепристонни мизопростол билан биргаликда схема асосида қўллаган ҳолда туғруқ индукциясининг афзаллиги ва самарадорлигини тахмин қилади.



**Рис. 1. Антенатал ўлим ҳолатларини ташхислаш ва туғруқ индукциясининг алгоритми**

## ХУЛОСАЛАР

«Турли муддатдаги ҳомиланинг антенатал ўлим ҳолатларида ҳомиладорликни тўхтатишнинг дифференциациялашган ёндашуви» мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар олинди:

1. Ўтказилган тадқиқотлар асосида ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши этиологиясида асосий омил инфекция омил бўлиб, у плацента, қобиклар, ҳомилаатрофи сувлари, киндик тўқималарини зарарлаши аниқланди.

2. Бош суяги индексининг тезкор (1-1,5 ҳафта давомида)  $63,2 \pm 0,51$  га ( $P < 0,001$ ) қадар камайиши ҳомиланинг бачадон ичида муқаррар нобуд бўлишининг аниқ белгисидир. Бачадонда уруғланган ҳужайра 3 ҳафтадан кам тутиб турилишида бош суяги индексининг ўртача қиймати  $60,05 \pm 0,46$  га тенг бўлади; узок тутиб турилишида (3 ҳафтадан ортиқ) -  $54,12 \pm 0,36$  га ( $P < 0,001$ ) қадар камаяди. Гестация муддатларига кўра, плацентар индекс ва плацента массасининг камайиши ҳомиланинг бачадон ичида азият чекиши ва ҳомила нобуд бўлган муддатнинг узоклигидан далолат беради.

3. Ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши патогенезида яллиғланишга қарши цитокинлар даражасининг пасайиши ва яллиғланиш олди интерлейкинлари миқдорининг ортиши билан кечадиган цитокин статусининг аниқланган дисбаланси муҳим роль ўйнайди. Ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши ва гормонал бузилишлар ҳомиладор аёлларнинг иммун тизимига таъсир кўрсатади ва яллиғланиш олди цитокинлари (IL-1, IL-6 ва ФНО) ҳамда иммунитетнинг гуморал тизимидаги дисбаланс билан намоён бўлади. ҲАН бўлганида қоннинг макрофагларнинг фагоцитар фаоллиги билан индуцирланган гормонал ҳолати, бундан ташқари, гемокоагуляция тизими омилларининг бузилишлари билан бир қаторда IL-4 2,8 маротаба ва IL-10 36,7% га пасайишган ҳолатда IL-1 миқдори 52%га, IL-6 1,6 маротаба, IL-8 11 маротаба ва TNF- $\alpha$  1,4 маротаба ортиши аниқланди.

4. Ҳомиладор аёлларда ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши индуцирланган фагоцитознинг пасайиши ва С-реактив оқсилнинг ортиши билан биргаликда кечади, бу аёлларнинг ушбу контингентда ҳомиладорликнинг нохуш кечишининг ташхисий мезони бўлиб ҳисобланади ва инфекция омилнинг таъсирини тасдиқлайди.

5. ҲАН бўлган аёлларда туғруқни қонда прогестерон даражасини эътиборга олмаган ҳолда анъанавий усулда индукциялаш самарадорлиги ҳомиладорликнинг 28-42 ҳафтасида 60,0% ва 22-27 ҳафтасида 33,3% ни ташкил этди. Ҳомиласи антенатал нобуд бўлган аёллар қонида прогестерон даражаси гестация муддатига боғлиқ ҳолда турли концентрацияларда ўзгаради, бу туғруқ тактикасини танлашда муҳим аҳамиятга эга. Қонда прогестероннинг 22-27 ҳафтада  $277,8 \pm 7,5$  нмоль/л га қадар ва 28-42 ҳафтада  $356,1 \pm 6,5$  нмоль/л дан ортиқ концентрациясида туғруқ индукциясини антипрогестинлар билан биргаликда ўтказиш лозим.

6. Ҳомиласи антенатал нобуд бўлган ҳомиладорларда гестация муддатига боғлиқ ҳолда туғруқ индукциясининг медикаментоз усулини антипрогестинлар билан комплекс тарзда қўллаганда туғруқ асоратларининг сони ва беморларнинг стационарда бўлишлари кунлари туғруқнинг анъанавий усули қўлланган гуруҳга нисбатан икки баробар кам бўлган.

7. Ҳомиласи антенатал нобуд бўлган ҳомиладорларда қиннинг меъёрий микрофлорасини ўрганиш натижалари генитал трактнинг қуйи бўлимларининг ўз-ўзидан тозаланиш жараёнининг мавжуд эмаслиги ва туғруқдан олдин ушбу биотопнинг транзитор ва патоген микроб омиллар билан юқори колонизациясини аниқлаш имконини берди. Қин дисбиозининг мавжудлиги, патоген шакллар ва шартли-патоген микрофлоранинг юқори ва массив аниқланиши ҳомиладорликнинг кечиши учун ноқулай муҳитни яратади, плацентани 58%га, ҳомилаатрофи сувларини 45%га инфицирлайди ва бу орқали ҳомилада микроб тарқалишига, кейинчалик унинг бачадон ичида нобуд бўлишига олиб келади.

8. Ҳомиласи антенатал нобуд бўлган аёлларда йўлдошларнинг морфологик текширувларида плацентанинг адаптацион механизмларининг ўта кучсизланиши кузатилиб, улар синцитиотрофобластнинг ўчоқли пролиферацияси ва декомпенсация билан кечадиган иккиламчи ФПЕ белгилари сонининг ортиши прогестерон гормонга боғлиқлигида акс этган. Йўлдошларда: хориоамнионит, интервиллузит ва плацентит, шунингдек, киндик тўқималарида (фуникулит ва вартонов дирилдоғининг шиши) инфекцион-яллиғланиш ўзгаришлар хос бўлиб, бу индукция муҳитида антибактериал терапиянинг буюрилишига сабаб бўлди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ  
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ  
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

---

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**ИХТИЯРОВА ГУЛЧЕХРА АКМАЛОВНА**

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ПРЕРЫВАНИЮ  
БЕРЕМЕННОСТИ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ГЕСТАЦИИ  
У ЖЕНЩИН С АНТЕНАТАЛЬНОЙ ГИБЕЛЬЮ ПЛОДА**

**14.00.01 – Акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ  
ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ – 2019**

**Тема докторской (DSc) диссертации по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.3DSc/Tib185.**

Докторская диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

Автореферат докторской диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный консультант:** **Аюпова Фарида Мирзаевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Алиева Дилфуза Абдуллаевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Зуфарова Шахноза Алимжановна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ходжиметов Абдугафур Ахатович**  
доктор биологический наук, профессор

**Ведущая организация:** **Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова**

Защита докторской диссертации состоится «  14  »    июня    2019 г. в   14.00 час. на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc27.06.2017.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail @tashpmi. uz.

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за №   ). Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район ул. Богишамол, 223.Тел./факс: (+99871) 262-33-14.

Автореферат диссертации разослан «  »    2019 год.  
(реестр протокола рассылки №    от    2019 года).

**А.В.Алимов**  
председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Э.А.Шамансурова**  
ученый секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Д.И.Ахмедова**  
председатель научного семинара при Научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В мире наряду с увеличением количества заболеваний женщин увеличивается уровень антенатальной гибели плода в утробе матери у женщин фертильного возраста. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «... антенатальная гибель плода составляет 77,9% среди мертворожденных детей и является актуальной проблемой современного акушерства ...»<sup>5</sup>. Известно, что этиология гибели плода разнообразна и зависит от закладки аномального эмбриона, неблагоприятных условий его нормального развития и других факторов. «... на долю недоношенных детей приходится 60–70% ранней неонатальной смертности, мертворождение при преждевременных родах наблюдается в 8–13 раза чаще, чем при своевременных ...»<sup>6</sup>. Основными причинами антенатальной гибели плода являются хромосомные aberrации, эндокринные нарушения, внутри- и внеклеточные инфекции, иммунные конфликты, гемостазиологические нарушения, генитальные и соматические заболевания. Диагностика на основе анализа этих состояний и разработка критериев прогнозирования является одной из медико-социальных проблем перед специалистами данной сферы.

Во всем мире проводится ряд научных исследований для выбора оптимальной тактики дифференцированного подхода досрочного родоразрешения женщины при антенатальной гибели плода. В связи с этим, важное значение имеет выявление частоты и причинно-следственных факторов в формировании риска развития и обоснование роли цитокинового статуса и фагоцитарной активности макрофагов в патогенезе развития антенатальной гибели плода. Особенно важно обоснование уровня показателей индуцированного фагоцитоза, гемостаза, С-реактивного белка и состояние гормонального статуса у женщин с антенатальной гибелью плода в различные сроки гестации; изучить состояние микробиоценоза влагалища, плаценты и околоплодных вод у беременных женщин; определить ультразвуковые критерии для разработки тактики и времени прерывания беременности у женщин. Также важно исследовать в сравнительном аспекте влияние современных медикаментозных методов прерывания беременности на скорость индукции родов у женщин с АГП; разработать алгоритм дифференцированного подхода к прерыванию беременности при АГП по срокам гестации, дать оценку возможностей дифференцированной терапии при морфологической характеристике последов и плодов у женщин с АГП.

В нашей стране для развития медицинской сферы по мировым стандартам, снижения различных заболеваний у женщин фертильного возраста, материнской и детской смертности определены следующие задачи: «... повышение эффективности, качества и доступности медицинской

---

<sup>5</sup> [http / www who int media-center](http://www.who.int/media-center). Отчёты ВОЗ за 2017 год.

<sup>6</sup> Quibel T., Bultez T., Nizard J., Subtil D., Huchon C., Розенберг P. Mort foetale intra-utérin e. J. Gynecol Obstet Biol Reprod. France. 2014, 43 (10): 883–907.

помощи населению, а также внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, формирование системы медицинской стандартизации, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей патронажа и диспансеризации ...»<sup>7</sup>. Данные задачи способствуют снижению показателей смертности плода за счет повышения уровня современной медицинской помощи на новый уровень при диагностике и лечении женщин фертильного возраста, антенатальной гибели плода при различных сроках беременности у населения, и совершенствования использования современных технологий для качественного медицинского обслуживания.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам, предусмотренным в Указах Президента Республики Узбекистан № УП–4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года, № УП–4985 «О мерах по дальнейшему укреплению материально-технической базы и организации деятельности системы экстренной медицинской помощи» от 16 марта 2017 года, № УП–5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП–3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

**Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

**Обзор международных научных исследований по теме диссертации<sup>8</sup>.** Научно-исследовательские работы, направленные на дифференцированные подходы к прерыванию беременности в различные сроки гестации у женщин с антенатальной гибелью плода осуществляются в ведущих научных центрах и в высших образовательных учреждениях мира, в том числе: Ohio State University, College of Medicine, University of North Carolina (США), University of Oxford (Англия), Karolinska institute (Швеция), Ottawa Hospital Research Institute, University of Ottawa, University Laval, University of British Columbia (Канада), University of Tokyo (Япония), Hacattepe University (Турция), Instituto Nacional de Perinatologia Isidro Espino sadelos Reyes (Мексика), Weill Cornell

---

<sup>7</sup>Указ Президента Республики Узбекистан № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

<sup>8</sup>Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: [www.ubc.ca](http://www.ubc.ca), [www.cmm.zju.edu.cn](http://www.cmm.zju.edu.cn), [www.sggw.pl](http://www.sggw.pl), [www.uc.edu](http://www.uc.edu), [www.med.stanford.edu](http://www.med.stanford.edu), [www.meded.hms.harvard.edu](http://www.meded.hms.harvard.edu), [www.uni-corvinus.hu](http://www.uni-corvinus.hu), [www.sfu.ca](http://www.sfu.ca), [www.en.jbnu.ac.kr](http://www.en.jbnu.ac.kr), [www.unina.it](http://www.unina.it), [www.edu.unideb.hu](http://www.edu.unideb.hu), [www.universiteitleiden.nl](http://www.universiteitleiden.nl), [www.tau.ac.il](http://www.tau.ac.il), [www.ufsc.br](http://www.ufsc.br), [www.gpma.ru](http://www.gpma.ru), [www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz), [www.ottawahospital.on.ca](http://www.ottawahospital.on.ca), [www.uottawa.ca](http://www.uottawa.ca), [www.unsw.edu.au](http://www.unsw.edu.au), [www.medicine.osu.edu](http://www.medicine.osu.edu), [www.thewomens.org.au](http://www.thewomens.org.au), [www.ulaval.ca](http://www.ulaval.ca), [www.ufrgs.br](http://www.ufrgs.br), [www.sigarra.up.pt](http://www.sigarra.up.pt), [www.ksu.edu.sa](http://www.ksu.edu.sa), [www.attikonhospital.gr](http://www.attikonhospital.gr), [www.ox.ac.uk](http://www.ox.ac.uk), [www.unideb.hu](http://www.unideb.hu), [www.saitama-med.ac.jp](http://www.saitama-med.ac.jp), [www.usu.ac.id](http://www.usu.ac.id), [www.emergencyresponse.uz.ac.zw](http://www.emergencyresponse.uz.ac.zw), [www.aichi-med-u.ac.jp](http://www.aichi-med-u.ac.jp) и других источников.

Medical College (Англия), Monach University (Австралия), «Научный центр Акушерства, гинекологии ва перинатологии» имени академика В.И.Кулакова, Казанский медицинский институт (РФ), Бухарский медицинский институт (Узбекистан).

Проведены ряд работ по изучению дифференцированных подходов к прерыванию беременности в различные сроки гестации у женщин с антенатальной гибелью плода, в частности получены следующие ниже результаты: антенатальная гибель плода являющаяся предиктором развития пренатальных осложнений, таких как преждевременная отслойка плаценты, преэклампсия, коагулопатические кровотечения (University of Oxford, Англия; University of British Columbia, Канада); разработаны механизмы по применению антикоагулянтов, усиливающих антитромбиновую активность при тяжелых преэклампсиях, активное использование ферментов, усиливающих функцию печени было улучшено в функционирующих ферментах печени (University of Ottawa, Канада); обосновано увеличение количества тромбоцитов и иммунопротеинов у беременных и риск кровообращения, основанный на неблагоприятных осложнениях беременности при тяжелых формах гипертензии (University of Carolina, США); обоснованы инфекционные осложнения как доклинические признаки развития тяжелых осложнений у беременных, неизбежным следствием чего является непрерывное увеличение количества пренатальных и антенатальных осложнений у беременных (Melburne University, Австралия), Казанский медицинский институт (РФ), (Xinxiahg Medical University, Китай), Weill Cornell Medical College, Англия); выявлено, что прерывание беременности медикаментозным путем антипрогестинами в сочетании с простагландинами способствует снижению развития коагулопатических нарушений и их осложнений (Ankara University, Турция; University of British Columbia, Канада; Instituto Nacionalde Perinatologia Isidro Espinosadelos Reyes, Мексика), разработан алгоритм диагностики и индукции родов у женщин с антенатальной гибелью плода (Ташкентская медицинская академия, Узбекистан).

В мире по проблеме прерывания беременности при антенатальной гибели плода (АГП) по ряду приоритетных направлений проводятся исследования, в том числе: раннее доклинические выявления признаков угрозы у беременных; определение уровня аутоиммунных антител, эндотелиальной дисфункции, ангиогенеза, лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, цитокинов в патогенезе развития АГП; выявление прогностической значимости факторов риска развития осложнений при АГП; разработка алгоритмов ведения беременных с данной патологией и предотвращение развития гестационных и пренатальных осложнений.

**Степень изученности проблемы.** За последние десятилетия в структуре причин материнской смертности в индустриально развитых странах ведущее место занимают тромбгеморрагические осложнения при антенатальной патологии, удельный вес которых в европейских странах колеблется от 8% в Германии, до 26,3% в Швейцарии (2009). В 40–55% случаев причина

внутриутробной гибели остается невыясненной (Lee R.M., Silver R.M., 2012; Yamada H., Kato E.H., Kobashi G. et al, 2015; Babbage S.J., Arkwright P.D., Vince G.S. et al., 2016). Частота этой патологии остается стабильной в течение многих лет и составляет 15–20% всех желанных беременностей. Выяснение причин потери беременности является чрезвычайно важным с практической точки зрения. Зная причины и понимая патогенез прерывания беременности, можно более успешно проводить патогенетическое медикаментозное прерывание, в противном случае оно становится симптоматическим и часто неэффективным (Сидельникова В.М., 2012). Развитие регулярной родовой деятельности зависит от многих факторов, среди которых особое значение отводится стероидным гормонам, простагландинам, утеротоникам. Выявлено, что прогестерон регулирует и контролирует состояние миометрия, блокируя возникновение генерализованных сокращений (Краснопольский В.И. и соавт., 2012). Одним из механизмов нарушения сократительной способности матки, наряду с перечисленными выше механизмами, могут быть энергодефицит, нарушение пентозофосфатного цикла, столь необходимого для синтеза стероидных гормонов, холинергической и окситоциновой регуляции сокращения миометрия (Доброхотова Ю.Э., 2016). Одним из осложнений беременности, требующих досрочного родоразрешения, является антенатальная гибель плода (АГП), которая может проявляться в различные сроки гестации. Частота АГП в репродуктивных потерях достаточно высока и составляет от 10 до 22%, в Англии – 2,9%, в США – 14%, в странах СНГ – 14–20%.

В Узбекистане выполнены ряд научных работ по патологии беременности и возраста фертильности у пациентов с плацентарной недостаточностью, среди них преждевременная отслойка плаценты приводящая к гибели плода (Пахомова Ж.Е., 2017); разработана современная система при патологических состояниях новорожденных (Нажмутдинова Д.К., 2016, 2018). Однако не разработан дифференцированный подход прерывания беременности при антенатальной гибели плода в различных сроках беременности.

Несмотря на всестороннее изучение проблемы антенатальной смерти плода, недостаточно изученные прогностические, терапевтические и профилактические аспекты и их сложности, а также социально-экономические факторы делают данную тему весьма актуальной, требует более углубленного изучения, клинко-диагностических, гормональных, морфологических и микробиологических аспектов этой проблемы.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института № 01.2018 DSc.018 по теме: «Разработка новых подходов ранней диагностики, лечения и профилактики предпатологических и патологических состояний организма в условиях жаркого климата Бухарского региона» (2013–2018).

**Целью исследования** является совершенствование индукции родов у женщин с антенатальной гибелью плода на основе дифференцированного подхода к прерыванию беременности.

**Задачи исследования:**

оценить частоту и причинно-следственные факторы в формировании риска развития АГП;

оценить роль цитокинового статуса и фагоцитарной активности макрофагов в патогенезе развития АГП;

обосновать уровень показателей индуцированного фагоцитоза, гемостаза, С-реактивного белка и состояние гормонального статуса у женщин с АГП в различные сроки гестации;

дифференцировать состояние микробиоценоза влагалища, плаценты и околоплодных вод у беременных женщин с АГП;

обосновать ультразвуковые критерии для разработки тактики и времени прерывания беременности у женщин с АГП;

разработать алгоритм дифференцированного подхода к прерыванию беременности при АГП по срокам гестации, а также в сравнительном аспекте исследовать влияние современных медикаментозных методов прерывания беременности на скорость индукции родов у женщин с АГП;

дать морфологическую характеристику плаценты и плода у женщин с АГП.

**Объектом исследования** явились 250 архивных историй болезни беременных женщин с АГП на сроках 22–42 недели в Бухарском областном перинатальном центре, городском и Шафирканском районном родильном комплексе, наблюдавшиеся в период 2008–2018 гг. в различных сроках гестации и проспективно 350 беременных женщин с АГП, 50 беременных женщин с физиологическим течением беременности и родов в группе контроля.

**Предметом исследования явились** кровь, околоплодные воды, плацента, мазки и сыворотка крови беременных во втором и третьем триместрах беременности.

**Методы исследований.** Для решения поставленных задач использованы клинические, клинико-инструментальные, морфологические, гормональные, биохимические, иммунологические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования:**

усовершенствован дифференцированный подход к прерыванию беременности в различные сроки гестации на основе маркера прогнозирования развития антенатальной гибели плода, черепного и плацентарного индекса, иммунологических и гормональных критериев;

обоснована система индукции родов в зависимости от концентрации эстрадиола и прогестерона, рецепторного состояния миометрия чувствительности к гормону прогестерон и продолжительности гибели плода в утробе матери;

доказан дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, нарушения гормонального статуса, функциональной и системы

свертывания, иммунологической толерантности при антенатальной гибели плода;

обосновано развитие деструктивных изменений плаценты при формировании риска развития антенатальной гибели плода, роль инфекционно-воспалительных изменений и взаимосвязи с гормоном прогестерона при морфологических изменениях;

доказано улучшение качества жизни пациентов в реабилитационном периоде после внедрения в систему клинического применения медикаментозных комбинированных современных методов индукций, непосредственно влияющих своевременно на гормон прогестерон, что послужило снижению осложнений в родах и послеродовых периодах.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

использование предложенных прогностических (ультразвукового, микробиологического, иммунологического, гормонального, морфологического) критериев позволили ранней диагностики и предотвращению развития осложнений у женщин с антенатальной гибелью плода;

предложены современные медикаментозные методы прерывания беременности у женщин с антенатальной гибелью плода в зависимости от срока гестации;

разработана ЭВМ-программа, алгоритм диагностики по дифференцированным методам прерывания беременности в различные сроки гестации у женщин с антенатальной гибелью плода.

**Достоверность результатов исследования** обосновывается применением при выполнении работы современных, взаимодополняющих клинических, клинико-инструментальных, морфологических, биохимических, иммунологических и статистических методов исследований, а также достаточным количеством больных, совершенствованием особенностей дифференциального подхода прерывания беременности при антенатальной гибели плода в различные сроки гестации, сопоставлением полученных результатов с данными отечественных и зарубежных исследователей, подтверждением полученных результатов и выводов полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость исследования заключается в расширении уровня теоретических знаний по сравнительной оценке этиопатогенных аспектов и механизмов антенатальной гибели плода, дифференцированного подхода к прерыванию беременности на разных стадиях гестации, созданию теоретических основ для оценки различных клинико-иммунологических, гормональных и морфологических показателей антенатальной смертности плода.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что акушер-гинекологам дается возможность оценить риск иммунной системы и гормонального статуса, риск нежелательной беременности и осложнений, а также улучшить качество жизни женщин, перенесших АГП.

Уровень прогестерона в крови беременных женщин с АГП можно использовать в качестве предиктора прогнозов для выбора тактики родоразрешения беременности в зависимости от различных сроков гестации. Рекомендованные методы прерывания беременности у женщин с АГП при сравнении с хирургическим методом, объясняются снижением риска осложнений, материнской и младенческой смертности, применения как нового источника в национальных стандартах и протоколах.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов по дифференцированным подходам к прерыванию беременности в различные сроки гестации у женщин с антенатальной гибелью плода:

разработаны методические рекомендации «Дифференцированные методы прерывания беременности при гибели плода в различных сроках гестации» (заключение № 8н-д/252 Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 28.02.2018 года). Методические рекомендации позволили внедрить алгоритм прерывания беременности и диагностики антенатальной гибели плода;

разработаны методические рекомендации «Клинико-диагностические особенности у женщин с антенатальной гибелью плода и методы ее прерывания» (заключение № 8н-д/115 Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 17.05.2018 года). Методические рекомендации позволили разработать алгоритм диагностики и индукции родов по гормональным, микробиологическим, морфологическим показателям у беременных;

разработаны методические рекомендации «Клиническая диагностика антенатальной гибели плода и методы прерывания беременности» (заключение № 8н-д/115 Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 17.05.2018 года). Методические рекомендации позволили разработать механизм прогноза инструментальной диагностики клинических признаков антенатальной гибели плода;

разработаны методические рекомендации «Алгоритм диагностики и индукции родов у женщин с антенатальной гибелью плода» (заключение № 8н-д/115 Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 17.05.2018 года). Методические рекомендации позволили разработать алгоритм диагностики и индукции родов по гормональным, микробиологическим, морфологическим показателям у беременных.

Полученные научные результаты по дифференцированным подходам к прерыванию беременности в различные сроки гестации у женщин с антенатальной гибелью плода внедрены в практическое здравоохранение, в том числе, в клиническую практику Бухарского родильного комплекса, перинатального центра и акушерского комплекса Шаффриканского района Бухарской области (заключение № 8н-д/83 Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 28.05.2019 года). Внедрение полученных данных позволило при комплексных динамических наблюдениях и дифференцированных методах прерывания в различные сроки гестации у женщин с АГП медикаментозными методами без инвазии, которые

способствовали уменьшению различных осложнений в родах, в послеродовом периоде, а это в свою очередь, дала возможность улучшить качество жизни женщин.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 10 научно-практических конференциях, в том числе, на 4 международных и 6 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 64 научных работ, из них: 21 журнальных статей, в том числе 17 в республиканских и 4 в зарубежных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 185 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные аспекты патогенеза синдрома потери плода, подходов к ведению беременных и индуцирования родов в различные сроки гестации»** проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные прерыванию беременности у женщин с антенатальной гибелью плода в различные сроки гестации, проанализированы преимущества и недостатки существующих методов диагностики и профилактики, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Материал и методы исследований беременных женщин с антенатальной гибелью плода в различные сроки гестации»** дана общая характеристика клинического материала и методов исследования. Исследования выполнены на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета Бухарского государственного медицинского института на базе областного перинатального центра, а также в родильных домах № 1 города Бухары и родильном доме Шафирканского района.

Исследования выполнены в два этапа. На первом этапе в архиве Бухарского городского родильного комплекса осуществлён ретроспективный анализ 250 историй болезни беременных женщин с АГП (2010–2016). При этом оценивался общесоматический, акушерско-гинекологический анамнез,

наличие соматических заболеваний, их длительность и тяжесть, течение и осложнения беременности, родов, данные различных видов индукции родов у данного контингента пациенток. Ретроспективный анализ осуществлён для определения и выделения факторов риска по развитию АГП и оценки эффективности различных видов индукции родов.

На втором этапе нами проведено клинико-лабораторное и морфологическое обследование 300 беременных женщин с АГП и предложенными нами модифицированными методами индукции.

Для решения поставленных задач данной диссертационной работы нами были обследованы беременные с АГП. Все обследованные беременные постоянно проживали в Бухарской области Республики Узбекистан.

В материалы диссертационной работы были включены результаты исследований 350 пациенток, из них основную группу составили 150 (42,9%) женщины, группу сравнения 150 (42,9%) женщин. В контрольную группу были включены 50 (14,2%) пациентка с физиологическим течением беременности и родов, родивших живого ребёнка.

В свою очередь основная группа женщин с АГП (n=150) была разделена на 2 подгруппы: подгруппа 1а – 75 беременных с АГП в сроке 22–27 недель, подгруппа 1б – 50 беременных с АГП в сроке 28–42 недели, индукция родов которым осуществлялась с помощью препарата мифепристон и мизопростол по схеме.

Беременные с АГП, включённые в группу сравнения (n=150) были разделены на 2 подгруппы: подгруппа 2а – 75 беременных в сроке 22–27 недель, подгруппа 2б – 75 беременных с АГП в сроке 28–42 недели, родовозбуждение которым производилось с помощью мизопростола по схеме. Беременным контрольной группы (n=50) с физиологическим течением беременности и родов, родивших живого ребёнка, стимуляция родовой деятельности не проведена.

Всем больным, помимо общеклинического исследования, произведена трансабдоминальная и трансвагинальная эхография, которую проводили с помощью аппарата SSD-280 «Алока» (Япония), оснащенного датчиком высокой частоты (5 МГц).

Для определения основных параметров гемостаза использовали автоматические гематологические анализаторы “Human Count 30TS/Human Count 60TS”.

Гормональный статус оценивали по количественному определению концентрации стероидных гормонов, эстриола, прогестерона, в сыворотке крови обследуемых беременных с помощью иммуноферментного анализатора “Human Reader HS”.

Определение бактериальной и вирусной инфекций с помощью иммуноферментного анализатора “Human Reader HS” фирмы “Human Gesellschaft Biochemicaund Diagnostica” (Wiesbaden, Germany) с использованием набора реактивов фирмы ООО “ХЕМА” (Москва, РФ).

За период 2010–2017 годы проведено иммунологическое обследование 186 беременных женщин. Нами использован тест наборы «Протеиновый

контур» и «Цитокин» (Санкт Петербург, РФ). Количественное содержание цитокинов в крови выражали в пкг/мл.

Микробиологическое исследование отделяемого влагалища и цервикального канала производили следующим образом, брали секрет заднего свода влагалища и цервикального канала до родоразрешения стерильным тампоном фирмы “СОРАN” (Italy) с транспортной средой для сохранения анаэробов. Взятый материал доставляли в лабораторию в течение 1 часа с момента забора. Качественное и количественное изучение микрофлоры влагалища осуществляли по общепринятой методике (Мухамедов И.М. и соавторы, 2016).

При микробиологическом исследовании околоплодных вод амниотическую жидкость, с соблюдением правил асептики, собирали у женщин с АГП во время амниотомии. В течение часа транспортировали в бактериологическую лабораторию. Качественное и количественное изучение амниотической жидкости проводили общепринятыми бактериологическими методами.

#### **Микробиологическое исследование плаценты.**

После родоразрешения и осмотра последа у женщин, сквозь всю толщину вырезали кусок плаценты объёмом 1 см<sup>3</sup> и доставляли в лабораторию в течение часа. Идентификацию и дифференциацию всех штаммов микроорганизмов проводили по Bergy's Manual Systematic Bacteriology (1997).

Морфологическое исследование последа заключалось в следующем, вырезали кусок плаценты, проводку осуществляли по стандартной методике. Серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ванн-Гизон, проводили PAS-реакцию. Микроскопию осуществляли с помощью прибора Аxioskop 40 (“Zeiss”, Germany).

. Выбор способа индукции пациенток с АГП проводился в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ (Geneva, 2004).

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке с помощью стандартного пакета прикладных программ Microsoft Office Excel-2016.

В третьей главе «**Факторы риска перинатальных осложнений и методы прерывание беременности**» рассмотрены вопросы определения факторов риска перинатальных осложнений при фетоплацентарной недостаточности по данным ретроспективного анализа.

Проанализировав ретроспективные анамнестические данные, гинекологической и соматической заболеваемости беременных можно сделать вывод, что в развитии АГП имеет значение возраст женщины, отягощенность акушерско-гинекологического анамнеза такими гинекологическими заболеваниями, как воспалительные заболевания половых органов, из соматических заболеваний значение имеет анемия и воспалительные заболевания мочевыводящих путей. Все эти факторы, по-видимому, влияют на состояние внутриутробного плода и могут привести к его гибели. Выбор метода индукции родов при АГП зависит от срока

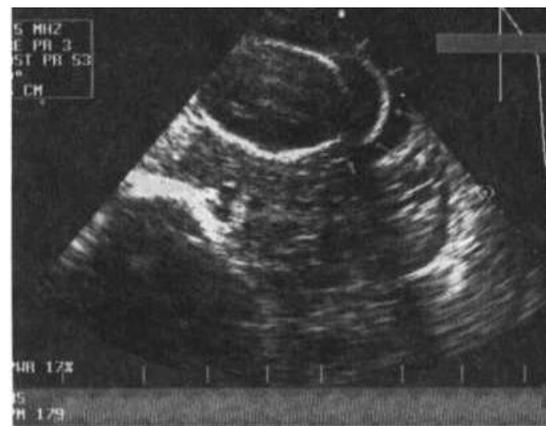
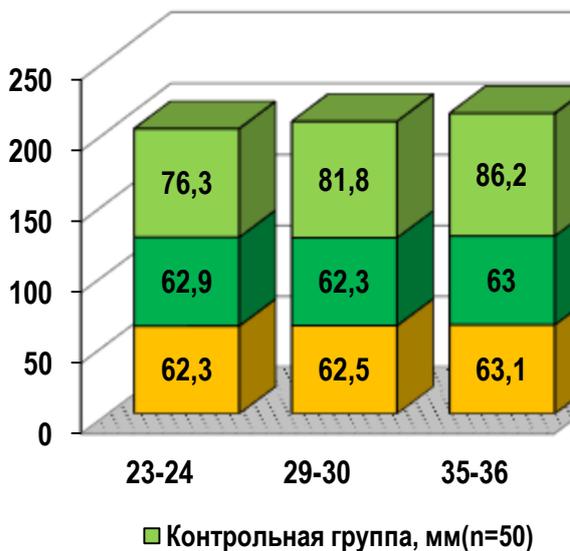
гестации. В процессе изучения историй родов женщин с АГП нами отмечено, что данная патология встречалась в первой группе 112 (70,0%) в сроке 28–42 недели и 48 (30,0%) в сроке 22–27 недель беременности.

В остальных случаях 32 (28,6%) и 17 (35,4%) соответственно срокам был необходим 2-й тур индукции. Во второй группе женщин с АГП в сроке 28–42 недели оказалось 59 (65,5%) и 31 (34,5%) в сроке 22–27 недель беременности. При индукции родов у женщин с АГП простагландинами нами получены следующие данные: рождение плода и последа происходило у 36 (61,0%) в сроке 28–42 недели и 17 (54,8%) в сроке 22–27 недель беременности. В остальных случаях 23 (39,0%) и 14 (45,2%) соответственно срокам был необходим 2-й тур индукции. У 3-х (5,4%) с рубцами на матке беременных в сроке 42 недели, в виду отсутствия эффекта от родовозбуждения, произведена операция кесарево сечение.

Важным диагностическим методом определения отклонений в размерах головки плода при фетопатиях различной эхопатологии является черепной индекс (У).

При беременности, протекающей без клинически выраженных осложнений (контрольная группа), У колебался от 75 до 84. Анализируя динамику показателей ультразвукового исследования в зависимости от срока беременности, мы пришли к заключению, что черепной индекс У во II-м триместре значительно меньше, чем в III-м триместре ( $75,87 \pm 81,83$  соответственно при  $P < 0,001$ ).

При фетопатиях цифровые значения У снижается до 70–73. Быстрое (в течение 1–1,5 недель) уменьшение показателей У до  $63,24 \pm 0,51$  ( $P < 0,001$ ) является достоверным признаком неизбежной внутриутробной гибели плода.



**Двойной контур головки плода.  
Черепной индекс головки  
плода 54..Беременная И. (история болезни  
№236). Диагноз: антенатальная гибель  
плода на 27-й неделе (плод погиб 2 недели**

**Рис. 1. Изменение черепного индекса головки внутриутробно погибшего плода**

Следует отметить, что при внутриутробной задержке плодного яйца в матке менее 2 недель среднее значение  $Y$  равно  $60,05 \pm 0,46$  было у 40% женщин; при длительной задержке (более 3 недель)  $Y$  уменьшался до  $54,12 \pm 0,36$  ( $P < 0,001$ ) отмечалось у 22% беременных. Таким образом, ультразвуковые исследования при антенатальной гибели плода необходимо проводить при поступлении в родильном комплексе для уточнения давности гибели плода, определения черепного и плацентарного индекса, характера околоплодных вод, расположения плаценты для выбора метода индукции родов.

Анализ показателей системы гемостаза у беременных с АГП показал, что повышенный ИМТ ( $>30$  кг/м) связан с возрастанием риска тромбозомболических состояний. Отмечена связь повышения ИМТ и положительных маркеров тромбообразования в 90% случаев. Среди пациенток с признаками активации внутрисосудистого свертывания (РКМФ) 2 женщины (6,5%) имели избыток массы тела и (43,5%) – ожирение различной степени. Из пациенток с высокими показателями Д-димера (14,6%), имели избыток массы тела.

Оценка результатов коагулограммы в подгруппах показала, что в группе с АГП повышение показателей РКМФ отмечено у 13,4%, что достоверно выше (табл. 1). Сывороточная концентрация Д-димера, не превышающая  $398,9 \pm 13,73$  нг/мл у беременных во II-III триместрах гестации, указывает на благоприятное течение и исход беременности, что является физиологическим нарушением свертывающей системы.

Таблица 1

Показатели гемостазиограммы у женщин с антенатальной гибелью плода ( $M \pm m$ )

Показатели	Физиологическая беременность n=50	Беременные с АГП n=150
АПТВ (с)	$28,8 \pm 0,52$	$36,9 \pm 1,07^{***}$
ПТВ (с)	$11,0 \pm 0,22$	$14,6 \pm 0,41^{***}$
Фибриноген (г/л)	$3,0 \pm 0,04$	$5,9 \pm 0,16^{***}$
ТВ (с)	$16,4 \pm 0,16$	$20,2 \pm 0,41^{***}$
РКМФ (мг/л)	$1,7 \pm 0,02$	$2,9 \pm 0,05^{***}$
Д-димер (нг/мл)	$398,9 \pm 13,73$	$736,7 \pm 14,52^{***}$
Антитромбин III (мг/л) %	$109,1 \pm 2,35$	$75,7 \pm 1,48^{***}$
Активность протеина С, %	$101,0 \pm 3,64$	$81,3 \pm 1,52^{***}$
С-реактив белок (мг/л)	$2,1 \pm 1,64$	$4,2 \pm 2,64^{***}$

**Примечание:** \* – различия относительно данных контрольной группы значимы (\*\*\*) –  $P < 0,001$ ).

Увеличение содержания Д-димера более  $736,1 \pm 14,52$  нг/мл ( $P < 0,001$ ) свидетельствует о высокой вероятности антенатальной гибели плода. Увеличение С-реактивного белка в 1,2 раза свидетельствует о хроническом воспалительном процессе и необходимости антибактериальной терапии при антенатальной гибели плода с момента поступления в стационар, с началом прерывания беременности.

Немалую роль в развитии спонтанной преждевременной родовой деятельности играют гормональные взаимодействия. Известно, что прогестерон необходим для поддержания матки в нормальном тоне, посредством подавления формирования щелевых контактов, синтеза простагландинов и рецепторов окситоцина. Концентрация эстриола в материнском кровотоке является прямым маркером активности фетальной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, которая, предположительно, активируется перед развитием родовой деятельности.

Отмечается достоверное повышение концентраций прогестерона и а-фетопротейна в исследуемых группах беременных с АГП. Прогестерон является мощным фактором, способствующим возникновению и сохранению беременности.

Прогестерон оказывает расслабляющее действие на гладкую мускулатуру матки. Получены убедительные результаты, что защитный эффект прогестерона у беременных с АГП может быть связан с его иммуномодулирующей активностью, в том числе с нормализацией цитокинового баланса при беременности.

Показана иммуномодулирующая активность, а-фетопротейна в том числе его способность усиливать активационный апоптоз лимфоидных клеток, ограничивая тем самым процессы иммунного повреждения и воспаления. Концентрации стероидных гормонов в крови отражают неконъюгированные, а значит, биологически активные фракции гормонов.

Задачей настоящего фрагмента исследований явилось сравнение уровней содержания гормонов стероидной природы – прогестерона и эстрадиола в крови у женщин с физиологическим течением беременности и с АГП, а также оценка их значимости в ранней диагностике и прогнозировании антенатальных потерь для решения вопроса время индукции родов.

Исследование гормонального статуса имеет важное значение в выборе тактики родоразрешения беременных женщин с АГП. Однако на данный момент недостаточно сведений о влиянии уровня стероидных гормонов в выборе метода индукции у беременных с АГП в зависимости срока гестации.

В соответствии с поставленными задачами нами проведено определение цитокинов и фактора роста в крови у беременных с физиологическим течением беременности и АГП (таблица 2).

Полученные нами данные свидетельствуют, что при АГП уровень провоспалительного цитокина-1 возростал на 52%. Содержание IL-4 снизилось практически в 2,8 раза. Параллельная картина наблюдается в секрети IL-10, который снижается на 57%. Данный факт, по-видимому, связан с тем, что IL-4 снижает продукцию простагландинов децидуальными клетками, вызывая

усиление синтеза ИЛ-1, а также угнетая воспалительный процесс, способствует тем самым стимуляции гуморального иммунитета. Снижение продукции ИЛ-10 моноцитами периферической крови, по данным M.Marzi и др. (1996), обусловлено задержкой развития плода и отсутствием родовой деятельности при гибели плода.

Как видно из представленных результатов исследований, у беременных с АГП наблюдается достоверное увеличение уровня ИЛ-6 по сравнению с физиологической беременностью в 1,6 раза. Наблюдаемая динамика связана с влиянием ИЛ-6 на уровень эндотелия, который является потенциальным активатором сократительной активности миометрия и ассоциируется с преждевременными родами.

Таблица 2

Уровень цитокинов и факторов роста крови у беременных с АГП

Показатели цитокинов и фактора некроза опухоли	Физиологическая беременность, n=50	Беременные с АГП, n=150	P
ИЛ-1 пг/мл	185,1±6,41	281,2±10,7	<0,001
ИЛ-4 пг/мл	136,3±4,92	48,1±1,68	<0,001
ИЛ-6 пг/мл	56,9±2,03	93,8±3,44	<0,001
ИЛ-8 пг/мл	19,2±0,70	219,3±7,99	<0,001
ИЛ-10 пг/мл	38,3±1,39	24,0±0,87	<0,001
TNF-α пг/мл	48,1±1,70	67,7±2,53	<0,001

По нашим данным, экспрессия ИЛ-8 возрастает более чем в 11 раз. Этот факт, по-видимому, свидетельствует о вовлечении ИЛ-8 в ремоделирование соединительных тканей, которое имеет место при созревании шейки матки непосредственно перед началом родов. ИЛ-8 также стимулирует увеличение лактоферрина. Следует отметить, что снижение уровня ИЛ-4 и значимое увеличение продукции TNF-α в 1,4 раза, характерно для пациенток с угрозой прерывания беременности. Следовательно, нарушение цитокинового баланса с преобладанием провоспалительных факторов на фоне снижения противовоспалительных цитокинов обуславливает риск прерывания беременности возможно в ближайшие дни, что требует начать антибактериальную терапию с началом выявления диагноза.

Таким образом, высокий уровень провоспалительных цитокинов при АГП свидетельствует об активации гуморального фактора иммунной системы, т.к. высвобождение иммунорегуляторных факторов, участвующих в патогенезе развития воспалительных реакций (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF-α) и характеризует, прежде всего, функциональное состояние мононуклеарных фагоцитов.

При цитотоксическом типе иммунитета, опосредованный комплементом, антитела прикрепляются к антигенам поверхности клеток. Затем к Fc-фрагменту антител присоединяется комплемент (C), который активируется по

классическому пути с образованием анафилатоксинов (C3a, C5a) и мембраноатакующего комплекса (МАК), состоящего из компонентов C5-9. Происходит комплементзависимый цитолиз. Комплемент в качестве защитной системы организма имеет определённое преимущество перед цитотоксическими клетками, так как его компоненты представляют собой растворимые молекулы, которые синтезируются и секретируются множеством типов клеток, такими как макрофаги, фибробласты, эндотелиальные клетки и др. В литературных источниках указано, что во время беременности отмечается активация системы комплемента как по классическому, так и по альтернативному пути.

В наших исследованиях в исследуемых группах беременных с АГП не выявлены активация этой системы, т.е. наблюдается супрессия комплементарной системы, которая свидетельствует о дезадаптации механизмов поддержания иммунного гомеостаза при АГП.

Полученные результаты проведенных исследований позволяют заключить, что сохранение динамического равновесия в системе цитокинов играет важную роль при нормальном развитии беременности. Наиболее частым осложнением раннего послеродового периода было кровотечение в связи с гипотонией матки и остатками последа.

Наибольшая кровопотеря отмечена в группе сравнения (550–1200 мл), где были использованы инвазивные методы (ранняя амниотомия, родостимуляция простагландином, окситоцином) индукции родов при неподготовленных родовых путях. Данные достоверно отличались от параметров группы основной группы.

Частоту осложнений в послеродовом и послеоперационном периоде у женщин анализировали в зависимости от паритета и срока гестации беременности. Установлено, что общая частота осложнений в послеродовом периоде и в зависимости от паритета (соответственно у первобеременных  $8,7 \pm 2,6\%$ , а у повторобеременных  $10,4 \pm 2,2\%$  наблюдались субинволюция матки, лохиометра и маститы), и по срокам гестации (во II триместре  $8,6 \pm 3,4\%$ , в III триместре  $10,1 \pm 2,0\%$ ). Наиболее опасными осложнениями при прерывании беременности является нарушения в системе гемостаза, иммунном статусе, полиорганные недостаточности, приводящие к материнской смертности. В наших исследованиях отмечено, что индукция родов при применении антипрогестинов у беременных с АГП отличалась в зависимости от срока гестации. У обследуемого контингента пациенток при сроке беременности до 27 недель потребовался 2-й тур индукции у 40% женщин.

Как известно, искусственное прерывание беременности и безопасное родоразрешение представляет собой важную медико-социальную проблему. Развитие регулярной родовой деятельности зависит от многих факторов, среди которых особое значение отводится стероидным гормонам, простагландинам, утеротоникам. Так, прогестерон регулирует и контролирует состояние миометрия, блокируя возникновение генерализованных сокращений.

В этой связи для нас представлялся интерес исследование на количество эстродиола и прогестерона в крови у пациенток с АГП в зависимости от срока.

Они подавляют активность окситоциназы, предохраняя тем самым эндогенный окситоцин от разрушения. Увеличение окситотической активности сопровождается снижением активности холинэстеразы и увеличением концентрации свободного ацетилхолина, оказывающего мощное контрактильное действие. Повышая чувствительность к окситотическим веществам миометрия и обеспечивая его пластическим материалом, эстрогены способствуют физиологическому течению родового акта.

Таблица 3

**Показатели гормонального статуса в крови у обследуемых женщин с АГП в зависимости от срока беременности до и после тура индукции родов антипрогестинами (M±m)**

Показатели	Беременные с АГПП 22-27 недель, n=75	Беременные с АГПП 28-42 недели, n=75
Эстрадиол нмоль/лв крови	347,4±9,12	576,3±17,56***
	330,5±9,18	540,7±16,56***
Прогестерон нмоль/л в крови	277,8±8,12	356,1±10,83***
	197,3±5,03^^^	91,9±2,84***^^^

**Примечание:** в числителе значения до индукции родов, в знаменателе – после индукции родов; \* – различия относительно данных группы 22–27 недель значимы (\*\*\*) – P<0,001), ^ – различия относительно данных группы до индукции родов значимы (^^^ – P<0,001).

В наших исследованиях данный факт подтвердился, количество эстрадиола в крови у женщин с АГП до родостимуляции по предложенной нами схеме варьирует от 347,4±9,12 нмоль/л в 22–27 недель до 576,3±17,56 нмоль/л в 28–42 недели и после проведения тура индукции отмечено некоторое уменьшение количества эстрогенов 330,5±9,18 нмоль/л (в 1,04 раза) и 540,7±16,56 нмоль/л (в 1,1 раза).

Количество прогестерона в крови в наших исследованиях имело более масштабные вариации, так до индукции в 22–27 недель данный показатель составил 277,8±8,12 нмоль/л и в 28–42 недели 356,1±10,83 нмоль/л; после проведения тура индукции отмечено значительное уменьшение количества прогестерона 197,3±5,03 нмоль/л (в 1,4 раза) и 91,9±2,84 (в 3,8 раза) нмоль/л соответственно срокам гестации.

При индукции родов у беременных с АГП по предложенной нами схеме роды произошли у 64 (85,3%) в сроке 28–42 недели и 11 (14,7%) в сроке 22–27 недель беременности. В остальных случаях 11 (14,7%) и 64 (85,7%) соответственно срокам был необходим 2-й тур индукции.

При индукции родов у данного контингента пациенток мизопроустолом вагинально по схеме полное изгнание плода и последа происходило у 45 (60,0%) в сроке 28–42 недели и 25 (33,3%) в сроке 22–27 недель беременности. В остальных случаях 30 (40,0%) и 50 (66,7%) соответственно срокам был необходим 2-й тур индукции.

В наших исследованиях комбинация мизопростола 0,25 мг и мифепристона в дозе 200 мг удовлетворительно перенесли практически все женщины, лишь у 2 пациенток через 30–60 минут после приёма препарата наблюдалась лёгкая тошнота.

Средняя продолжительность при стандартном методе составила  $2,8 \pm 0,8$  дней, тогда как в основной группе с применением мифепристона и мизопростола была меньше и составила  $2,3 \pm 0,5$  дней. Общая кровопотеря при традиционном и предлагаемом способах родоразрешения составила соответственно от 280 мл до 654 мл и от 210 до 190 мл. Эффективность индукции родов зависела от срока беременности. При традиционном способе родоразрешения в 3 случаях была произведена ампутация матки по поводу маточного кровотечения и разрыва матки, в 4 случаях послеродовой период был осложнен эндометритом, гематометрой и субинволюцией матки. При комбинированной индукции родов мифепристоном и мизопростолом акушерских осложнений практически не наблюдалось.

В четвертой главе “Микробиологические аспекты развития антенатальной гибели плода у женщин в различные сроки гестации” отражены результаты бактериологических исследований биоптатов из влагиалища, плаценты и околоплодных вод у беременных и рожениц с АГП, а также женщин с физиологическим течением беременности и родивших живых детей.

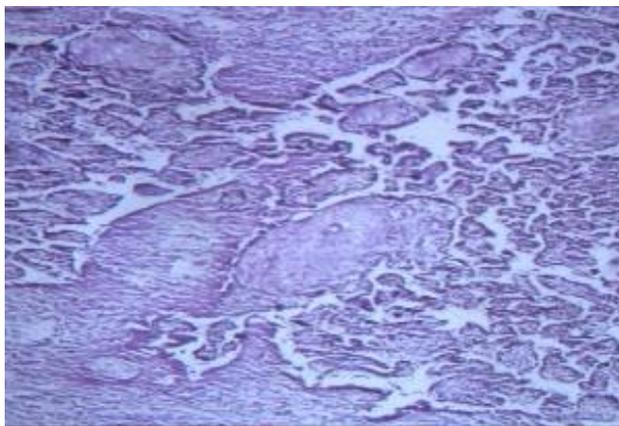
Установлено, что у 73 (48,7%) пациенток основной группы отмечался дисбиоз влагиалища, то есть количественное и качественное нарушение нормальной микрофлоры генитального тракта беременных, и как следствие, формирование и развитие воспалительных заболеваний нижних, верхних отделов генитального тракта микробной природы. В группе сравнения данный параметр был равен 54 (36,0%), а в контрольной группе был несколько сниженным – до 19 (38,0%), что достоверно ниже параметра основной группы ( $P < 0,05$ ), но значимо не отличался от данных группы сравнения ( $P > 0,05$ ).

А также в околоплодных водах и плаценте у рожениц основной группы и группы сравнения спектр микроорганизмов был шире и массивность выделения была высокой, у них высевались в основном энтеробактерии и бактероиды нужно подчеркнуть, что высеваемость КОС (коагулаза-отрицательные стафилококки) было достоверно больше чем КПС (коагулаза-положительные стафилококки), энтеробактерий, и бактероидов. Кроме того, в основной группе количественные и качественные параметры высеваемости штаммов было достоверно меньше, чем в группе сравнения, что связано с целостностью плодного пузыря и отсутствием инфицированием. Наличие дисбиоза влагиалища, повышенная и массивная высеваемость патогенных и условно патогенных микроорганизмов создает неблагоприятный фон для течения беременности, инфицирует плаценту, околоплодные воды и тем самым приводит к микробной обсемененности плода, с последующей его гибели.

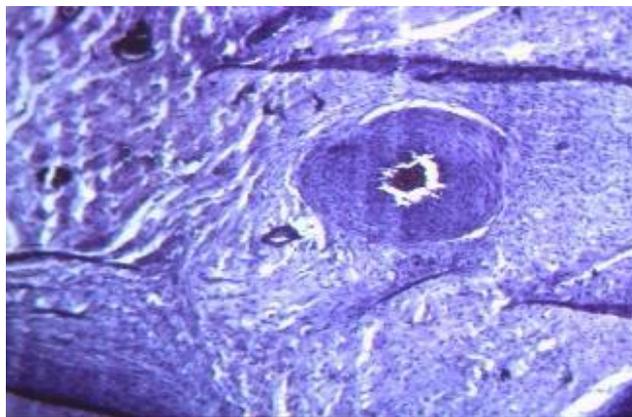
Инфицирование фетоплацентарной системы – широко распространенная акушерско-гинекологическая патология, которая является одной из основных причин самопроизвольных выкидышей, нередко вызывает внутриутробную гибель плода и преждевременные роды, служит ведущей причиной гнойно-

септических осложнений у рожениц и входит в число наиболее значимых этиологических факторов неонатальной заболеваемости и младенческой смертности.

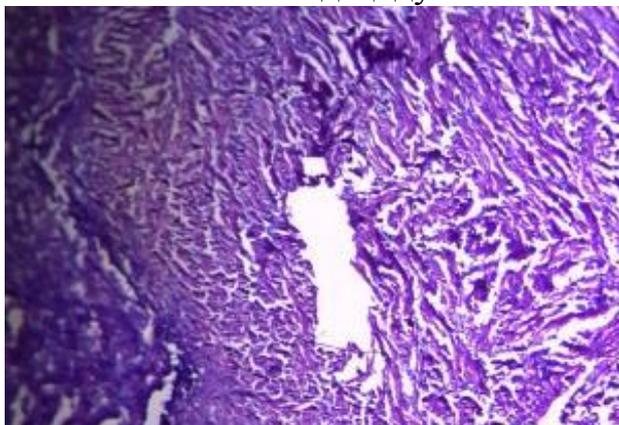
В пятой главе диссертации «**Результаты морфологических исследований плодов и последов у женщин с антенатальной гибелью плода**» показаны результаты исследования морфологического строения плодных оболочек и плаценты показали их взаимосвязь с функциональными особенностями каждого из изучаемых отделов плаценты.



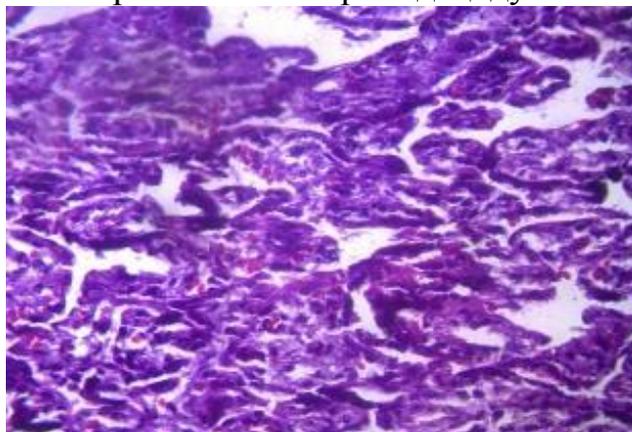
Базальный децидуит



Париетальный хориондецидуит



Виллузит



Интервиллузит

**Рис. 1. Микроскопические изменения в плаценте.**

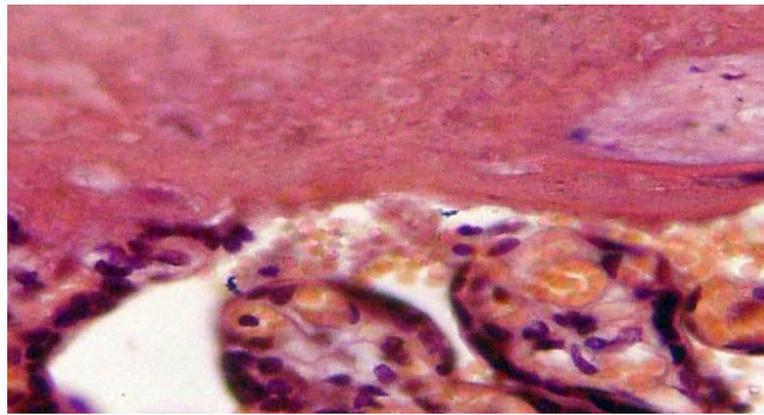
**Окраска: гематоксилин и эозин. Ув: ок.10, об. 40**

У женщин с АГП при морфологическом исследовании последов отмечено истощение адаптационных механизмов плаценты, которые выражались в увеличении частоты очаговой пролиферации синцитиотро-фобласта и признаков вторичной ФПН, с декомпенсацией. Инфекционно-воспалительные изменения в последах у женщин с АГП обеих групп встречались достоверно больше, чем у пациенток контрольной группы. Чаще всего у женщин с АГП зафиксирован хориоамнионит, интервиллузит и плацентит (рис. 1).

Так, если эпителий амниона, помимо участия в секреции и всасывании околоплодных вод и вывода продуктов обмена, обладает важнейшей функцией – адсорбцией на своей поверхности различных бактерий (хламидий, цитомегаловирусов и др.), то гладкий хорион несет защитную и трофическую функции, участвует в синтезе хориального гонадотропина.

Локализованная под ним децидуальная пластинка, помимо защитной – фагоцитарной активности, обладает еще и функцией обмена и циркуляции амниотической жидкости в системе мать-плацента-плод. Это свидетельствует о регулирующей роли системы амнион-цитотрофобласт-децидуальная ткань в параплацентарном обмене между матерью и плодом (рис. 2).

Результаты исследования морфологического строения плодных оболочек и плаценты (амниона, хориона, децидуальной оболочки) показали их взаимосвязь с функциональными особенностями каждого из изучаемых отделов плаценты. Так, если эпителий амниона, помимо участия в секреции и всасывании околоплодных вод и вывода продуктов обмена, обладает важнейшей функцией – адсорбцией на своей поверхности различных бактерий (хламидий, цитомегаловирусов и др.), то гладкий хорион несет защитную и трофическую функции, участвует в синтезе хориального гонадотропина.



**Рис. 2. Скопление децидуальных клеток (ДК) и фибриноида (Ф).  
Кровеносные сосуды (КрС) в строме прилежащих ворсин плаценты.  
Окраска: гематоксилин и эозин. Ув: ок.10, об. 40.**

После прерывания беременности во II и III триместрах беременности, при наличии воспалительных и деструктивных изменений, задержки развития ворсинчатого хориона, продуктивного васкулита и других нарушений в послепе, проявления признаков компенсаторно-приспособительного характера отмечены слабо. Они оказались недостаточными для обеспечения полноценного питания плода при столь выраженных структурных нарушениях плаценты, свидетельствуя о тяжелом характере её инфицирования с признаками декомпенсированной формы дисфункции плаценты, приведшей к гибели плода.

Таким образом, с целью своевременной диагностики антенатальной гибели плода и выбора метода и времени индукции родов у женщин с данной патологией необходимо определение в крови уровня цитокинов, фагоцитарной активности макрофагов, уровня С-реактивного белка, показателей индуцированного фагоцитоза и состояния гормонального статуса.

Это одно из основных научных выводов исследования, которое предполагает преимущество и эффективность индукции родов у беременных с АГП с использованием медикаментозного метода: мифепристона в сочетании с мизопроустолом по схеме в различные сроки гестации.

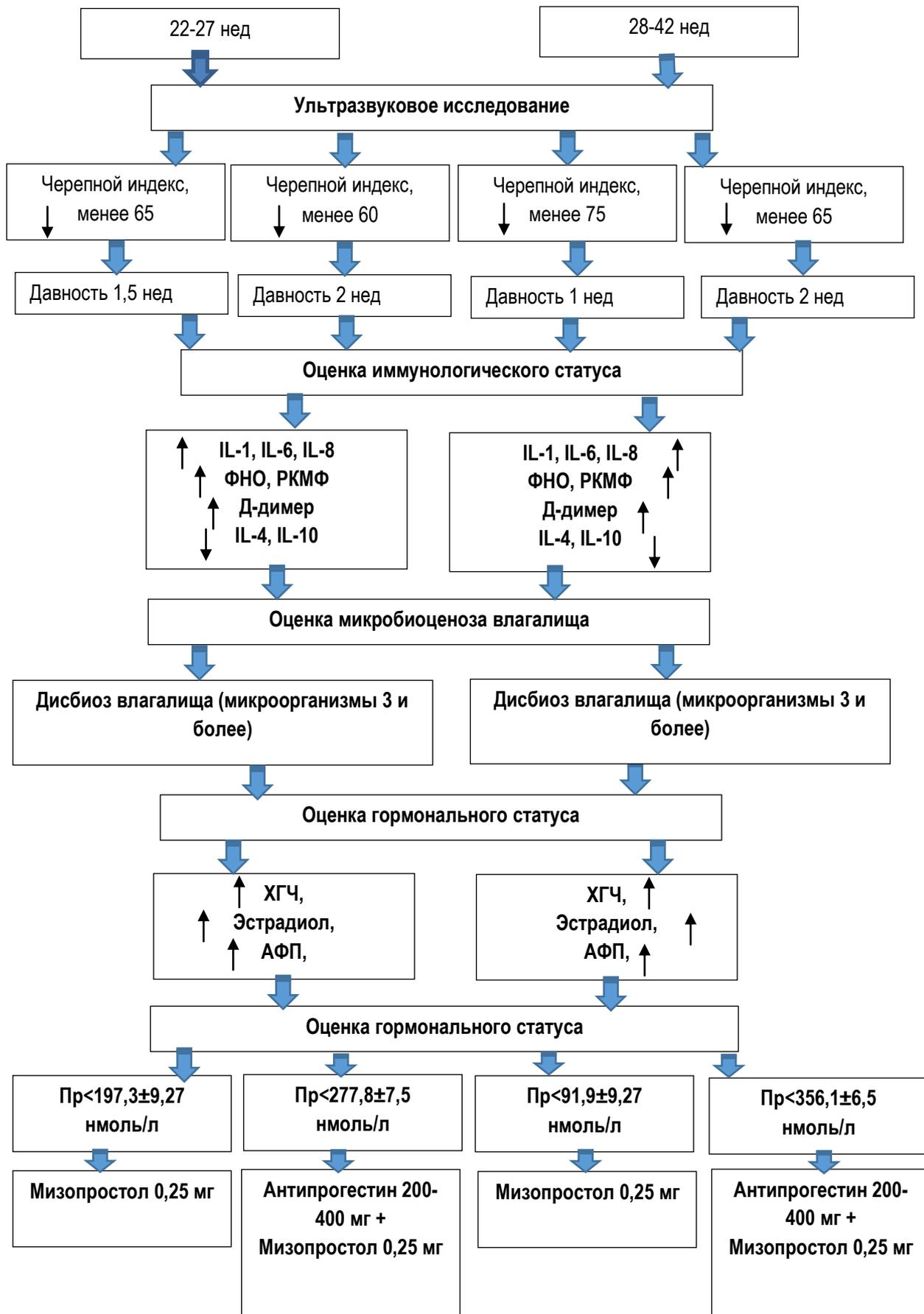


Рис. 1. Алгоритм диагностики и выбора метода индукции родов при антенатальной гибели плода

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации (DSc) на тему: «Дифференциальные подходы к прерыванию беременности в различные сроки гестации у женщин с антенатальной гибелью плода» сделаны следующие выводы:

1. На основании проведенных исследований установлено, что ведущим фактором в этиологии антенатальной гибели плода во втором и третьем триместре является инфекционный фактор, поражающий плаценту, оболочки, околоплодные воды, ткани пуповины.

2. Быстрое (в течение 1–1,5 недель) уменьшение черепного индекса до  $63,24 \pm 0,51$  ( $P < 0,001$ ) является достоверным признаком неизбежной внутриутробной гибели плода. При внутриутробной задержке плода в матке менее 3 недель среднее значение черепного индекса составляет  $60,05 \pm 0,46$ , при длительной задержке (более 3 недель) – уменьшается до  $54,12 \pm 0,36$  ( $P < 0,001$ ). Уменьшение плацентарного индекса и массы плаценты по срокам гестации свидетельствует о внутриутробном страдании плода и давности гибели плода

3. В патогенезе антенатальной гибели плода важную роль играет выявленный дисбаланс цитокинового статуса, характеризующийся снижением уровня противовоспалительных цитокинов и повышением содержания провоспалительных интерлейкинов. Антенатальная гибель плода и гормональные нарушения влияют на иммунную систему беременных женщин и проявляются дисбалансом синтеза провоспалительных (IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ ) цитокинов и в гуморальной системе иммунитета. Установлено, что при АГП, наряду с нарушением гормонального статуса крови, индуцированной фагоцитарной активности макрофагов, а также факторов системы гемостаза, повышается содержание IL-1 на 52%, IL-6 в 1,6 раза, IL-8 в 11 раз и TNF- $\alpha$  в 1,4 раза на фоне снижения IL-4 в 2,8 раз и IL-10 на 36,7%

4. Антенатальная гибель плода у беременных женщин сопровождается снижением индуцированного фагоцитоза и повышением уровня С-реактивного белка, что является диагностическим критерием неблагоприятного течения беременности у данного контингента женщин и подтверждением воздействия инфекционного фактора

5. Эффективность индукции родов у женщин с АГП традиционным методом без учета уровня прогестерона в крови составляла 60 % в сроке 28–42 недели и 33,3 % в сроке 22–27 недель беременности. Уровень прогестерона в крови у женщин с антенатальной гибелью плода варьирует в различных концентрациях в зависимости от срока гестации, что имеет важное значение в выборе тактики родоразрешения. При концентрации прогестерона в крови на 22–27 недель до  $277,8 \pm 7,5$  нмоль/л и на 28–42 недели до  $356,1 \pm 6,5$  нмоль/л и выше следует проводить индукцию родов в комплексе с антипрогестинами

6. У беременных с антенатальной гибелью плода время индукции

родов с использованием медикаментозного метода в комплексе с антипрогестинами в зависимости от срока гестации, количество осложнений в родах и дней пребывания больных в стационаре было в 2 раза меньше, чем в группе с традиционным методом родоразрешения

7. Изучение состояния нормальной микрофлоры влагалища у беременных с антенатальной гибелью плода позволило установить отсутствие процесса самоочищения нижних отделов генитального тракта и высокую колонизацию транзиторными и патогенными микробными агентами данного биотопа перед родами. Выявлено, что наличие дисбиоза влагалища, повышенная и массивная высеваемость патогенных форм и условно-патогенной микрофлоры создало неблагоприятный фон для течения беременности, инфицируя плаценту на 58%, околоплодные воды на 45% и тем самым привело к микробной обсемененности плода, с последующей его внутриутробной гибелью, особенно, в группе прерывания беременности традиционным методом.

8. При морфологическом исследовании последов у женщин в основной группе с антенатальной гибелью плода отмечалось выраженное истощение адаптационных механизмов плаценты за счет антипрогестинового воздействие мифепристона, которое выражалось в увеличении частоты очаговой пролиферации синцитиотрофобласта и признаков плацентарной дисфункции с декомпенсацией и инфекционно-воспалительные изменения в последах: хориоамнионит, интервиллузит и плацентит, а также в тканях пуповины (фуникулит и отек вартонового студня), что явилось причиной назначения антибактериальной терапии на фоне индукции. Эти данные еще раз подтверждают наше заключение о роли прогестерона в разработке комбинированного метода индукции родов.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ON AWARD  
OF SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT PEDIATRIC  
MEDICAL INSTITUTE**

---

**BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

**IKHTIYAROVA GULCHEKHRA AKMALOVNA**

**DIFFERENT APPROACHES TO THE INTERRUPTION OF PREGNANCY  
IN WOMEN WITH ANTENATAL FETAL DESTRUCTION AT  
DIFFERENT TIMES OF GESTATION**

**14.00.01 - Obstetrics and Gynecology**

**ABSTRACT  
DOCTORAL (DSc) DISSERTATIONS ON MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT - 2019**

**The theme of doctoral dissertation was registered at the Supreme Attestation Committee at the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan under number B2017.3.DSc.Tib.185**

The doctoral dissertation has been prepared at the Bukhara state medical institute

Abstract of the thesis in two languages (Uzbek, Russian, English (summary)) on web page to address (www.tashpmi.uz) and information-educational portal "ZiyoNet" to address (www.ziynet.uz)

**Scientific chief:** **Ayupova Farida Mirzaevna**  
Doctor of Medical Sciences, professor

**Official opponents:** **Aliyeva Dilfuza Abdullayevna**  
Doctor of Medical Sciences, professor

**Zufarova Shakhnoza Alimdzhonovna**  
Doctor of Medical Science, professor

**Khadzhimetov Abdugafur Akhatovich**  
Doctor of Medical Science, professor

**Leading organization:** **Pirogov Russian National Research  
Medical University (RNRMU)**

Defense will take place «\_\_14\_\_» \_\_06\_\_2019 at \_\_14.00\_\_ at the meeting of scientific council number DSc.27.06.2017.Tib.29.01 at the Tashkent pediatric medical institute at address: (100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. Phone/fax : (99871) 262-33-14 e-mail: mail @.tashpmi.uz) .

With dissertation is available at the Information Resource at the Tashkent pediatric medical institute, registration number № , address: 100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. Phone/fax : (99871) 262-33-14 )

Abstract of dissertation sent out on «\_\_ \_\_» \_\_\_\_\_ 2019 year  
(mailing report \_\_\_\_\_ on \_\_\_\_\_ 2019 year)

**A.V.Alimov**

Chairman of Scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences MD, professor

**E. A. Shamansurova**

Scientific secretary of Scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences MD, professor

**D.I. Akhmedova**

Chairman of scientific seminar under Scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

## INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

**The aim of the research** is to improve the induction of labor in women with antenatal fetal death based on a differentiated approach to abortion

**The object of the research.** 250 archival historical diseases of pregnant women with AFD for the period of 22–42 weeks appeared in the Bukhara regional perinatal center, the city and Shafirkan district maternity complex, observed in the period 2008–2018. in different terms of gestation and prospectively, 350 pregnant women with AFD, 50 pregnant women with physiological pregnancy and childbirth in the control group.

### **Scientific novelty of the research:**

improved differentiated approach to abortion in various periods of gestation based on a marker predicting the development of antenatal fetal death, cranial and placental index, immunological and hormonal criteria;

a system of induction of labor is substantiated depending on the concentration of estradiol and progesterone, the receptor state of myometrium of sensitivity to the hormone progesterone and the duration of fetal death in the womb;

proven imbalance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, impaired hormonal status, functional and coagulation systems, immunological tolerance in case of antenatal fetal death;

the development of destructive changes of the placenta in the formation of the risk of antenatal fetal death, the role of infectious and inflammatory changes and the relationship with the hormone progesterone during morphological changes;

The improvement of the quality of life of patients in the rehabilitation period after the introduction into the system of clinical use of drug-based combined modern methods of induction, directly affecting the hormone progesterone, which reduced complications in childbirth and postnatal periods, has been proven.

**Implementation of the research results.** Based on the obtained scientific results on differentiated approaches to abortion at various periods of gestation in women with antenatal fetal death:

methodological recommendations “Differentiated methods of abortion during fetal death in various periods of gestation” (conclusion No. 8n-d / 252 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated February 28, 2018) were developed. Methodical recommendations allowed to implement the abortion algorithm and the diagnosis of antenatal fetal death;

methodological recommendations “Clinical and diagnostic features of women with antenatal fetal death and methods for its interruption” were developed (conclusion No. 8n-d / 115 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated 05.17.2018). Methodical recommendations allowed to develop an algorithm for the diagnosis and induction of labor by hormonal, microbiological, and morphological parameters in pregnant women;

methodological recommendations “Clinical diagnosis of antenatal fetal death and methods of abortion” (conclusion No. 8n-d / 115 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated 05.17.2018) were developed. Methodical

recommendations allowed developing a mechanism for predicting instrumental diagnostics of clinical signs of antenatal fetal death;

methodological recommendations were developed on the “Algorithm of Diagnostic and Induction of Births in Women with Prenatal Death” (conclusion No. 8n-d / 115 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated 05.17.2018). Methodical recommendations allowed to develop an algorithm for the diagnosis and induction of labor by hormonal, microbiological, and morphological parameters in pregnant women.

The obtained scientific results on differentiated approaches to abortion during various periods of gestation in women with antenatal fetal death were introduced into practical health care, including clinical practice of the Bukhara maternity complex, the perinatal center and the obstetric complex of the Shar Afrikan region of the Bukhara region (conclusion No. 8n-d / 83 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated May 28, 2019). The implementation of the data allowed for the complex dynamic observations and differentiated methods of tracing in the area of the patient's abdominal surgery in the area of invasion, which were associated with the abilities of different subjects in the region of the subject of invasion, and in the development of the subject of the development of the subject in the sphere of the subject of invasion, which resulted in the abstraction of the subject of rehabilitation in the area of the subject of reconnaissance and rehabilitation.

**The structure and volume of the dissertation.** The thesis consists of an introduction, 5 chapters, conclusion, list of references. The volume of the thesis is 185 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Ихтиярова Г.А. Диагностика, лечение и акушерская тактика при синдроме потери плода // Новости дермато венерологии и репродуктивного здоровья, Ташкент, 2016, № 1-2 . – С. 59–62. (14.00.00. № 14).

2. Ихтиярова Г.А., Шукурова В.И. Дифференцированные подходы к ведению беременных в антенатальной гибели плода // Новости дермато венерологии и репродуктивного здоровья, Ташкент, 2016, № 1-2. – С. 62–64 (14.00.00. № 14).

3. Ихтиярова Г.А., Норова Г.И., Дустова Н.К. Эффективность медикаментозного прерывания при замершей беременности // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. Ташкент, 2012, № 4. –С. 43–45. (14.00.00. № 14).

4. Ихтиярова Г.А., Хасанов Х.Ш. Оптимизация ведения беременных на амбулаторном звене // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2015, № 1. – С. 142–145. (14.00.00. № 15).

5. Ихтиярова Г.А., Мирзаева З.Б., Хасанов Х.Ш. Алгоритм обследования беременных с высоким инфекционным риском // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2015, № 1. – С. 91–96 (14.00.00. № 15).

6. Ихтиярова Г.А. Хасанов Х.Ш. Особенности показателей периферической крови и иммунного статуса у женщин в период беременности // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2015, № 1.–С. 182–185 (14.00.00. № 15).

7. Ихтиярова Г.А., Хасанов Х.Ш., Косимова Д.С. Оптимизация ведения беременных в области антенатальной охраны плода // Инфекция, иммунитет и фармакология, Ташкент, 2015, № 1. – С. 185–187 (14.00.00. № 15).

8. Ихтиярова Г.А., Хасанов Х.Ш., Исмадова М.И. Современные методы лечения у женщин с невынашиванием // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2015, № 1. – С. 187–190 (14.00.00. № 15).

9. Ихтиярова Г.А. Диагностика, лечение и акушерская тактика при синдроме потери плода // Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. Ташкент, 2016, № 1-2. – С. 73-74 (14.00.00. № 14).

10. Ихтиярова Г.А., Аслонова М.Ж. Оценка морфологических изменений последов у женщин с антенатальной гибели плода // Тиббиётда янги кун. Ташкент, 2017, № 3. – С. 4–11 (14.00.00. № 22).

11. Ixtiyarova G.A., Aslonova M., Hafizova A. Clinical diagnostic characteristics of pregnancy in women with antenatal fetal death // Тиббиётда янги кун. – Ташкент, 2017. – №3. – С.61–66 (14.00.00. № 22).

12. Ixtiyarova G.A., Ashurova N.G., Tosheva I.I. Pregravidary preparation of women with a high group of prenatal risks and inflammatory diseases of the genitals // European Journal of Research – Vienna, Austria, 2017. – № 9-10. –

P.53–62 (14.00.00. № 19).

13. Ixtiyarova G.A. Dustova N.K., Qayumova G.A. Diagnostic characteristics of pregnancy in women with antenatal fetal death // European Journal of Research. –Vienna, Austria, 2017. – № 5 (5). – P. 3–16 (14.00. 00. №19).

14. Ixtiyarova G.A. Optimization of pregnancy in the region of antenatal fetal protection // European Journal of Research. – Vienna, Austria, 2017, № 4 (4). – P. 47–52 (14.00.00. № 19).

15. Ихтиярова Г.А., Исматова М.И., Хафизова Д.Б. Особенности неонатального и позднего посленатального периода у детей с синдромом ограничения роста плода // Тиббиётда янги кун. – Ташкент, 2018, № 1(21). – С.146–150. (14.00.00.№ 22).

16. Ихтиярова Г.А., Шукурова В.И. Использование мифепристона при подготовке шейки матки к родам // Вестник Ташкенской медицинской академии.- Ташкент, 2014.№2 .-С.23-24 (14.00.00.№13).

17. Ихтиярова Г.А., Розикова Д.К., Кличева В.А. Микробиологические изменения у беременных с антенатальной гибелью плода // Тиббиётда янги кун. – 2018, № 1(21). – С. 150–154(14.00.00.№ 22).

18. Ихтиярова Г.А. Исматова М.И., Хафизова Д.Б. Критерии прогнозирования развития осложнений у беременных с антенатальной гибелью плода // Тиббиётда янги кун, Ташкент, 2018, № 3 (23). – С. 212-218 (14.00.00.№22).

19. Ixtiyarova G.A., Aslonova M.E., Khafizova D.F., Klichova F.K., Ashurova N.B. Criteria for prediction of complications in pregnant women with antenatal fetal death // European Journal of Research – Vienna, Austria, 2019. – P. 110 (14.00.00.№ 19).

20. Ixtiyarova G.A., Tosheva I.A., Nasrullayeva N.U. Causes of fetal loss syndrome at different gestation times. Asian Journal of Research. – Japan, 2017. – № 3(3) – P. 14–29. Scientific Journal Impact Factor IF4, 109 (№23), Indexing Services Impact Factor 0,987 (№ 19).

21. Ихтиярова Г.А., Тошева И.И. Индукция родов у женщин при антенатальной гибели плода с отхождением околоплодных вод и внутриутробными инфекциями // Тиббиётда янги кун – Ташкент, 2019. – № 3 (23). – С. ( 14.00.00.№ 22).

## **И бўлим (II часть; II part)**

22. Ихтиярова Г.А. Оценка эффективности медикаментозного аборта в ранние сроки гестации // Доктор ахборотномаси. – Самарканд, 2010, № 3-4. – С. 56–58.

23. Ихтиярова Г.А. Дустова Н.К., Кодирова Д.У., Махмудова Ш.А. Применение мифепристона в акушерской и гинекологической практике // Медицина и качество жизни. – М., 2011. - № 2. – С.19–27.

24. Ихтиярова Г.А, Ходжаева Н.Б., Дустова Н.К., Косимова Н.И. Профилактика и лечение тромбофлебитических осложнений во время

беременности // Проблема биологии и медицины. – Самарканд, 2012. – № 1(68). – С. 153.

25. Ихтиярова Г.А., Дустова Н.К. Анализ проведения медикаментозного аборта // Проблема биологии и медицины. – Самарканд, 2012. – № 1(68). – С. 68.

26. Ихтиярова Г.А., Косымова Н. Значение урогенитальной инфекции в проблеме невынашивания беременности // Проблема биологии и медицины. – Самарканд, 2012. – № 1(68). – С. 71–73.

27. Ихтиярова Г.А., Аюпова Ф.М. Современные взгляды ведение преждевременных родов // Доктор Ахборотномаси. – Самарканд, 2012. – № 2. – С. 47.

28. Ихтиярова Г.А., Касымова Н.Н. Предгравидарная подготовка и ведение беременности у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями малого таза // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2013. – № 4.1(76). – С. 42.

29. Ихтиярова Г.А., Хасанов Х.Ш. Анализ проблемы перинатальных смертностей и пути её решения// XVI Всероссийский научный форум. Мать и Дитя. – Москва., 2015. – С.145

30. Ихтиярова Г.А., Шукурова В.И., Аслонова М.Ж. Современные методы подготовки беременной к родоразрешению // XVI Всероссийский научный форум. Мать и Дитя. – М., 2015. – С.152.

31. Ихтиярова Г.А., Аслонова М.Ж. Результаты применения мифепристона для подготовки шейки матки к родам в различных сроках беременности // «Оналик ва болаликни муҳофаза қилишнинг долзарб муаммолари» Республика илмий-амалий анжуман материаллари. – Бухоро 2015. – С.85.

32. Ихтиярова Г.А., Дустова Н.К., Кодирова Д.У., Махмудова Ш.А. К вопросу о пользе применения мифепристона в акушерской и гинекологической практике // Материалы ежегодной конференции с международным участием «Фармация и общественное здоровье». - Екатеринбург, 2011. – С. 309–311.

33. Ихтиярова Г.А., Дустова Н.К. Ведение беременных с внутриутробной гибелью плода // Всероссийская неделя аспирантские и докторантские чтения. – М., 2012. – С. 60.

34. Ихтиярова Г.А., Дустова Н.К. Частота встречаемости урогенитальной и вирусной инфекции у женщин с проблемой невынашивания // 76-ая научно-практическая конференция. – Красноярск, 2012. – С. 50–51.

35. Ихтиярова Г.А., Дустова Н.К. Изучение гормонального гомеостаза при неразвивающейся беременности // 76-ая научно-практическая конференция. – Красноярск, 2012. – С. 280.

36. Ихтиярова Г.А., Ходжаева Н.Б. Вопросы профилактики и терапии беременных с тромботическими осложнениями и невынашиванием // 76-ая научно-практическая конференция. – Красноярск, 2012. – С.281.

37. Ихтиярова Г.А. Сравнительный анализ исходов родов по

принципам безопасного материнства // 76-ая научно-практическая конференция. – Красноярск, 2012. – С.279.

38. Ихтиярова Г.А., Жураева Г.Б., Мустафаева Ф.А., Абдукадырова Н.А. Оценка состояния гемостаза у женщин с антенатальной гибелью плода в различные сроки гестации // Беременная женщина и современный социум / Проблемы и перспективы. – Екатеринбург, 2013. – С. 371.

39. Ихтиярова Г.А., Исмадова М.Н., Рауфов А.А. Оценка эффективности и безопасности мифепристона в сочетании с артротек для прерывания беременности в различные сроки // Беременная женщина и современный социум. Проблемы и перспективы. – Екатеринбург, 2013. – С. 374.

40. Ихтиярова Г.А. Сравнительный анализ исходов родов по принципам безопасного материнства // Беременная женщина и современный социум проблемы и перспективы. – Россия, 2013. – С. 374.

41. Ихтиярова Г.А. Шарипова Ш.А – Реабилитация женщин с вирусной инфекцией в проблеме невынашивания беременности // Съезд терапевтов Забайкальского края. – Чита, 2013. – С. 129.

42. Ikhtiyarova G.A Modern and differentiated approaches to the management of pregnant with a dead fetus //International journal of experimental education, Germany. 2013. – P. 111–113.

43. Ихтиярова Г.А., Жумаева С.Т. Использование мифепристона при подготовке шейки матки к родам // VII Международная конференция. – Екатеринбург 2014. – С. 160.

44. Ихтиярова Г.А., Дустова Н.К., Жумаева С. Проблемы мёртворождаемости и пути её решения // Сб.: научных трудов молодых учёных и одарённых студентов. – Екатеринбург 2014. – С.33.

45. Ихтиярова Г.А., Жураева Г.Б., Мустафоева Ф.А. Репродуктивное здоровье женщин после прерывания беременности: Сб.: научных трудов молодых учёных и одарённых студентов. – Екатеринбург 2014. – С.148

46. Ихтиярова Г.А. Оценка состояния гемостаза у женщин с антенатальной гибелью плода в различные сроки гестации // Беременная женщина и современный социум проблемы и перспективы. – Россия, 2013. – С. 371.

47. Ихтиярова Г.А., Хасанов Х.Ш. Анализ проблемы перинатальных смертностей и пути её решения // XVI Всероссийский научный форум. Мать и Дитя. – Москва, 2015

48. Ихтиярова Г.А., Шукурова В.И., Аслонова М.Ж. Современные методы подготовки беременной к род разрешению // XVI Всероссийский научный форум. – Москва, 2015, Мать и Дитя.

49. Ikhtiyarova G.A., Sharipova V., Kilicheva D., Xafizova The attitude of the medical workers and the population towards hiv-positive people (by results of sociological poll of the medical worker and the population). Bridge to science: research works February 28,2018Conference Proceedings an Francisco // Conference Proceedings Bridge To Science: Research Works. - San Francisco, USA, 2018. – С. 205–209.

50. Ikhtiyarova G.A, Ismatova M.I., Kurbanova Z.Sh.– Changes in the

placenta in pregnant with antenatal death of the fetus. «замануи медицина: дәстүрлер мен инновациялар» I Халықаралық ғылыми-практикалық конференция материалдарының жинағы. – Turkestan, March 16-17, 2018 – С. 436–441.

51. Ikhtiyarova G.A., Kilicheva V.A., Hafizova D.A. Modern views of causes dysmenorrhea and its correction. «Замануи медицина: дәстүрлер мен инновациялар» I Халықаралық ғылыми-практикалық конференция материалдарының жинағы. – Turkestan, March 16-17, 2018. – С. 514–515.

52. Ikhtiyarova G.A., Ismatova M.I., Kurbanova Z.Sh – Features neonatal and late postnatal the period at children with the syndrome of restriction of growth of the fruit. «Замануи медицина: дәстүрлер мен инновациялар» I Халықаралық ғылыми-практикалық конференция материалдарының жинағы. – Turkestan, March 16-17, 2018. – С. 515–518.

53. Ixhtiyarova G.A., Kilicheva V., Rozikova D., Tosheva I., Hafizoda D., – Microbiological changes in pregnancy with antenatal death of fetus. Journal of research in health science. – Israel, Yashresh, 2018. – № 1 (2). – С. 17–25.

54. Ixhtiyarova G.A., Kudratova D.SH., Ismatova M.I. Development of the algorithm of prevention and prediction of the birth of small weight children // Репродуктивная медицина научно-практический журнал казахстанской ассоциации репродуктивной медицины. – Казахстан, 2018. – № I (34). – С.50–55.

55. Ikhtiyarova G.A., Ismatova M.I., Kudratova D.SH. Postnatal diagnosis of the frequencies of recognition of a French growth restriction syndrome. Репродуктивная медицина // Научно-практический журнал Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины. – Казахстан, 2018. – № 2 (35) – С.40–43.

56. Ихтиярова Г.А., Киличева В.А., Шарипова Д.Ш. Морфологические изменения плаценты у женщин с антенатальной гибелью плода // Medical Review. Young doctors of Azerbaijan. – Baku. Azerbaijan, 2018. – С. 55–56.

57. Ихтиярова Г.А., Аслонова М.Ж., Хафизова Д.Б., Микробиологическая и гормональная характеристика формирования неразвивающейся беременности // Фундаментальные и практические вопросы иммунологии и инфектологии / Сборник научных статей участников Международной научно-практической конференции. – Уфа, 2018. – С. 9–16.

58. Ихтиярова Г.А., Мохинур И.И., Мирзоева М.Р., Джарылкасымова Г.Ж. Клинико-иммунологические особенности новорожденных с задержкой внутриутробного развития от матерей, инфицированных вирусами // Фундаментальные и практические вопросы иммунологии и инфектологии / Сборник научных статей участников Международной научно-практической конференции. – Уфа, 2018. – С.104–111.

59. Ихтиярова Г.А., Асланова М. Материнские факторы риска антенатальных потерь // Оналик ва болаликни муҳофаза қилишнинг долзарб муаммолари Республика илмий-амалий анжуман материаллари. 2015. – С. 110.

60. Ихтиярова Г.А., Исмадова М.Н., Рауфов А.А. Оценка эффективности и безопасности мифепристона в сочетании с артротек для прерывания

беременности в различные сроки // Беременная женщина и современный социум. Проблемы и перспективы: Сб.: материалов международной научно-практической конференции. – Екатеринбург, 2013. – С. 374.

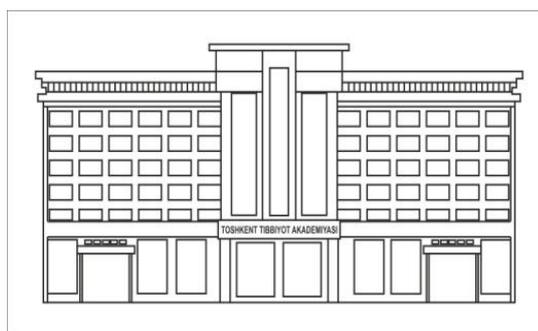
61. Ихтиярова Г.А. Сравнительный анализ исходов родов по принципам безопасного материнства // Беременная женщина и современный социум проблемы и перспективы. – Екатеринбург, 2013. – С. 375.

62. Ихтиярова Г.А., Рахматова М.Р., Наимова Ш.А. Эффективность медикаментозного прерывания при нежеланной беременности в различные сроки гестации // «Репродуктив саломатликни муҳофаза қилишнинг ҳуқуқий асосини такомиллаштириш-соғлом жамият кафолати» илмий-амалий анжумани материаллари. – Бухоро, 2011. – С. 108–110.

63. Ихтиярова Г.А., Рауфов А.А. Изменение системы гемостаза женщин при антенатальной гибели плода // Бухоро давлат тиббиёт институтининг 20 йиллигига бағишланган илмий ишлар тўплами. Бухоро, 2011. – С. 87–88.

64. Ихтиярова Г.А., Дустова Н.К., Кодирова Д.У., Махмудова Ш.А. К вопросу о пользе применения мифепристона в акушерской и гинекологической практике // Материалы ежегодной конференции с международным участием «Фармация и общественное здоровье». – Екатеринбург, 2011. – С.309-311.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»  
Журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди  
(2 май 2019 йил)



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

Разрешено к печати: 30 май 2019 года  
Объем – 2,9,0 уч. изд. л. Тираж –100 . Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 00 СИГ-2019. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru