

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01**

РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ИНДИАМИНОВА ГУЛРУХ НУРИДДИНОВНА

**ҲОМИЛАДОРЛАРДА COVID-19 НИНГ ОНА-ЙЎЛДОШ-ҲОМИЛА
ТИЗИМИДАГИ ГЕМОДИНАМИКАНИНГ ҲОЛАТИГА ТАЪСИРИ**

14.00.01–Акушерлик ва гинекология

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

САМАРҚАНД – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of the Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)

Индиаминова Гулрух Нуриддиновна

Ҳомиладорларда COVID-19 нинг

она-йўлдош-ҳомила тизимидаги

гемодинамиканинг ҳолатига таъсири..... 3

Индиаминова Гулрух Нуриддиновна

Влияние COVID-19 на состояние

гемодинамики в системе мать-плацента-плод

у беременных..... 31

Indiaminova Gulrukh Nuriddinovna

Impact of COVID-19 on the state of

hemodynamics in the mother-placenta-fetus system

in pregnant women..... 57

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 61

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01**

РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ИНДИАМИНОВА ГУЛРУХ НУРИДДИНОВНА

**ҲОМИЛАДОРЛАРДА COVID-19 НИНГ ОНА-ЙЎЛДОШ-ҲОМИЛА
ТИЗИМИДАГИ ГЕМОДИНАМИКАНИНГ ҲОЛАТИГА ТАЪСИРИ**

14.00.01–Акушерлик ва гинекология

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

САМАРҚАНД – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № В2021.4.PhD/Tib2203 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.
Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) веб-саҳифанинг www.sammu.uz ва «Зиёнет» ахборот таълим порталида www.ziyonet.uz манзилларга жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Агабабян Лариса Рубеновна
тиббиёт фанлари номзоди, доцент

Расмий оппонентлар:

Нажмуддинова Дилбар Камариддиновна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Негмаджанов Боходур Болтаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Н.Н. Бурденко номидаги Воронеж давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Самарқанд давлат тиббиёт университети ҳузуридаги PhD.04/30.12.2019.Тиб.102.01 рақамли илмий кенгашнинг 2023 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: Самарқанд шаҳри, М.Улуғбек кўчаси, 70А-уй, СамДТУ 2-сон клиникаси (Кўп тармоқли ихтисослашган болалар хирургия маркази), Тел/факс: 0(366)-233-58-92,233-79-03, e-mail: shodikulovagulandom@mail.ru).

Диссертация билан Самарқанд давлат тиббиёт университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____-рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 140100, Самарқанд шаҳри, Амир Темур кўчаси, 18-уй. Тел./факс: (+99866) 233-30-34.

Диссертация автореферати 2023 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2023 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.М. Шамсиев

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

Г.З. Шодикулова

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

Ж.О. Атакулов

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

КИРИШ (фалсафа фанлари доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги кунда COVID-19 пандемияси бутун дунё бўйлаб миллионлаб инсонларга, шу жумладан ҳомиладор аёлларга таъсир қилган глобал муаммога айланди. 64 000 ҳомиладор аёлни қамраб олган 192 та тадқиқот натижаларини бирлаштирган халқаро мета-анализ маълумотларига кўра, «...SARS-CoV-2 ёки COVID-19да пневмония билан касалланиш 7,4%, ўткир респиратор дистресс синдроми 13,4%; реанимация бўлимига ётқизилганлар - 3,3%, шундан ЎСВ - 1,6% ва ўлим кўрсаткичини 0,8% ташкил этилганлиги аниқланди...»¹ Айни пайтда бутун инсониятдан фарқли равишда ҳомиладор аёллар ноёб «иммунологик» ҳолат сифатида ва ҳомиладорлик даврида барча орган ва тизимлар фаолиятининг ўзгариши билан ажралиб турадиган алоҳида гуруҳни ташкил этиб, вирусли инфекцияларга нисбатан юқори сезувчанлиги сабабли COVID-19 ўтказган ҳомиладор аёлларда она-йўлдош-ҳомила тизимининг функционал ҳолатини ўрганиш замонавий тиббиёт амалиётида ечими топилиши зарур бўлган муаммо ҳисобланади.

Жаҳонда COVID-19 нинг ҳомиладор аёллар ва ҳомила ҳолатига таъсирини ўрганишга, келиб чиқиши мумкин бўлган асоратларни эрта ташхислаш, энг мақбул даволаш усулларини ишлаб чиқиш ва олдини олишга қаратилган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада ҳомиладор аёлларда она-йўлдош-ҳомила тизимидаги гемодинамикани, ҳомиладорларликнинг I, II ва III триместрларида COVID-19 ўтказган аёлларда фето-плацентар тизимнинг қон томирлари фаолиятини, томирлар эндотелийси ҳолатини, гемостаз тизимини ва йўлдош морфологиясини ўрганиш натижасида ҳомиладорликнинг турли муддатларида COVID-19 ўтказган аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқни олиб боришни такомиллаштирилган усулини ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотларни олиб бориш муҳим аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизими олдида аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизматлар сифатини ошириш ҳамда жаҳон андозаларига мослаштириш, жумладан репродуктив ёшдаги аёллар саломатлигини сақлаш, уларда учрайдиган касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган қатор вазифалар юклатилган. Бу борада соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва

¹ Liu H, Liu F, Li J, et al. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children. J Infect. 2021.

касалликларни олдини олиш ва самарали ташхислаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиқган ҳолда, COVID-19 билан касалланган аёлларда ҳомиладорлик, туғруқ ва туғруқдан кейинги даврнинг кечиши ва асоратлар ривожланишини, она-йўлдош-ҳомила тизими қон томирлар ҳолатини, қоннинг гемостаз тизимида бузилишларни аниқлаш натижасида эрта ташхислаш ва даволаш тартибини такомиллаштириш ҳамда ҳомиладорликнинг турли муддатларида COVID-19 ўтказган аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқ тактикаси алгоритмини ишлаб чиқиш орқали ривожланмаган ҳомиладорлик ва ҳомиланинг антенатал ўлими каби асоратларни олдини олиш ва оналар ўлими кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ушбу диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сонли «Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ги Фармонлари, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 28 июлдаги ПҚ-5199-сонли «Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга 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.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳон илмий адабиётларида ҳамда бугунги кунга қадар глобал миқёсда олиб борилган тадқиқотлар натижаси шуни кўрсатмоқдаки, вирусли касалликларнинг онадан ҳомилага юқиши (herpes вируси бундан мустасно) одатда гематоген йўл билан амалга ошади, бунда она қонида айланиб юрган вирус йўлдошга ўтади, ундан кейин эса ҳомилани зарарлайди. COVID-19 инфекциясининг вертикал йўл билан онадан ҳомилага берилиши бугунги кунга қадар ўз исботини топмади (Alzamora M.C. et al., 2020). S. Khan ва ҳаммуаллифлар (2020) ўз изланишларида SARS-CoV-2 вируси билан зарарланган онадан туғилган чақалоқлардан 2 нафарида неонатал пневмония аниқланганлигини, туғруқдан кейин 24 соат мобайнида чақалоқлар ҳалқумидан олинган суртмада SARS-CoV-2 коронавируси аниқланганлигини келтиришган. Аммо уларда ҳомила йўлдоши, қоғоноқ сувлари, киндик тизимчасидан олинган қон коронавирусга текширилмаган (Khan S. et al., 2020).

SARS-CoV-2 вирусининг инсон организмига таъсирини ўрганишга қаратилган кўплаб тадқиқотлар шуни кўрсатмоқдаки, бу вирус айнан қон

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» фармони.

томирларга таъсир этиб, кўплаб орган ва тизимларда васкулитлар ривожланишига олиб келади (Baud D. Et al., 2020). Бу маълумотлардан шундай хулосага келиш мумкинки, қон томирлар эндотелийсининг тизимли зарарланиши фето-плацентар тизимда бузилишлар ривожланишига, йўлдошнинг оксидловчи стрессига олиб келиши мумкин ва натижада ҳомиладорликда кўплаб асоратлар келиб чиқишига сабаб бўлиши мумкин.

Ўзбекистонда Абдуллаева Л.М. (2021), Ихтиярова Г.А. (2021), Махкамова И.М. (2021), Пахомова Ж.Е. (2021) ва бошқаларининг янги коронавирус инфекциясининг ҳомиладорлик ва туғруқ оқибатларига таъсирига оид тадқиқотлари диққатга совордир, аммо SARS-CoV-2 вируси яқинда кашф қилинганлиги, вирус ҳақида, унинг таъсири, шунингдек унинг онадан ҳомилага юқиш йўллари, касаллик ривожланиш хавф омиллари ва касаллик натижасида ўлим кўрсаткичи ҳақидаги маълумотлар етрали эмас. COVID-19 билан касалланган ҳомиладорлар ҳақидаги хабарларга таяниб тавсияномалар ишлаб чиқиш учун етарлича маълумотлар мавжуд эмас.

Ушбу муаммоларни ҳал қилиш, соғлиқни сақлашнинг асосий вазифаларидан бири бўлган акушерлик ва гинекология амалиётида ҳомиладорликнинг турли триместрларида COVID-19 ўтказган ҳомиладорларда она-йўлдош-ҳомила тизимининг функционал ҳолатини ўрганиш, COVID-19 ўтказган аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқни олиб бориш алгоритмини яратиш, асоратларни эрта ташхислаш ва даволашда янги даво усулларини ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотларни амалга ошириш имконини беради.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт университети амалий тадқиқот лойиҳасининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01980006703 “Диагностика, даволаш ва профилактиканинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш” (2020-2022 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ҳомиладорликнинг турли муддатларида COVID-19 ўтказган аёлларда она-йўлдош-ҳомила тизимининг функционал ҳолатини ўрганиш орқали ҳомиладорлик ва туғруқни олиб бориш алгоритмини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

COVID-19 нинг ҳомиладорлик, туғруқ ва туғруқдан кейинги даврнинг кечишига таъсирини аниқлаш;

ҳомиладорликнинг I, II ва III триместрларида COVID-19 ўтказган ҳомиладорларда она-йўлдош-ҳомила тизими қон томирларининг фаолиятини баҳолаш;

ҳомиладорликнинг I, II ва III триместрларида COVID-19 ўтказган ҳомиладорларда қон томирлар эндотелийси ҳолатини, гемостаз тизими ва йўлдошдаги морфологик ўзгаришларни тахлил қилиш;

соғлиқни сақлаш амалиёти учун COVID-19 ўтказган ҳомиладор аёлларда асоратлар ривожланишининг хавф даражасини баҳолаш учун дастур ишлаб чиқиш;

олинган маълумотлар асосида ҳомиладорликнинг I, II ва III триместрларида COVID-19 ўтказган аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқни олиб бориш алгоритмини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Самарқанд вилояти перинатал маркази ва COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёллар учун ихтисослаштирилган туғруқ марказига мурожаат қилган 105 нафар ҳомиладор аёллар олинган.

Тадқиқотнинг предметини умумий клиник ва лаборатор текширувлар учун беморларнинг веноз қони ва унинг зардобини, морфологик ва гистологик текширувлар учун йўлдош тўқимаси ва шунингдек ПЗР-текшируви учун бурун-ҳалқум ажралмалари ташкил этган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумий клиник, лаборатор, акушерлик, инструментал, морфологик, молекуляр-биологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор COVID-19 билан касалланган аёлларда ҳомиладорлик, туғруқ ва туғруқдан кейинги даврнинг кечиши ва асоратларининг ривожланиши касаллик ўтказилган ҳомиладорлик триместри ва унинг оғирлик даражаси билан боғлиқлиги аниқланган;

COVID-19 ўтказган ҳомиладорларда она-йўлдош-ҳомила тизими қон томирларининг ҳолати (резистентлик ва пульсацион индекслари, Эндотелин-1 кўрсаткичлари) ва гемостаз тизимидаги бузилишлар (D-димер, тромбоцитлар агрегацияси) билан касалликнинг клиник кечиши ўртасидаги тўғри корреляцион боғлиқлик аниқланган;

илк бор COVID-19 ўтказган аёлларда ривожланмаган ҳомиладорликка олиб келиш хавф омиллари шкаласини (аёллар ёши, ТВИ, акушерлик анамнези, ҳомиладорлик муддати, гемостаз тизими ҳолати, эндотелий функцияси ва касалликнинг оғирлик даражаси) қўллаш COVID-19 билан касалланган аёлларда ҳомиладорлик асоратларининг ривожланиш даражасини баҳолаш учун прогностик маркер эканлиги аниқланган;

илк бор ҳомиладорликнинг турли муддатларида COVID-19 ўтказган аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқни олиб боришда она-йўлдош-ҳомила тизимидаги гемодинамиканинг ҳолатини тиклаш учун самарали терапияни танлаш тромбофилик асоратлар сонини камайтиришига олиб келиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

COVID-19 ўтказган ҳомиладорларда асоратлар ривожланиш даражасини аниқлаш мақсадида фето-плацентар тизимида қон айланиш ҳолатини доплерография, гемостаз тизимида D-димер кўрсаткичи, тромбоцитларнинг агрегацион функцияси ҳамда Эндотелин-1 кўрсаткичларини комплекс баҳолаш ёндошуви тавсия этилган;

COVID-19 билан касалланган ҳомиладорлик муддати ва оғирлик даражасига асосланган ҳолда ҳомиладорликнинг турли триместрларида COVID-19 ўтказган аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқни олиб боришнинг даволаш-профилактик алгоритми ишлаб чиқилган;

ҳомиладорликнинг турли триместрларида COVID-19 ўтказган ҳомиладорларда асоратлар ривожланишининг хавф омилларини баҳолаш учун ишлаб чиқилган шкала диагностик ва прогностик мезон сифатида тавсия этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашувлар ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар сони танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник-лаборатор, инструментал, гинекологик ва статистик тадқиқот усуллари асосида COVID-19 ўтказган аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқни олиб боришнинг даволаш-профилактикасига қаратилган чора тадбирларнинг ўзига хослиги ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ҳомиладорларда она-йўлдош-ҳомила тизимининг гемодинамик ҳолатига COVID-19 нинг таъсири механизмларини ёритиб бериш, ҳомиладорликнинг I, II ва III триместрларида COVID-19 ўтказган аёлларда қон томирлар эндотелийси, гемостаз тизими ҳолати ҳамда йўлдош морфологиясидаги ўзгаришларнинг касаллик келиб чиқишида ўрнини аниқлаш ва бу соҳада мамлакатимизда ўтказиладиган кейинги чуқур изланишлар учун асос бўлиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти фето-плацентар тизимнинг ва қон томирлар эндотелийсининг функционал ҳолатини аниқлаш бўйича тавсияларни асослаш, касаллик ўтказилган ҳомиладорлик муддати ва оғирлик даражаси билан боғлиқ равишда ҳомиладорликнинг турли триместрларида COVID-19 ўтказган аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқни олиб бориш бўйича ишлаб чиқилган алгоритмни қўллаш орқали юзага келиши мумкин бўлган асоратларнинг олдини олиш ва оналар ўлими кўрсаткичини камайтириши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Самарқанд вилоят Перинатал маркази бўйича 01.09.2022 йилдаги 128/1-сонли буйруқ ҳамда Самарқанд шаҳар 1-сон туғруқ мажмуаси бўйича 03.10.2022 йилдаги 58/1-сонли буйруқ билан амалиётига жорий этилган.

Ҳомиладорликнинг турли триместрларида COVID-19 ўтказган аёлларда ҳомиладорлик даврида она-йўлдош-ҳомила тизимидаги ўзгаришлар оддий ва самарали текширув усули бўлган УТТ ва доплерография текшируви орқали аниқланиши ҳисобига 53 000 сўм иқтисод қилинган; асоратлар белгисини эҳосуратда ташхислаш учун нафақат акушер-гинеколог, балки неонатолог ва

терапевтлар томонидан аниқланади, яъни унга махсус малака оширган шифокорларнинг кераги йўқлиги исботланиб, ортиқча сарф харажатлар билан янги кадр тайёрлашни шарт эмаслиги ҳисобига давлат бюджети маблағларини иқтисод қилишга эришилган.

COVID-19 ўтказган ҳомиладорларда гемостаз тизимидаги бузилишлар эрта аниқланганда: беморнинг шифохонада қолиш муддатини 10,5 кундан 7,5 кунгача қисқартириб, шифохонадаги ётоқ кун миқдорини камайтирган; шифохонада бўлиш даврининг бир неча кунга қисқартирилиши ҳисобига дори-дармон кам талаб этилган (1 кунга ўртача 130 000 сўм дори воситалари сарфланади).

Вирусли инфекциялар билан касалланган ҳомиладор аёлларни самарали ва безарар УТ ва доплерография текширувларидан ўтказиш 85 000 сўм иқтисод қилинишига хизмат қилган: эрта ҳомиладорлик даврининг 16 ҳафтагача (10-11 ҳафта - фетометрия), 19–21, 32–33, 38-40 ҳафталик муддатларида ўтказилди; ортиқча текширув усулларида фойдаланиш зарурати йўқлиги ҳисобига сарф харажатларни 23,5% каматириш имконини берган; гемостаз тизимидаги ўзгаришлар ва эндотелиал дисфункцияни тез, кам харажат ва самарали текширув усулларида фойдаланилиш ҳисобига эрта аниқлаш ҳомиладорларда кузатилиши мумкин бўлган асоратларнинг олди олиш орқали кўп харажатли ва кўп вақт талаб қилувчи текширув ва даволаш усуллари кўлламаслик ҳисобига 106 000 сўм иқтисод қилинган: коагулограмма 105 (100%) беморда аниқланди ва бу ўз навбатида вақтни тежаб, самарадорликни оширди; эндотелин-1 105 (100%) нафар беморда аниқланиб, самарадорликни 78,6% га оширган.

Бачадон-йўлдош ва ҳомила-йўлдош тизимида қон айланишининг функционал имкониятларини яхшилаш, вирусли инфекцияларни ўтказган аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқ вақтида юзага келиши мумкин бўлган асоратларни комплекс таҳлил қилиш, ҳомиладорлик ва туғруқни олиб боришда диагностика, профилактика ва прогностик тадбирларини такомиллаштириш COVID-19 ўтказган ҳомиладорлар аёлларда тирик, соғлом ва яшашга лайоқатли чақалоқлар туғилишига, оналар ўлими, перинатал ўлим даражасини камайтиришга эришилган, туғруқдан кейинги чилла даврида 43% аёлларнинг касалликдан кейинги реабилитациясига эътибор қаратилган, COVID-19 ни оғир шаклда ўтказган 23,8% аёлларнинг ҳаёт сифати яхшилانган.

«Ҳомиладорларда COVID-19 нинг она-ҳомила-йўлдош тизимидаги гемодинамиканинг ҳолатига таъсири» мавзусида илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Самарқанд Давлат тиббиёт университетининг 2022 йил 9 ноябрдаги 4295-сонли хати юборилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 15 декабрдаги 8н-з/679-сон маълумотномаси).

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 12 та илмий анжуманларда, жумладан, 5 та халқаро ва 7 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 19 та илмий иш чоп этилган, жумладан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестатсия комиссиясининг диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан 7 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хотима, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

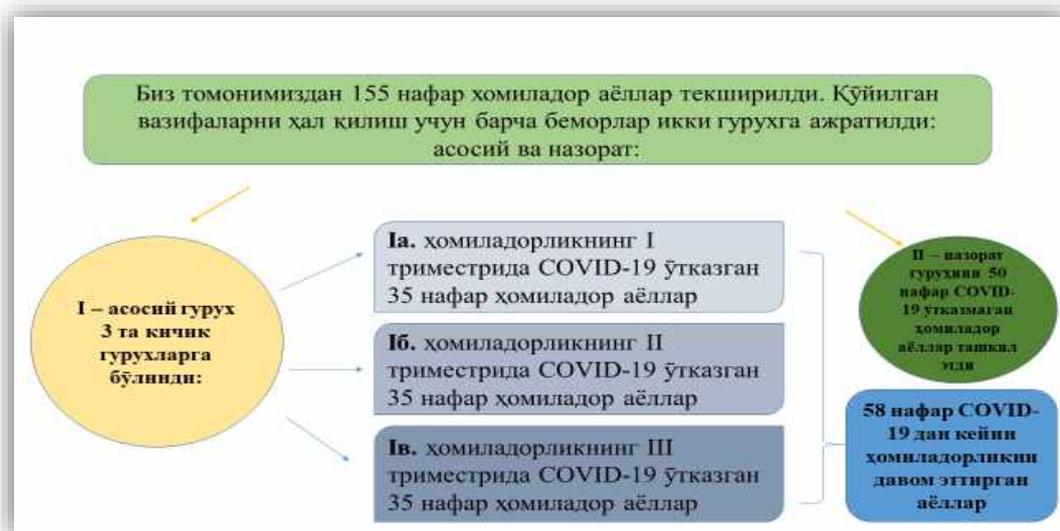
Кириш қисмида ўтказилган тадқиқот мавзусининг долзарблиги ва зарурати, тадқиқотнинг Ўзбекистон республикасининг фан ва технологияларни ривожлантиришининг устувор йўналишларига мослиги ёритилган, тадқиқ этилаётган муаммонинг ўрганилганлик даражаси, диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объекти ва предмети, усуллари баён қилинган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижаси кўрсатилган, тадқиқот натижаларининг ишончлилиги, илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, жорий қилиниши, апробацияси, эълон қилинганлиги ҳамда диссертациянинг ҳажми ва тузилиши ёритиб берилган.

Диссертациянинг **«Янги коронавирус инфекцияси COVID-19: ҳомиладорликнинг кечишига ва она-йўлдош-ҳомила тизимига таъсири»** деб номланган **биринчи бобида** COVID-19 янги коронавирус инфекцияси муаммосининг долзарблиги ҳамда унинг она-йўлдош-ҳомила тизимига таъсири тўғрисида олимлар ва тадқиқотчиларнинг маълумотлари келтирилган. Ҳомиладорлик коронавирус билан зарарланган инсонлар орасида жиддий асоратлар ривожланиш хавфини оширувчи ҳолат ҳисобланиб, улар ҳомиладор бўлмаган аёлларга нисбатан кўпроқ интенсив даво чораларининг қўлланилишига, ўпканинг сунъий вентиляцияси аппаратлари уланилишига муҳтож бўлиб қолиши тавсифланган. Коронавирус инфекциясининг онада преэклампсия каби жиддий асоратларнинг, ҳомиланинг эрта йўқотилиши, муддатидан олдинги туғруқлар, шунингдек, ҳомиланинг ўлик туғилиши хавфини ҳам сезиларли даражада ошириши ёритилган.

Диссертациянинг **“Клиник материалнинг характеристикаси ва қўлланилган тадқиқот усуллари”** номли **иккинчи бобида** тадқиқотда қўлланган материаллар ва текшириш усуллари баён этилган. Тадқиқотлар Самарқанд вилояти COVID-19 бўлган ҳомиладорлар учун ихтисослаштирилган туғруқ марказида, шунингдек таҳлиллар Самарқанд шаҳар 1-сон туғруқ мажмуаси (бош врач Ким В.С.) ва «Happy Mama» шахсий клиникаси (директор Ким П.М.) лабораториясида, морфологик текширувлар Самарқанд Давлат тиббиёт университети кўп тармоқли клиникасида

патологик анатомия бўлимида (бўлим мудирини PhD, доцент Жуманов З.Э.) ўтказилди.

Тадқиқотда 20 ёшдан 35 ёшгача бўлган 155 нафар аёллар текширилди. Қўйилган вазифаларни ҳал қилиш учун барча беморлар икки гуруҳга ажратилди: асосий ва назорат (1- расмга қаранг).



1-расм. Тадқиқот материали

I – асосий гуруҳ 3 та кичик гуруҳларга бўлинди:

1a - ҳомиладорликнинг I триместрида COVID-19 ўтказган 35 нафар ҳомиладор аёллар;

1б - ҳомиладорликнинг II триместрида COVID-19 ўтказган 35 нафар ҳомиладор аёллар;

1в - ҳомиладорликнинг III триместрида COVID-19 ўтказган 35 нафар ҳомиладор аёллар;

II – назорат гуруҳини 50 нафар нисбатан соғлом ҳомиладор аёллар ташкил этди.

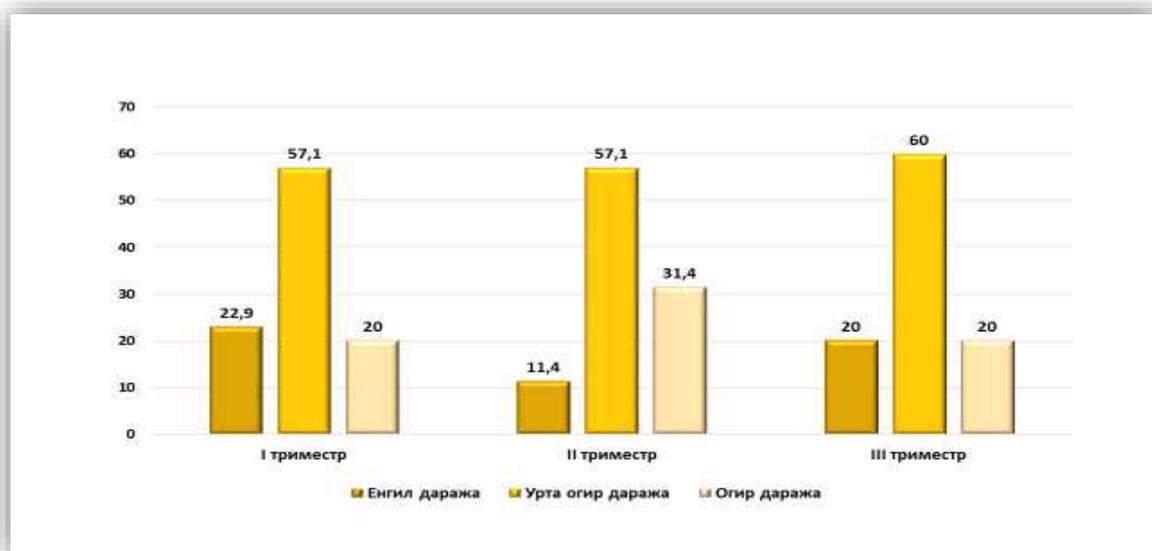
Бундан ташқари, ҳомиладорликнинг турли триместрларида COVID-19 ўтказган ва илк текширувлардан сўнг ҳомиладорликни сақлаб қолган 58 нафар аёлларда ҳомиладорликнинг кейинги кечилиши ва туғруқни кузатдик. Бу беморлар кичик гуруҳларда қуйидагича бўлинди: 1a кичик гуруҳида 16 нафар (45,7%), 1б кичик гуруҳида 21 нафар (60%), 1в кичик гуруҳида 21 нафар (60%) аёллар ташкил этди.

COVID-19 нинг оғирлик даражаси ва ҳомиладорлик триместри бўйича беморлар қуйидагича бўлинди:

ҳомиладорликнинг биринчи триместрида COVID-19 енгил даражаси билан 8 (22,9%) нафар; ўрта оғир даражаси билан – 20 (57,1%); оғир даражаси билан – 7 (20%) нафар бемор ташкил қилди;

ҳомиладорликнинг иккинчи триместрида беморлар тегишлича бўлинди: 4 (11,4%), 20 (57,1%), 11 (31,4%);

ҳомиладорликнинг учинчи триместрида ҳам тегишлича: 7 (20%), 21 (60%), 7 (20%).



2-расм. COVID-19 нинг оғирлик даражаси ва ҳомиладорлик триместри бўйича беморларнинг бўлинганлиги

Шундай қилиб, COVID-19 бўлган ҳомиладор беморларнинг ярмидан кўпроғи (58%) касалликнинг ўрта оғир даражасини, шунингдек ҳомиладор беморларнинг ҳар тўртинчиси (24%) COVID-19 нинг оғир даражасини ўтказган (2-расмга қаранг).

Беморларни текшириш усуллари Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган, акушерлик амалиётининг амалдаги клиник протоколлари доирасида клиник, лаборатор ва инструментал текширувларнинг анъанавий усулларидадан фойдаланилди.

Диссертациянинг «COVID-19 билан касалланишининг хавф омиллари, ҳомиладорларда клиник кечиши ва даволаш усуллари» деб номланган **учинчи боб**ида ҳомиладорликнинг турли муддатларида COVID-19 ўтказган аёлларнинг ижтимоий ҳолати, соматик, акушерлик ва гинекологик анамнези, фойдаланган контрацепция усуллари келтирилган.

1-жадвал

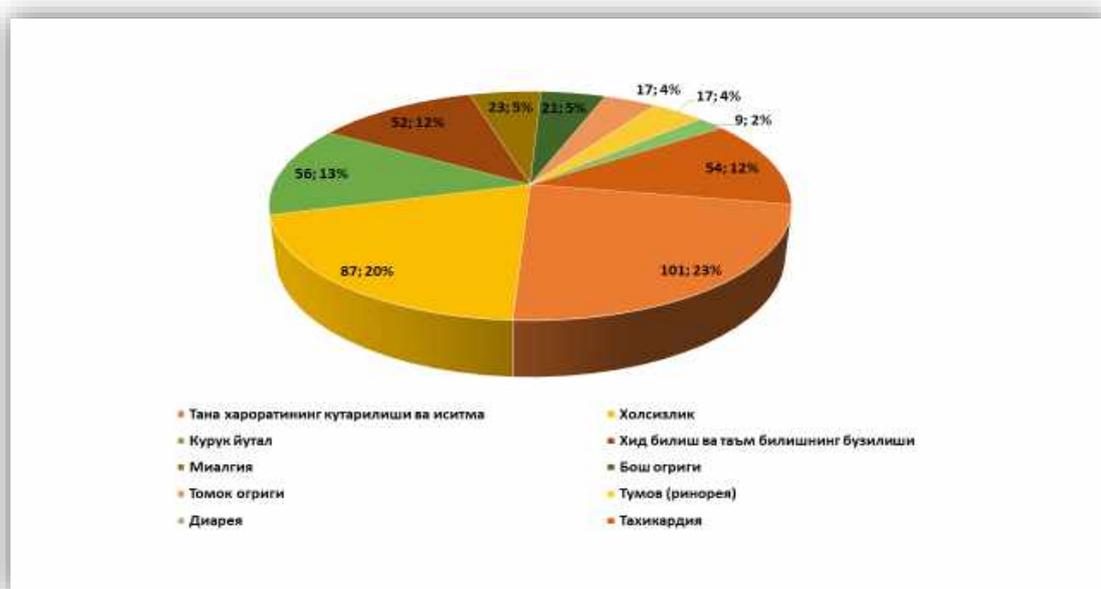
Асосий ва назорат гуруҳида текширилган аёлларнинг соматик касалликлари

Касаллик	Асосий гуруҳ (n=105) абс., (%)	Назорат гуруҳи (n=50) абс., (%)	χ^2	P	OR	ДИ мин	ДИ макс
Камқонлик	105 (100%)	15 (30%)	94,94	0,000	-	-	-

Семизлик	34 (32,4%)	2 (4%)	15,30	0,000	11,49	2,64	50,11
Сийдик чиқариш тизими инфекциялари	11 (10,5%)	1 (2%)	3,41	0,065	5,73	0,72	45,72
Веналарнинг варикоз кенгайиши	10 (9,5%)	1 (2%)	2,91	0,088	5,16	0,64	41,47
Нафас йўлларининг сурункали инфекцилари	5 (4,8%)	1 (2%)	0,10	0,753	1,44	0,15	14,21
Гепатобилиар тизим касалликлари	3(2,4%)	1 (2%)	0,10	0,753	1,44	0,15	14,21

Текширилган аёлларнинг соматик ва гинекологик анамнезини ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, асосий гуруҳдаги ҳомиладорларнинг назорат гуруҳига нисбатан соматик, акушерлик ва гинекологик жихатдан қониқарсиз эканлиги аниқланди. Асосий гуруҳдаги аёлларнинг барчасида темир танқислиги камқонлиги, деярли учдан бир қисмида семизлик ва ҳар ўнта аёлдан бирида веналар варикоз касаллигининг мавжудлиги ушбу аёлларда ҳомиладорлик фонида COVID-19 нинг янада оғирроқ кечиши учун хизмат қилган.

Тадқиқот давомида текширган ҳомиладорларда COVID-19 нинг кўп учрайдиган симптомлари: тана ҳароратининг кўтарилиши, ҳолсизлик, қуруқ йўтал, таъм билиш ва ҳид сезишнинг бузилиши, тахикардия кабилар деярли ҳар иккинчи беморда учради. COVID-19 нинг оғир даражасини ўтказган ҳомиладорларда асосий клиник белгилардан: иситма ва тана ҳароратининг 38°C дан баланд кўтарилиши, ҳолсизлик 96% ҳолатда, нафас қисилиши 88% ҳолатда ва 1 нафар беморда (4%) полиорган етишмовчилик кузатилди (3-расмга қаранг).



3-расм. Текширилган беморларда коронавирус инфекциясининг клиник белгилари.

COVID-19 билан госпитализация қилинган ҳомиладорлар Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш Вазирлиги томонидан тасдиқланган «COVID-19 коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларни даволаш бўйича вақтинчалик тавсиялар» (2021 йил, 8-таҳрир) асосида амалга оширилган.

Диссертациянинг «Коронавирус инфекцияси бўлган ҳомиладорларда она-йўлдош-ҳомила тизими» деб номланган тўртинчи бобида ҳомиладорликнинг турли триместрларида COVID-19 ўтказган ҳомиладорларда она-йўлдош-ҳомила тизимидаги қон айланишининг ҳолатини ўрганиш мақсадида ултратовуш/доплер текширув усуллари ўтказилди. Бу текширишлар ҳомиладорликнинг 16 ҳафтагача (10-11 ҳафта - фетометрия), 19–21, 32–33, 38-40 ҳафталик муддатларида ўтказилди. Ҳомила-йўлдош қон айланишининг ҳолати систоло-диастолик муносабат (СДМ) ёрдамида аниқланди. Ультратовушли плацентография йўлдошнинг жойлашган локализациясини, унинг қалинлигини ва тузилишини аниқлаш орқали ўтказилди (2-жадвалга қаранг).

2-жадвал

COVID-19 бўлган беморлар ҳомиласининг 11-12 ҳафталик муддатдаги фетометрик кўрсаткичлари

Кўрсаткич/гурух	Асосий	Назорат	P
БПР	16,4±1,0	19,1±0,9	<0,05
КТР	7,5±0,6	8,3±0,6	>0,5
ДБ	8,3±0,6	10,5±0,7	<0,02

Илова: P – асосий ва назорат гуруҳлар кўрсаткичлари орасидаги фарқларнинг ишончлилиги

2-жадвалда келтирилган маълумотларга кўра, COVID-19 ўтказган беморда ҳомиладорликнинг биринчи триместрида ҳомиланинг ўсиши ва ривожланишида соғлом аёлларга нисбатан ишонарли фарқ аниқланмади. Аммо, биринчи триместрнинг охирида ўтказилган ултратовуш текширувида COVID-19 ўтказган ҳомиладорлар йўлдошининг тузилишида нормал ривожланишга қараганда сезиларли ўзгаришларни аниқладик, бу эса натижада 54,3% ҳомиладорларда ҳомиланинг ўз-ўзидан тушиши ва ривожланмаган ҳомиладорликга олиб келди. Бу аёлларда 16 ҳафтагача бўлган муддатда УТТ ўтказилганида 40% ҳолатда ҳомиладорликнинг биринчи триместри аномал кечганлиги ҳақидаги маълумотларга эга бўлдик, бу ҳолат барча 14 нафар беморларда амнион бўшлиғининг кичрайганлигини билан намоён бўлди, бу эса назорат гуруҳига ($p < 0,5$) нисбатан ва ўз истаги билан ҳомиладорликни сунъий тўхтатган аёллар гуруҳига ($p < 0,05$) нисбатан ҳам ишонарли фарқ билан намоён бўлди. Бундан ташқари, ҳомиладорликнинг биринчи триместрида кузатилган 5 (14,3%) нафар беморда хорионнинг юпқалашганлиги ва гипоехоген зоналар аниқланди, бу эса ўз навбатида яллиғланиш (хорионит) сифатида баҳоланди (4-расмга қаранг).



4-расм. Ультратовуш текшируви, бемор С., к/т № 116. Ташхис: Ҳомиладорлик 11-12 ҳафта. Ўткир COVID-19, ўрта оғир даражаси. УТТ да гипоехоген зоналар ва хорионнинг юпқалашгани.

Деярли 4 йил мобайнида давом этаётган пандемия сабабли коронавирус инфекциясининг оқибатларини чуқурроқ ўрганишнинг долзарблиги ошиб бормоқда, шу қаторда унинг ҳомиладорлар соғлигига ва фертил ёшдаги аёлларнинг репродуктив саломатлигига таъсири ҳам. Шу сабабли, COVID-19 ўтказган аёлларда ривожланмаган ҳомиладорликнинг (РХ) хавф омилларини аниқлаш дастурини ишлаб чиқдик (DGU №15692, Ўзбекистон Республикаси Адлия вазирлиги ҳузуридаги интеллектуал мулк агентлиги томонидан рўйхатдан ўтказилган, 26.03.22).

SARS-CoV-2 билан инфицирланган аёлларда РХ хавф омилларини аниқлаш дастурини жорий қилиш натижасида беморларга дори воситаларини тавсия қилишдан олдин чуқурлаштирилган текширувларни ўтказишнинг ва

кейинчалик динамикада кузатиш мобайнида қоннинг айрим лаборатор кўрсаткичларини аниқлаб боришнинг амалий аҳамияти асосланди.

Ушбу дастур пандемия шароитида ҳомиладор аёллар учун танланган даволашнинг хавфсиз усулларини объектив баҳолаш учун, ҳомиладор аёлларнинг аҳолини динамикада текшириб бориш учун мўлжалланган, шунингдек бу дастур мавсумий вирусли инфекциялар ривожланганида ҳам амалиётда қўлланилиши мумкин (3-жадвалга қаранг).

3-жадвал

<i>№</i>	<i>Кўрсаткичлар</i>	<i>Асосий характеристикаси</i>	<i>Баллар</i>
1	Ёши	18 дан 34 ёшгача	0
		35 ёшдан катта	1
		18 ёшгача	2
2	COVID-19 кечиши	Енгил	0
		Ўрта оғир	1
		Оғир	2
3	Соматик патология (қўшимча)	йўқ	0
		Ошқозон-ичак тизими касалликлари	1
		Юрак қон-томир тизими касалликлари, қандли диабет	2
		Сурункали инфекция ўчоқлари	3
4	ТМИ	18-24	0
		25-30	1
		30 ва ундан юқори	2
5	Анамнезида ҳомила тушиши (шу қаторда ривожланмаган ҳомиладорлик)	1	1
		2	2
		2 ва ундан ортиқ	3
6	Анамнезида ҳомиладорликнинг сунъий тўхталиши	йўқ	0
		1-2	1
		2 ва ундан ортиқ	2
7	Анамнезида ПЭ/Э; НЖЙМК	йўқ	0
		бор	2
8	Тромбоцитларнинг умумий сони 1×10^9 /л	$180-310 \times 10^9$ /л	0
		$179-101 \times 10^9$ /л	1
		100×10^9 /л ва ундан кам	2
9	D-димер	Норма чегарасида	0
		Бироз ошган	1
		Сезиларли ошган	2
10	Протромбин вақти	3-6	0

		>6 сек	2
11	Фибриноген	2,6-5,6 г/л	0
		2,5-2,1 г/л	1
		2,0 г/л дан кам	2
12	ЭТ-1, фмоль/л	0,1-1,0	0
		1,1-2,0	1
		2,1 ва ундан ортик	2
13	СРО, мг/л	10 гача	0
		10-20	1
		20 дан ортик	2
14	Анемия	Гемоглобин >90 г/л	1
		Гемоглобин 71-90 г/л	2
		Гемоглобин < 70 г/л	3

Олинган маълумотлар асосида РХ келиб чиқишининг хавф даражаси баллар билан бахоланди, шу асосда COVID-19 пандемияси/мавсумий вирусли инфекциялар эпидемияси шароитида ҳомиладор аёлларни биринчи триместрда олиб бориш тактикаси ишлаб чиқилди.

0-6 балл – РХ хавфи паст даражада. Махсус даволаш талаб этилмайди. Асосий касалликни стандарт асосида даволаш лозим.

7-15 балл – РХ хавфи ўрта даражада. Асосий касалликни стандарт асосида даволашга L-аргинин препаратлари ва ҳомилани сақловчи терапия кўшилади.

16 балл ва ундан юқори – РХ хавфи юқори даражада. Асосий касалликни стандарт асосида даволашга паст молекулали гепаринлар профилактик дозада (Клексан 0,4-0,6 т/о) 4-6 ҳафта давомида (препаратнинг дозаси касалликнинг оғирлик даражаси ва беморнинг вазнига боғлиқ) тавсия этилади. Шунингдек, ҳомиладорликни тўхтатишни ҳам тавсия қилиш мумкин.

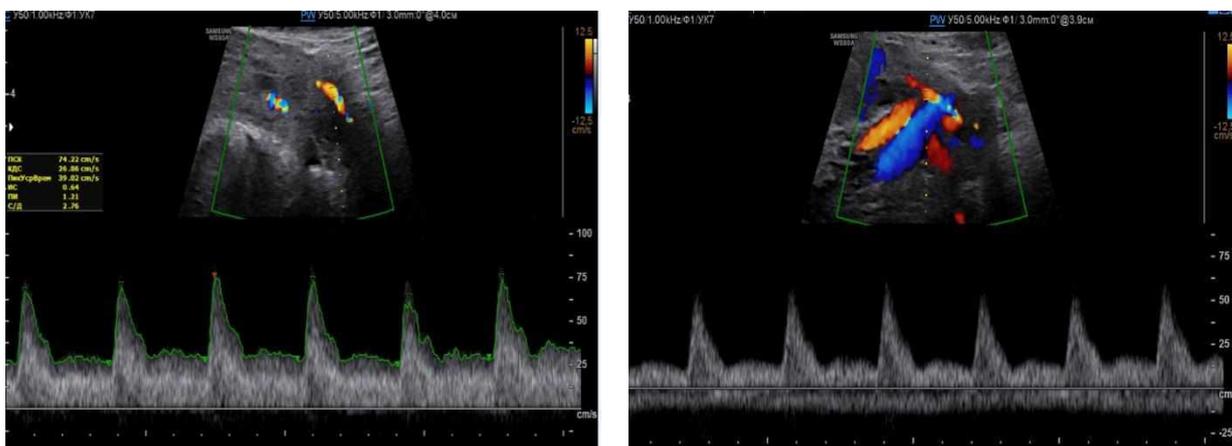
Ўтказилган текширувлар натижасида 1а кичик гуруҳидан 14 нафар аёллар (13,3%) 16 ва ундан юқори балл олди, 91 нафар аёллар (86,7%) эса 6 ва ундан паст балл йиғди. Демак, биз ишлаб чиққан дастурнинг сезгирлиги 86,7% ни ташкил этди. Шунингдек, назорат гуруҳидаги 45 нафар (90,0%) аёллар 6 ва ундан паст балл йиғди, шу қаторда 5 нафар (10,0%) аёллар 7 ва ундан юқори балл олди. Демак, биз ишлаб чиққан дастурнинг махсуслиги 90,0% ни ташкил этди.

Ҳомиладорликнинг иккинчи триместрида COVID-19 билан инфицирланган 35 нафар аёлларда бачадон-йўлдош ва ҳомила-йўлдош қон айланиши.

Ултратовушли плацентография текширувида 20% (7) ҳомиладорларда йўлдошнинг муддатидан олдин етилиши аниқланди, бу ҳолат кўпроқ коронавирус инфекциясининг оғир даражасини ўтказган аёлларда кузатилди. 5,7% (2) ҳомиладорларда камсувлилик, 25,7% (9) эса кўпсувлилик аниқланди. Шу тариқа, ҳомиладорликнинг иккинчи триместрида COVID-19 билан касалланган ҳолатларнинг аксариятида йўлдошнинг нормал эхографик

тузиши - 80% (28), ҳамда қоғонок сувларининг нормал миқдорда - 68,6% (24) бўлганлиги аниқланди.

Допплерометрик текширувларда COVID-19 ўтказган 19 (54,3%) нафар ҳомиладорларда бачадон-йўлдош ва ҳомила-йўлдош қон айланиши коронавирус инфекцияси билан касалланмаган аёлларнинг кўрсаткичлари билан ўхшаш эканлиги аниқланди, бунда ҳар икки гуруҳдаги ҳомиладорларда гемодинамик бузилишлар аниқланмади (5-расмга қаранг).



5-расм. Бачадон-йўлдош қон айланишининг доплерометрияси.

Бемор К. 25 ёш. Ташхис: Ҳомиладорлик 28 ҳафта, COVID-19, ўрта оғир даражаси. Бачадон артериясида ПИ ўнгдан 2,05 ва чапдан 1,21 (нормада ПИ 28 ҳафтада 1,06 гача)

Ушбу гуруҳдаги ҳомиладорларнинг бачадон-йўлдош ва ҳомила-йўлдош қон айланишининг доплерометрик текширувларида 45,7% (16) ҳомиладорларда бачадон артерияларида, спиралсимон артерияларда ва киндик артериясида қон томир қаршилиги кўрсаткичларининг юқорилиги аниқланди. Улардан 11 (31,4%) нафар бемор COVID-19 нинг клиник оғир даражаси, 5 (14,3%) нафари эса ўрта оғир даражаси билан касалланган.

Бачадон-йўлдош тизимидаги қон айланишининг кўрсаткичлари ҳақидаги маълумотлар 4-жадвалда келтирилган.

4-жадвал.

II гуруҳдаги беморларда бачадон-йўлдош қон айланиш тизимидаги қон томирлар резистентлиги кўрсаткичлари

Касаллик тури/кўрсаткичлар		Енгил (n=4)	Ўрта оғир (n=20)	Оғир (n=11)	P ₁	P ₂
Ўнг бачадон артерияси	Систоло-диастолик муносабат (СДМ)	2,61±0,10	2,92±0,12	3,05±0,15	<0,05	<0,02
	Резистентлик индекси (РИ)	0,52±0,03	0,61±0,02	0,62±0,03	<0,05	<0,02
	Пульсацион индекс (ПИ)	0,85±0,05	0,97±0,06	1,05±0,04	<0,001	<0,001
Систоло-диастолик муносабат (СДМ)		2,64±0,12	2,94±0,10	3,01±0,04	<0,05	<0,01

Чап бачадон артерияси	Резистентлик индекси (РИ)	0,54±0,03	0,64±0,04	0,68±0,04	<0,05	<0,01
	Пульсацион индекс (ПИ)	0,83±0,04	0,98±0,06	1,08 ±0,05	<0,05	<0,001
Спиралсимон артериялар	Систоло-диастолик муносабат (СДМ)	1,53±0,09	1,80±0,09	1,83±0,11	<0,05	<0,05
	Резистентлик индекси (РИ)	0,40±0,02	0,51±0,03	0,58±0,04	<0,01	<0,001
	Пульсацион индекс (ПИ)	0,55±0,03	0,67±0,04	0,68±0,03	<0,02	<0,01

Илова: P1 – энгил ва ўрта оғир даражадаги беморлар кўрсаткичлари орасидаги фарқларнинг ишончлилиги, P2 – энгил ва оғир даражадаги беморлар кўрсаткичлари орасидаги фарқларнинг ишончлилиги

4-жадвалдаги маълумотлар шуни кўрсатмоқдаки, инфекция жараёнининг оғирлик даражаси билан боғлиқ равишда қон томирлар қаршилиги сезиларли миқдорда кетма-кет ошган. Ҳомиладорликнинг иккинчи триместрида COVID-19 ўтказган ҳомиладорларда бачадон-йўлдош қон айланишининг барча текширилган параметрлари бўйича ўртача кўрсаткичлари ҳомиладорликнинг шу муддатига мос норматив кўрсаткичлардан ишонарли юқори эканлигини кўриш мумкин, касалликнинг оғир даражасини ўтказган беморларда эса - ҳомиладорликнинг иккинчи триместрида инфекция жараён нисбатан энгил кечган беморларга нисбатан янада юқори эканлиги аниқланди.

Шундай қилиб, иккинчи триместрдаги беморларда коронавирус инфекциясига боғлиқ равишда она-йўлдош-ҳомила тизимидаги асосий гемодинамик ўзгаришлар, фақатгина вирусли инфекциянинг оғирлик даражаси билангина боғлиқ бўлиб қолмасдан, она организмнинг компенсатор имкониятларига ҳам боғлиқдир: биз текширган беморларнинг 54,3%да ҳомиланинг артериал ва веноз қон айланиши ўзгармаганлигини аниқладик. Аммо, шу гуруҳдаги кузатувларнинг 16 (45,7%) нафарида бачадон-йўлдош тизимидаги қон айланишнинг чуқур бузилишларини аниқладик, бу эса ўз навбатида 4 (11,4%) нафар беморларда ҳомиланинг антенатал ўлимига, 8 (22,9%) нафарида эса муддатидан олдинги туғруқларга ва яна 4 (11,4%) нафар аёлларда ҳомила ўсишининг чегараланиш синдроми ривожланишига олиб келди.

Ҳомиладорликнинг учинчи триместрида COVID-19 билан инфицирланган 35 нафар аёлларда бачадон-йўлдош ва ҳомила-йўлдош қон айланиши.

Ультратовушли плацентографияда йўлдошнинг муддатидан олдин етилиши бу гуруҳдаги ҳар учинчи беморда 31,4% (11) аниқланди. Булардан 4 (11,4%) нафар ҳомиладор аёлда ҳомиланинг антенатал ўлими кузатилди, 5 та ҳолатда (14,3%) оғир преэклампсия қўшилган бўлса, яна икки ҳолатда (5,7%) ҳомиладорлик НЖЙМК билан асоратланди. Шундай қилиб, бу гуруҳда йўлдошнинг нормал эхографик тузилиши 65,7% (23) ҳолатда кузатилди.

Ҳомиладорликнинг учинчи триместрида текширилган 35 нафар ҳомиладорларда доплерография ўтказилганида, инфекция жараёни энгил даражада ўтказган аёлларда бачадон-йўлдош ва ҳомила-йўлдош гемодинамикасининг ҳолати коронавирус инфекциясини ўтказмаган

хомиладорларнинг кўрсаткичларидан деярли фарк қилмади: бачадон артерияларининг резистентлик индекси $0,39 \pm 0,14$ ($p < 0,05$). Киндик артериясининг резистентлик индекси $0,51 \pm 0,18$ ($p < 0,02$) ташкил этди. Киндик артериясининг СДМ $2,15 \pm 0,12$ ($p > 0,5$) ташкил қилди.

Касалликни ўрта-оғир ва оғир даражада ўтказилганида ҳам ҳомилайўлдош, ҳам бачадон-йўлдош қон айланиш тизимида ўзгаришларни аниқладик (5-жадвал).

5-жадвал

Ив гуруҳ беморларининг хомила-йўлдош қон томирларида резистентлик кўрсаткичлари

Касаллик тури/кўрсаткичлар		Енгил (n=7)	Ўрта оғир (n=21)	Оғир (n=7)	P ₁	P ₂
Киндик артерияси	Систолю-диастолик муносабат (СДМ)	$3,82 \pm 0,2$	$4,08 \pm 0,28$	$2,28 \pm 0,18$	$>0,5$	$<0,001$
	Резистентлик Индекс (РИ)	$0,51 \pm 0,18$	$0,99 \pm 0,07$	$0,59 \pm 0,04$	$<0,02$	$<0,001$
	Пульсацион индекс (ПИ)	$1,53 \pm 0,04$	$1,97 \pm 0,12$	$1,95 \pm 0,15$	$<0,02$	$<0,001$
Киндик артериясининг терминал шохчалари	Систолю-диастолик муносабат (СДМ)	$2,1 \pm 0,18$	$3,22 \pm 0,17$	$4,05 \pm 0,17$	$<0,01$	$<0,001$
	Резистентлик Индекс (РИ)	$0,59 \pm 0,05$	$0,86 \pm 0,09$	$0,92 \pm 0,07$	$<0,001$	$<0,001$
	Пульсацион индекс (ПИ)	$1,39 \pm 0,02$	$1,61 \pm 0,09$	$0,99 \pm 0,08$	$<0,01$	$<0,001$
Ўрта мия артерияси	Систолю-диастолик муносабат (СДМ)	$4,87 \pm 0,21$	$4,99 \pm 0,25$	$1,56 \pm 0,1$	$>0,5$	$<0,001$
	Резистентлик Индекс (РИ)	$0,1 \pm 0,02$	$1,03 \pm 0,02$	$0,49 \pm 0,01$	$>0,5$	$<0,001$
	Пульсацион индекс (ПИ)	$1,51 \pm 0,09$	$1,82 \pm 0,09$	$0,46 \pm 0,01$	$>0,1$	$<0,001$
Аорта	Систолю-диастолик муносабат (СДМ)	$6,2 \pm 0,21$	$6,28 \pm 0,31$	$7,98 \pm 0,31$	$>0,5$	$<0,001$
	Резистентлик Индекс (РИ)	$1,11 \pm 0,02$	$1,19 \pm 0,04$	$0,67 \pm 0,05$	$>0,5$	$<0,001$
	Пульсацион индекс (ПИ)	$1,96 \pm 0,07$	$2,08 \pm 0,28$	$2,44 \pm 0,13$	$>0,5$	$<0,001$

Илова: P₁ – енгил ва ўрта оғир даражадаги беморлар кўрсаткичлари орасидаги фарқларнинг ишончлилиги, P₂ – енгил ва оғир даражадаги беморлар кўрсаткичлари орасидаги фарқларнинг ишончлилиги

Шундай қилиб, хомиладорликнинг учинчи триместрида COVID-19 билан зарарланган кузатувларнинг 65,7% да йўлдошнинг нормал эхографик

тузилишини аниқлаганимизга қарамасдан, ушбу беморларни доплерографик текширувида ҳомила-йўлдош ва бачадон-йўлдош қон айланиш тизимида сезиларли бузилишлар кузатилди, бу ўзгаришлар беморлар умумий аҳволининг оғирлиги билан боғлиқ равишда ёмонлашган, айниқса касалхонадан ташқари пневмонияси бўлган 2 нафар беморда. Натижада, фақатгина 15 (50%) нафар ҳомиладорларда туғруқ 37-38 ҳафталик муддатда содир бўлди. Кесар кесиш бу гуруҳдаги аёлларнинг 74,3% (26 нафарида) ўтказилди.

Коронавирус инфекцияси бўлган ҳомиладорларда гемостаз тизими ва эндотелин-1 ҳолати. Тадқиқотнинг мақсад ва вазифаларига мос равишда ҳомиладорликнинг турли триместрларида коронавирус инфекциясини ўтказган ҳомиладорларда гемостаз тизими ва эндотелин-1 ҳолатини ўргандик.

COVID-19 нинг оғир даражаси билан касалланган ҳомиладорларда гемостаз тизимининг барча кўрсаткичлари соғлом аёллар гуруҳи ва COVID-19 нинг энгил ва ўрта оғир даражасини ўтказган аёллар гуруҳига нисбатан сезиларли даражада ёмон эканлиги аниқланди. (қон ивиш вақти - $5,0 \pm 0,2$; МНО - $2,02 \pm 0,05$; фибриногена концентрацияси (г/л) - $5,9 \pm 0,3$; АЧТВ - $22,1 \pm 0,7$; тромбоцитлар миқдори - $152,7 \pm 4,8$; тромбоцитлар агрегацияси - $33,9 \pm 0,9$; D-димер - $1347,2 \pm 42,2$; Протромбин вақти - $5,8 \pm 0,3$ $p < 0,001$). Бу ҳолат тромбофилиянинг яққол даракчиси бўлиб, касалликнинг клиник кечишида – оғир преэклапсия, нормал жойлашган йўлдошнинг муддатидан олдин кўчиши билан намоён бўлди. Бу гуруҳдаги барча беморларга қон кетиши ва тромбоз профилактикасининг носпецифик усуллари қўлланилиб, шошилиш равишда туғруқ ўтказилди. Туғруқдан кейин бу аёлларга антикоагулянтлар – кичик молекулали гепаринлар тавсия қилинди.

Эндотелин - 1 коронавирус инфекциясини ўтказган ҳомиладорларда.

Текширувлар 19 нафар COVID-19 нинг энгил даражасини ўтказган ҳомиладорларда, 61 нафар ўрта оғир ва 25 нафар оғир даражасини ўтказган ҳомиладорларда, ҳамда 50 нафар назорат гуруҳидаги ҳомиладор аёлларда ўтказилди (6-жадвал).

6-жадвал

Эндотелин-1 асосий ва назорат гуруҳидаги ҳомиладорларда (референс кўрсаткичи – 0,1-1,0 фмоль/мл; P)

Гуруҳлар/кўрсаткичлар	Эндотелин – 1 (фмоль/мл)	P
Соғлом ҳомиладорлар (n=50)	$0,86 \pm 1,14$	$>0,5$
COVID-19 энгил даражаси бўлган ҳомиладорлар (n=19)	$0,94 \pm 0,2$	$>0,5$
COVID-19 ўрта оғир даражаси бўлган ҳомиладорлар (n=61)	$2,5 \pm 1,1$	$<0,001$
COVID-19 оғир даражаси бўлган ҳомиладорлар (n=25)	$4,2 \pm 0,8$	$<0,001$

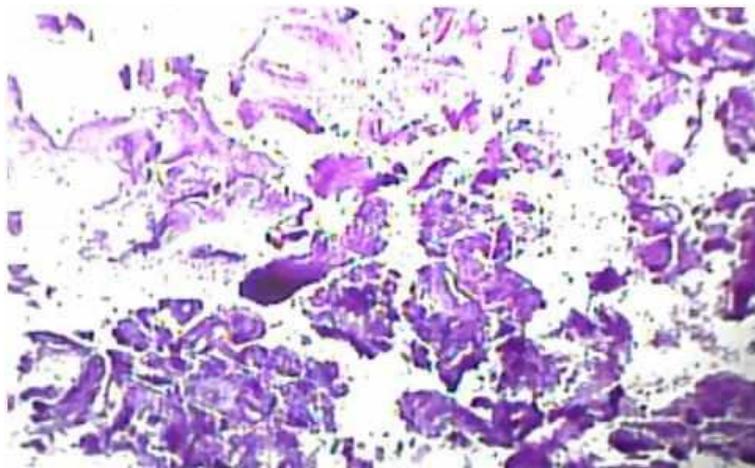
Илова: P – асосий ва назорат гуруҳидаги ҳомиладорлар кўрсаткичлари орасидаги фарқнинг ишончилиги.

Соғлом ҳомиладорларда эндотелин-1 кўрсаткичи билан референс кўрсаткичлари таққосланганида сезиларли фарқ борлиги аниқланди. Аммо, COVID-19 нинг энгил даражасини ўтказган ҳомиладорлар билан коронавирус инфекциясини ўтказмаган ҳомиладорлар гуруҳининг кўрсаткичлари таққосланганида, ишонарли фарқ аниқланмади ($p > 0,5$). Бу эса коронавирус инфекциясининг энгил даражасини ўтказган ҳомиладорлар қонининг вазоконстрикторлик потенциалининг пастлигидан дарак беради.

6-жадвалда келтирилган маълумотлар шуни кўрсатмоқдаки, COVID-19 нинг ўрта оғир ва оғир даражасини ўтказган беморлар ва назорат гуруҳидаги ҳомиладор аёллар гуруҳи орасида эндотелин-1 концентрацияси кўрсаткичларида сезиларли фарқ борлиги аниқланди ($p < 0,001$). Шунга кўра, касалликнинг ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда бачадон-йўлдош ва ҳомила-йўлдош қон айланиш тизимидаги нисбатан оғир ва узоқ давом этувчи ўзгаришларни ҳамда COVID-19 нинг оғир даражасини ўтказган ҳомиладорларда оғир преэклампсия, НЖЙМК, ҳомиланинг антенатал ўлими, шунингдек 22 (21%) нафар беморда ҳомила йўлдошининг вақтидан олдин етилиши каби асоратларнинг учраш частотаси кўплигини тушунтириш мумкин.

Коронавирус инфекцияси бўлган аёлларда йўлдошнинг морфологик тузилиши. Коронавирус инфекциясининг ҳомила йўлдошига таъсирини ўрганиш мақсадида барча текширилган аёлларда йўлдош/абортив материалнинг макроскопик ва микроскопик текшируви ўтказилди.

Ҳаммаси бўлиб 46 та (20 та муддатидан олдинги туғруқдан ва 26 та муддатли туғруқдан кейинги) йўлдош текширилди. Текширилган материалларнинг деярли барчасида (31 - 67,4%) сурункали яллиғланиш белгилари аниқланди, булар плазматик ҳужайраларнинг инфилтрацияси, децидуал қобикнинг сурункали яллиғланиш белгилари ва ворсиналарнинг лимфоцитар ўчоқли зараланиши билан намоён бўлди.



6-расм. Йўлдошнинг гистологик тасвири. Бемор Р., 21 ёш. Ҳомиладорлик I. 39-40 ҳафта. Муддатли туғруқ. COVID-19 ҳомиладорликнинг 25-26 ҳафталигида ўтказилган – плазматик ҳужайралар инфилтрацияси, ворсиналарнинг лимфоцитар ўчоқли зараланиши. (Бўёқ гематоксилин-эозин, Ок.10. Об.10)

Шуни таъкидлаш лозимки, COVID-19 ўтказиб тузалган 19 нафар (41,3%) беморнинг йўлдошида терминал ворсиналарида капиллярлар миқдори кўплигини кўриш мумкин. Бу эса она қонининг O₂ билан тўйинишининг етарли бўлмаганлигидан ва клиник жиҳатдан онанинг тузалганлигига қарамасдан бу ҳолат туғруққа қадар сақланиб қолганлигидан дарак беради.

Йўлдошдаги гистологик ўзгаришларнинг оғирлик даражаси бемор ҳомиладорликнинг қайси муддатида коронавирус инфекциясини ўтказганлигига бевосита боғлиқ бўлиб, бемор қанча олдинроқ касалланган бўлса, йўлдошдаги ўзгаришлар шунчалик чуқурроқ намоён бўлади. Ҳомиладорликнинг учинчи триместрида коронавирус инфекциясини ўтказган аёллар йўлдошининг гистологик тузилиши соғлом аёлларнинг йўлдошидан деярли фарқ қилмади.

Диссертациянинг **«Коронавирус инфекциясини ўтказган ҳомиладорларни олиб бориш тактикасини такомиллаштириш»** деб номланган **бешинчи бобида** перинатал натижаларни яхшилашга йўналтирилган чора-тадбирлар келтирилган. COVID-19 ўтказган ҳомиладорларда гемостаз тизимининг ҳолати ҳақида олинган маълумотларга асосланиб, шунингдек перинатал натижаларни яхшилаш мақсадида ҳомиладорлик даврида ва туғруқдан кейинга даврда ҳам тромбофилик асоратларни камайтиришга йўналтирилган профилактик чора-тадбирларни клиник ва лаборатор жиҳатдан самарадорлиги асосланди ва баҳоланди.

Касалликнинг енгил даражасини ўтказган ҳомиладорлардан муддатига етмаган ва ҳомиладорликни давом эттиришга қарор қилган аёлларга гемодинамикани нормаллаштиришга, айниқса микроциркулятор тизимда, қон томирлар эндотелийси фаолиятини нормаллаштиришга, шунингдек, плацентар етишмовчиликнинг олдини олишга йўналтирилган носпецифик профилактик усуллар тавсия қилинди. Шу мақсадда *дипиридамол* (биринчи триместрда эмас!) 75 мг/сут узоқ муддатга, 4-6 ҳафта муддатга тавсия қилинди. Қон томирлар эндотелийси функциясини нормаллаштириш, тромблар ҳосил бўлишининг олдини олиш, қон томирлар тонусини регуляция қилиш, қон оқими ва тўқима перфузиясини (айниқса ҳомила йўлдошида) нормаллаштириш мақсадида азот оксидининг донатори - *тивортин* 100 мг дан вена ичига №7 стационар шароитида ёки 2 ўлчов қошиқдан овқат вақтида кунига 3-4 маҳал амбулатор шароитда/уйга жавоб берилганидан сўнг тавсия қилинди. Тромботик асоратларнинг специфик профилактикаси ва ҳаётий муҳим органларда микроциркуляция тизимидаги қон айланишини яхшилаш учун кичик молекулали гепарин - *клексан* 0,6-1,0 мг/сут кунига 2 маҳал (касалликнинг оғирлик даражасига, ҳомиладорлик муддатига, беморнинг тана массасига ва гемостаз тизимининг маълумотларига боғлиқ равишда) тавсия қилинди. Туғруқ шошилиш равишда олиб борилганида бу препарат тавсия этилмади. Туғруқ режали равишда олиб борилганида туғруқдан 8 соат олдин препарат тўхтатилиб, туғруқдан кейин 8 соат ўтиб яна тавсия давом эттирилди.



7-расм. Асосий гуруҳдаги ҳомиладорларнинг тўғруқ натижалари.

Асосий гуруҳдаги 105 нафар ҳомиладор аёллардан 19 (18%) нафарида ҳомиладорлик 22 ҳафтагача бўлган муддатда тўхтатилди. Ҳомиладорликнинг 24 дан 37 ҳафтагача бўлган муддатда 24 (23%) нафар бемор тўғруқ содир бўлди, 62 (59%) нафар ҳомиладор аёлларда эса тўғруқ ўз муддатида/муддатидан ўтиб (37-42 недели) содир бўлди.



8-расм. Тўғилган чақалоқларнинг ўртача тана массаси ва перинатал йўқотишлар

Коронавирус инфекциясини ҳомиладорликнинг биринчи триместрида ўтказган беморларда тўғруқ ҳомиладорликнинг нисбатан эрта муддатларида содир бўлди $34,4 \pm 3,1$ ҳафталикда, COVID-19 ҳомиладорликнинг иккинчи триместрида ўтказган беморларда тўғруқ ҳомиладорликнинг $35,3 \pm 3,9$

хафталик муддатида содир бўлди, ҳомиладорликнинг учинчи триместрида COVID-19 ўтказган беморларда туғруқ ҳомиладорликнинг нисбатан кечки муддатларида $36,2 \pm 4,8$ содир бўлди. Абдоминал туғруқ ҳомиладорларнинг 54,7% (47) амалга оширилди, табиий туғруқ йўллари орқали туғруқ 45,3% (39) аёлларда содир бўлди.

Кесар кесиш операциясига кўрсатма бўлиб: ҳомиланинг ўткир ва жадаллашган гипоксияси (ҳомила дистессии) – 13 (27,7%) та ҳолатда, туғруқ фаолиятининг аномалиялари – 13 (27,7%), нормал жойлашган йўлдошнинг муддатидан олдин кўчиши – 4 (8,5%), ҳомила чаноғи билан олдинда келиши - 3 (6,4%) та ҳолатда хизмат қилди. 14 нафар (29%) ҳолатда эса онанинг умумий ахволининг оғирлиги кесар кесиш операциясига кўрсатма бўлди.

Туғилган чақалоқларнинг ўртача тана вазни 1а кичик гуруҳида $2500,0 \pm 300,0$, 1б кичик гуруҳида $2800,0 \pm 250,0$ ва 1в кичик гуруҳида $2950,0 \pm 650,0$ граммни ташкил этди.

Янги туғилган чақалоқларни Апгар шкаласи ёрдамида баҳолашда 19,8% (17) чақалоқлар $3 \pm 1,2$ балл, чақалоқларнинг 26,7% (23) $5 \pm 1,8$ балл ва қолган 43% (37) чақалоқлар Апгар шкаласи бўйича $8 \pm 1,5$ балл билан баҳоланди.

Шундай қилиб, мавжуд ўзгаришлар бу вирусли инфекциянинг онанинг бутун организмига, шу жумладан бачадон-йўлдош ва ҳомила-йўлдош тизимидаги қон айланишига тизимли таъсиридан дарак беради. Презклампсия, нормал жойлашган йўлдошнинг муддатидан олдин кўчиши, ҳомиланинг антенатал ўлими каби ҳомиладорлик асоратлари кузатилганида эса янада чуқурроқ ўзгаришлар билан намоён бўлди.

Гемостаз тизимидаги, бачадон-йўлдош тизимидаги гемодинамиканинг, қон томирлар эндотелийсидаги шунингдек, гистологик текширувда йўлдошдаги ўзгаришларнинг оғирлик даражаси беморнинг коронавирус инфекциясини ўтказган ҳомиладорлик муддатига бевосита боғлиқлиги аниқланди – қанча эрта ўтказган бўлса, ўзгаришлар шунча чуқурроқ намоён бўлади, шунингдек, COVID-19 нинг оғирлик даражасига ҳам боғлиқ бўлди. Коронавирус инфекциясининг йўлдошдаги специфик зарарланиш симптомларини биз кўрмадик.

Тадқиқот вазифаларига мос равишда, юқорида баён этилган текшириш натижаларидан келиб чиқиб ҳомиладорликнинг турли триместрларида инфицирланган аёлларда она-йўлдош-ҳомила тизимининг асосий кўрсаткичлари билан COVID-19 нинг оғирлик даражаси ва касаллик ўтказилган триместр ўртасидаги корреляцион боғлиқлик ўрганилди.

7-жадвал

Гемостаз кўрсаткичлари билан COVID-19 нинг оғирлик даражаси ва касаллик ўтказилган триместрнинг корреляцион матрицаси

r (P<0,05)	COVID-19 нинг оғирлик даражаси	Касаллик ўтказилган триместр
Қон ивиш вақти (дақ)	-0,68	-0,62
МНО	0,75	0,72

Фибриноген концентрацияси (г/л)	0,58	0,62
АЧТВ (сек)	-0,72	-0,74
Тромбоцитлар миқдори (1×10^9 /л)	-0,58	-0,59
Тромбоцитлар агрегацияси	-0,71	-0,62
D-димер	0,86	0,8
Протромбин вақти	-0,71	-0,75

COVID-19 нинг оғирлик даражаси, касаллик ўтказилган триместр ва гемостаз тизими кўрсаткичлари ўртасидаги корреляцион боғлиқлик таҳлил қилинганда, таққосланган кўрсаткичлар орасида чамбарчас боғлиқлик мавжудлиги ҳақидаги маълумотлар олинди. Шунга кўра, қоннинг ивувчанлик вақти, тромбоцитлар миқдори билан COVID-19 нинг оғирлик даражаси ва касаллик ўтказилган триместр орасида корреляцион боғлиқликнинг ўртача манфий кучи аниқланди (7-жадвал). Гемостаз тизимида коагуляциянинг ортиши томонга силжишлар касалликнинг оғирлик даражаси билан корреляцияланиб, эндотелаил дисфункцияни ўзида акс эттирган.

8-жадвал

Эндотелин кўрсаткичлари билан COVID-19 нинг оғирлик даражаси ва касаллик ўтказилган триместрнинг корреляцион матрицаси

	COVID-19 нинг оғирлик даражаси	Касаллик ўтказилган триместр
ЭТ-1, фмоль/л,	-0,78	-0,72

Она-ҳомила-йўлдош тизими гемодинамикасининг бузилишлари асосий касалликнинг оғирлик даражаси билан тўғри корреляцион боғлиқликга эга бўлди. Буни Эндотелин-1 кўрсаткичлари билан COVID-19 нинг оғирлик даражаси ва касаллик ўтказилган триместр орасидаги юқори манфий корреляцион боғлиқликнинг мафжудлигида ҳам кўриш мумкин (8-жадвал).

9-жадвал

Ҳомила-йўлдош қон айланиш тизими кўрсаткичлари билан COVID-19 нинг оғирлик даражаси ва касаллик ўтказилган триместрнинг корреляцион матрицаси

r (P<0,05)		COVID-19 нинг оғирлик даражаси	Касаллик ўтказилган триместр
Киндик артерияси	Систола-диастолик муносабат (СДМ)	0,80	0,81
	Резистентлик индекси (РИ)	0,79	0,66
	Пульсацион индекс (ПИ)	0,60	0,66

Киндик артериясининг терминал шоҳчалари	Систо-диастолик муносабат (СДМ)	0,61	0,68
	Резистентлик индекси (РИ)	0,60	0,73
	Пульсацион индекс (ПИ)	0,78	0,70
Ўрта мия артерияси	Систо-диастолик муносабат (СДМ)	0,82	0,62
	Резистентлик индекси (РИ)	0,63	0,65
	Пульсацион индекс (ПИ)	0,82	0,61
Аорта	Систо-диастолик муносабат (СДМ)	0,73	0,75
	Резистентлик индекси (РИ)	0,61	0,82
	Пульсацион индекс (ПИ)	0,77	0,61

10-жадвал

Бачадон-йўлдош қон айланиш тизими кўрсаткичлари билан COVID-19 нинг оғирлик даражаси ва касаллик ўтказилган триместрнинг корреляцион матрицаси

r (P<0,05)		COVID-19 нинг оғирлик даражаси	Касаллик ўтказилган триместр
Ўнг бачадон артерияси	Систо-диастолик муносабат (СДМ)	0,72	0,73
	Резистентлик индекси (РИ)	0,71	0,59
	Пульсацион индекс (ПИ)	0,54	0,59
Чап бачадон артерияси	Систо-диастолик муносабат (СДМ)	0,55	0,61
	Резистентлик индекси (РИ)	0,54	0,66
	Пульсацион индекс (ПИ)	0,70	0,63
Спиралсимон артериялар	Систо-диастолик муносабат (СДМ)	0,74	0,56
	Резистентлик индекси (РИ)	0,57	0,59
	Пульсацион индекс (ПИ)	0,74	0,55

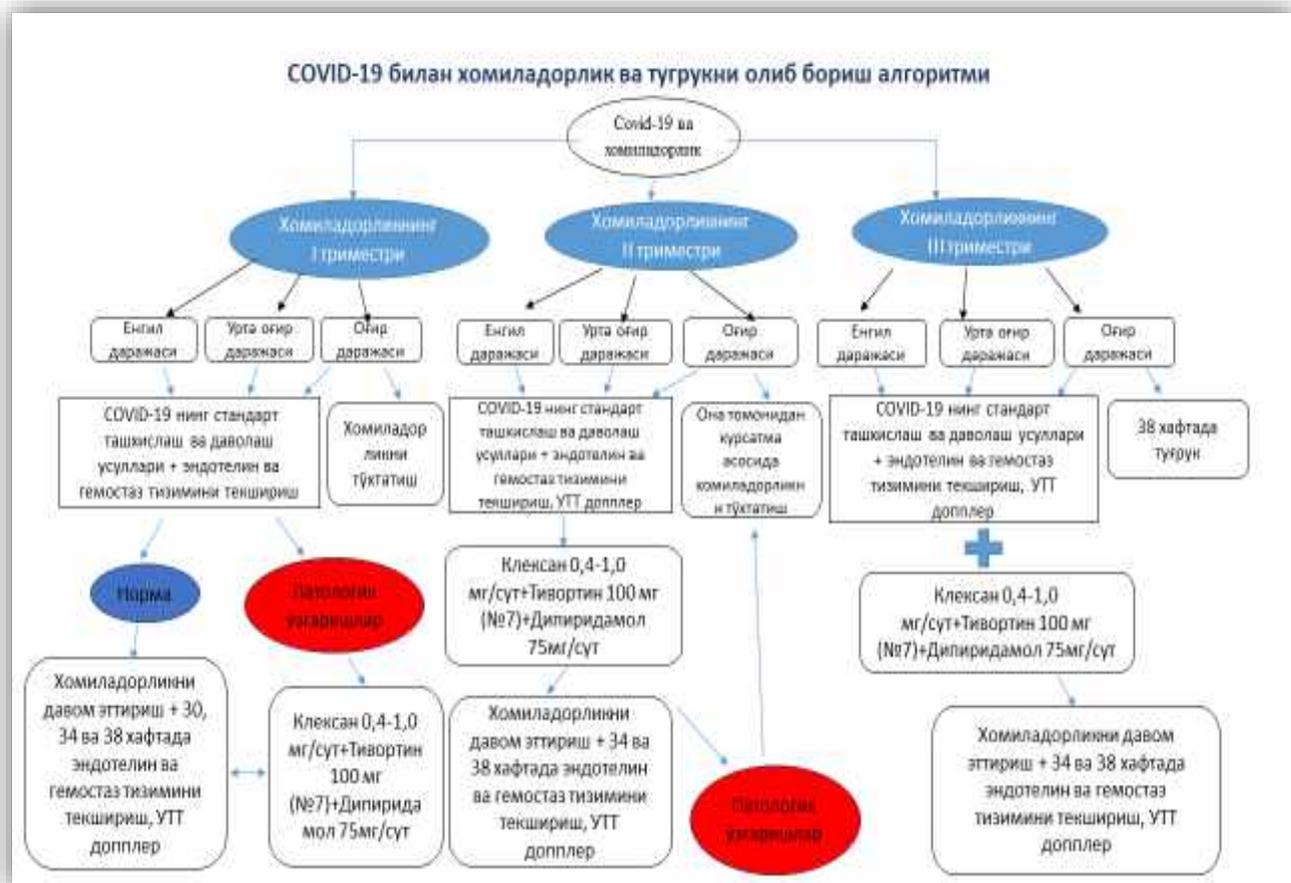
COVID-19 нинг оғирлик даражаси, касаллик ўтказилган триместр ҳамда бачадон-йўлдош ва ҳомила-йўлдош тизими қон айланишининг доплерографик текшируви кўрсаткичлари орасидаги корреляцион боғлиқлик

таҳлил қилинганида, бу кўрсаткичлар ўртасида юқори ва ўрта кучдаги мусбат корреляцион боғлиқлик мавжудлиги аниқланди (9, 10-жадвал). Шундай қилиб, она-ҳомила-йўлдош тизими гемодинамикасидаги ўзгаришлар асосий касалликнинг оғирлик даражаси билан тўғри корреляцион боғлиқликда эканлиги намоён бўлди ($r+0,6$ дан $+0,82$ гача, $p<0,05$). Гемостаз тизимида ҳам коагуляциянинг ортиши касалликнинг оғирлик даражаси билан корреляцияланиб, эндотелиал дисфункцияни ўзида акс эттирган ($r+0,58$, $0,75$, $0,86$, $p<0,05$).

Коронавирус инфекциясини ўтказган ҳомиладорларда адекват ва ўз вақтида ўтказилган комплекс (дипиридамол, L-аргинин, клексан) даво чоралари она-йўлдош-ҳомила тизимидаги бузилишларнинг олдини олиб, ҳомиладорлик қониқарли яқунланиш эҳтимолини оширишга ва она-йўлдош-ҳомила тизимидаги бузилишларнинг янада чуқурлашишининг олдини олишга имкон берган.

Ўтказилган тадқиқотлар натижасида касаллик ўтказилган ҳомиладорлик муддати ва оғирлик даражасига боғлиқ равишда ҳомиладорликнинг турли триместрларида COVID-19 ўтказган аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқни олиб бориш алгоритми ишлаб чиқилди.

ҲОМИЛАДОРЛИКНИНГ ТУРЛИ ТРИМЕСТРЛАРИДА COVID-19 ЎТКАЗГАН АЁЛЛАРДА ҲОМИЛАДОРЛИК ВА ТУҒРУҚНИ ОЛИБ БОРИШ АЛГОРИТМИ



ХУЛОСАЛАР

«Ҳомиладорларда COVID-19 нинг она-йўлдош-ҳомила тизимидаги гемодинамиканинг ҳолатига таъсири» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун бажарилган диссертация иши натижалари бўйича қуйидаги хулосалар шакллантирилган:

1. Коронавирус инфекцияси бўлган ҳомиладорларда она-йўлдош-ҳомила тизимининг функционал ҳолати касалланиш содир бўлган ҳомиладорлик триместрига ва инфекцион жараённинг оғирлик даражасига бевосита боғлиқ: биринчи триместрда касалликни ўтказиб тузалган ($p < 0,01$) ва касалликнинг оғир даражасини ($p < 0,01$) ўтказган ҳомиладорларда кўпроқ ўзгаришлар кузатилди.

2. COVID-19 касаллигида энг кўп учраган асоратлар ҳомиладорликнинг биринчи триместрида ривожланмаган ҳомиладорлик (22,9%) ва ҳомила тушиш хавфи (28,6%); иккинчи триместрда – оғир преэклампсия ва нормал жойлашган йўлдошнинг муддатидан олдин кўчиши (11,4%), ҳомиланинг антенатал ўлими (14,3%), муддатидан олдинги туғруқ хавфи (25,7%); учинчи триместрда - ҳомиланинг антенатал ўлими (11,4%), оғир преэклампсия ва нормал жойлашган йўлдошнинг муддатидан олдин кўчиши (20%) бўлди. Турли кўрсатмалар асосида кесар кесиш операцияси 54,7% ни ташкил этди, бу кўрсаткич назорат гуруҳидан сезиларли фарқ қилди – 10% ($p < 0,01$).

3. COVID-19 ўтказган барча беморларда доплерографик текширувда она-йўлдош-ҳомила тизимидаги гемодинамиканинг бузилиши кузатилди, айниқса ҳомиладорликнинг III триместрида касалланган беморларда ва касалликнинг авж олиш даврида I ва II триместр билан таққослаганда кўпроқ ўзгаришлар аниқланди: аорта РИ ($0,67 \pm 0,05$ $p < 0,001$), СДМ ($4,05 \pm 0,17$ $p < 0,001$), ПИ ($0,74 \pm 0,06$ $p < 0,01$).

4. Она-йўлдош-ҳомила тизими гемодинамикасидаги ўзгаришлар асосий касалликнинг оғирлик даражаси билан тўғри корреляцион боғлиқликка эга бўлди ($r + 0,6$ дан $+0,82$ гача, $p < 0,05$), гемостаз тизимида коагуляциянинг ошиши томонига силжишлар кузатилди ва касалликнинг оғирлик даражаси билан корреляцияланиб, эндотелиал дисфункцияни ҳам ўзида акс эттирди ($r + 0,58$, $0,75$, $0,86$, $p < 0,05$).

5. Она-йўлдош-ҳомила тизимидаги ўзгаришлар аёлнинг соғлиги тикланган бўлишига қарамасдан туғруққа қадар сақланиб қолди, бу ҳолатни туғруқдан кейин йўлдошнинг морфологик текширувлари ҳам тасдиқлади: назорат гуруҳига нисбатан йўлдошнинг ўлчамлари 0,7 баробар кичрайган; 48,3% йўлдошда қон оқимининг блокланган сохалари аниқланди.

6. Ишлаб чиқилган ЭХМ дастурнинг сезгирлиги 90% ва спецификлиги 86,7% ни ташкил этди. Тавсия этилган ҳомиладорликнинг турли триместрларида COVID-19 ўтказган аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқни олиб бориш алгоритмини қўллаш орқали аёлларнинг саломатлиги сақланди, ҳамда кузатувларнинг 43% да қониқарли ҳолатдаги чақалоқлар туғилишига эришилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 ПРИ САМАРКАНДСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

ИНДИАМИНОВА ГУЛРУХ НУРИДДИНОВНА

**ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ В
СИСТЕМЕ МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД У БЕРЕМЕННЫХ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

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

САМАРКАНД – 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № В2021.4.PhD/Tib2203.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский(резюме)) размещён на веб-странице научного совета (www.samtmu.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: Агабабян Лариса Рубеновна
кандидат медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: Нажмуддинова Дилбар Камариддиновна
доктор медицинских наук, профессор

Негмаджанов Боходур Болтаевич
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: Воронежский Государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023г. в _____ часов на заседании Научного совета PhD.04/30.12.2019.Tib.102.01 при Самаркандском Государственном медицинском университете. (Адрес: 140100, г. Самарканд, улица М.Улугбека, дом 70А, 2-клиника СамДТУ (Многопрофильный специализированный центр детской хирургии). Тел./факс: 0(66) 233-58-92, 233-79-03. e-mail: shodikulovagulandom@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Самаркандского Государственного медицинского университета (зарегистрирована за №____). Адрес: 140100, г. Самарканд, улица Амира Темура, дом 18 Тел./факс: (+99866) 233-30-34.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2023 года.
(протокол рассылки № _____ от «___» _____ 2023 года).

А.М. Шамсиев
председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Г.З. Шодикуллова
ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Ж.О. Атакулов
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. Вспышка COVID-19 стала глобальной пандемией, затронувшей на сегодняшний день миллионы людей, в том числе и беременных женщин по всему миру. По данным международного метаанализа, объединяющего результаты 192 исследований с участием 64 000 беременных было установлено: «...при SARS-CoV-2 или COVID-19 заболеваемость пневмонией составило - 7,4%, острым респираторным дистресс-синдромом - 13,4%; госпитализации в отделение реанимации - 3,3%, из них ИВЛ - 1,6% и показатели смертности было 0,8% ...»³. В отличие от населения в целом, беременные женщины составляют особую группу со значительно более высоким риском вирусной инфекции как уникального «иммунологического» состояния и изменением функции всех органов и систем во время беременности, в связи с этим изучение функционального состояния системы мать-плацента-плод у беременных, перенесших COVID-19 остаётся с научной и практической точки зрения требованием современности.

Во всем мире проводятся широкомасштабные исследования, направленные на изучение влияния COVID-19 на состояние гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» у беременных. В связи с этим, приоритетным направлением научных исследований остается изучение функции сосудов маточно-плацентарного комплекса, состояния эндотелия сосудов, системы гемостаза и морфологии плаценты у беременных женщин с COVID-19 в I, II и III триместрах беременности, при этом особое значение приобретает совершенствование тактики ведения беременности и родов у женщин, перенесших COVID-19 в разные сроки беременности.

В нашей стране перед системой здравоохранения поставлены ряд задач, направленных на повышение качества оказываемых медицинских услуг населению в соответствии с международными стандартами, в том числе ранней диагностике и снижению осложнений заболеваний у женщин репродуктивного возраста. В этой связи в комплексных мерах по радикальному совершенствованию системы здравоохранения определены задачи «...увеличения использования качественных медицинских услуг для матерей и детей, оказание им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, более расширенная реализация комплексных мер по снижению младенческой и детской смертности...»⁴. Исходя из этого, в настоящее время важное значение приобретает изучение нарушений гемодинамики в системе мать-плацента-плод и системе гемостаза, а также ранняя диагностика развивающихся осложнений во время беременности, родов и в послеродовом

³ Liu H, Liu F, Li J, et al. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children. J Infect. 2021.

⁴ Постановление Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года ПП-5590 "О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан".

периоде у беременных с COVID-19, исходя из этого разработка алгоритма ведения беременности и родов у женщин, перенесших COVID-19 в разные сроки беременности и посредством этого даёт возможность предотвратить такие осложнения, как неразвивающаяся беременность и антенатальная гибель плода, также уменьшить показатели материнской смертности.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022 - 2026 годы» и за № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлением Президента Республики Узбекистан за №ПП-5199 от 29 июля 2021 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Результаты исследований, проведенных к настоящему времени в мировом масштабе, показали, что информация о передаче вирусных заболеваний от матери к плоду (за исключением вируса герпеса) обычно осуществляется гематогенным путем, благодаря которому вирус, циркулирующий в материнском кровотоке, попадает в плаценту, а затем к плоду. Однако вертикальный факт передачи COVID-19 не доказан до сегодняшнего времени (Alzamora M.C. et al., 2020). В исследовании S. Khan с соавт. (2020) указано, что в 2 случаях неонатальной пневмонии у новорожденных, родившихся от матери, инфицированной коронавирусом SARS-CoV-2, в мазках из зева, взятых в течение 24 ч после рождения, методом ПЦР обнаружен коронавирус SARS-CoV-2. Однако плацента, околоплодные воды, пуповинная кровь не были исследованы на коронавирус (Khan S. et al., 2020).

Многочисленные исследования о влиянии SARS-CoV-2 на организм человека показали, что эта инфекция избирательно влияет на сосуды, вызывая васкулиты во многих органах и системах (Baud D. et al., 2020). Из этих доказательств исходит предположение, что системное поражение эндотелия сосудов может привести к нарушению формирования плаценты, развитию плацентарного оксидативного стресса и множеству осложнений беременности.

Заслуживают внимания исследования ученых из Узбекистана Абдуллаевой Л.М. (2021), Ихтияровой Г.А. (2021), Махкамовой И.М. (2021), Пахомовой Ж.Е. (2021) и др. о влиянии новой коронавирусной инфекции на течение и исходы беременности и родов, однако вирус SARS-CoV-2 открыт достаточно недавно, данные о вирусе и его эффектах, в том числе о способах

его передачи, факторах риска заболевания и уровне летальности ограничены. Сообщения о беременных с COVID-19, на которых можно основывать рекомендации, недостаточны.

С учетом накопленного опыта и научно-практических исследований, изучение функционального состояния системы мать-плацента-плод у беременных, перенесших COVID-19 в разные триместры беременности и на основании полученных данных составить алгоритм ведения беременности и родов имеет научное и практическое значение не только в акушерстве и гинекологии, но и в перинатологии.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского университета в соответствии с тематическим планом «Разработка мер по диагностике, лечению и профилактике здоровья матерей и детей с учетом региональных особенностей» (2020-2022 гг.) за номером №01980006703.

Цель исследования: разработка алгоритма ведения беременности и родов посредством изучения функционального состояния системы мать-плацента-плод у беременных, перенесших COVID-19 в разные триместры беременности.

Задачи исследования:

изучить влияние COVID-19 на течение беременности, родов и послеродового периода;

оценить функцию сосудов маточно-плацентарного комплекса у беременных женщин, перенесших COVID-19 в I, II и III триместрах беременности;

изучить состояние эндотелия сосудов, системы гемостаза и морфологию плаценты у беременных женщин, перенесших COVID-19 в I, II и III триместрах беременности;

составить программу для практического здравоохранения по оценке степени риска развития осложнений беременности, инфицированных COVID-19;

на основании полученных данных составить алгоритм ведения беременности и родов у женщин, перенесших COVID-19 в разные сроки беременности.

Объектом исследования послужили 105 беременных женщин, находившиеся на лечении в Самаркандском областном перинатальном центре и специализированном родильном центре для беременных с COVID-19.

Предметом исследования явились венозная кровь и её сыворотка для общеклинических и лабораторных исследований, плацентарная ткань для морфологических и гистологических исследований, а также носоглоточные выделения для ПЦР-диагностики.

Методы исследования. В диссертации использованы общеклинические, лабораторные, акушерские, инструментальные, морфологические, ПЦР-диагностика и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые у беременных женщин, инфицированных COVID-19, установлена взаимосвязь между течением беременности, родов, послеродового периода и развитием осложнений в зависимости от триместра и тяжести перенесенного заболевания;

установлена прямая корреляционная связь между состоянием сосудов системы мать-плацента-плод (индексы резистентности и пульсации, показатели Эндотелин-1), нарушениями в системе гемостаза (Д-димер, агрегация тромбоцитов) и клиническим течением заболевания у беременных, перенесших COVID-19;

впервые установлено, что разработанная шкала оценки факторов риска неразвивающейся беременности у женщин, инфицированных COVID-19 (возраст, ИМТ, акушерский анамнез, срок гестации, состояние системы гемостаза, функция эндотелия и тяжесть заболевания) может служить прогностическим маркером степени риска развития осложнений беременности;

впервые доказано, что выбор эффективной терапии восстановления состояния гемодинамики в системе мать-плацента-плод, у женщин, перенесших COVID-19 на разных сроках беременности, приводит к снижению количества тромбофилических осложнений.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

с целью определения возможных осложнений у беременных, перенесших COVID-19 рекомендован комплексный подход оценки состояния кровообращения фето-плацентарной системы, показателей D-димера и агрегационной функции тромбоцитов, а также показателей Эндотелин-1;

на основании срока беременности, перенесенного COVID-19 и тяжести заболевания разработан лечебно-диагностический алгоритм ведения беременности и родов у женщин, перенесших COVID-19 в разные триместры беременности;

разработанная шкала для оценки факторов риска развития осложнений у беременных, перенесших COVID-19 в разных триместрах беременности рекомендован как диагностический и прогностический критерий.

Достоверность результатов исследования подтверждается использованием взаимодополняющих результатов и теоретических выводов, методически правильным проведением исследований направленные на лечение и профилактику у женщин, перенесших COVID-19 в разные сроки беременности, достаточным количеством обследованных больных, сопоставлением результатов исследований с проведенными за рубежом и в Узбекистане, а также подтверждением результатов уполномоченными государственными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в изучении

влияния COVID-19 на состояние гемодинамики в системе мать-плацента-плод у беременных, которые заложили основу для дальнейших углубленных исследований в республике по изучению состояния эндотелия сосудов, системы гемостаза и морфологии плаценты у беременных женщин, перенесших COVID-19 в I, II и III триместрах беременности.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что на основании изучения функционального состояния фето-плацентарной системы и функции сосудистого эндотелия, составлен лечебно-диагностический алгоритм ведения беременности и родов у женщин, перенесших COVID-19 в разные триместрах гестации в зависимости от срока беременности и тяжести перенесенного заболевания и прогноз исхода беременности; результаты этого научного исследования будут способствовать улучшению текущего состояния знаний о влиянии COVID-19 на материнское здоровье и перинатальные исходы.

Внедрение результатов исследований. Результаты научного исследования внедрены в практическую деятельность Самаркандского областного перинатального центра по приказу №128/1 от 01.09.2022 года и Самаркандского городского родильного комплекса №1 по приказу №58/1 03.10.2022 года.

У беременных, перенесших COVID-19 в разные сроки беременности изменения в системе мать-плацента-плод определены с помощью простых и эффективных методов исследования, как УЗИ и доплерография и этим было сэкономлено 53 000 сумов; для диагностики признаков осложнений в эхокартине необходимы акушер-гинекологи, также неонатологи и терапевты, то есть доказано, что для этого нет необходимости других высококвалифицированных специалистов, в связи с отсутствием необходимости подготавливать новых кадров сэкономлено государственные бюджетные средства.

При раннем определении нарушений в системе гемостаза у беременных с COVID-19: был сокращен период нахождения пациентов в стационаре с 10,5 суток на 7,5 сутки и было уменьшено количество койко-дней в стационаре; в связи с сокращением периода нахождения в стационаре на несколько дней уменьшено количество необходимых препаратов (в среднем на 1 день используются препараты на сумму 130 000 сум).

Обследование беременных женщин, инфицированных вирусными заболеваниями с помощью простых и эффективных методов исследования, как УЗИ и доплерография прослужило экономлению 85 000 сумов: на ранних сроках до 16 (10-11 нед. - фетометрия), 19–21, 32–34, 38-40 нед беременности; в связи с отсутствием необходимости использования других методов исследования было возможность уменьшения расходов на 23,5%; раннее определение изменений в системе гемостаза и эндотелиальной дисфункции с помощью быстрых, бюджетных и эффективных методов исследования, способствовало предупреждению возможных осложнений беременности, а также отсутствию необходимости возпользования долгих и

дорогостоящих методов исследования и этим было сэкономлено 106 000 сумов: у 105 (100%) пациентов проверена коагулограмма, сэкономлено время и повышено эффективность; эндотелин-1 также определен у 105 (100%) пациенток, эффективность повышено на 78,6%.

улучшение функциональных возможностей кровообращения в маточно-плацентарной и плодово-плацентарной системе, комплексный анализ возможных осложнений во время беременности и родов у женщин, перенесших вирусные инфекции, усовершенствование диагностических, профилактических и прогностических мероприятий ведения беременности и родов способствовало рождению живых, доношенных и здоровых новорожденных у женщин, перенесших COVID-19 во время беременности, а также уменьшению показателей материнской смертности и перинатальной смертности, 43% женщинам проведена реабилитация в послеродовом периоде, 23,8% женщинам, перенесшим COVID-19 тяжелой формы улучшено качество жизни.

Для внедрения научной новизны на тему “Влияние COVID-19 на состояние гемодинамики в системе мать-плацента-плод у беременных” в другие лечебно-профилактические учреждения здравоохранения было отправлено письмо в Министерство здравоохранения с Самаркандского государственного медицинского университета от 9 ноября 2022 года под №4295 (Заключение Министерства здравоохранения №8 н-з/679 от 15 декабря 2022 г).

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждались на 12 научных конференциях, в том числе на 5-международных и 7-республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, из них 8 статей в научных изданиях, рекомендованные Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций: 7- в республиканских и 1 - в зарубежных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении определены актуальность и востребованность темы диссертации, цели и задачи, объект и предметы исследования, соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, раскрыты научная новизна, значимость практических результатов исследования, достоверность, значение в теории и практике, перечень результатов исследований, подлежащих внедрению, даны результаты апробации, количество опубликованных работ и сведения о структуре и объеме диссертации.

Первая глава диссертации названа «Новая коронавирусная инфекция COVID-19: влияние на течение беременности и систему мать-плацента-

плод», содержит данные отечественных и зарубежных исследователей об актуальности проблемы новой коронавирусной инфекции COVID-19, влиянии на течение беременности и систему мать-плацента-плода. Подчеркнуто, что беременность входит в список состояний, повышающих риск серьезных заболеваний у людей, инфицированных коронавирусом. Беременные значительно чаще, чем небеременные пациентки, нуждаются в интенсивной терапии, требуют искусственной вентиляции легких, что приводит к увеличению риска смерти на 70%. Коронавирусная инфекция также может увеличить риск развития у матери такого опасного состояния, как преэклампсия, повысить вероятность ранних потерь беременности и преждевременных родов, а также мертворождения.

Во второй главе диссертации описаны материал и методы исследования. Исследование проведено в Специализированном родильном центре для беременных с COVID-19 в Самаркандской области, а также в лаборатории Родильного комплекса №1 и в частном медицинском центре «Нарру Мама» г. Самарканд, морфологические исследования проводились в Многопрофильной клинике Самаркандского Государственного медицинского университета.

Были обследованы 155 женщин в возрасте от 20 до 35 лет. Для решения поставленных задач все пациентки были разделены на две группы: основную и контрольную.

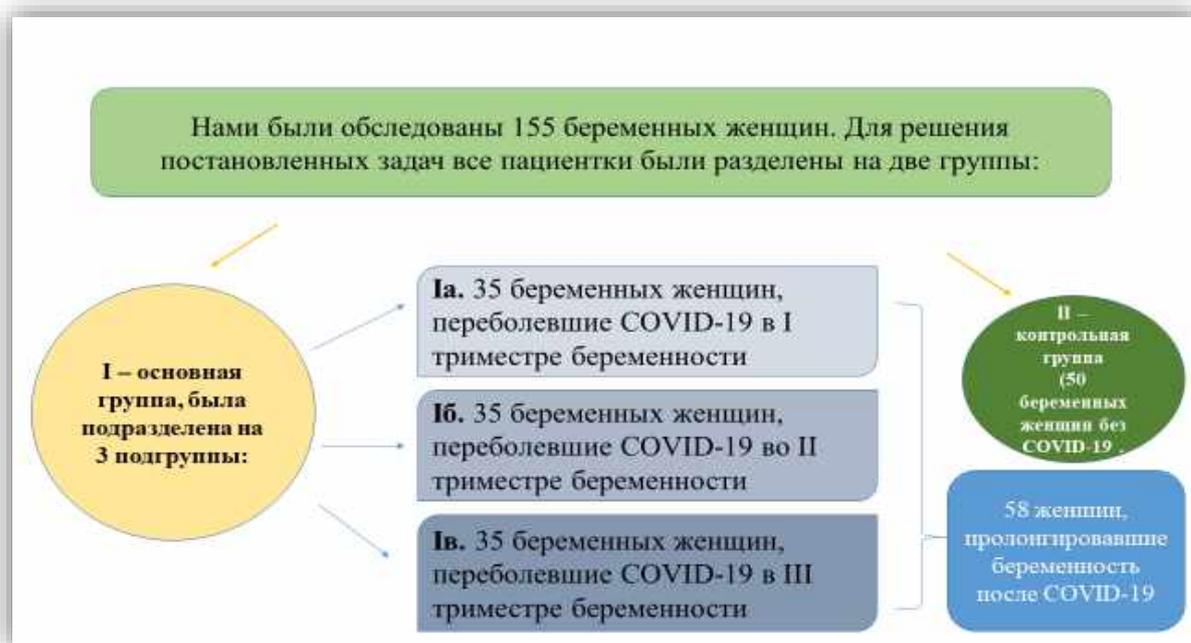


Рис. 1. Материал исследования

I – Основная группа, была подразделена на 3 подгруппы:

1а - 35 беременных женщин, переболевшие COVID-19 в I триместре беременности;

1б - 35 беременных женщин, переболевшие COVID-19 во II триместре беременности;

Iв - 35 беременных женщин, переболевшие COVID-19 в III триместре беременности;

II – Контрольную группу составили 50 беременных женщин, не инфицированные COVID-19.

Кроме того, у 58 женщин, перенесших COVID-19 в разных триместрах беременности и сохранивших беременность с момента первого обследования, удалось проследить дальнейшее течение беременности и родов. Эти пациентки из подгрупп распределились следующим образом: в Ia подгруппе 16 женщин (45,7%), в Ib подгруппе 21 пациентка (60%), в Iв подгруппе 21 пациентка (60%).

По степени тяжести COVID-19 и по триместрам беременности пациентки разделились следующим образом:

в первом триместре беременных с легкой степенью заболевания было 8 (22,9%); средней степени тяжести – 20 (57,1%); тяжелой степени – 7 (20%);

во втором триместре пациентки распределились соответственно: 4 (11,4%), 20 (57,1%), 11 (31,4%);

в третьем триместре соответственно: 7 (20%), 21 (60%), 7 (20%).

Таким образом, более половины беременных пациенток с COVID-19 (58%) имели средней тяжести форму заболевания, а каждая четвертая беременная женщина (24%) имела тяжелую форму COVID-19.

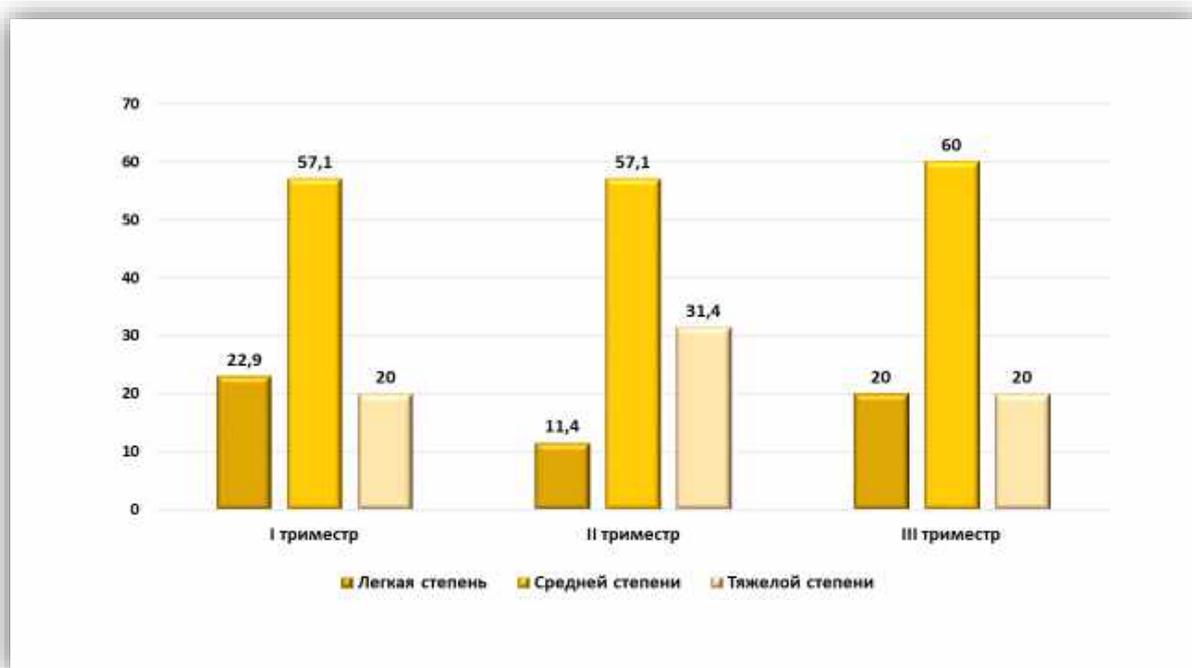


Рис. 2. Разделение беременных по тяжести COVID-19 по триместрам беременности

В комплекс обследования были включены традиционные методы клинического, лабораторного обследования и инструментальные методы исследования в рамках, действующих в акушерской практике клинических протоколов, утвержденных министерством здравоохранения Республики Узбекистан.

В третьей главе диссертации «Факторы риска, клинические проявления и методы лечения беременных с COVID-19» приведены результаты исследования беременных, перенесших COVID-19 в разных триместрах беременности, а также их социальное положение, соматический, акушерский и гинекологический анамнез, методы использованной контрацепции.

Таблица 1.

Соматические заболевания у обследованных беременных, (абс., %)

Заболевание	Основная группа (n=105) абс., (%)	Контрольная группа (n=50) абс., (%)	χ^2	P	OR	ДИ мин	ДИ макс
Анемия	105 (100%)	15 (30%)	94,94	0,000	-	-	-
Ожирение	34 (32,4%)	2 (4%)	15,30	0,000	11,49	2,64	50,11
Инфекции мочевыделительной системы	11 (10,5%)	1 (2%)	3,41	0,065	5,73	0,72	45,72
Варикозное расширение вен	10 (9,5%)	1 (2%)	2,91	0,088	5,16	0,64	41,47
Хронические инфекции органов дыхания	5 (4,8%)	1 (2%)	0,10	0,753	1,44	0,15	14,21
Заболевания гепатобилиарной системы	3(2,4%)	1 (2%)	0,10	0,753	1,44	0,15	14,21

Примечание: χ^2 , P - достоверность различий показателей основной группы в сравнении с контрольной группой

Таким образом, к моменту заражения вирусной инфекцией беременные женщины имели неблагоприятный соматический, а также акушерско-гинекологический фон, что не могло не сказаться на течении беременности при развитии соматического заболевания. Соматический, акушерско-гинекологический анамнез женщин контрольной группы указывают на статистически меньшую предрасположенность к инфицированию SARS-CoV-2.

Наиболее частыми симптомами COVID-19 у обследованных нами беременных были повышение температуры, слабость, сухой кашель, нарушение обоняния и вкуса и тахикардия, проявляющиеся более, чем у каждой второй пациентки. Основными клиническими проявлениями у беременных с тяжелой формой COVID-19 стали: лихорадка и повышение температуры выше 38°C; слабость у 96%; одышка у 88% (рис. 3).



Рис. 3. Клинические проявления коронавирусной инфекции у обследованных беременных.

Лечение госпитализированных беременных с COVID-19 проводилось согласно «Временные рекомендации по ведению пациентов, инфицированных коронавирусной инфекцией COVID-19» утвержденным Министерством Здравоохранения Республики Узбекистан (версия 8, 2021 год).

В четвертой главе диссертации «Система мать-плацента-плод у беременных с коронавирусной инфекцией» с целью изучения состояния кровообращения в системе мать-плацента-плод у женщин с коронавирусной инфекцией проведены ультразвуковые/доплер-исследования беременных, перенесших COVID-19 в разные триместры беременности. Исследования проводились на сроках до 16 (10-11 нед. - фетометрия), 19–21, 32–34, 38-40 нед беременности. Состояние плодово-плацентарного кровотока определяли с помощью систоло-диастолического отношения (СДО). Ультразвуковая плацентография проводилась путем определения места локализации плаценты, ее толщины и структуры.

Таблица 2.
Показатели фетометрии плодов пациенток с COVID-19 в сроке беременности 11-12 недель

Показатель/группы	Основная	Контрольная	P
БПР	16,4±1,0	19,1±0,9	<0,05
КТР	7,5±0,6	8,3±0,6	>0,5
ДБ	8,3±0,6	10,5±0,7	<0,02

Примечание: P – достоверность различий сравниваемых показателей основной и контрольной групп

Как показывают сведения, представленные в таблице 2, достоверной разницы в росте и развитии плодов в первом триместре беременности у обследованных женщин с COVID-19 по сравнению с контрольной группой пациенток, мы не обнаружили. Однако, при УЗИ в более поздние сроки первого триместра мы обнаруживали значительные отклонения от нормального строения плаценты у беременных с COVID-19, что в конечном счете привело к самопроизвольному прерыванию беременности и неразвивающейся беременности у 54,3%. При УЗИ исследовании этих женщин в сроках до 16 нед мы имели сведения об аномальном течении первого триместра беременности в 40% случаев, которое проявлялось в уменьшении полости амниона у всех 14 пациенток и имело достоверные различия с контрольной группой ($p < 0,05$), а также с группой женщин, которым произведено искусственное прерывание беременности по желанию ($p < 0,05$). Кроме этого, у 5 (14,3%) женщин, наблюдаемых в первом триместре беременности, мы обнаружили гипоэхогенные зоны и истончение хориона, что было расценено, как воспаление (хорионит) – рис. 4.



Рис. 4. Ультразвуковое исследование пациентки С., и/б № 116. Диагноз: Беременность 11-12 нед. Острый COVID-19, средняя тяжесть течения. На УЗИ гипоэхогенные зоны и истончение хориона

В связи с почти 4х летним существованием пандемии нарастает актуальность углубленного изучения последствий коронавирусной инфекции, в том числе ее влияния на здоровье беременных и репродуктивное здоровье женщин фертильного возраста в целом. В связи с указанным нами составлена программа определения факторов риска неразвивающейся беременности (НБ) у женщин с COVID-19 (DGU №15692, Утверждена Агентством по интеллектуальной собственности Министерства юстиции Республики Узбекистан, 26.03.22).

На основании внедрения программы определения факторов риска НБ у женщин, инфицированных SARS-CoV-2, обоснована практическая необходимость детального обследования пациенток перед назначением

препаратов и дальнейшего динамического наблюдения с обязательным определением некоторых лабораторных показателей крови.

Данная программа предназначена для объективной оценки выбранного наиболее безопасного метода лечения беременных женщин в условиях пандемии, предусматривает необходимость динамического обследования состояния беременной женщины, а также использовать ее при развитии сезонных вирусных инфекций (таб. 3).

Таблица 3.

<i>№</i>	<i>Показатели</i>	<i>Основные характеристики</i>	<i>Баллы</i>
1	Возраст	Возраст от 18 до 34 лет	0
		Возраст старше 35 лет	1
		Возраст до 18 лет	2
2	Течение COVID-19	легкое	0
		средней тяжести	1
		тяжелое	2
3	Соматическая патология (сопутствующая)	Нет	0
		Заболевания ЖКТ	1
		Заболевания ССС, СД	2
		Хронические очаги инфекции	3
4	ИМТ	18-24	0
		25-30	1
		30 и более	2
5	В анамнезе самопроизвольные аборты (в том числе неразвивающаяся беременность)	1	1
		2	2
		2 и более	3
6	В анамнезе искусственные прерывания беременности	Нет	0
		1-2	1
		2 и более	2
7	В анамнезе ПЭ/Э; ПОНРП	Нет	0
		есть	2
8	Общее количество тромбоцитов $1 \times 10^9 / \text{л}$	$180-310 \times 10^9 / \text{л}$	0
		$179-101 \times 10^9 / \text{л}$	1
		$100 \times 10^9 / \text{л}$ и меньше	2
9	D-димер	В пределах нормы	0
		Незначительно повышен	1
		Значительно повышен	2
10	Протромбиновое время	3-6	0
		>6 сек	2
11	Фибриноген	2,6-5,6 г/л	0
		2,5-2,1 г/л	1

		Менее 2,0 г/л	2
12	ЭТ-1, фмоль/л	0,1-1,0	0
		1,1-2,0	1
		2,1 и более	2
		До 10	0
13	СРБ, мг/л	10-20	1
		Более 20	2
		Гемоглобин >90 г/л	1
14	Анемия	Гемоглобин 71-90 г/л	2
		Гемоглобин < 70 г/л	3

На основании полученных данных, определена балльная оценка степени риска развития НБ, на этом основании разработана тактика ведения беременных женщин в первом триместре в условиях пандемии COVID-19/эпидемии сезонных вирусных инфекций.

0-6 баллов – низкая степень риска НБ. Специального лечения не требуется. Необходимо стандартное лечение основного заболевания.

7-15 баллов – средняя степень риска НБ. К стандартному лечению основного заболевания добавляются препараты L-аргинина и сохраняющая беременность терапия

16 и больше – высокая степень риска НБ. К стандартному лечению основного заболевания добавляются препараты низкомолекулярного гепарина в профилактической дозе (Клексан 0,4-0,6 п/к) 4-6 недель (доза препарата зависит от степени тяжести заболевания и веса пациентки. Но также можно предложить прерывание беременности.

Чувствительность и специфичность программы проверена на 105 женщинах с COVID-19 и на 50 женщинах, не инфицированных SARS-CoV-2. В результате проведенного исследования, было установлено, что 14 женщин (13,3%) из группы с НБ набрали сумму 16 и более баллов, при этом 91 женщина (86,7%) набрали сумму 6 и менее баллов. Чувствительность разработанной нами программы составила 86,7%. Также было выявлено, что 45 (90,0%) женщин из контрольной группы без НБ набрали сумму 6 и менее баллов, при этом 5 женщин (10,0%) набрали сумму 7 и более баллов. Специфичность разработанной нами программы составила 90,0%.

Маточно-плацентарное и плодово-плацентарное кровообращение у 35 женщин с COVID-19 во втором триместре беременности.

При ультразвуковой плацентографии ее *преждевременное созревание* выявлено у 20% (7) беременных, причем у женщин, перенесших коронавирусную инфекцию тяжелой формы. *Маловодие* отмечено у 5,7% (2), у 25,7% (9) было диагностировано *многоводие*. Таким образом, в большинстве наблюдений при заболевании COVID-19 во втором триместре беременности выявляется нормальная эхографическая структура плаценты – 80% (28) и количество околоплодных вод – 68,6% (24).

При доплерометрическом исследовании показатели маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения у 19 (54,3%) женщин были сходны с исследованиями беременных женщин без коронавирусной инфекции (рис. 5), т.е. у них не было обнаружено гемодинамических нарушений.

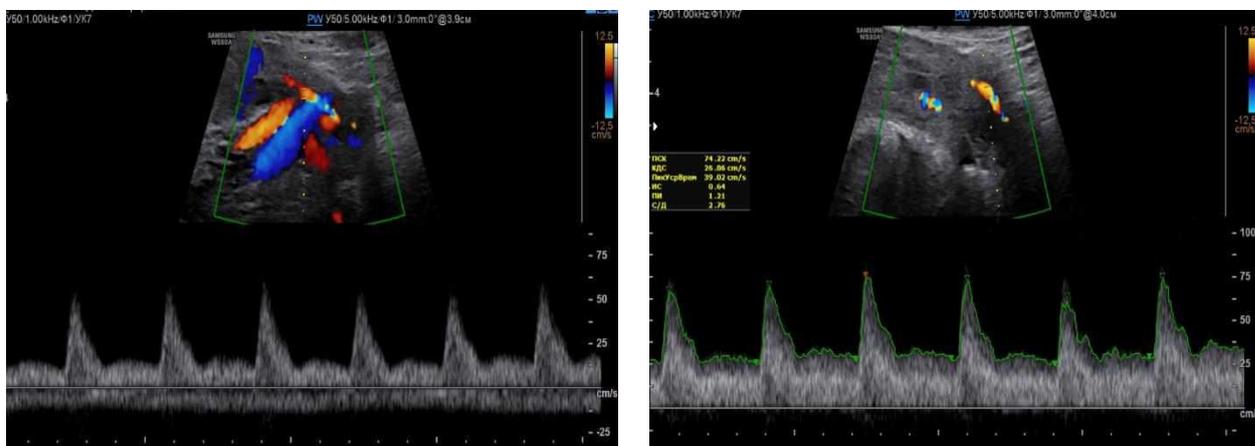


Рис. 5. Допплерометрия маточно-плацентарного кровообращения пациентки К., 25 лет. Беременность 28 нед. COVID-19, средне-тяжелое течение. ПИ в МА 2,05 справа и 1,21 слева (в норме ПИ в 28 нед до 1,06).

При доплерометрическом исследовании маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения в данной группе обследованных установлено, что в 45,7% (16) отмечалось повышение показателей сосудистого сопротивления в маточных, спиральных артериях и в пупочной артерии. Из них 11 (31,4%) женщин имели клинически тяжелую форму COVID-19, а 5 (14,3%) – средне-тяжелую.

Данные о показателях кровотока в системе маточно-плацентарного кровообращения представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Показатели резистентности сосудов в системе маточно-плацентарного кровообращения у пациенток Iб группы

Форма заболевания/показатели		Легкая (n=4)	Средней тяжести (n=20)	Тяжелая (n=11)	P ₁	P ₂
Правая маточная артерия	Систолю-диастолическое отношение (СДО)	2,61±0,10	2,92±0,12	3,05±0,15	<0,05	<0,02
	Индекс резистентности (ИР)	0,52±0,03	0,61±0,02	0,62±0,03	<0,05	<0,02
	Пульсационный индекс (ПИ)	0,85±0,05	0,97±0,06	1,05±0,04	<0,001	<0,001
Левая маточная артерия	Систолю-диастолическое отношение (СДО)	2,64±0,12	2,94±0,10	3,01±0,04	<0,05	<0,01

	Индекс резистентности (ИР)	0,54±0,03	0,64±0,04	0,68±0,04	<0,05	<0,01
	Пульсационный индекс (ПИ)	0,83±0,04	0,98±0,06	1,08 ±0,05	<0,05	<0,001
Спиральные артерии	Систолическое-диастолическое отношение (СДО)	1,53±0,09	1,80±0,09	1,83±0,11	<0,05	<0,05
	Индекс резистентности (ИР)	0,40±0,02	0,51±0,03	0,58±0,04	<0,01	<0,001
	Пульсационный индекс (ПИ)	0,55±0,03	0,67±0,04	0,68±0,03	<0,02	<0,01

Примечание: P1 – достоверность различий сравниваемых показателей легкой и среднетяжелой степени, P2 – достоверность различий сравниваемых показателей с легкой и тяжелой степени

Данные таблицы 4, демонстрируют постепенное достоверное увеличение сосудистого сопротивления по степени тяжести инфекционного процесса. Средние показатели всех исследуемых параметров маточно-плацентарного кровообращения у беременных с COVID-19, заболевших во втором триместре беременности, были достоверно выше нормативных показателей для этого срока беременности, а у пациенток с тяжелой формой заболевания – достоверно выше по сравнению с женщинами, у которых инфекционный процесс во втором триместре беременности протекал легко.

Таким образом, основные гемодинамические изменения при коронавирусной инфекции, касающиеся системы мать-плацента-плод у пациенток второго триместра, зависят не только от степени тяжести вирусной инфекции, но и компенсаторных возможностей материнского организма: неизменный артериальный и венозный кровоток плода мы обнаруживали у 54,3% обследованных. Однако, следует отметить, что в 16 наблюдениях (45,7%) в этой группе обследованных мы имели глубокие нарушения маточно-плацентарного кровообращения, которые привели к антенатальной гибели плода у 4 (11,4%) женщин, преждевременным родам у 8 (22,9%) и развитию синдрома ограничения роста плода у 4 (11,4%).

Маточно-плацентарное и плодово-плацентарное кровообращение у 35 женщин с COVID-19 в третьем триместре беременности.

При ультразвуковой плацентографии ее преждевременное созревание выявлено у каждой третьей пациентки этой группы 31,4% (11) беременных. Из этих наблюдений у 4 (11,4%) женщин произошла антенатальная гибель плода, в пяти случаях присоединилась тяжелая преэклампсия (14,3%), еще в двух наблюдениях беременность осложнилась ПОНРП (5,7%). Таким образом, нормальная эхографическая структура плаценты в этой группе наблюдений имела место в 65,7% (23) наблюдений.

При проведении доплерографии у 35 беременных третьего триместра беременности мы обнаружили, что при легком течении инфекции состояние гемодинамики маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока

практически не отличалось от аналогичных показателей беременных без коронавирусной инфекции: индекс резистентности маточной артерии составил $0,39 \pm 0,14$ ($p < 0,05$). Индекс резистентности для артерии пуповины составил $0,51 \pm 0,18$ ($p < 0,02$). СДО для пуповинной артерии составил $2,15 \pm 0,12$ ($p > 0,5$).

При средне-тяжелом и тяжелом течении заболевания мы наблюдали изменения как в плодовом, так и в маточно-плацентарном кровотоках (табл. 5).

Таблица 5.

Показатели резистентности сосудов в сосудах плодово-плацентарного кровотока у пациенток Iв группы

Форма заболевания/показатели		Легкая (n=7)	Средней тяжести (n=21)	Тяжелая (n=7)	P1	P2
Артерия пуповины	Систолю-диастолическое отношение (СДО)	$3,82 \pm 0,2$	$4,08 \pm 0,28$	$2,28 \pm 0,18$	$>0,5$	$<0,001$
	Индекс резистентности (ИР)	$0,51 \pm 0,18$	$0,99 \pm 0,07$	$0,59 \pm 0,04$	$<0,02$	$<0,001$
	Пульсационный индекс (ПИ)	$1,53 \pm 0,04$	$1,97 \pm 0,12$	$1,95 \pm 0,15$	$<0,02$	$<0,001$
Терминальные ветви артерии пуповины	Систолю-диастолическое отношение (СДО)	$2,1 \pm 0,18$	$3,22 \pm 0,17$	$4,05 \pm 0,17$	$<0,01$	$<0,001$
	Индекс резистентности (ИР)	$0,59 \pm 0,05$	$0,86 \pm 0,09$	$0,92 \pm 0,07$	$<0,001$	$<0,001$
	Пульсационный индекс (ПИ)	$1,39 \pm 0,02$	$1,61 \pm 0,09$	$0,99 \pm 0,08$	$<0,01$	$<0,001$
Средняя мозговая артерия	Систолю-диастолическое отношение (СДО)	$4,87 \pm 0,21$	$4,99 \pm 0,25$	$1,56 \pm 0,1$	$>0,5$	$<0,001$
	Индекс резистентности (ИР)	$0,1 \pm 0,02$	$1,03 \pm 0,02$	$0,49 \pm 0,01$	$>0,5$	$<0,001$
	Пульсационный индекс (ПИ)	$1,51 \pm 0,09$	$1,82 \pm 0,09$	$0,46 \pm 0,01$	$>0,1$	$<0,001$
Аорта	Систолю-диастолическое отношение (СДО)	$6,2 \pm 0,21$	$6,28 \pm 0,31$	$7,98 \pm 0,31$	$>0,5$	$<0,001$
	Индекс резистентности (ИР)	$1,11 \pm 0,02$	$1,19 \pm 0,04$	$0,67 \pm 0,05$	$>0,5$	$<0,001$

	Пульсационный индекс (ПИ)	1,96±0,07	2,08±0,28	2,44±0,13	>0,5	<0,001
--	---------------------------	-----------	-----------	-----------	------	--------

Примечание: P1 – достоверность различий сравниваемых показателей с легкой и среднетяжелой степени, P2 – достоверность различий сравниваемых показателей с легкой и тяжелой степени.

Таким образом, несмотря на то, что в 65,7% наблюдений мы имели эхографически нормальную структуру плаценты при заражении COVID-19 в третьем триместре беременности, однако, доплерография этих пациенток указывала на значительные нарушения плодово- и маточно-плацентарного кровообращения, которые прогрессировали по мере ухудшения общего состояния пациенток, особенно у двух женщин с внебольничной пневмонией. В результате, только 15 (50%) были родоразрешены в сроке 37-38 недель. Кесарево сечение имело место в 74,3% в этой группе, у 26 женщин.

Состояние системы гемостаза и эндотелина-1 у беременных с коронавирусной инфекцией. В соответствии с целями и задачами исследования мы определяли состояние системы гемостаза у беременных с коронавирусной инфекцией, проявившейся в разные триместры беременности, в зависимости от степени тяжести инфекционного процесса.

Все показатели системы гемостаза у беременных с тяжелым COVID-19 были достоверно хуже по сравнению с группой здоровых женщин и двух других групп сравнения (время свёртывания - 5,0±0,2; МНО - 2,02±0,05; концентрация фибриногена (г/л) - 5,9±0,3; АЧТВ - 22,1±0,7; количество тромбоцитов - 152,7±4,8; агрегация тромбоцитов - 33,9±0,9; D-димер - 1347,2±42,2; Протромбиновое время - 5,8±0,3 $p<0,001$). Они свидетельствовали о явной тромбофилии, что подтверждается клиническим течением заболевания – тяжелая пневмония, ПОНРП. Всем пациенткам с тяжелым течением коронавирусной инфекции произведено экстренное родоразрешение с применением неспецифических методов профилактики кровотечения и тромбозов. После родоразрешения назначены прямые антикоагулянты – низкомолекулярные гепарины.

Эндотелин - 1 у беременных с коронавирусной инфекцией.

Исследование проведено у 19 пациенток с легкой формой COVID-19, у 61 пациенток со средне-тяжелой и у 25 пациенток с тяжелой формой COVID-19 а также у 50 беременных женщин контрольной группы (табл. 6).

Таблица 6.

**Эндотелин-1 у беременных основной и контрольной группы
(референсные значения – 0,1-1,0 фмоль/мл; P)**

Группы/показатели	Эндотелин – 1 (пг/мл)	P
Здоровые беременные (n=50)	0,86 ±1,14	>0,5
Беременные с легким COVID-19 (n=19)	0,94±0, 2	>0,5
Беременные со среднетяжелым COVID-19 (n=61)	2,5±1,1	<0,001
Беременные с тяжелым COVID-19 (n=25)	4,2±0,8	<0,001

Примечание: P – достоверность различий сравниваемых показателей контрольной группы с беременными основной группы

Так, у беременных контрольной группы не имеются достоверные различия в концентрации эндотелина-1 по сравнению с референсными значениями. При сравнении данных, полученных у беременных с легким течением COVID-19 и беременных без коронавирусной инфекции, мы также достоверных различий не получили ($p > 0,5$). Это свидетельствует о низком вазоконстрикторном потенциале крови у беременных с легким течением коронавирусной инфекции.

Данные табл. 6 указывают, что имеются достоверные различия в концентрации эндотелина-1 в группах пациенток со средне-тяжелой и тяжелой формой COVID-19 по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). По-видимому, этим можно объяснить длительное и более тяжелое изменение маточно- и плодово-плацентарного кровообращения у пациенток со средне-тяжелым и тяжелым течением заболевания. Этим так же можно объяснить частоту тяжелой преэклампсии, ПОНРП, антенатальную гибель плода, а также преждевременное созревание плаценты у 22 (21%) пациенток с тяжелым течением COVID-19.

Морфологическое строение плаценты женщин с коронавирусной инфекцией. С целью изучения влияния коронавирусной инфекции на состояние плаценты у всех обследованных женщин проведено макроскопическое и микроскопическое изучение плацент/абортивного материала.

Всего исследовали 46 плацент (20 от преждевременных родов и 26 от срочных). Общим для всех этих исследований явилось наличие признаков хронического воспаления (31 - 67,4%), которые проявились инфильтрацией плазматических клеток, признаками хронического воспаления децидуальной оболочки и лимфоцитарным очаговым поражением ворсин.

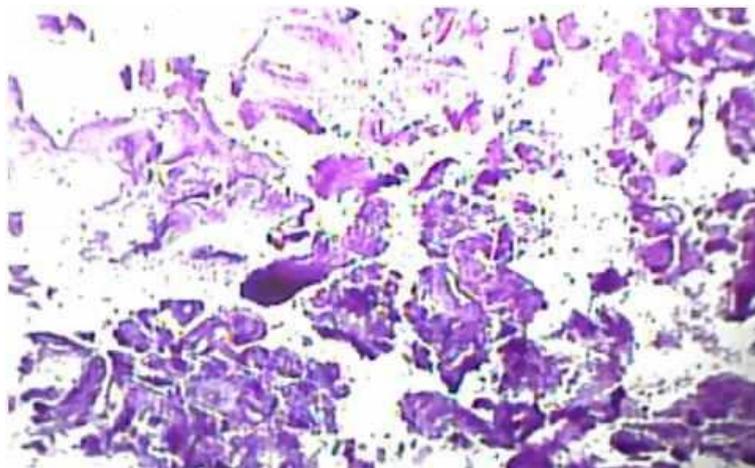


Рис.6. Инфильтрация плазматических клеток, лимфоцитарное очаговое поражение ворсин плаценты пациентки Р., 21 года.

Беременность I. 39-40 нед. Срочные роды. Covid-19 перенесла в сроке беременности 25-26 нед. (Окр. Гематоксилин – эозином. Ок.10. Об.10).

Особо следует отметить обнаруженное у 19 пациенток (41,3%), которые были родоразрешены после выздоровления от перенесенного ковида, увеличенное количество капилляров в терминальных ворсинах. Это свидетельствует о

снижении насыщения материнской крови O_2 , которое сохранилось до родов, несмотря на клиническое выздоровление матери.

Степень тяжести гистологических изменений в плаценте зависела от срока беременности, в котором пациентка перенесла коронавирусную инфекцию – чем раньше, тем более серьезные изменения. При инфицировании матери в третьем триместре беременности гистологические структуры плацент практически не отличались от таковых, полученных от здоровых рожениц.

В V главе «Совершенствование тактики ведения беременных с коронавирусной инфекцией» диссертации описываются факторы, влияющие на улучшение перинатальных исходов. На основании полученных данных о состоянии системы гемостаза у беременных с COVID-19, а также с целью улучшения перинатальных исходов обоснована и оценена клиническая и лабораторная эффективность профилактических мероприятий, направленных на снижение выраженности тромбофилических состояний, как во время беременности, так и после родоразрешения.

У беременных с легкой формой заболевания при недоношенном сроке беременности и при решении пролонгировать беременность назначали неспецифические методы, направленные на нормализацию гемодинамики, особенно в микроциркуляторном русле, функцию эндотелия сосудов и профилактику плацентарной недостаточности. С этой целью назначали *дипиридамол* (со второго триместра!) по 75 мг/сут длительно, в течении 4-6 недель. Для нормализации функции эндотелия сосудов, профилактики образования тромбов, регуляции сосудистого тонуса, кровотока и тканевой перфузии (особенно в плаценте) назначали донатор оксида азота – *тивортин* по 100 мг внутривенно №7 в стационаре, или по 2 мерные ложки во время еды 3-4 раза в день после выписки/амбулаторно. Для специфической профилактики тромботических осложнений и улучшения кровообращения в системе микроциркуляции жизненно важных органов был назначен низкомолекулярный гепарин – *клексан* по 0,6-1,0 мг/сут x 2 раза в день (в зависимости от тяжести состояния, срока беременности, веса пациентки и данных системы гемостаза). Препарат не назначали в случае экстренного родоразрешения. Препарат отменяли за 8 часов до планового родоразрешения и вновь назначали через 8 часов после родоразрешения.



Рис. 7. Исход беременности у женщин основной группы.

Из 105 беременных женщин основной группы у 19 (18%) беременность была прервана в сроках до 22 недель. В сроках от 24 до 37 недель родоразрешились 24 (23%) пациентки, при доношенной/переношенной беременности (37-42 недели) родоразрешились 62 (59%) женщин (рис.7).



Рис. 8. Средняя масса новорожденных при рождении и перинатальные потери.

У пациенток, перенёвшие короновиральную инфекцию в первом триместре беременности, роды произошли в более ранние сроки беременности в среднем $34,4 \pm 3,1$ недель, у пациенток, перенёвших COVID-19 во втором триместре беременности роды произошли в сроках $35,3 \pm 3,9$, а у пациенток,

перенёсших COVID-19 в третьем триместре беременности роды произошли в более поздние сроки беременности $36,2 \pm 4,8$. Абдоминальное родоразрешение произведено у 54,7% (47) беременных, через естественные родовые пути родоразрешились – 45,3% (39) женщин.

Показаний для оперативного родоразрешения явились: острая и прогрессирующая гипоксия плода (дистресс плода) – 13 (27,7%) случаев, аномалии родовой деятельности 13 (27,7%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – 4 (8,5%), тазовое предлежание плода – 3 (6,4%). Показания к КС в связи с тяжелым состоянием матери было проведено у 14 (29%).

Средняя масса новорожденных при рождении составила в подгруппе 1а $2500,0 \pm 300,0$; в подгруппе 1б $2800,0 \pm 250,0$; в подгруппе 1в - $2950,0 \pm 330,0$.

Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар в среднем составила у 19,8% (17) новорожденных $3 \pm 1,2$ балла, у 26,7% (23) новорожденных $5 \pm 1,8$ баллов и остальные 43% (37) новорожденных родились в удовлетворительном состоянии и ОША составила $8 \pm 1,5$ баллов.

Таким образом, имеющиеся изменения свидетельствуют о системном влиянии этой вирусной инфекции на весь организм матери, в том числе и на маточно-плацентарное и плодово-плацентарное кровообращение. Более глубокие изменения имели место при развитии таких осложнений беременности, как преэклампсия, ПОНРП, антенатальная гибель плода.

Степень тяжести изменений в системе гемостаза, гемодинамики в маточно-плацентарном комплексе, эндотелия, а также гистологических изменений в плаценте зависела также от срока беременности, в котором пациентка перенесла коронавирусную инфекцию – чем раньше, тем более серьезные изменения, также от степени тяжести COVID-19. Специфических симптомов поражения плаценты при коронавирусной инфекции мы не обнаружили.

Следуя задачам исследования, в связи с вышеизложенными мы определили корреляционную зависимость основных показателей системы мать-плацента-плод у инфицированных в разные триместры беременности от степени тяжести COVID-19 и от триместра начала заболевания.

Таблица 7

Корреляционная матрица показателей гемостаза к тяжести COVID-19 и триместру начала заболевания

г (P<0,05)	Тяжесть COVID-19	Триместр начала заболевания
Время свертывания (мин)	-0,68	-0,62
МНО	0,75	0,72
Концентрация фибриногена (г/л)	0,58	0,62
АЧТВ (сек)	-0,72	-0,74
Количество тромбоцитов (1×10^9 /л)	-0,58	-0,59

Агрегация тромбоцитов	-0,71	-0,62
D-димер	0,86	0,8
Протромбиновое время	-0,71	-0,75

При анализе корреляционных взаимоотношений показателей системы гемостаза, тяжести COVID-19 и триместра начала заболевания, были получены данные, свидетельствующие о наличии взаимосвязи между сравниваемыми показателями. Так, была отмечена средняя сила отрицательной корреляционной связи между показателями времени свертывания, количеством тромбоцитов и тяжестью COVID-19 и триместром начала заболевания (табл. 7). В системе гемостаза отмечается сдвиг в сторону повышения коагуляции, что коррелировало с тяжестью заболевания и явилось отражением эндотелиальной дисфункции.

Таблица 8

Корреляционная матрица показателей состояния эндотелия к тяжести COVID-19 и триместру начала заболевания

	Тяжесть COVID-19	Триместр заболевания
ЭТ-1, фмоль/л,	-0,78	-0,72

Изменения гемодинамики в системе мать-плацента-плод имели прямую корреляционную зависимость со степенью тяжести основного заболевания. Это отражает высокая сила отрицательной корреляционной связи Эндотелина-1 с тяжестью COVID-19, триместром начала заболевания (табл. 8).

Таблица 9

Корреляционная матрица показателей плодово-плацентарного кровотока к тяжести COVID-19 и триместру начала заболевания

r (P<0,05)		Тяжесть COVID-19	Триместр заболевания
Артерия пуповины	СДО	0,80	0,81
	ИР	0,79	0,66
	ПИ	0,60	0,66
Терминальные ветви артерии пуповины	СДО	0,61	0,68
	ИР	0,60	0,73
	ПИ	0,78	0,70
Средняя мозговая артерия	СДО	0,82	0,62
	ИР	0,63	0,65
	ПИ	0,82	0,61
Аорта	СДО	0,73	0,75
	ИР	0,61	0,82
	ПИ	0,77	0,61

Таблица 10

Корреляционная матрица показателей маточно-плацентарного кровообращения к тяжести COVID-19 и триместру начала заболевания

r (P<0,05)		Тяжесть COVID-19	Триместр заболевания
Правая маточная артерия	СДО	0,72	0,73
	ИР	0,71	0,59
	ПИ	0,54	0,59
Левая маточная артерия	СДО	0,55	0,61
	ИР	0,54	0,66
	ПИ	0,70	0,63
Спиральные артерии	СДО	0,74	0,56
	ИР	0,57	0,59
	ПИ	0,74	0,55

При анализе корреляционных взаимоотношений показателей доплерографического исследования плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровообращения, тяжести COVID-19 и триместра начала заболевания, была получена высокая и средняя сила положительной корреляционной связи между этими показателями (табл. 9, 10). Таким образом, изменения гемодинамики в системе мать-плацента-плод имели прямую корреляционную зависимость от степени тяжести основного заболевания (от $r+0,6$ до $+0,82$, $p<0,05$). В системе гемостаза так же отмечается сдвиг в сторону повышения коагуляции, что коррелировало с тяжестью заболевания и явилось отражением эндотелиальной дисфункции ($r+0,58$, $0,75$, $0,86$, $p<0,05$).

Адекватная и своевременная комплексная терапия (дипиридамол, L-аргинин, клексан) беременных женщин, перенёсших короновирусную инфекцию, в дополнение к стандартным методам лечения, предотвращает нарушения в системе мать-плацента-плод, позволяет избежать прогрессирования нарушений в этой системе, способствуя повышению вероятности благоприятного исхода беременности.

На основании проведенного исследования составлен алгоритм ведения беременности и родов у женщин, перенесших COVID-19 в разные триместры беременности, в зависимости от срока и тяжести перенесенного заболевания.

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 В РАЗНЫЕ ТРИМЕСТРЫ БЕРЕМЕННОСТИ



ВЫВОДЫ

На основании проведенных исследований диссертации на соискание учёной степени доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: «Влияние COVID-19 на состояние гемодинамики в системе мать-плацента-плод у беременных» сформулированы следующие выводы:

1. Функциональное состояние системы мать-плацента-плод у беременных с коронавирусной инфекцией зависит от триместра беременности, в котором произошло инфицирование, а также степени тяжести инфекционного процесса: наибольшие изменения происходят после выздоровления при инфицировании в первом триместре ($p < 0,01$) и при тяжелой форме заболевания ($p < 0,05$).

2. При заболевании COVID-19 в первом триместре беременности самым частым осложнением явились неразвивающаяся беременность (25,7%) и угроза прерывания беременности (28,6%); во втором триместре - тяжелая преэклампсия и ПОНРП (по 11,4%), антенатальная гибель плода (14,3%), угроза преждевременных родов (25,7%); в третьем триместре - тяжелая преэклампсия и ПОНРП (20%), антенатальная гибель плода (11,4%). Кесарево сечение по разным показаниям составило 54,7%, что достоверно чаще, чем в контрольной группе – 10% ($p < 0,01$).

3. У всех пациенток с COVID-19 при доплерографии имеются нарушения гемодинамики в системе мать-плацента-плод, наиболее выраженные в разгар заболевания у заболевших в I и II триместре беременности по сравнению с III: ИРА ($0,67 \pm 0,05$ $p < 0,001$), СДО ($4,05 \pm 0,17$ $p < 0,001$), ПИ ($0,74 \pm 0,06$ $p < 0,01$).

4. Изменения гемодинамики в системе мать-плацента-плод имели прямую корреляционную зависимость от степени тяжести основного заболевания (от $r + 0,6$ до $+0,82$, $p < 0,05$). В системе гемостаза отмечается сдвиг в сторону повышения коагуляции, что коррелировало с тяжестью заболевания и явилось отражением эндотелиальной дисфункции ($r + 0,58$, $0,75$, $0,86$, $p < 0,05$).

5. Изменения в системе мать-плацента-плод сохраняются даже после выздоровления, до родов: размеры плаценты уменьшены в 0,7 раз по сравнению с контрольной группой; в 48,3% плацент имелись заблокированные участки кровотока.

6. Разработанная ЭВМ-программа имеет чувствительность 86,7% и специфичность 90%. Применение предложенного алгоритма ведения беременности и родов у женщин, перенесших COVID-19 в разные триместры беременности, привело к сохранению здоровья женщин и рождению детей в удовлетворительном состоянии в 43% случаев.

**SCIENCE COUNCIL PhD. 04/30.12.2019.Tib.102.01
AWARDING SCIENTIFIC DEGREES
AT SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY**

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

INDIAMINOVA GULRUKH NURIDDINOVNA

**IMPACT OF COVID-19 ON THE STATE OF HEMODYNAMICS IN THE
MOTHER-PLACENTA-FETUS SYSTEM IN PREGNANT WOMEN**

14.00.01 - Obstetrics and gynecology

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PHD) ON
MEDICAL SCIENCES**

SAMARKAND - 2023

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD), was registered at the Supreme Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic Uzbekistan in №B2021.4.PhD/Tib2203.

The dissertation was prepared at the Samarkand state medical university. The abstract of the dissertation was posted in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) on the website of the Scientific Council at (www.sammu.uz) and on the website of Information Educational Portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific adviser: **Agababyan Larisa Rubenovna**
candidate of medical sciences, docent

Official opponents: **Najmuddinova Dilbar Kamariddinovna**
doctor of medical sciences, professor

Negmadjanov Boxodur Boltayevich
doctor of medical sciences, professor

The leading organization: **Voronezh State Medical University named for N.N. Burdenko**

Dissertation defence will be held " ____ " _____ 2023 at _____ hours at the building of Scientific Council PhD 04/30.12.2019.Tib.102.01 at Samarkand State Medical University. Address: 140100, Samarkand, M.Ulugbek Street, 70a. 2. SamSMU clinic (Multidisciplinary Specialized Center of Pediatric Surgery), Tel/fax: 0(366)-233-58-92,233-79-03, e-mail: shodikulovagulandom@mail.ru.

The dissertation can be looked, through in the Information Resource Centre of Samarkand Medical University (registered under No. ____). Address: 18 Amir Temur str., 140100 Samarkand. Tel./Fax (+99866)233-30-34.

The abstract of the dissertation was distributed on " ____ " _____ 2023.
(Registry protocol № ____ of " ____ " _____ 2023).

A.M. Shamsiev

Chairman of the scientific council on award of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

G.Z. Shodikulova

Scientific secretary of the scientific council on award of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

J.O. Atakulov

Chairman of the scientific seminar of the scientific council on award of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study is to development of an algorithm for managing pregnancy and childbirth by studying the functional state of the mother-placenta-fetus system in pregnant women who have undergone COVID-19 in different trimesters of pregnancy.

The object of the study was 105 pregnant women who, were treated at the Samarkand Regional Perinatal Center and a specialized maternity center for pregnant women with COVID-19

The scientific novelty of the research consists of the followings:

for the first time in pregnant women infected with COVID-19, a relationship was established between the course of pregnancy, childbirth, the postpartum period and the development of complications depending on the trimester and severity of the disease;

a direct correlation has been established between the state of the vessels of the mother-placenta-fetus system (resistance and pulsation indices, Endothelin-1 indicators), disorders in the hemostasis system (D-dimer, platelet aggregation) and the clinical course of the disease in pregnant women who underwent COVID-19;

it has been established for the first time that the developed scale for assessing risk factors for non-developing pregnancy in women infected with COVID-19 (age, BMI, obstetric history, gestation period, hemostasis system status, endothelial function and severity of the disease) can serve as a prognostic marker of the degree of risk of pregnancy complications;

it was proved for the first time that the choice of effective therapy for restoring hemodynamics in the mother-placenta-fetus system, in women who underwent COVID-19 at different stages of pregnancy, leads to a decrease in the number of thrombophilic complications.

Implementation of the research results. The results of the scientific research were introduced into the practical activities of the Samarkand Regional Perinatal Center by Order No. 128/1 of 01.09.2022 and the Samarkand City Maternity Complex No. 1 by order No. 58/1 of 03.10.2022.

In pregnant women who underwent COVID-19 at different periods of pregnancy, changes in the mother-placenta-fetus system were determined using simple and effective research methods, such as ultrasound and Dopplerography, and this saved 53,000 soums; obstetricians and gynecologists, as well as neonatologists and therapists, are needed to diagnose signs of complications in the echocartin, that is, it has been proven that there is no need for other highly qualified specialists for this, due to the lack of need to train new personnel, state budget funds have been saved.

With early detection of disorders in the hemostasis system in pregnant women with COVID-19: the period of stay of patients in the hospital was reduced from 10.5 days to 7.5 days and the number of hospital bed days was reduced; due to the reduction of the period of stay in the hospital for several days, the number of

necessary drugs was reduced (on average, drugs are used for 1 day in the amount of 130,000 soums).

Examination of pregnant women infected with viral diseases using simple and effective research methods such as ultrasound and Dopplerography served to save 85,000 soums: in the early stages up to 16 (10-11 weeks. - fetometry), 19-21, 32-34, 38-40 weeks of pregnancy; due to the absence of the need to use other research methods, it was possible to reduce costs by 23.5%; early detection of changes in the hemostasis system and endothelial dysfunction using fast, budgetary and effective research methods, contributed to the prevention of possible pregnancy complications, as well as the absence of the need to use long-term and expensive research methods, and this saved 106 000 soums: the coagulogram was checked in 105 (100%) patients, time was saved and efficiency was increased; endothelin-1 was also determined in 105 (100%) patients, efficiency was increased by 78.6%.

Improving the functionality of blood circulation in the uteroplacental and fetal-placental systems, a comprehensive analysis of possible complications during pregnancy and childbirth in women who have had viral infections, improving diagnostic, preventive and prognostic measures for managing pregnancy and childbirth contributed to the birth of live, full-term and healthy newborns in women who experienced COVID-19 during pregnancy, as well as a decrease in maternal mortality and perinatal mortality, 43% of women underwent rehabilitation in the postpartum period, 23.8% of women who underwent severe COVID-19 improved their quality of life.

To introduce scientific novelty on the topic “The impact of COVID-19 on the state of hemodynamics in the mother-placenta-fetus system in pregnant women”, a letter was sent to the Ministry of Health from Samarkand State Medical University on November 9, 2022 under No. 4295 (Conclusion of the Ministry of Health No. 8 n-z / 679 of December 15, 2022).

The structure and volume of the dissertation. The content of the dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusion, list of used references. The volume of the dissertation consists of 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Агабабян Л.Р., Индиаминова Г.Н. Особенности и перинатальные исходы коронавирусной (COVID-19) инфекции во время беременности (обзор литератур) // Биомедицины и практики. № 3, - 2021. - Том 6, - С.19-24. (14.00.00; №20).
2. Индиаминова Г.Н., Агабабян Л.Р. Состояние системы гемостаза у беременных с COVID-19 // Новый день в медицине. – Бухара. - 2021. - №3 (35/3). - С.216-219.
3. Индиаминова Г.Н. Коронавирусная (COVID-19) инфекция во время беременности: клиническое течение и перинатальные исходы // Проблемы биологии и медицины. №4 (129), - 2021. - С. 226-229.
4. Агабабян Л.Р., Индиаминова Г.Н. Коронавирус COVID-19 ва перинатал касалликлар // Новый день в медицине. – Бухара. - 2022. - №8 (46). - С. 332-336.
5. Индиаминова Г.Н. Использование беременными женщинами стоматологических услуг, перенесшие COVID-19 во время беременности // Журнал стоматологии и краниофациальных исследований. – 2022. Специальный выпуск. – С. 290-293.
6. Индиаминова Г.Н., Агабабян Л.Р. COVID-19, хомиладорлик ва гиперкоагуляция холатининг хусусиятлари // Доктор ахборотномаси. - 2022. - № 2.1 (103). – С. 83-85.
7. Индиаминова Г.Н., Хусанова Ш.О. Использование беременными женщинами стоматологических услуг, перенесшие COVID-19 во время беременности // Science and innovation. – 2022. – Volume 1, Issue 7. – С. 286-291.
8. Indiaminova G.N., Agababyan L.R. Impact of the COVID-19 pandemic on pregnant women and the fetus // Journal of pharmaceutical negative results. – 2022. – Volume 13, Special issue 9. – С. 8176-8179 (Scopus).

II бўлим (II часть; Part II)

9. Indiaminova G.N. Features of the course of COVID-19 in pregnant women in the third trimester of pregnancy // International journal on integrated education. – 2021. - Volume 4, Issue 6. – С.219-221. (Impact Factor 2022: 8.46).

10. Indiaminova G.N., Agababyan L.R. COVID-19, pregnant and features of the state of hypercoagulability // World Bulletin of Public Health. – 2022. – Volume 9. – С.154-155. (Impact Factor 2022: 7.635).

11. Индиаминова Г.Н. Исходы беременности и родов у женщин, перенесших инфекцию COVID-19 в Самаркандской области // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – Астрахань. – 2021. - №1. Том 2. – С. 38-40.

12. Indiaminova G.N. Homiladorlikda COVID-19 o'tkazgan ayollarda giperkoagulyatsiya holati // Journal of Cardiorespiratory Research. – 2021. – Special issue 2.1. – С.201-202.

13. Indiaminova G.N. COVID-19 infeksiyasini o'tkazgan homilador ayollarda homiladorlik va tug'ruq natijalari // Journal of Cardiorespiratory Research. – 2021. – Special issue 2.1. – С.202-203.

14. Индиаминова Г.Н. Патологические изменения фето-плацентарной системы у беременных с COVID-19. // Journal of Reproductive health and uro-nephrology research. – 2022. – Special issue 1. – С.21-22.

15. Indiaminova G.N. COVID-19 o'tkazgan homiladorlarda feto-platsentar tizimning funksional holati // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент. – 2022. - №3. Специальный выпуск. Часть 1. – С. 321-322.

16. Индиаминова Г.Н. Особенности системы гемостаза у беременных с COVID-19 // Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы в охране репродуктивного потенциала женщин». – Нур-Султан. Казахстан. 17-18 июня. 2022 года. – С. 30-31.

17. Фазилова М.О., Индиаминова Г.Н. COVID-19 ўтказган аёлларда, ривожланмаган ҳомиладорликга олиб келишининг хавф омиллари. Свидетельство об официальной регистрации программы для электронно - вычислительных машин № DGU 15692.

18. Агабабян Л.Р., Индиаминова Г.Н. Система мать-плацента-плод у женщин с коронавирусной инфекцией. Услуги тавсиянома, Тошкент 2022. 29 бет.

19. Индиаминова Г.Н., Агабабян Л.Р. Состояние системы гемостаза у беременных с COVID-19 и возможности улучшения перинатальных исходов. Услуги тавсиянома, Тошкент 2022. 32 бет.

Автореферат «Биология ва тиббиёт муаммолари» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тиллари (резюме) даги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.