

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc 04/30.12.2019.Tib.29.01. РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЧОРИЕВА ГУЛЧЕХРА ЗУЛФИКАРОВНА

**АВО-ИММУНИЗАЦИЯДА ОНА-ЙЎЛДОШ-ҲОМИЛА
ТИЗИМИДА ЭНДОГЕН ИНТОКСИКАЦИЯНИНГ
РОЛИ ВА УИН ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Чориева Гулчехра Зулфикаровна АВО-иммунизацияда она-йўлдош-хомила тизимида эндоген интоксикациянинг роли ва уни даволаш усуллари.....	5
Чориева Гулчехра Зулфикаровна Роль эндогенной интоксикации в системе мать-плацента-плод при АВО-иммунизации и методы ее коррекции.....	20
Chorieva Gulchekhra Zulfikarovna The role of endogenous intoxication in the system mother-placenta-fetus during ABO immunization and methods for its orrection.....	38
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	42

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc 04/30.12.2019.Tib.29.01. РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЧОРИЕВА ГУЛЧЕХРА ЗУЛФИКАРОВНА

**АВО-ИММУНИЗАЦИЯДА ОНА-ЙЎЛДОШ-ҲОМИЛА
ТИЗИМИДА ЭНДОГЕИ ИНТОКСИКАЦИЯНИНГ
РОЛИ ВА УИН ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси **Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси** хузуридаги **Олий аттестация комиссиясида B2019.2.PhD/Tib822** рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ва «Ziyonet» ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Садикова Дилфуза Равшанбековна
тиббиёт фанлари номзоди, доцент

Расмий оппонентлар:

Зуфарова Шахноза Алимджановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ниязметов Раҳматулла Эрматович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Республика ихтисослаштирилган
акушерлик ва гинекология
илмий-амалий тиббий маркази

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти хузуридаги DSc 04/30.12.2019.Tib.29.01. рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «4» декабрь соат 13⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140 Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси 223 уй. Тел/факс: (+998) 71-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140 Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси 223 уй. Тел/факс: (+998) 71-262-33-14.

Диссертация автореферати 2020 йил « _____ » _____ куни тарқатилди.

(2020 йил « _____ » _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).



А.В. Алимов

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

К.Н. Хаитов

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 (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнги йилларда дунё мамлакатларининг барчасида чакалоқларнинг перинатал касалланиши ва ўлимини камайтириш бўйича тадбирларни ишлаб чиқилмоқда ва уларни тугруқхона муассасалари амалиётига тадбиқ қилинмоқда. Ҳомиладорликнинг биринчи ҳафталаридан ҳомила ва она организми ўртасидаги мураккаб иммунологик жараёнлар кучайиб бориб, кўп ҳолларда ҳомиладорликнинг кечиши, ҳомила ва чакалоқнинг ривожланишига таъсир кўрсатиши мумкин. Бир қатор ҳолатларда бу иммунологик конфликтга айланиб, ҳомила ва чакалоқлар гемолитик касаллигини келтириб чиқариши мумкин. Перинатал ўлимда гемолитик касаллик 2% дан 6-7%гача ўрин эгаллайди¹.

Жаҳонда микёсида сўнги йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилиш соҳасида оналар ва неонатал касалланиш ва ўлимини камайтиришга қаратилган кўпгина янгиликлар яратилмоқда. Бироқ, ўтказиладиган даволаш-профилактик тадбирлар кўп ҳолатларда ҳомила гемолитик касаллигининг оғир шакллари камайтиришда самара бермайди. Репродуктив ёшдаги аёлларда АВО-иммунизациянинг мажбурий профилактикаси йўқлиги сабабли АВО тизим бўйича ҳомила ва чакалоқлар гемолитик касаллиги муаммоси дунё бўйича долзарблигича қолмоқда. Иммунологик конфликтда йўлдошда жиддий ўзгаришлар кузатилади. Плацентар тўсиқ она организмнинг ҳомила антигенлари билан изосенсибилизациянинг олдини оладиган омиллардан энг муҳими бўлиб ҳисобланади. Сўнги йилларда ҳомиладорлик даврида эндоген интоксикациянинг ролига муҳим аҳамият қаратилмоқда. Ҳомиладорлик даврида она ва ҳомила организмнинг ўзаро таъсирида айниқса ўрта вазнли молекулалар (ЎВМ) плацентар барьердан ўтиб, ҳомилага бевосита токсик таъсир кўрсатади ва кўп аъзолар фаолиятида бузилишлар чақиради².

Мамлакатимиз аҳолисига кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини яхшилаш, айниқса, репродуктив ёшдаги аёлларда учрайдиган касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирларида «...оналар ва болаларнинг сифатли тиббий хизматдан фойдаланишни кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, чакалоқлар ва болалар ўлимини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни янада кенгроқ амалга ошириш» вазифалари белгиланган. Бу борада жумладан аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, айниқса, АВО-иммунизацияси бўлган ҳомиладорларда эндоген интоксикация фонида плацента дисфункцияси бўлган аёлларда

¹ Kattimani V.S. et al. Hemolytic disease of the newborn due to ABO incompatibility. International Journal of Contemporary Pediatrics. – 2018. - Mar;5(2). - P.605.

² Анташян Г.Г. Энтеросорбенты в лечении и профилактике гемолитической болезни плода и новорожденного // Медицинская наука и образование Урала. - № 4. – 2009. – С. 4-7.

хомиладорлик ва тугрукни олиб бориш ва даволашга янги ёндошувлар ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ва 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ–4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, хомиладорлар ва болаларга курсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва қўламини янада кенгайтириш тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади³.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Она ва ҳомила ўртасида турли эритроцитар антигенлар бўйича изосерологик мос келмаслик натижасида келиб чиқадиган ҳомила ва чақалоқлар гемолитик касаллиги замонавий акушерлик ва перинатологияда долзарб муаммо бўлиб қолмоқда (Qureshi H., 2014, Bennardello F., 2015). Ўз вақтида ташхис қўйилмаслиги ва адекват даволанмаслиги болаларда неврологик ва соматик бузилишлар, иммунологик реактивликнинг ўзгаришлари билан кузатиладиган ногиронликларга олиб келади (Аряев М.Л. ва ҳаммуаллифлар, 2015).

Сўнги йилларда қон алмашлаб қуйиш, эрта тугдириб олишда, амниоцентез татбиқ қилинганда гемолитик касаллик сабабли перинатал ўлимлар сони камайди, бироқ ГК дан чақалоқлар касалланиши ва ўлимини тўлиқ олдини олиш имкони йўқ (Керимова Э.А. ва ҳаммуаллифлар, 2018). Иммунологик мос келмасликда кузатиладиган фетоплацентар тизимдаги тургун сурункали гипоксик ҳолатлар иккиламчи плацентар дисфункцияга сабаб бўлади (Гужвина Е.Н. ва ҳаммуаллифлар, 2012, Сус Л.А., 2012). Ҳомиладорликдаги барча асоратларда ПД кузатилади. ПД патогенези асосида бачадон-йўлдош қон айланишининг бузилиши, ҳомила гипоксияси ва/ёки ҳомиланинг ўсишдан орқада қолиши каби клиник белгилар билан намоён бўлади (Александрович А.С. ва ҳаммуаллифлар, 2019, Bennardello F., 2015). Она ва ҳомила ўртасидаги изосерологик мос келмасликда йўлдошнинг етилиши бузилади. Йўлдош ва она ва ҳомила ўртасидаги ўзаро таъсир

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

жараёнларида муҳим роль ўйнайдиган аъзо бўлиб ҳисобланади. Йўлдошнинг ўсиш тезлиги ва ҳомила эҳтиёжларининг ортиб бориши йўлдош функционал ҳолати асосидаги метаболик жараёнларга нисбатан талабни оширади. Физиологик кечаётган ҳомиладорликда метаболик жараёнлар хусусиятларини ўрганиш она-йўлдош-ҳомила тизимидаги координация йўллари ўрганиш имконини беради (Неровня А.М., 2012). Сунги йилларда йўлдошнинг метаболик ва детоксикация фаолиятларида протеолизнинг ролига бағишланган изланишлар сони ортиб бормоқда (Липатов И.С., ва ҳаммуаллифлар, Чермных С.В., 2013). Эндоген интоксикация таъсирида она-йўлдош-ҳомила функционал тизимида плацентар дисфункцияга, ҳомиладорлик ва тугруқнинг асоратли кечишига, кам вазнли болалар тугилиши, чакалоқлар гемолитик касаллиги сонининг ортишига олиб келувчи «бошқаришнинг патологик тизими» юзага келади (Анташян Г. Г., 2009; Хардигов А.В. ва ҳаммуаллифлар, 2016). Қонда ЎВМни аниқлаш ЭИ даражасини ва патологик жараённинг оғирлигини баҳолаш имконини беради. Ҳомиладорлар қонида организмнинг ЭИ маркери бўлган ЎВМ концентрациясини аниқлаш она-йўлдош-ҳомила тизимини объектив баҳолаш бўлиб, ПД ривожланиш хавфи мезони ҳисобланади (Раббимова Г.Т., 2013, Шубина О.С. ва ҳаммуаллифлар, 2016).

Замонавий текшириш усуллари, хусусан, доплерометрия, ҳомила биофизик профилини баҳолаш билан ультратовушли текширув она ва ҳомила ҳолатини баҳолаш учун зарур маълумотларни олиш имконини беради. Ўтказилган тадқиқотлар натижаси асосида биз АВО-иммунизацияси бўлган аёлларда ҳомиладорликни тўғри даволашни ишлаб чиқиш, шунингдек, тугруқка тўғри ёндашувни ривожлантиришимиз мумкин. Даволаш усули АВО-иммунизациядаги гемолитик касалликнинг оғирлик даражаси, шунингдек, фетойўлдош комплекси ҳолатидан келиб чиқиб фарқланиши лозим. Ҳомиладор аёлларнинг ушбу гуруҳини даволаш бўйича аниқ чора-тадбирлар йўқлиги сабаб ушбу мавзу долзарб ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ №01.1500213 «Акушерлик ва гинекологик патологияси бўлган аёлларда ташхислаш, даволаш, башорат қилиш, ирофилактикасини олиб боришнинг замонавий технологиялари» (2015-2018 йиллар) тадқиқот ишлари режаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ҳомила ва чакалоқлар гемолитик касаллигидан перинатал касалланиш ва ўлимни камайтиришга қаратилган АВО тизим бўйича иммунизацияда плацентар дисфункциянинг олдини олиш ва даволашни муқобиллаштиришдан иборат.

Изланиш вазифалари:

ретроспектив таҳлил асосида АВО иммунизацияда ҳомиладорлик, тугруқнинг кечиши ва чакалоқларнинг ҳолати хусусиятларини ўрганиш;

хомиладорлар қон зардоби, пешоби, йўлдош туқимасида ва чақалоқлар киндик қони зардоби протеинкиназалар, ЎВМ ва цитохром С ни аниқлаш йўли билан эндоген интоксикация фонида АВО иммунизация бўлган хомиладорларда протеолиз ва цитохром С кўрсаткичларини аниқлаш;

АВО тизим бўйича иммунизация бўлган хомиладорларда плацентар дисфункциянинг қўшимча ташхислаш мезонларини аниқлаш;

клиник ва биокимёвий текширишлар натижалари асосида АВО иммунизацияда эндоген интоксикацияни даволаш табдирларини такомиллаштириш ва уларнинг самарасини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент тиббиёт академияси қўп тармоқли клиникасининг тугруқ комплексида назоратда бўлган 27 та АВО-иммунизация билан туққан аёлларни чақалоқлари билан ретроспектив ва 95 та АВО-иммунизация билан туққан аёлларни чақалоқлари билан проспектив таҳлил килинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида АВО-иммунизация фонида гестациянинг кечиш хусусиятлари, доплерометрия, кардиотокография йўли билан бачадон-йўлдош тизимида қон айланиши, хомиладорлар қон зардоби, пешоби, йўлдоши туқимаси ва чақалоқлар киндик қони зардобида биокимёвий усулларда протеинкиназалар, ўрта вазнли молекулалар ва цитохром Снинг текшируви ўтказилди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, биохимик, иммунологик, статистик текшириш усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор АВО-иммунизацияси бўлган хомиладорларда эндоген интоксикация плацентар дисфункцияга, хомиладорликнинг асоратли кечишига сабаб бўлиб, чақалоқлар гемолитик касаллигидан перинатал касалланиш ва ўлимнинг ортишига олиб келиши исботланган;

хомиладорлик давридаги АВО-иммунизацияни ташхислашда ва даволаш динамикасида тирозинли протеинкиназалар, протеинфосфатазалардан фойдаланиш асосланган;

илк бор эндоген интоксикация фонида АВО иммунизация ва физиологик хомиладорликда плацентар тизим ҳолатини комплекс текширилган ва эндоген интоксикация йўлдошнинг марказий қисмларига нисбатан асосан периферик қисмларида ривожланиб, ўрта вазнли молекулалар ортиши, протеолиз жараёнлари кучли бўлиши ва цитохром С миқдорининг камайиши билан кузатилиб, қайтмас тузилмалар ўзгаришларга олиб келиши мумкинлиги кўрсатиб берилган;

хомила ва чақалоқлар гемолитик касаллиги ривожланиш хавфи бўлган хомиладорларда плацентар дисфункциянинг олдини олиш ва даволашда метаболик терапияни қўллаб эндоген интоксикация синдромини коррекция қилиш муҳимлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

Олинган натижалар асосида АВО-иммунизация бўлган ҳомиладорларда эндоген интоксикация фонида ривожланган плацентар дисфункцияни клиникагача ташхислаш мезонлари ишлаб чиқилган;

АВО-иммунизация бўлган ҳомиладорларда плацентар дисфункциянинг олдини олиш ва даволашда чақалоқлар гемолитик касаллигида перинатал касалланиш ва ўлимни камайтиришга қаратилган Кокарнитни қўллаш усули таклиф этилган;

АВО-иммунизация билан ҳомиладорларни олиб боришнинг электрон алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги илмий ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тугрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг назарий аҳамияти клиник жиҳатдан АВО-иммунизация бўлган ҳомиладорларда метаболик ва антигипоксик таъсирга эга Кокарнит воситасини қўллаб, йўлдош дисфункциясини даволаш, эндоген интоксикацияни камайтириш ва чақалоқларнинг оғир гемолитик касаллиги билан тугилиш сонини камайтиришга эришилган. АВО-иммунизацияда йўлдош дисфункциясини даволашда метаболик ва антигипоксик таъсирга эга Кокарнит воситасини қўллаб беморларда тизимли даражада ҳомиладорлар қонида, пешобда, йўлдошида ва чақалоқлар киндик қонида эндоген интоксикация маркёрларининг камайиши ҳамда эндоген интоксикация интенсивлигининг ишончли пасайиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти АВО-иммунизацияда даволаш учун метаболик ва антигипоксик таъсирга эга Кокарнит воситасини қўллаш асосида олиб борилган клиник тадқиқотлар асосида олиб борилган. Метаболик ва антигипоксик таъсирга эга Кокарнит воситасини мушак орасига юбориб даволаш мақсадга мувофиқлиги исботланган ва клиник жиҳатдан юқори самарадорлиги белгиланган, таклиф этилган йўлдош дисфункциясини даволаб, метаболик жараёнларни комплекс меъёрлашиши ҳисобига даволаш натижаларини яхшилаши ва даволаш муддатларини қисқаришини узайтириш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Клиник шароитда АВО-иммунизация бўлган ҳомиладорларни даволаш сифатини асослаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«АВО-иммунизация билан эндоген интоксикацияси бўлган ҳомиладорларда она-йўлдош-ҳомила тизимидаги бузилишларни антенатал даврда метаболик даволаш» (Согликни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 5 августдаги 8н-р/331-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома АВО-иммунизацияси бўлган ҳомиладорларда эндоген интоксикация фонида

ривожланган она-йўлдош-хомила тизимидаги бузилишларни эрта аниқлаш ва антенатал даврда ўз вақтида даволаш чора-тадбирларини қўллашга хизмат қилган;

«АВО-иммунизация билан хомиладорларда плацентар дисфункцияни антигипоксантилар билан куп мақсадли монотерапия қилиш» услубий қўлланмалари тасдиқланган (Соглиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 5 августдаги 8н-р/332-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома АВО-иммунизацияси мавжуд аёлларда плацента дисфункция ривожланганда хомиладорлик ва тугруқни оқилона олиб бориш, хомила ва чақалоқлар гемолитик касаллигини аниқлаш ҳамда ўз вақтида даволаш чора-тадбирларини қўллашга хизмат қилган;

Клиник шароитда АВО-иммунизацияси бўлган хомиладорларда плацентадаги бузилишларни, эндоген интоксикацияни даволаш сифатини яхшилашнинг самарадорлигини ошириш буйича олинган илмий натижалар соглиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика акушерлик ва гинекология ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт маркази ва Тошкент шаҳар 4-сон тугруқ комплекси, Самарқанд шаҳар Биринчи клиникаси ва Перинатал марказида клиник амалиётга татбиқ этилган (Соглиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 2 октябрдаги 8н-д/200-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши хомиладорлик давридаги асоратларнинг камайиши, тугруқ натижалари ва чақалоқлар ҳолатининг яхшиланиши, гемолитик касаллик оғир шакллариининг камайиши ва перинатал ўлим кузатилмаслиги, даволаш муддатининг қисқаришига имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 1 та республика ва 1 та халқаро илмий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси буйича жами 27 та илмий иш, шулардан 5 та мақола, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда, жумладан 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 116 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгиллиги ва амалий натижалари баён қилинган, иш натижаларининг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш,

нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши буйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**АВО антиген тизим буйича она ва ҳомиланинг иммунологик ўзаро муносабатлари ҳақида замонавий тасаввурлар**» деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлар асосида акушерлик амалиётида АВО-иммунизация муаммолари ҳозирги ҳолати буйича адабиётлар шарҳи берилган, она ва ҳомила қон гуруҳлари номуносабблиги сабабли келиб чиқадиган гемолитик касаллик клиникаси ва диагностикаси, АВО гемолитик касалликни башоратлашда эндоген интоксикациянинг роли тўғрисида тулиқ илмий-амалий маълумотлар таҳлил қилинган ҳолда келтирилган. Тавсия этилаётган даволаш усуллари, уларнинг натижалари, афзалликлари ва камчиликлари баён этилган.

Диссертациянинг «**Ҳомиладорларнинг клиник тавсифи, материаллари ва текшириш усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг материал ва усуллари баён этилган бўлиб, ТТА 2 клиникаси тугруқ комплексидаги 2008 йилдан 2019 йилгача бўлган 10740та тугруқ тарихи ретроспектив клиник-статистик таҳлил қилиниб, О (I) Rh (+) қон гуруҳи билан 3222 та аёл аниқланган, бу 30%ни ташкил қилади, АВО-иммунизациянинг нисбати 0,01% бўлганда, АВО иммунизацияда ЧГКнинг нисбати 03%ни ташкил этди. Шундан АВО-иммунизация билан туққан 27 аёлнинг тугруқ тарихи ажратиб олинган. Анамнези ўрганилганда бу аёллар ҳомиладорлик даврида ҳеч қандай даво олмаган. Бунда аёлларнинг соматик, акушер-гинекологик анамнези, ҳомиладорлик, тугруқ ва чилла даври кечиши ҳамда чақалоқларнинг ҳолати ўрганилган.

Белгиланган вазифаларни ҳал қилиш учун АВО-иммунизация билан 95 та ҳомиладор аёл ҳомиладорликнинг 16 дан 38 ҳафтасигача муддатда ва уларнинг 87 та чақалоқлари кузатувда бўлган. Барча ҳомиладорлар ретроспектив гуруҳ билан 4 та гуруҳга ажратилган: 1 гуруҳ – АВО-иммунизация билан 27 ҳомиладор ҳомиладорлик даврида даво олмаган аёллар ва улардан тугилган 22 та чақалоқ, (ретроспектив клиник-статистик таҳлил). 2 гуруҳ – АВО-иммунизация билан 32 та ҳомиладорлик даврида анъанавий даво олган: L-аргинин (тивортин, аминар) 100,0 мл суткада 1 марта вена ичига 10 кун томизилган, сўнг 5 млдан 4 маҳал кунига 20 кун давомида ичган; пастмолекуляр гепарин (эноксапарин, надропарин кальция) суткасига 1 маҳал 7 кун давомида тери остига олган ҳомиладорлар ва улардан тугилган 26 та чақалоқлар. Анъанавий даво АВО-иммунизация аниқланиши билан ҳомиладорлик даврида: 16-18; 24-26; 36-37 ҳафталик муддатларда қилинган. 3 гуруҳ – АВО-иммунизация билан 33 та ҳомиладорлик даврида Кокарнит дори воситаси билан метаболик даво олган ҳомиладор аёллар ва улардан тугилган 31 та чақалоқ. Кокарнит дори воситаси ҳомиладорликнинг 16 ҳафтасидан бошлаб қўлланилган – 2,0 млдан ҳар кун мушак орасига 10 кун давомида, ҳомиладорлик даврида 3 марта. 4 гуруҳ (назорат гуруҳи) - О (I) гуруҳ резус мусбат бўлган 30 соғлом ҳомиладорлар ва улардан тугилган 30 та соғлом чақалоқлар.

АВО-иммунизация ташхиси: акушерлик анамнези, клиник белгилари, биохимик ва иммуногематологик кўрсаткичлар, УТТ, КТГ ва доплерометрия маълумотлари асосида кўйилди.

Эндоген интоксикация маркерларини тирозинпептидаза, триптофанпептидаза (ТЗП, ТРП) ва УВМ В. Б. Гаврилов, (2004) ва ҳаммуалифлар усулида аниқланган. Қон зардобидоги цитохром С миқдори Н. А. Гватуа ва ҳаммуалифлар усулида аниқланган, (1990). Йўлдош тўкимасида эндоген интоксикация кўрсаткичларини М. Я. Малахов, (1999) ва Lowry ва ҳаммуалифлар, (1991) усулида аниқланди.

Ҳомиладор аёлда иммуногематологик текширишлар, яъни қон гуруҳи, резус омили, табиий ва изоиммун. Антителолар миқдорини иммунофермент таҳлилда «Human» (Австрия) аппаратида Кумбс усулида аниқланди.

Фетометрик кўрсаткичлар «Aloka SSD-1700» (Япония) аппаратида: бипариетал ўлчам (БПЎ), пешона-энса ўлчами (ПЭЎ), қориннинг ўртача диаметри (ҚЎД), қорин айланаси (ҚА), кўкрак қафасининг ўртача ўлчами (КҚЎЎ), сон суягининг узунлиги (ССУ), хомила вазни, йўлдош шакли, жойи, контурлари, тузилиши, қалинлиги аниқланган. Йўлдошнинг етилиш даражасини аниқлашда Р. Grannum ва ҳаммуалифлар (1979) таснифи қўлланилди. Кардиотокографик текширишлар Agilent-50А (Philips, Германия) аппаратида 30 ҳафталикдан бошлаб ўтказилган. Ҳомиланинг биофизик профилида нафас ҳаракатлари, ҳомиланинг ҳаракат фаоллиги, мушак тонуси, камниотик суяқлик ҳажми аниқланган. Она-йўлдош-хомила тизимида қон айланишини доплерометрик текширишда бачадон артериялари, йўлдош ва киндик қон томирлари, хомила аортаси, ҳомиланинг ўрта мия артериясида текширилган.

Олинган натижалар «Excell» амалий дастури пакети ёрдамида статистик қайта ишланган. Танловлар тақсимотининг тўғрилиги дастлабки баҳолашдан сўнг параметрик вариантларни таққослаш ҳатолар эҳтимолини ҳисоблаш билан (р) Стъюдент (t) мезони асосида амалга оширилди.

Диссертациянинг **«АВО-иммунизация бўлган аёлларда ҳомиладорлик, туғруқнинг клиник кечиши хусусиятлари, хомила ҳолати, мембраналар ва протеолиз жараёнлари»** деб номланган учинчи бобида АВО-иммунизация бўлган 27 ҳомиладорларда ҳомиладорлик, туғруқ ва чилла даврининг кечиши ҳамда 22 чақалоқлар ҳолати ретроспектив таҳлил қилинган ва АВО-иммунизация бўлган ҳомиладорларда протеолиз жараёни ва мембраналар ҳолати ўрганилган.

Паритет ўрганилганда АВО-иммунизацияда биринчи ҳомиладор аёллар сони 10 марта кўп бўлиб, АВО тизим бўйича сенсбилизация ҳолатлари кўпроқ биринчи ҳомиладорларда учраши адабиётда ҳам тасдиқланганлиги аниқланган (Айламазян Э.К. ва ҳаммуалифлар., 2007).

Гинекологик анамнез таҳлили 26% аёлларда ўз-ўзидан хомила тушиши, 14,8% ҳолатда хомила ривожланмаслиги ҳолатлари АВО-иммунизацияда ҳомиладорлик асорати ва иммунизация омили сифатида аниқланди. Ҳомиладорлик муддатидан олдин тўхташ ҳавфи – 70,4% аёлларда,

хомиладорликнинг I (37,0%) ва II (33,3%) ярмида бир хил миқдорда аниқланди. НЖЙМК хомиладорларнинг ярмида (48,1%) да кузатилиб, бачадоничи инфекцияси (63%) фонида ривожланган ПД (77,8%) билан боғлиқ бўлган бўлиши мумкин. Анамнези таҳлилида 63,0% АВО-иммунизация бўлган хомиладорларда кўп сувлилик кузатилган (Коноплянников А.Г., 2009; Минеева Н. В., 2010). Тугруқ таҳлилида муддатида ва консерватив тугруқ 77,0% аёлда, муддатидан олдинги тугруқ – 18% ва муддатидан ўтган тугруқ – 4,5% кузатилди. Чилла даврида атоник қон кетиш ва бачадон субинволюцияси каби асоратлар 22,7% ҳолатда аниқланди. 13,6% ҳолатда чақалоқлар ХРОҚ синдроми билан, 2/3 қисм чақалоқлар асфиксияда (86,3%), шундан ҳар иккинчи чақалоқ оғир асфиксияда (31,7%) тугилди. Перинатал ўлим кўрсаткичи 54,4%ни кўрсатди. Бу омиллар АВО-иммунизация бўлган аёлларни оналар ва болалар патологияси хавф гуруҳига киритилишини тасдиқлайди.

Шундай қилиб, ретроспектив гуруҳда даво олмаган АВО-иммунизация билан хомиладорларда хомиладорлик, тугруқ ва чила ҳамда чақалоқлик даврлари хомиладорлик ва тугруқнинг асоратли кечганлиги ва перинатал ўлим кўрсаткичи юқорилигини кўрсатди.

2 гуруҳдаги хомиладорларда хомиладорлик: 65,3% ҳолатда қусиш билан асоратланганлигини кўрсатди. Антенатал даврда онадаги иммун тизим сенсibiliзациясини оширувчи омиллардан бири муддатидан олдинги тугруқ 65,3% ҳолатда эрта (34,6%) ва кечки (30,7%) муддатларда деярли бир хил миқдорда кузатилди. Ҳар иккинчи хомиладорда (50%) ПД, 96,1% ҳолатда камқонлак, 42,3% да бачадон ичи инфекцияси аниқланди. Муддатида ва табиий тугруқлар назорат гуруҳига нисбатан 1,3 марта кўпроқ кузатилди. Муддатидан олдинги тугруқлар 11,5%да аниқланди. Тугруқлар 23,1% коғаноқ сувининг муддатидан олдин кетиши, 15,3% - НЖЙМК билан асоратланди. Эрта чилла даврида 15,3% ҳолатда бачадаон субинволюцияси кузатилди. Олинган натижалар анъанавий даво АВО-иммунизация бўлган хомиладорларда хомиладорлик, тугруқ ва чилла даври кечишида ижобий натижалар берганлигини, аммо патологиялар фоизи назорат гуруҳига нисбатан анча юқорилигини кўрсатди.

Хомиладорлик даврида ўтказилган даволаш-профилактик тадбирлар самараси хомила биофизик профили натижалари, чақалоқлар ҳолати, неонатал давр кечишига қараб баҳоланди. Кардиотахограммада 2/3 ҳолатларда патологик ўзгаришларни кўрсатди. КТГнинг патологик кўрсаткичлари 1,1 мартага камайган, аммо назорат гуруҳига нисбатан 10 марта юқори, нормал кўрсаткичлар 1,5 марта ошган. 88,5% ҳолатда хомиланинг ҳаракат фаоллиги бузилиши кузатилиб, даволанишгача бўлган даврдан 7,7% га кам.

Допплерографик натижалар анъанавий даво ўтказилгандан сўнг 26 та аёлдан 17 тасида (65,4%) бачадон-йўлдош-хомилада қон айланиши бузилишлари аниқланди. Даволанишдан олдингига нисбатан бачадон-йўлдош-хомилада қон айланиши бузилишлари 1,2 мартага, шундан I

даражаси чақалоқларнинг биринчи дақиқада Апгар шкаласи бўйича кам балл билан тугилишларининг камайиши ҳисобига 10% га, II даражаси 1,7 мартага камайган.

Бачадон-йўлдош-хомилада қон айланиши бузилишлари бўлмаган чақалоқлар сони 7,7 % га ортган.

Лаборатор текширишлар асосида чақалоқлар тугилган заҳоти 2 гуруҳда 92,3% да ва 1 гуруҳда 100% да АВО-гемолитик касаллик аниқланган.

АВО иммунизация билан анъанавий даво олган гуруҳда перинатал ўлим кўрсаткичи 1 гуруҳга нисбатан 2,1 мартага камайган (гуруҳларда 15,7% ва 33,3% мос ҳолда). Анъанавий даводан сўнг антенатал ўлим 2,3 марта, постнатал – 1,6 марта камайган, интранатал ўлим эса кузатилмаган.

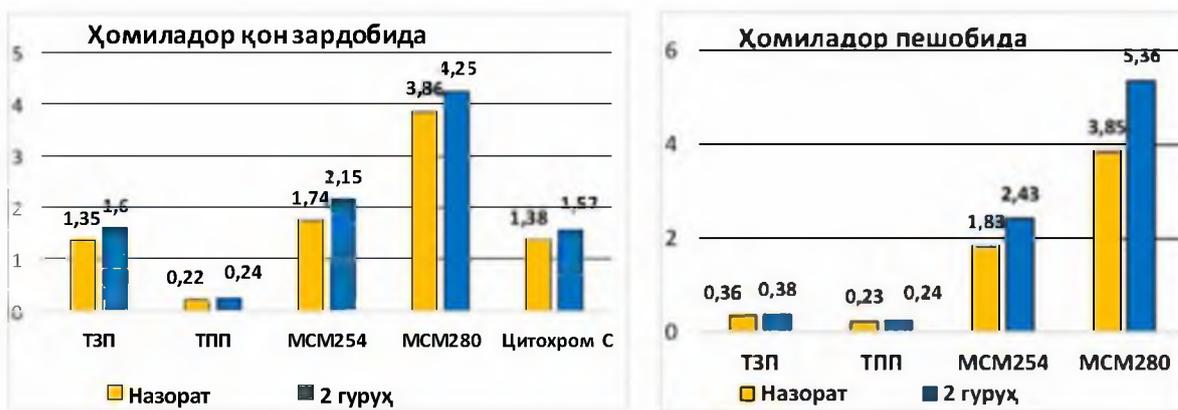
Анъанавий даводан сўнг антителолар титри камайиши кузатилди, фақат 1:2-1:4 изоиммун антителолар титри 2,4 мартага ортди. Табиий антителолар титри эса даводан сўнг 2 марта камайди. ЧГК билан кўпроқ 1:8-1:16 титрда – 37,5% да тугилиш кузатилди. 14 та болада енгил кечиши – 58,3%, урта огир ва огир кечиши 5 та болада 20,8% дан бир хил кузатилди.

Таҳлиллар шуни кўрсатдики, аниқ бир антителолар титри АВО гемолитик касалликнинг мезони бўлиб ҳисобланмайди, аммо иммунопатология ривожланиш омили деб қаралади. 1:8-1:16 титрдаги иммун антителолар АВО-иммунизация келиб чиқиши ва чақалоқлар гемолитик касаллигининг огир шаклларида қалтис кўрсаткич деб ҳисобланиши мумкинлигини изланиш натижалари ҳам кўрсатади.

Асосий гуруҳдаги аёлларда анъанавий даво протеолиз кўрсаткичларининг камайишини кўрсатди. Ҳомиладорлар қон зардобиди ТЗП ва ЎВМ назорат гуруҳига нисбатан 1,2 марта ортиқлигини, бир вақтда цитохром С – 10% ($P < 0,01$)га ортганлиги кузатилган. АВО-иммунизация бўлган аёллар сийдигида ЎВМ назорат гуруҳига нисбатан 1,4 марта юқорилиги аниқланган.

Киндик қони зардобидидаги ТЗП ва ТРП назорат гуруҳидаги чақалоқларга нисбатан 45,5 ва 33,7% ($P < 0,001$ ва $P < 0,01$), МСМ₂₅₄ ва МСМ₂₈₀ – 52,0 ва 30,3%, цитохром С – 36,1% юқори эканлиги кузатилган.

Шуни таъкидлаш керакки, хомиладорлар қон зардобиди, пешобиди, чақалоқлар киндик қони зардобидида ТЗП, ТРП, ЎВМ₂₅₄, ЎВМ₂₈₀ и цитохром Снинг бир вақтда ортиши она ва хомиланинг иммунологик мос келмаслигида эндоген интоксикация ва мембраналар патологияси ривожланишининг ягона механизмидан дарак беради, бу эса ўз навбатида АВО тизим бўйича иммунизацияланган хомиладорлардан гемолитик касаллик билан чақалоқлар тугилишининг юқори бўлишини кўрсатади.



1-расм. Ҳомиладорлар қон зардобида ва пешобида протеолиз, цитохром С кўрсаткичлари, (%)

Анъанавий даводан сўнг АВО иммунизация билан аёллар ва чакалоқлар киндик қони зардобидаги ОП лар назорат гуруҳига нисбатан ўртача 13%га камайиши ва цитохром С – 12% ортиши, худди шунақа ўзгариш ҳомиладор аёл сийдигида ҳам кузатилган.

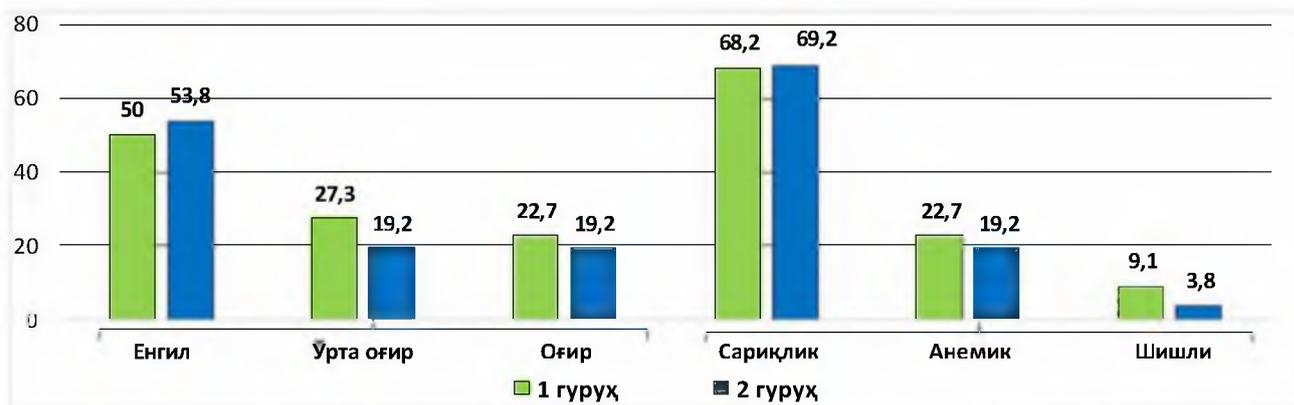
Текширилган аёллар йўлдошининг марказий ва периферик қисмларида УВМнинг олигопептид ташкилий қисмлари таҳлил қилинганда ОП микдорининг фарқ қилишини кўрсатди.



2-расм. Йўлдошнинг ҳар хил қисмларида протеолиз ва цитохром С кўрсаткичлари, мг/тўқима

АВО-иммунизацияда анъанавий даводан сўнг аёллар йўлдош тўқимасида ТЗП микдори текширганда марказий ва периферик қисмида даволашдан олдингига нисбатан 2 ва 2,4 марта ($P < 0,05$), ТПП – 25,0 ва 32,0% ($P < 0,05$), УВМ₂₅₄ – 2,4 ва 1,7 ($P < 0,05$ и $P < 0,05$) марта, МСМ₂₈₀ – 22,0 ва 14,0% ($P < 0,05$ и $P < 0,05$) марта камайганлиги, цитохром С микдори 10% ва 12% ($P < 0,05$) га ортганлиги кузатилди.

Шундай қилиб, АВО-иммунизация бўлган аёллар йўлдошида протеолиз жараёни даводан сўнг камайганлиги аниқланди.



3-расм. Чақалоқлар гемолитик касаллигининг оғирлик даражаси ва шакллари, (%)

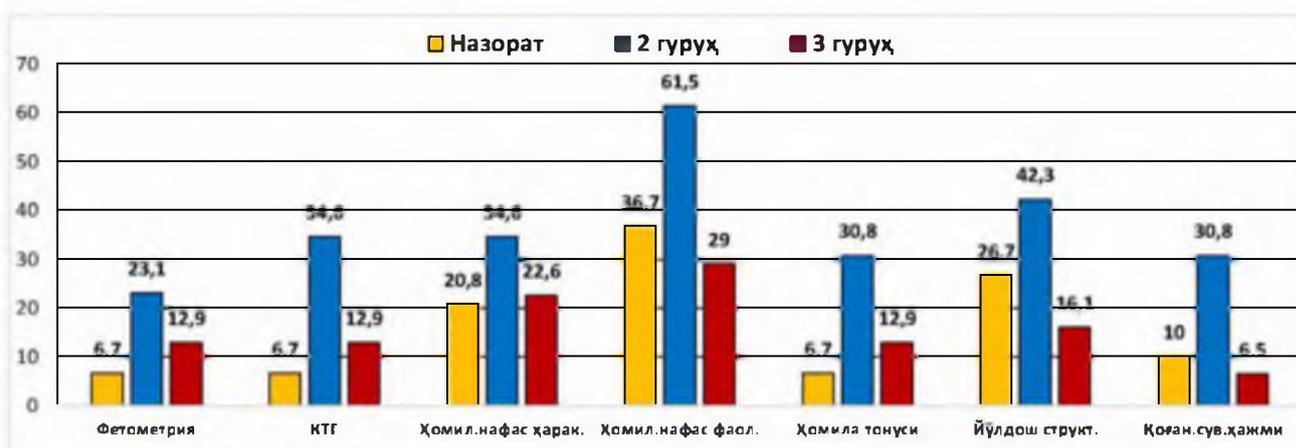
2 гуруҳда 7,7% чақалоқ соғлом тугилган бўлса, 1 гуруҳда бунақа ҳолат кузатилмаган. 2 гуруҳда АВО-гемолитик касаллик билан чақалоқлар тугилиши 10% кам кузатилган. Касаллик ўрта оғир шакли 1,3 марта ва оғир шакли 1,1 мартага камайиши кузатилди.

Келтирилган маълумотлар анъанавий даво маълум бир ижобий натижа беришини, яъни ҳомиланинг биофизик профили баҳосини бироз ошириши, гемолитик касаллик билан болаларнинг асфиксияда тугилишини камайтириб, кўкракка эрта тутиш имконини беришини кўрсатади. Аммо, бу даво барча кўрсаткичларнинг назорат гуруҳидагига яқин бўлишига олиб келмайди, бу эса янги, патогенетик асосланган профилактик ва даво усуллари кидиришни талаб қилади.

Диссертациянинг «**АВО-иммунизация бўлган аёлларда ўтказилган метаболик терапия самарасини клиник баҳолаш**» деб номланган тўртинчи бобда АВО-иммунизация бўлган аёлларда келиб чиқадиган плацента дисфункцияси сабабли ҳомиладорлик, тугруқ ва чилла даврининг асоратли кечиши, сенсibiliзация ҳолатлари ва у билан боғлиқ перинатал ўлим ва касалланишларни ҳисобга олиб антигипоксик ва метаболик хусусиятига эга бўлган Кокарнит дори воситаси билан даволаш ва профилактик даво чора тадбирлари ўтказилиши айтиб ўтилган.

3- гуруҳни 19 дан 37 ёшгача бўлган 31 та ҳомиладор аёл ташкил этган. АВО-иммунизация бўлган ҳомиладорларда Кокарнит дори воситасини қўллаш туғруқнинг кечиши ва натижасида ижобий динамикани кўрсатган. Плацента дисфункцияси 3 гуруҳда 2 гуруҳга нисбатан 31% кам кузатилган.

АВО-иммунизация бўлган ҳомиладорларни Кокарнит билан даволаш ҳомиланинг биофизик профилининг яхшиланишига олиб келган. Ҳомила гипоксияни кўрсатувчи КТГ 12,9% ҳолатларда кузатилиб, даво олмаган гуруҳга нисбатан 5,2 мартага камайган.



4-расм. Турли хил даволашда ҳомила биофизик профилининг патологик белгилари

Нормал кардиотохограмма даволашгача бўлган гуруҳга нисбатан 2,7 мартага яхшиланди. Ҳомиланинг нормал мушак тонуси (87,1%) даволанмаган гуруҳга нисбатан анча (2,3 марта) яхшиланди. Қоғанок сувларининг нормал миқдори даволанмаган гуруҳдагига нисбатан 35,5% кўпроқ ҳолатда кузатилган.

Допплерометрик маълумотлар Кокарнит билан даволангандан сўнг бачадон йўлдош-хомила қон айланишлари бузилишларининг 32,3%га камайган. Ангар шкаласи бўйича ўртача баҳо 9,0 баллни ташкил этган.

Метаболик даво олган гуруҳ аёлларида кески муддатда ҳомила тушиши, муддатидан олдинги тугруқ, тугруқ фаолияти дискоординацияси, чилла даври асоратлари кузатилмади.

Ангар шкаласи бўйича чақалоқлар аҳволи баҳоланганда антигипоксант дори воситаси кокарнит билан даволанган гуруҳда даво олмаган гуруҳга нисбатан чақалоқлар асфиксияси 3,2 марта камайган.

Кокарнит билан даволанган ҳомиладорлар чақалоқларида гемолитик касалликнинг енгил шакли 2 гуруҳга нисбатан 1,6 марта ортган ва ўрта оғир шакли 3,3 марта камайган, оғир шакли эса кузатилмаган.

Анъанавий даво



Метаболик даво



5-расм. Даво турига қараб чақалоқлар гемолитик касаллигининг оғирлик даражалари

Барча чақалоқларда гемолитик касаллик соғайиш билан якунланди, касалхонада ётиш муддати ўртача $5,4 \pm 0,23$ кунни ташкил этиб, бу 2 гуруҳга нисбатан 2 суткага камроқ бўлди.

Олинган таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, кокарнит билан уч марта даво курси олган гуруҳдаги аёллар қон зардобидан анъанавий даво олган гуруҳдаги аёлларга нисбатан – ТРП 1,2 марта, Цитохром С 1,7 мартага камайганлиги, пешобидан эса - ТЗП - 2, МСМ₂₈₀ - 1,2 мартага, йўлдошнинг периферик қисмида - ТЗП ва МСМ₂₅₄ - 1,2, ТРП - 1,3 марта камайганлиги ва Цитохром С 1,2 мартага ортганлиги, йўлдошнинг марказий қисмида - ТРП в 1,2, МСМ₂₅₄ ва МСМ₂₈₀ - 1,2 марта камайганлиги ва Цитохром С миқдори 10% га ортганлиги кузатилди.

Антигипоксанти дори воситаси кокарнит билан даволангандан сўнг она ва ҳомила организмида ижобий метаболит ўзгаришлар кузатилиб, йўлдош тўқимасининг асосан марказий қисмида протеолизнинг токсик маҳсулотлари камайиши ва цитохром Снинг ортишига олиб келади.

Шундай қилиб, Кокарнит билан даво олган ҳомиладорларда текшириш натижалари чақалоқларда асфиксия сонининг, айнан оғир шаклининг камайганлиги, постнатал ўлимга олиб келувчи гемолитик касалликнинг оғир шаклларининг кузатилмаганлигини кўрсатган. Олиб борилган изланишлар тавсия қилинган Кокарнит дори воситаси билан метаболит даво қилиш чақалоқлар асфиксиясининг, айнан оғир шаклларининг камайиши, постнатал ўлимга олиб келадиган оғир шаклдаги чақалоқлар гемолитик касалликларининг кузатилмаслигига олиб келишини кўрсатди, метаболит даво гемолитик касалликда муддатидан олдинги туғруқлар, нохуш перинатал оқибатлар сонини камайтиради, плацентар дисфункция билан гемолитик касаллиги бўлган ҳомилага даволовчи таъсир кўрсатиб, гемолитик касалликнинг енгил шакллари сонининг ортиши ва оғир шаклларининг кузатилмаслигига олиб келиб, таклиф этилган давонинг самарадорлигини кўрсатади.

ХУЛОСАЛАР

1. Паритетнинг ретроспектив таҳлилида О (I) Rh (+) қон гуруҳи бўлган аёлларда туғруқда АВО-иммунизация биринчи марта туғувчи биринчи марта ҳомиладорларда қайта туғувчи биринчи марта ҳомиладорларга нисбатан 2,8 марта кўпроқ кузатилди. Ҳомиладорлик ҳомила тушиш хавфи (70,4%), плацентар дисфункция (77,8%) билан кечди. Туғруқдаги АВО-иммунизациянинг солиштирма ҳажми 0,01%, чақалоқлар гемолитик касаллигининг солиштирма ҳажми эса - 0,3% ни ташкил этди.

2. Гемолитик касаллик ривожланиши иммунноиммунизация ҳолатлар реализацияси мембраналар патологияси, протеолиз жараёнининг фаоллашуви ва она-йўлдош-ҳомила тизимининг барча бўғинларида эндоген интоксикация ривожланиши билан ва ҳомиладорлар ЭИ маркерларининг қон

зардобида (32%), иешобида (29,4%), йўлдошида (34%) ва чақалоқлар киндик кони зардобида (40%) юқори бўлиши билан кузатилади. Бу протеолиз кўрсаткичларини фетоплацентар тизим ҳолатини баҳолашда клиникагача мезонлар сифатида қўллаш имконини беради.

3. Плацентар дисфункция (бачадон-йўлдош-ҳомила қон айланиши) ва ҳомила гипоксияси (ҳомиланинг биофизик профили) ривожланиши АВО-иммунизациянинг қўшимча ташхислаш мезонлари бўлиб ҳисобланади.

4. Метаболик даво тайинлаш ҳомиладорларда ЭИ кўрсаткичларини 3 мартага камайтириб, йўлдош ҳолатинининг 1,6 мартага яхшиланиши ва чақалоқлар асфиксияси учраш сонининг 2,8 марта камайишига олиб келди. Бунда гемотилик касалликнинг енгил шакли билан тугилган чақалоқлар сони 1,2 марта ортиб, урта огир шакли кўрсаткичи 1,6 марта камайди, чақалоқлар гемолитик касаллигининг огир шакли кузатилмади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc 04/30.12.2019.Tib.29.01. ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ЧОРИЕВА ГУЛЧЕХРА ЗУЛФИКАРОВНА

**РОЛЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В СИСТЕМЕ
МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД ПРИ АВО-ИММУНИЗАЦИИ
И МЕТОДЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ**

14.00.01 - Акушерство и гинекология

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

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2019.2.PhD/Tib822

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.tashpmi.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziynet.uz.

Научный руководитель:

Садикова Дилфуза Равшанбековна
кандидат медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Зуфарова Шахноза Алимджановна
доктор медицинских наук, профессор

Ниязметов Рахматулла Эрматович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр
акушерства и гинекологии

Защита состоится « 4 » сентября 2020 г. в 13⁰⁰ часов на заседании разового научного совета DSc 04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом институте. (Адрес: 100140, Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического института (зарегистрирована за № _____). Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14.

Автореферат диссертации разослан « _____ » _____ 2020 г.

(реестр протокол рассылки № _____ от « _____ » _____ 2020 г.)



А.В. Алимов

Председатель Научного совета по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, профессор

К.Н. Хаитов

Ученый секретарь Научного совета по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, профессор

Д.И. Ахмедова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии(PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последнее время поиск мероприятий по снижению перинатальной заболеваемости и смертности и внедрение их в практику родовспомогательных учреждений является актуальной проблемой современного акушерства. Сложные иммунопатологические процессы между плодом и материнским организмом, которые устанавливаются с первых недель беременности во многом определяют дальнейшее течение гестации, развитие плода и новорожденного. В ряде случаев нарушение иммунологической адаптации может перерасти в иммунологический конфликт и создать предпосылки для развития ГБ (ГБ) плода и новорожденных. Доля ГБ в перинатальной смертности составляет от 2% до 6-7%¹.

В мире в настоящее время в области охраны материнства и детства, получено множество открытий, основными направлениями которых являются, снижение числа материнской и неонатальной заболеваемости и смертности. Но, к сожалению, проводимые лечебно-профилактические мероприятия зачастую не имеют должного эффекта в снижении тяжелых форм ГБ плода. Проблема ГБ плода и новорожденных по АВО системе остается актуальной в мире, так как отсутствует программа обязательной профилактики АВО-изоиммунизации женщин репродуктивного возраста. При иммунологическом конфликте, как правило, в плаценте возникают довольно выраженные изменения. Плацентарный барьер является наиболее важным из всех факторов, предупреждающих сенсibilизацию организма матери антигенами плода. В отечественной и зарубежной литературе в последние годы широко изучается патогенетическая роль синдрома эндогенной интоксикации при патологии беременности. Особый интерес представляет взаимовлияние плода и организма матери, считается, что молекулы средней массы (МСМ), которые являются маркерами ЭИ, из-за меньшего размера хорошо проникают через плацентарный барьер, их избыточное накопление имеет непосредственное токсическое влияние на плод и вызывает нарушения функции различных органов и систем ².

В республике последовательно проводится осуществление организационных мероприятий по улучшению качества оказываемой медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным, внедрению в практику опыта работы передовых акушерских технологий, основанных на доказательной медицине, контроль за выполнением директивных и других документов. Развитие здравоохранения в нашей стране, оснащение лечебно-профилактических учреждений современным медицинским оборудованием, совершенствование профилактики различных соматических заболеваний и сокращение

¹ Kattimani VS et al. Hemolytic disease of the newborn due to ABO incompatibility. International Journal of Contemporary Pediatrics. – 2018. - Mar;5 (2). - P.605.

² Анташян Г. Г. Энтеросорбенты в лечении и профилактике гемолитической болезни плода и новорожденного // Медицинская наука и образование Урала. - № 4. – 2009. – С. 4-7.

количества их осложнений являются актуальными проблемами медицины. Благодаря целенаправленному осуществлению этих задач в стратегии действий по развитию Республики Узбекистан разработан комплекс мер, направленных на «...повышение удобства и качества оказания специализированной медицинской помощи, дальнейшее реформирование ее первичного звена, системы скорой и неотложной медицинской помощи, защиту материнства и детства...», улучшение оказания медицинской помощи больным.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан № ПП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» и № УП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан», в «Государственной программе на 2017-2021годы» и Приказе Президента Республики Узбекистан от 8 ноября 2019 года № ПП-4513 «Об улучшении и расширении качества медицинской помощи оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям» и в других нормативно-правовых актах, касающихся данной сферы³.

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

Степень изученности проблемы. ГБ плода и новорожденного, обусловленная изосерологической несовместимостью между матерью и плодом по различным эритроцитарным антигенам, остается актуальной проблемой современной перинатологии (Qureshi H., 2014, Bennardello F., 2015). Несвоевременная диагностика и неадекватная терапия приводит к инвалидизации ребенка, обусловленной неврологическими нарушениями, соматическими расстройствами, изменениями иммунологической реактивности, вследствие чего возможна антенатальная гибель плода (Аряев М.Л., с соавт., 2015).

Последние годы при применении обменных трансфузий, при раннем родоразрешении, с внедрением амниоцентеза, после начала применения инвазивных методов диагностики и лечения, таких как кордоцентез, внутриматочные трансфузии произошло снижение перинатальной смертности от ГБ, но полностью предупредить заболеваемость и смертность новорожденных от ГБ не удается (Керимова Э.А. с соавт., 2018). Развивающиеся хронические гипоксические состояния фетоплацентарного комплекса, обусловленные иммунологической несовместимостью, приводят к стойкому синдрому вторичной плацентарной дисфункции (Гужвина Е.Н. с соавт., 2012, Сус Л.А., 2012). При плацентарной дисфункции беременность

³ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы».

практически всегда сопровождается осложнениями. Основу патогенеза при плацентарной дисфункции составляют нарушения маточно-плацентарного кровотока, а непосредственно клинические проявления обусловлены гипоксией и/или задержкой роста плода. Последняя занимает четвертое место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности, и признаки ее выявляются у 10% детей, родившихся живыми (Александрович А.С. с соавт., 2019, Bennardello F., 2015). При изосерологической несовместимости крови матери и плода чаще нарушается созревание плаценты. Плацента в течение гестации играет основную роль в процессах взаимодействия организмов – матери и плода. При высокой динамике развития плаценты, повышенной потребности плода повышаются особые требования к метаболическим процессам, которые являются основой функциональной деятельности плаценты. Исследование метаболических процессов в плаценте при физиологической беременности дает представление о путях их координации в системе мать-плацента-плод (Неровня А.М., 2012). Постоянно растет число научных работ, посвященных роли протеолиза в развитии детоксицирующих и метаболических функций плаценты (Липатов И.С., с соавт., 2011, Чермных С.В., 2013). Под влиянием эндогенной интоксикации в функциональной системе мать-плод формируется «система патологической регуляции», которая способствует формированию плацентарной дисфункции, осложнениям беременности, родов, рождению детей с СОРП и предопределяет высокую частоту развития ГБ у новорожденных (Анташян Г. Г., 2009; Хардигов А.В. с соавт., 2016). Определение молекул средней массы в сыворотке крови позволяет оценить степень и тяжести ЭИ при нарушенных метаболических процессах. Определение уровня маркеров эндогенной интоксикации – МСМ в крови беременных женщин является непредвзятой оценкой функционального состояния ФПС и критерием риска развития ПД (Раббимова Г.Т., 2013, Шубина О.С. с соавт., 2016).

Применение современных методов обследования, в частности доплерометрии, ультразвукового обследования позволит получить нам необходимые данные для оценки состояния матери и плода. На основании результатов проведенных исследований, мы сможем разработать рациональное ведение беременности у женщин с АВО-иммунизацией, а также выработать правильный подход к родам. Тактика ведения должна различаться в зависимости степени тяжести гемолитической болезни, а также состояния фетоплацентарного комплекса. В связи с отсутствием четко определенных мероприятий по ведению этой группы беременных женщин, данная тема является актуальной.

Связь темы диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии. «Современные технологии в диагностике, лечении, прогнозировании, профилактике заболеваний женщин с акушерской и

гинекологической патологией» (2015-2018 гг.), регистрационный номер № 01.1500213.

Цель исследования. Оптимизация методов профилактики и лечения плацентарной дисфункции при иммунизации по АВО системе, направленная на снижение перинатальной заболеваемости и смертности от ГБ плода и новорожденного.

Задачи исследования:

изучить особенности течения беременности, исход родов и состояние новорожденного при АВО-иммунизации на основании проведения ретроспективного анализа;

определить показатели протеолиза и цитохрома С на фоне синдрома эндогенной интоксикации у беременных с АВО-иммунизацией путем исследования протеинкиназ, молекул средней массы, цитохрома С в крови и моче беременной, в плаценте и пуповинной крови;

определить дополнительные диагностические критерии плацентарной дисфункции у беременных с иммунизацией по АВО системе;

на основании результатов клинических и биохимических исследований усовершенствовать комплекс лечебных мероприятий, направленных на устранение эндогенной интоксикации и оценить их эффективность при АВО-иммунизации;

Объект исследования: Истории родов 27 женщин, с АВО-иммунизацией и их новорожденных для ретроспективного изучения и проспективно наблюдали 95 беременных с АВО иммунизацией и их новорожденных.

Предмет исследования: Нами были оценены особенности течения гестации на фоне АВО-иммунизации, а также особенности гемодинамики в маточно-фетоплацентарном комплексе, путем с доплерометрией, кардиотокографией, а также показатели эндогенной интоксикации в крови, моче беременных, в плаценте и пуповинной крови биохимическими методами.

Методы исследования. Для решения поставленных задач использованы клинические, биохимические, иммуногематологические, инструментальные, статистические методы исследований.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые доказано, что синдром эндогенной интоксикации у беременных с АВО-иммунизацией является одной из причин развития плацентарной дисфункции, осложнений течения беременности, определяет высокую частоту перинатальной заболеваемости и смертности от гемолитической болезни новорожденных;

научно обосновано использование показателей процессов протеолиза и цитохрома С в диагностике и динамике лечения АВО-иммунизации во время беременности;

впервые проведено комплексное исследование состояния плацентарной системы у женщин при физиологическом течении беременности и при АВО-

иммунизации. Показано, что АВО-иммунизация развивается в условиях развития эндогенной интоксикации периферийного участка плаценты, где на фоне повышения уровня МСМ, интенсивности процессов протеолиза наблюдается снижение цитохрома С по сравнению с центральной частью, что может привести к формированию необратимых структурных изменений;

доказана необходимость коррекции синдрома эндогенной интоксикации методом метаболической терапии в профилактике и лечении плацентарной дисфункции у беременных с риском развития гемолитической болезни плода и новорожденного. Предложены методические аспекты применения метаболической терапии у беременных с иммунизацией по системе АВО и дана оценка эффективности предложенного метода в профилактике и лечении плацентарной дисфункции при гемолитической болезни новорожденных.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны критерии доклинической диагностики плацентарной дисфункции на фоне эндогенной интоксикации у беременных с иммунизацией по АВО системе;

предложена методика применения Кокарнит в профилактике и лечении плацентарной дисфункции у беременных с иммунизацией по системе АВО, направленная на снижение перинатальной заболеваемости и смертности от гемолитической болезни новорожденных;

разработан электронный алгоритм ведения беременных с АВО-иммунизацией.

Достоверность результатов исследования подтверждена использованием современных, взаимодополняющих клинических, иммуногематологических, биохимических, инструментальных и статистических методов, а также достаточным количеством обследованных беременных, с внедрением антигипоксического и метаболического препарата Кокарнит в терапию плацентарной дисфункции у беременных АВО-иммунизацией. Полученные данные не противоречат данным зарубежных и отечественных исследований. Заключение, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Теоретическая значимость результатов исследования заключается в получении лабораторных данных об уменьшении частоты досрочного родоразрешения при гемолитической болезни и неблагоприятных перинатальных исходов и выраженном терапевтическом эффекте на состояние плода с гемолитической болезнью, развивающегося в условиях плацентарной недостаточности, увеличении количества легких и уменьшении тяжелых форм заболевания, что свидетельствует об эффективности усовершенствованного нами метода лечения.

Практическая значимость результатов исследования состоит в том, что на основе проведенных клинических и инструментальных исследований в терапию плацентарной дисфункции у беременных с АВО-иммунизацией

включен препарат с антигипоксическим и метаболическим эффектом Кокарнит. Установлена высокая клиническая эффективность и доказана целесообразность применения в лечение плацентарной дисфункции у беременных с АВО-иммунизацией препарата Кокарнит. Предложенная терапия улучшает результаты лечения за счет нормализации иммунометаболических процессов, улучшения маточно-плацентарного кровотока, что приводит к профилактике осложнений при иммунологическом конфликте у беременных, а также к повышению эффективности мер, проводимых с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по улучшению качества лечения плацентарной дисфункции у беременных АВО-иммунизацией:

утверждена и внедрена методическая рекомендация «Аntenатальная метаболическая коррекция нарушений в системе мать-плацента-плод при эндогенной интоксикации у беременных с АВО-иммунизацией» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8 н-р/331 от 5 августа 2019 года). Данная методическая рекомендация позволяет выявить на ранних стадиях нарушения в системе мать-плацента-плод, развившееся на фоне эндогенной интоксикации у беременных с АВО-иммунизацией, а также антенатально, своевременно проводит лечебных мероприятия;

утверждена и внедрена методическая рекомендация «Многоцелевая монотерапия плацентарной дисфункции антигипоксантами при АВО-иммунизации у беременных» (заклучение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8 н-р/332 от 5 августа 2019 года). Данная методическая рекомендация служит для рационального ведения беременности и родов у женщин с плацентарной дисфункцией при АВО-иммунизации, а также диагностировать гемолитическую болезнь для своевременного лечения.

Результаты исследования по улучшению качества диагностики, профилактики и лечения плацентарной дисфункции, развившейся на фоне эндогенной интоксикации у беременных с АВО-иммунизацией внедрены в практическое здравоохранение, в частности используются в клинической деятельности Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии, Городского родильного комплекса №4 г. Ташкента, Перинатального центра и 1-й клиники Самаркандского государственного медицинского института (заклучение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8 н-д/200 от 2 октября 2019 года). Внедрение основных результатов исследования привело к уменьшению частоты осложнений беременности, улучшению исхода родов, состояния новорожденных, снижению частоты тяжелых форм гемолитической болезни и исключает перинатальные потери за счет увеличения рождения детей с легким течением гемолитической болезни и отсутствия тяжелой формы заболевания, уменьшения срока пребывания в стационаре.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 1 республиканской и 1 международной научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 27 научных работы в отечественных и зарубежных изданиях, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций доктора философии (PhD).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 116 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологии республики, излагаются научная новизна и практические результаты, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, даются сведения о внедрении в практику результатов исследования, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные представления об иммунологических взаимоотношениях матери и плода при несовместимости по антигенной системе АВО»** излагаются современные данные, характеризующие особенности этиопатогенеза и лечения эндогенной интоксикации и плацентарной дисфункции при АВО-иммунизации у беременных обуславливающих развитие гемолитической болезни плода и новорожденного. Описаны теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные основным звеньям патогенеза эндогенной интоксикации и плацентарной дисфункции при АВО-иммунизации, проанализированы преимущества и недостатки существующих методов диагностики и профилактики, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы. Приведены сведения о применении препарата Кокарнит, обладающего мощными антигипоксическим и метаболическим действиями.

Во второй главе **«Клиническая характеристика беременных, материал и методы исследования»** детально описываются материал и методы исследований. Проведен ретроспективный клинико-статистический анализ 10740 историй родов за период 2005-2015 гг. в акушерском комплексе 2-й клиники ТМА и выявлено, что у 3222 женщин была O (I) Rh (+) группа крови и удельный вес их историй родов составил 30%, если удельный вес АВО конфликта составил 0,01%, то удельный вес развития ГБ новорожденных при АВО конфликте составил 0,3%. Далее нами был

проведен анализ 27 историй родов с АВО-иммунизацией не получавших лечение во время беременности по поводу уже имеющейся иммунизации по АВО системе и 22 истории развития новорожденных.

Клинико-статистическому анализу подвергнуто результаты обследования 95 беременных с АВО-иммунизацией со сроком беременности от 16 до 38 недель и 87 их новорожденных в 2016-2019 гг. Клинические наблюдения у 65 больных начинали с того срока беременности, когда устанавливался диагноз АВО-иммунизации. Все беременные, включая ретроспективную группу, были разделены на 4 группы: 1-я группа (сравнения) – 27 беременных и 22 новорожденных с АВО-иммунизацией, не получавших лечения во время беременности (ретроспективный клинико-статистический анализ); 2-я группа – 32 беременные с АВО-иммунизацией, получивших традиционную терапию с L-аргинином (тивортин, аминар) 100,0 мл 1 раз в сутки 10 дней, затем по 5 мл 4 раза в сутки 20 дней; низкомолекулярный гепарин (эноксапарин, надропарин кальция) 1 раз в сутки в зависимости от массы тела 7 дней и их 26 новорожденных. Традиционная терапия проводилась со срока установления диагноза АВО-иммунизации трижды в сроки беременности 16-18; 24-26; 36-37 недель; 3-я группа – 33 беременных с АВО-иммунизацией, получавшие метаболическую терапию с препаратом Кокарнит. Препарат применялся, начиная с 16-й недели гестации по 2,0 мл ежедневно внутримышечно 10 дней трижды за период наблюдения и их 31 новорожденные. 4-я группа (контрольная) – 30 здоровых беременных с 0 (I) группой резус-положительной принадлежностью крови и их 30 новорожденных без АВО-иммунизации.

Диагноз АВО-иммунизация устанавливался на основании данных акушерского анамнеза, клинических проявлений, биохимических и иммуногематологических показателей, результатов УЗИ, КТГ и доплерометрии.

Маркеры эндогенной интоксикации тирозинпептидаза, триптофанпептидаза (ТЗП, ТРП) и МСМ определяли по методу В.Б. Гаврилова и соавт. (1999). Концентрацию цитохрома С в сыворотке крови определяли по методу Н.А. Гватуа и соавт., (1990). Уровень веществ средней молекулярной массы (СММ) и цитохром С в супернатанте плаценты исследовали по методу М.Я. Малаховой, (1999). Количество веществ МСМ выражали в мкмоль/г ткани. Олигопептиды определяли в разбавленном супернатанте, используя метод Lowry и соавт., (1991).

Иммуногематологические исследования провели у 122 беременных. Определяли группу и резус-фактор крови, естественные и изоиммунные агглютинины. Уровень антител определяли с помощью иммуноферментного анализа на приборе Human (Австрия), а также с помощью пробы Кумбса.

Фетометрические показатели измерялись на аппарате Aloka SSD-1700 (Япония). При исследовании плаценты использовали классификацию Р. Grannum и соавт. (1979) по стадиям созревания. Кардиотокографическое исследование (КТГ) проведено у 122 беременных на аппарате Agilent-50А

(Philips, Германия) в сроке не менее 30 недель. О биофизическом профиле плода (БФПП) судили по дыхательным движениям, двигательной активности, мышечному тону плода, объему амниотической жидкости, нестессовый тест (НСТ) по F.A. Manning, (1980). Изучен кровоток в маточных артериях, сосудах плаценты, пуповины, аорте плода, средней мозговой артерии плода.

Полученные результаты подвергали статистической обработке с помощью пакета прикладных программ «Excell». Сравнение параметрических вариантов после предварительной оценки правильности распределения выборок проводилось на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибок (p).

В третьей главе диссертации **«Клинические особенности течения беременности, родов, состояние плода и процессы протеолиза и мембран у женщин с АВО-иммунизацией»** представлены результаты ретроспективного анализа течения беременности, родов, послеродового периода 27 историй родов, 22 истории развития новорожденных и состояния процессов протеолиза и мембран у женщин с АВО-иммунизацией, не получавших лечение во время беременности по поводу уже имеющейся иммунизации по системе АВО.

Анализ паритета показал, что количество первобеременных при АВО-иммунизации было в 10 раз больше чем повторнобеременных, что совпадает с данными литературы о частом выявлении сенсibilизации по системе АВО у первобеременных (Айламазян Э.К. с соавт., 2007).

Анализ гинекологического анамнеза показал, что отягощенный гинекологический анамнез при АВО-иммунизации в 26% случаях отягощался самопроизвольным выкидышем, в 14,8% - неразвивающейся беременностью, что можно рассматривать как возможный фактор иммунизации, так и как осложнение течения беременности при АВО-иммунизации. У беременных с АВО-иммунизацией отмечается высокая частота угрозы прерывания беременности – в 70,4% случаях, причем почти с одинаковой частотой как в I (37,0%) так и во II (33,3%) половине беременности, ПОНРП, как наиболее тяжелое акушерское осложнение, при АВО-иммунизации отмечалось почти у половины рожениц (48,1%), возможно связанное с высокой частотой плацентарной дисфункции (77,8%), развившейся на фоне внутриматочного инфицирования (ВМИ) (63%), преждевременного разрыва плодного пузыря – 44,4%. 63,0% беременных с АВО иммунизацией имели многоводие, что совпадает с данными литературы (Коноплянников А.Г., 2009; Минеева Н. В., 2010). При анализе течения родов выявлено, что в срок и консервативно родоразрешились 77,0% женщин. Преждевременные роды наблюдались в 18%, запоздалые – в 4,5% случаев. При анализе осложнений родов и раннего послеродового периода атоническое кровотечение, как и субинволюция матки отмечались по 22,7% случаев. Так, синдром отставания роста плода (СОРП) отмечался у 13,6% женщин с АВО-иммунизацией. Более 2/3 новорожденных родились в состоянии асфиксии (86,3%), причем каждый

второй из них – в асфиксии тяжелой степени (31,7%). Перинатальная смертность в группе женщин с АВО-иммунизацией, встречалась в 54,4% случаях. Эти факторы позволили отнести беременных и рожениц с АВО-иммунизацией к группе риска развития материнской и перинатальной патологии.

Таким образом, ретроспективный анализ течения беременности, родов, послеродового периода и состояния новорожденных у беременных с АВО-иммунизацией, не получавших лечение во время беременности, показал осложненное течение гестации, родов и высокий процент перинатальных потерь.

Течение данной беременности у женщин 2 группы осложнялось: рвотой беременных в 65,3%. Среди показателей антенатального периода, усугубляющих сенсбилизацию иммунной системы матерей, наиболее значимыми оказались преждевременные роды, которые наблюдались в 65,3%, причем почти одинаково часто как в ранние (34,6%), так и поздние (30,7%) сроки беременности, плацентарная дисфункция - у каждой второй (50%), анемия - в 96,1%, а ВМИ в 42,3% случаев. Срочные и вагинальные роды произошли в 1,3 раза чаще чем в группе контроля. Преждевременные роды наблюдались в 11,5% случаях. Роды осложнились в 23,1% случаях с дородовым разрывом плодных оболочек, в 15,3% - ПОНРП. В послеродовом периоде 15,3% случаях наблюдались субинволюция матки. Полученные результаты показали, что традиционная терапия у беременных с АВО-иммунизацией имела свое положительное влияние на течение беременности и исход родов, но по основным показателям частота - патологии оставалась выше, чем в группе контроля.

Об эффективности проведенных лечебно-профилактических мероприятий во время беременности судили по результатам БФПП его итоговой оценке, состоянию детей при рождении, течению их раннего неонатального периода. Патологические параметры КТГ были незначительно снижены, но в 10 раз превышали таковые показатели в группе контроля, нормальные показатели увеличились после лечения в 1,5 раза. Наиболее выраженные отклонения в 88,5% наблюдались со стороны двигательной активности плода, которые на 7,7% были ниже, чем до лечения.

Из 26 беременных с АВО-иммунизацией получивших традиционное лечение, у 17 (65,4%) выявили нарушения кровотока в системе мать-плацента-плод. Из доплерометрических данных выявлено, что после проведенного курса традиционного лечения нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока МППК снизилось в 1,2 раза за счет уменьшения нарушений МППК II степени в 1,7 раза, чем в группе до лечения.

Нарушения МППК было нивелировано у 7,7 % беременных в группе получивших традиционное лечение.

На основании лабораторных данных сразу после рождения АВО-ГБ бала диагностирована у 92,3% новорожденных 2-й и у 100% новорожденных - 1-й группы.

Перинатальная смертность в группе с АВО-иммунизацией, получивших традиционное лечение, снизилась в 2,1 раза по сравнению с 1-й группой (соответственно 15,7 и 33,3%). После традиционной терапии антенатальная смертность снизилась в 2,3 раза, постнатальная – в 1,6 раза, а интранатальная смертность в группе, получавших традиционное лечение, не наблюдалась.

Проведенная традиционная терапия имела эффект по снижению титра антител, за исключением титра изоиммунных антител 1:2-1:4, где наоборот титр возрос в 2,4 раза. Титр естественных антител снизился после лечения в 2 раза. Наибольший процент рождения детей с ГБ отмечался при титрах 1:8-1:16 – в 37,5%. У 14 (58,3%) больных детей было легкое течение, а среднетяжелое и тяжелое течение наблюдались в одинаковом количестве у 5 детей по 20,8%.

Таким образом, проведенный анализ, позволяет сделать заключение, что определенный титр антител не является достоверным критерием АВО-ГБ, но его необходимо учитывать, как фактор риска развития иммунопатологии. Титр иммунных антител 1:8-1:16 – является критическим в возникновении АВО-иммунизации и тяжелой формы ГБ новорожденных.

Проведенные исследования показали, что и у женщин с АВО-иммунизацией после традиционной терапии наблюдалась отчетливая динамика снижения всех исследуемых показателей протеолиза. Так, в сыворотке крови матери уровень ТЗП и МСМ превышали данные контроля в 1,2 раза. В сыворотке крови беременных с АВО-иммунизацией одновременно недостоверно возрастало (в 1,1 раза) содержание содержания цитохрома С ($P < 0,01$). Содержание МСМ в моче, полученной от беременных с АВО-иммунизацией, превышало контрольные данные в 1,4 раза.

В пуповинной крови содержание ТЗП и ТРП по сравнению с контролем было повышено на 45,5 и 33,7% ($P < 0,001$ и $P < 0,01$) соответственно, МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀ – на 52,0 и 30,3% соответственно, цитохром С – на 36,1%.

Необходимо подчеркнуть, что отмеченная однонаправленная динамика повышения ТЗП, ТРП, МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀ и цитохрома С в крови и моче матери, а также в сыворотке пуповинной крови, в большой степени свидетельствует о едином механизме развития ЭИ, мембранной патологии при процессах иммунологической несовместимости крови матери и плода, что, возможно, определяет высокую частоту формирования ГБ у новорожденных от матерей с сенсибилизацией по системе АВО.

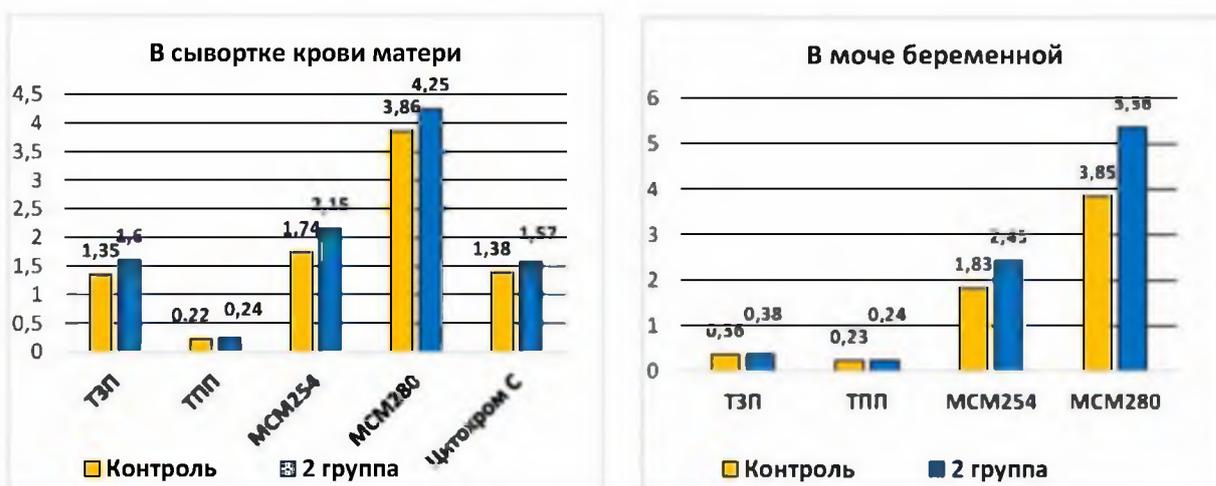


Рис. 1. Показатели протеолиза и уровень цитохрома С в сыворотке крови и в моче беременных, %.

Так, в сыворотке крови матери и в пуповинной крови новорожденных с АВО-иммунизацией после традиционного лечения содержание олигопептидов (ОП) по сравнению с контролем было снижено в среднем на 13%, а содержание цитохрома С повышено – на 12%.

Проведенный анализ олигопептидной составляющей пула веществ МСМ в центральной и периферической частях плацент обследованных групп женщин выявил различия в содержании ОП.

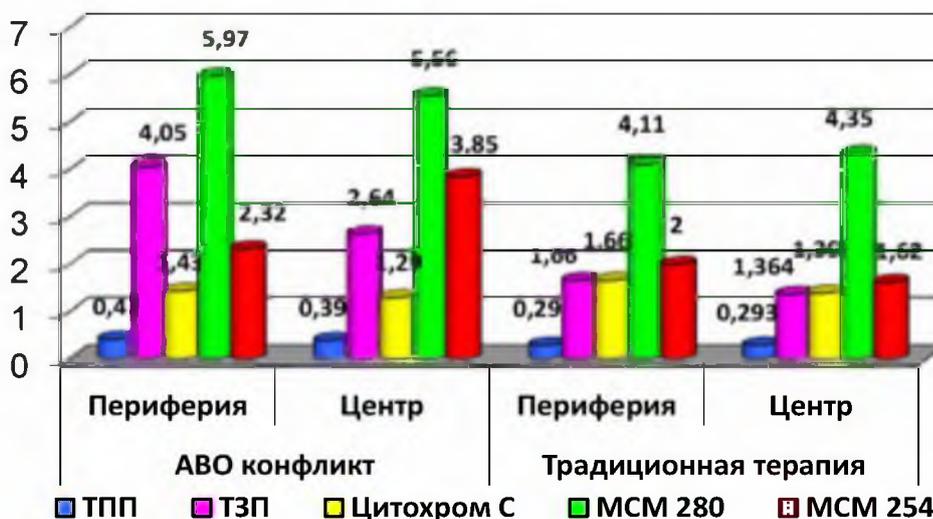


Рис. 2. Показатели протеолиза и уровень цитохрома С в разных частях плаценты, мг/ткань.

Так, в плаценте матери с АВО-иммунизацией после традиционного лечения содержание ТЗП в центре и периферии по сравнению с группой до лечения было снижено в 2 и 2,4 раза ($P < 0,05$), Т1П – на 25,0 и 32,0% ($P < 0,05$), МСМ₂₅₄ – в 2,4 и 1,7 раза ($P < 0,05$ и $P < 0,05$), МСМ₂₈₀ – на 22,0 и 14,0% ($P < 0,05$ и $P < 0,05$), а содержание цитохрома С повышено на 1,1 и 1,2 раза ($P < 0,05$).

Проведенные исследования показали, что и у женщин с АВО-иммунизацией после традиционной терапии наблюдалась отчетливая динамика снижения всех изучаемых показателей протеолиза.

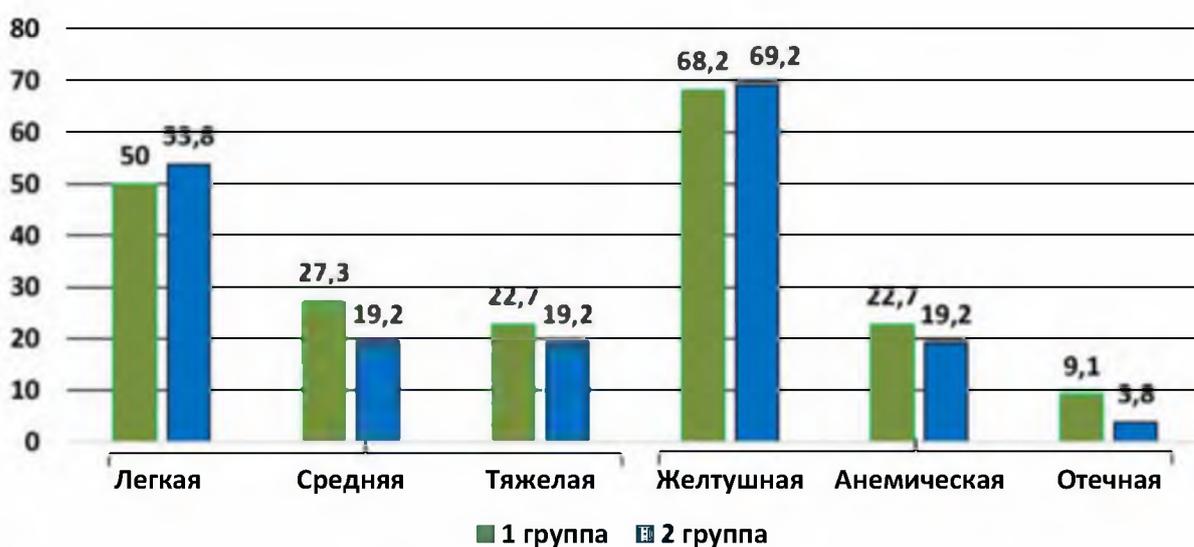


Рис. 3. Степень тяжести и формы ГБ новорожденных, %.

Во 2-й группе 7,7% новорожденных родились здоровыми, рождение детей с АВО-гемолитической болезнью наблюдалось в 10% реже, со среднетяжелой формой было меньше в 1,3 раза, тяжелой формы – в 10%.

Из приведенных данных, можно заключить, что традиционная терапия дает определенный положительный эффект: незначительно повышает итоговую оценку (БФПП) снижает частоту рождения детей с ГБ, в асфиксии, способствует более раннему прикладыванию к груди. Однако такое лечение не приводит к улучшению всех показателей до значений, близких к контролю, что диктует необходимость поиска новых, патогенетически обоснованных методов профилактики и лечения.

В четвертой главе диссертации «**Клиническая оценка эффективности проведенной метаболической терапии у женщин с АВО иммунизацией**» представлены результаты лечебно-профилактических мероприятий с включением препарата, обладающего антигипоксическим и метаболическими свойствами Кокарнит при АВО-иммунизации беременных.

3-ю группу составила 31 беременная с АВО-иммунизацией в возрасте от 19 до 37 лет. При назначении метаболического препарата Кокарнит у беременных с АВО-иммунизацией наблюдалась выраженная положительная динамика течения и исхода родов. Так, плацентарная дисфункция на фоне ЭИ диагностирована в 3-й группе на 31% реже, чем в группе беременных с традиционным лечением.

Также эффективность проведенного лечения во время беременности судили по результатам БФПП, его итоговой оценке, состоянию детей при

рождении, течению раннего неонатального периода. КТГ, свидетельствующая о гипоксии плода, наблюдалась в 12,9%, что в 5,2 раз реже, чем до лечения.

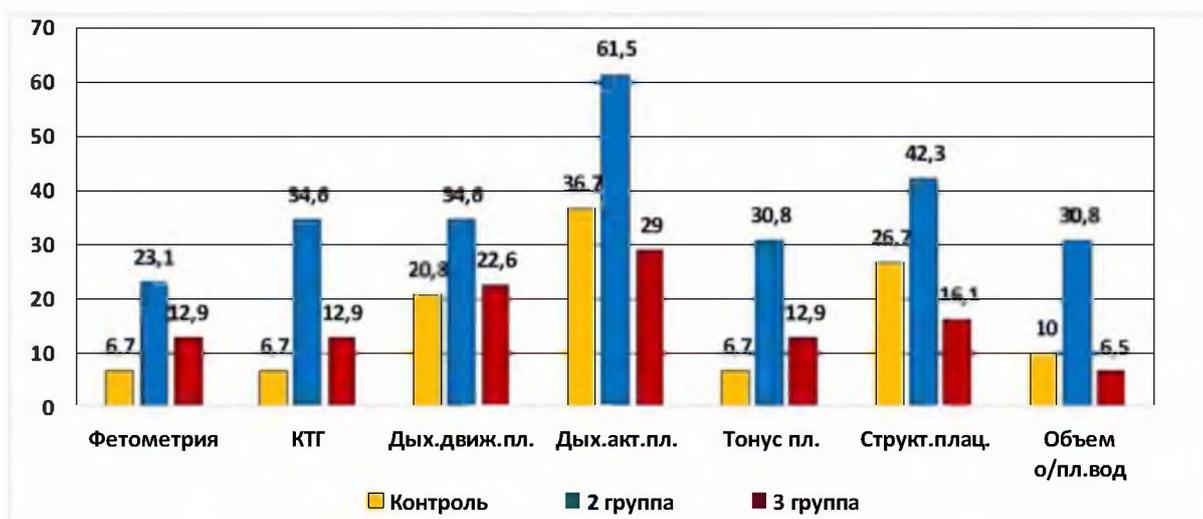


Рис. 4. Патологические признаки биофизического профиля плода при различных подходах к лечению

Нормальные дыхательные движения плода в данной группе встречались в 2,7 раза чаще, чем в группе до лечения. Значительно чаще (в 2,3 раза), чем до лечения отмечался нормальный мышечный тонус плода (87,1%). Нормальное количество околоплодных вод отмечалось в 77,4% случаев, что превышало показатель до лечения на 35,5%.

Из доплерометрических данных видно, что после проведенного курса лечения с Кокарнитом нарушение МППК снизилось на 32,3%. Средняя оценка по шкале Ангар составила 9,0 баллов.

В группе принимавших метаболическую терапию не наблюдались случаи поздних выкидышей, преждевременных родов, дискоординации родовой деятельности, осложнений послеродового периода.

При оценке состояния новорожденных по шкале Апгар установлено, что после включения в терапию антигипоксанта Кокарнит в группе частота асфиксии новорожденных снизилась в 3,2 раза.

Так, число детей с легким течением ГБ, родившихся от женщин, получавших метаболическую терапию, по сравнению со 2-й группой увеличились в 1,6 раза, тогда как со среднетяжелым течением этот показатель уменьшился в 3,3 раза, а тяжелой формы заболевания и гибели новорожденных от ГБ не наблюдалось (Рис. 5).

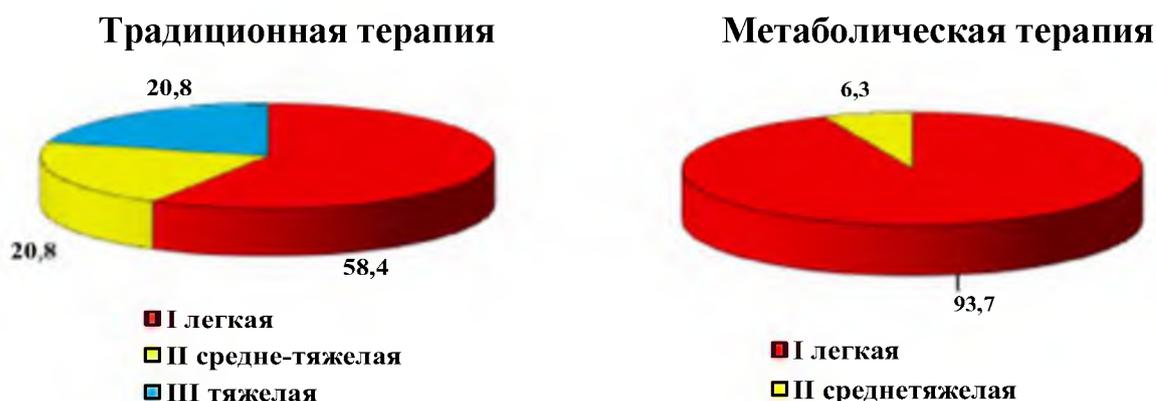


Рис. 5. Степень тяжести ГБН в зависимости от проведенного лечения.

Анализ полученных результатов показал, что содержание маркеров ЭИ в сыворотке крови матери по сравнению с данными группы сравнения после трехкурсового назначения препарата Кокарнит снизились –ТРП в 1,2, Цитохром С - в 1,7 раза, в моче матерей - ТЗП - в 2, МСМ₂₈₀ - в 1,2 раз, в периферической части плаценты - ТЗП и МСМ₂₅₄ - в 1,2, ТРП - в 1,3, и повышение уровня Цитохром С – на 12%, в центральной части плаценты снижение - ТРП и МСМ₂₅₄ - 1,2 раз и повышение Цитохрома С на 10%.

Позитивные метаболические изменения в организме матери и плода после назначения антигипоксанта Кокарнит приводят к снижению в ткани плаценты токсических продуктов протеолиза и повышению уровня цитохрома С в центральной части плаценты.

Таким образом, полученные результаты показывают, что в группе беременных, получавших Кокарнит, наблюдалось снижение частоты асфиксии новорожденных, в частности тяжелых ее форм, не развивалась тяжелая форма ГБ, чаще обуславливающая постнатальную смертность, метаболическая терапия позволила уменьшить частоту досрочного родоразрешения при ГБ и неблагоприятных перинатальных исходов и оказывает выраженный терапевтический эффект на состояние плода с ГБ, развивающегося в условиях плацентарной дисфункции, приводит к увеличению количества легких форм заболевания и исключению тяжелых форм, что свидетельствует об эффективности усовершенствованного нами метода лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Ретроспективный анализ паритета женщин с O(I)Rh (+) группой крови показал, что количество первобеременных и первородящих при АВО иммунизации было в 2,8 раза больше, чем повторобеременных. Течение беременности протекало с явлениями угрозы прерывания беременности (70,4%), плацентарной дисфункцией (77,8%). В родах удельный вес АВО иммунизации составил 0,01%, а удельный вес ГБ новорожденных - 0,3%.

2. При АВО иммунизации реализация иммуноконфликтной ситуации сопровождается мембранной патологией, активизацией процессов протеолиза и развитием синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ) на всех уровнях системы мать–плацента-плод, и обусловлен повышенным содержанием маркеров ЭИ в сыворотке крови (32%), в моче беременных (29,4%), в плаценте (34%) и в пуповинной крови (40%). Это позволяет использовать показатели протеолиза в качестве доклинических критериев оценки состояния фетоплацентарного комплекса.

3. Дополнительными диагностическими критериями АВО иммунизации являются развитие плацентарной дисфункции (НМПК) и гипоксии плода (БФПП).

4. Назначение метаболической терапии у беременных снижает показатели ЭИ в 3 раза и титр естественных антител - в 2 раза, улучшает функциональное состояние плаценты – в 1,6 раз и уменьшает частоту асфиксии новорожденных в 2,8 раз. Проведение лечебно-профилактических курсов с применением Кокарнита способствовало снижению частоты развития ГБН средней степени тяжести в 1,6 раза, и полному отсутствию ее тяжелых форм.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc 04/30.12.2019.Tib.29.01.
AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

CHORIEVA GULCHEKHRA ZULFIKAROVNA

**THE ROLE OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN THE SYSTEM
MOTHER-PLACENTA-FETUS DURING ABO IMMUNIZATION
AND METHODS FOR ITS CORRECTION**

14.00.01 – Obstetrics and gynecology

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

TASHKENT – 2020

The theme of the doctoral (PhD) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2019.2.PhD/Tib822

The doctoral (PhD) dissertation was carried out at the Tashkent medical academy.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian and English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tashpmi.uz and on the website of "ZiyoNet" Informatio and Educational Portal at www.ziynet.uz.

Scientific adviser: **Sadikova Dilfuza Ravshanbekovna**
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

Official opponents: **Zufarova Shakhnoza Alimdjanovna**
Doctor of Medical Sciences, professor

Niyazmetov Rakhmatulla Ermatovich
Doctor of Medical Sciences, professor

Leading organization: **Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology**

The defense of the doctoral dissertation will held on « 4 » December 2020, at 15^h at the meeting of the Scientific Council DSc 04/30.12.2019.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusobod district, 100140, Tashkent city. Tel/Fax: (+998) 71-262-33-14; e-mail. mail@tashpmi.uz).

The doctoral dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusobod district, 100140, Tashkent city. Tel/Fax: (+998) 71-262-33-14

The abstract of dissertation was distributed on « _____ » _____ 2020

(Registry record № _____ dated « _____ » _____ 2020)



A.V. Alimov

Chairman of the Scientific Council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

K.N. Khaitov

Scientific Secretary of the Scientific Council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.I. Akhmedova

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the research work Purpose of the study. Based on the study of the clinical manifestations of pregnancy, childbirth, the condition of the fetus and the level of endogenous intoxication in the "mother-placenta-fetus" system, therapeutic measures for ABO immunization are improved.

The object of the study was clinical and statistical analysis was performed on 122 case histories of pregnant women and 109 stories of newborns. Of these, 95 case histories and 27 newborns were under our supervision, and 27 case histories of pregnant women and 22 histories of newborns were studied retrospectively. The studies were conducted from 2008 to 2019 in the obstetric complex of 2 TMA clinics.

The scientific novelty of the study is as follows:

it is scientifically proven that a specific titer of antibodies is not a reliable criterion for hemolytic disease of the fetus, while a high titer of natural antibodies reflects the development of hemolytic disease.

for the first time, the role of endogenous intoxication in the clinical course of pregnancy, the outcome of labor and the condition of the newborn in ABO immunization has been studied.

for the first time, the use of indicators of tyrosine protein kinases and protein phosphatases in the diagnosis and dynamics of treatment of ABO immunization during pregnancy has been scientifically substantiated.

the necessity of introducing the metabolic drug Cocarniti into the complex therapy of ABO has been scientifically determined.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained to improve the quality of treatment for placental dysfunction in pregnant women with ABO immunization:

Methodical recommendations "Antenatal metabolic correction of disorders in the mother-placenta-fetus system during endogenous intoxication in pregnant women with ABO immunization" and "Multipurpose monotherapy of placental dysfunction with antihypoxants during ABO immunization in pregnant women" were approved (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No.8 n-d/200 dated October 2, 2019). These guidelines made it possible to evaluate the effectiveness of the antihypoxic and metabolic drug Cocarniti in the treatment of placental dysfunction in pregnant women with ABO immunization.

The results of a study to improve the quality of diagnosis, prevention and treatment of placental dysfunction that developed against the background of endogenous intoxication in pregnant women with ABO immunization have been introduced into practical health care, in particular, in the activities of the Interuniversity Research Laboratory at the Tashkent Medical Academy, and are used in the clinical activities of the Republican Specialized Scientific -practical medical center for obstetrics and gynecology, City Maternity Hospital No. 4 in Tashkent, Perinatal Center and the first clinical Samarkand Medical Institute in Samarkand.

The introduction of the main results of the study led to a decrease in the frequency of pregnancy complications, an improvement in the outcome of labor, the condition of newborns, a decrease in the frequency of severe forms of hemolytic disease, and eliminates perinatal losses. Due to an increase in the birth of children with a mild hemolytic disease and the absence of a severe form of the disease, a decrease in the length of hospital stay, treatment costs decreased by 26%.

The structure and volume of the dissertation. The thesis consists of an introduction, four chapters, conclusion, practical recommendations, list of used literature and applications. The volume of the thesis is 118 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Чориева Г.З., Сагдуллаева У.А., Камилджанова Д.К. Оценка и коррекция нарушений фетоплацентарного комплекса при АВО-иммунизации // Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2013. – №3. – С. 111-114. (14.00.00; №14)

2. Чориева Г.З. Значимость метаболической коррекции в патогенезе АВО-иммунизации беременных // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2017. – №3-4 (79-80). – С. 125-127. (14.00.00; №14)

3. Чориева Г.З. Коррекция антигипоксантами метаболической дисфункции плаценты у беременных с АВО-иммунизацией // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2019. – С.89-91. (14.00.00; №3)

4. Чориева Г.З., Каюмова Д.Т., Мамадалиева У.П. Оптимизация лечения ГБ плода и новорожденных при АВО-иммунизации // Вестник врача. – 2009. – №3. – С. 88-90. (14.00.00; №20)

5. Gulchehra Z. Choriewa, Dिल्фуза R. Sadikova, Dilchekhira Yu. Yuldasheva, Umida A. Sadullaeva. "A Retrospective Analysis of the Course of Pregnancy, Childbirth, the Postpartum Period and the Condition of Newborns in Pregnant Women with ABO Immunization" Global Journal of Medical Research: E-Gynecology and Obstetrics. USA. Volume 20 Issue 2 Version 1.0 Year 2020. ISSN: 2249-4618.

II бўлим (II часть; part II)

6. Чориева Г.З., Нажмутдинова Д.К., Саруханова А.А., Магзумова Н.М. Роль эндогенной интоксикации в системе мать-плацента-плод при АВО-иммунизации и методы ее коррекции: Методические рекомендации. – Ташкент, 2012. – 16 с.

7. Чориева Г.З. Антенатальная метаболическая коррекция нарушений в системе мать-плацента-плод при эндогенной интоксикации у беременных с АВО-иммунизацией // Методические рекомендации. – Тошкент. 2019.

8. Чориева Г.З., Садикова Д.Р. Многоцелевая монотерапия плацентарной дисфункции антигипоксантами при АВО-иммунизации у беременных // Методические рекомендации. – Тошкент. 2019. ТТА

9. Чориева Г.З. Значение маркеров эндогенной интоксикации в развитии АВО-иммунизации у беременных // Олима аёлларнинг фан-техника тараккиётида тутган урни. Республика илмий-амалий анжумани материаллари туплами. – Тошкент, 2007. – С. 89-92.

10. Чориева Г.З., Мадрахимова А. Показатели эндогенной интоксикации у беременных с АВО-иммунизацией // *Материалы научно-практической конференции.* – Ташкент, 2009. – С. 125-126.
11. Чориева Г.З. Оптимизация терапии беременных с АВО-иммунизацией // *Врач-аспирант.* – Воронеж, 2009. – №5 (32). – С. 388-393.
12. Чориева Г.З. Роль тирозин-триптофановых пептидов в патогенезе осложнений беременности с АВО иммунизацией // *Фундаментальная и клиническая медицина: 12-я Всероссийская медико-биологическая конференция молодых исследователей.* – Санкт-Петербург, 2009. – С. 422-423.
13. Чориева Г.З., Сагдуллаева У.А., Камилджанова Д.К. Синдром эндогенной интоксикации в патогенезе АВО-иммунизации // *Акушерлик ва гинекологиянинг долзарб муаммолари.* – Урганч, 2011. – С. 102-103.
14. Чориева Г.З., Камилджанова Д.К. АВО-иммунизацияда эндоген интоксикация маркерларининг роли // *Новости дерматологии и репродуктивного здоровья.* – Ташкент, 3.2013-А. – №2. – С. 55-56.
15. Чориева Г.З., Сагдуллаева У.А. Прогностическая ценность маркеров эндогенной интоксикации при АВО иммунизации // *Узбекистон терапия ахборотномаси.* – Ташкент, 2014. – №4. С. 235.
16. Чориева Г.З., Сагдуллаева У.А., Мамадалиева У.П. Оценка и коррекция эндогенной интоксикации у беременных с АВО-иммунизацией // *Materials of the X international scientific and practical conference. «Scientific horizons – 2014» September 30-Oktober 7. – 2014. – Volume 8. Medicine Biological sciences. Sheffield. Sciences and education LTD.* p.19-23.
17. Чориева Г.З. Показатели процессов протеолиза у женщин с АВО конфликтом // *Новости дерматологии и репродуктивного здоровья.* – Ташкент, 2. 2015. – С. 172.
18. Чориева Г.З. Влияние коррекции на состояние фетоплацентарной системы при АВО-иммунизации // *Новости дерматологии и репродуктивного здоровья.* – Ташкент, 2016. – №1-2 (73-74). – С. 190.
19. Чориева Г.З. Состояние процессов протеолиза у женщин с АВО-иммунизацией // *Жаррохликнинг долзарб муаммолари: –Андижон, 2017.–436 б.*
20. Чориева Г.З., Хазраткулова Х. Влияние метаболической терапии на состояние фетоплацентарной системы при АВО-иммунизации // *Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: 30-й юбилейный международный конгресс с курсом эндоскопии.* – Москва, 2017. – С. 175-176.
21. Чориева Г.З., Хазраткулова Х. Метаболическая коррекция эндогенной интоксикации в комплексной терапии беременных с АВО-иммунизацией // *Фундаментальная наука в современной медицине: Сборник материалов сателлитной дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых.* – Минск: БГМУ, 2018. – С. 576-580.

22. Чориева Г.З., Вафоева М. Влияние проведенной комплексной терапии на состояние фетоплацентарного комплекса, течение раннего неонатального периода у новорожденных // Здоровье населения и развитие: 4-я Международная научно-практическая конференция молодых ученых, аспирантов и студентов (20-21 апреля 2018 г.): Москва, – С. 143-148.

23. Chorieva G.Z. Metabolic correction of endogenous intoxication in integrated therapy of pregnant women with ABO immunization // *Andrology and Gynecology: Current Research*. – 2018. – Vol. 6 DOI: 10.4172/2327-4360-C1-009. ISSN: 2327-4360. World Congress on Gynecology, Obstetrics, Nursing & Healthcare April 16-17, 2018 Dubai.

24. Чориева Г.З., Салохова Д.К. Коррекция фетоплацентарного нарушения у беременных с АВО иммунизацией // Актуальные проблемы современной медицины: Материалы 73-й научно-практической конференции молодых ученых с международным участием // Биология ва тиббиёт муаммолари. – Самарканд, №1. I (108) 2019. – С. 355.

25. Chorieva G.Z., Mamadalieva U. Some links of the pathogenesis of endogenous intoxication in the mother's organism with ABO immunization // *American Journal of Biomedical Science and Research*, 2019 - 5(5). DOI:10.34297/AJBSR.2019.05.000945. ISSN: 2642-1747

26. Чориева Г.З., Ахмедова Г.А. Оценка биофизических параметров плода после проведенной метаболической терапии // XIV Международный конгресс по репродуктивной медицине. – Москва, 2020. – С. 211-212.

27. “АВО иммунизацияли хомилдорларни олиб бориш алгоритмининг дастури” Электрон хисоблаш машиналари учун яратилган дастурнинг расмий руйхатдан утказилганлиги тугрисидаги гувоҳнома № DGU 07604. 24.01.2020. Ўзбекистон Республикаси адлия вазирлиги хузуридаги интеллектуал мулк агентлиги.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси Ахборотномаси» журнали таҳририясида таҳрирдан утказилди.



Разрешено к печати: _____ 2020 года
Объем – 2,34 уч. изд. л. Тираж – 00. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0СИГ -2019. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru