

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ШАВАЗИ НАРГИЗ НУРАЛИЕВНА

**МУДДАТДАН ОЛДИНГИ ТУҒРУҚНИНГ КЛИНИК ВА
ПАТОГЕНЕТИК ОМИЛЛАРИНИ БАҲОЛАШ, ДАВО ВА
ПРОФИЛАКТИКА ЧОРАЛАРИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 - Акушерлик ва гинекология

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

Самарқанд – 2024

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of the Dissertation Abstract of the Doctor of Science (DSc)

Шавази Наргиз Нуралиевна

Муддатдан олдинги туғруқнинг клиник ва патогенетик омилларини баҳолаш, даво ва профилактика чораларини оптималлаштириш..... 3

Шавази Наргиз Нуралиевна

Клинико-патогенетические предикторы преждевременных родов, оптимизация системы лечебных и профилактических мероприятий..... 42

Shavazi Nargiz Nuralievna

Clinical and pathogenetic predictors of preterm birth, optimization of the system of therapeutic and preventive measures..... 82

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 86

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ШАВАЗИ НАРГИЗ НУРАЛИЕВНА

**МУДДАТДАН ОЛДИНГИ ТУҒРУҚНИНГ КЛИНИК ВА
ПАТОГЕНЕТИК ОМИЛЛАРИНИ БАҲОЛАШ, ДАВО ВА
ПРОФИЛАКТИКА ЧОРАЛАРИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 - Акушерлик ва гинекология

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

Самарқанд – 2024

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар Вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.3. DSc /Tib732. 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 манзилларига жойлаштирилган.

Илмий консультант:

Султанов Саидазим Насирович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Кузьмин Владимир Николаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Пахомова Жанна Евгеньевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Худоярова Дилдора Рахимовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази

Диссертация ҳимояси Самарқанд давлат тиббиёт университети ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Тиб.102.01 рақамли илмий кенгашнинг 2024 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: (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 руйхатга олинган). Манзил: 140100, Самарқанд шаҳри, Амир Темур кўчаси, 18-уй. Тел./факс: (+99866) 223-30-34.

Диссертация автореферати 2024 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2024 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 (Фан доктори (DCs) Автореферати)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда муддатдан олдинги туғрук (МОТ) нафақат тиббий, балки ижтимоий аҳамиятга эга бўлган муаммо ҳисобланади. Перинатал асоратларнинг ўлим даражасига кўшган катта ҳиссаси туфайли муддатдан олдинги туғилиш мавзусининг долзарблиги бутун дунё бўйлаб олимлар орасида ҳеч қандай шубҳа уйғотмайди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотлари малумотларига кура “...дунёда муддатдан олдинги туғилиш частотаси 5% дан 18% гача бўлиб, сўнгги 20 йил ичида ушбу кўрсаткичнинг пасайиши кузатилмаган... МОТ перинатал ўлимни 4 баробарга, янги туғилган чақалоқлар орасида касалланиш ҳолатларини 3 баробарга ошириши ҳамда 40-70% ҳолларда янги туғилган чақалоқларнинг ўлимига сабаб бўлиши аниқланмоқда...”¹. Шу сабабли, МОТ хавфи кузатилган аёлларни ўз вақтида эрта ташхислаш хусусиятларини ўрганиш, ушбу патологик ҳолат натижасида юзага келадиган асоратларни олдини олиш ва камайтириш учун тиббий ёрдамнинг турли босқичларида олиб бориш ва даволаш усулларини ишлаб чиқиш, тиббиётда ҳал қилиниши керак бўлган муаммолар қаторига киради.

Бугунги кунда жаҳон амалиётида ушбу муаммонинг турли жиҳатларини очиб беришга, айниқса, эрта туғилиш ривожланишининг янги патогенетик сабаблари ва кўшимча диагностика мезонларини аниқлашга қаратилган кўп марказли илмий тадқиқотлар давом этмоқда. Олиб борилган кўпгина тадқиқотларга қарамай, муддатдан олдинги туғилишнинг ривожланиш механизми ҳали ҳам тўлиқ ўрганилмаган. Шу билан бирга, муддатдан олдинги туғилиш патогенезини аниқлаш ижтимоий ва этик меъёрларни ҳисобга олган ҳолда самарали прогностик ва профилактика чораларини ишлаб чиқиш, ушбу патологияни башорат қилиш ва эрта аниқлашга қаратилган илмий тадқиқотлар ўтказиш алоҳида аҳамиятга эга.

Мамлакатимизда аҳоли ўртасида соматик касалликларга эрта ташхис қўйиш ва олдини олиш борасида кенг кўламли ишлар амалга оширилмоқда. Шу билан бирга, соғлиқни сақлаш тизимида бир қатор ҳал этилмаган муаммолар мавжуд бўлиб, улар орасида муддатдан олдинги туғилиш прогнози ва уни олдини олиш энг муҳим ҳисобланади. Бу борада «...оналар ва болаларнинг сифатли тиббий ёрдамдан фойдаланиш имкониятларини кенгайтириш, ихтисослаштирилган ва юқори технологияли тиббий ёрдам кўрсатиш, чақалоқлар ва болалар ўлимини камайтириш...» каби муҳим вазифалар белгиланган.² Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда, ҳозирги вақтда ҳомиладор аёллар орасида МОТ сабабларини ўрганиш, эндоген интоксикация даражасини, липопероксидланиш жараёнини ва антиоксидант

¹ GBD 2019: Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019.

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг фармони, 28.01.2022 йилдаги ПФ-60-сонли «Янги Ўзбекистонни 2022-2026 йилларда ривожлантириш стратегияси тўғрисида»

химоя тизимини боҳолаш, сийдик кислота микдорини аниқлаш ва уни МОТдаги ролини ўрганиш, анъанавий даволаш усулини оптималлаштириш орқали патологияни эрта прогноз қилиш ва олдини олиш тамойилларини ишлаб чиқиш натижасида МОТнинг асоратлари натижасидаги юзага келадиган болалар ногиронлигини ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги ПФ-60-сонли «Янги Ўзбекистонни 2022-2026-йилларда ривожлантириш стратегияси тўғрисида»ги, Ўзбекистон Республикасининг 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 ва 2019-йил 8-ноябрдаги «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладор аёллар ва болаларга кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кенгайтириш тўғрисида» ги ПҚ-4513-сон қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий–ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи.

Халқаро адабиётнинг хулосаси шуни кўрсатадики, МОТ учраши тахминан 7-11% ни ташкил этади: АҚШда 11%, Англияда 8%, Европада 5%, Францияда 7%, Германияда 9%, Венгрияда 10%, Норвегияда 7%, Россияда 4,3% ва Африкада 18% ташкил этади.

Муддатдан олдинги туғруқни патогенетик, иммунологик ва клиник хусусиятларини баҳолашга ва даволашни оптималлаштиришга қаратилган илмий тадқиқотлар дунёнинг етакчи илмий марказлари ва олий ўқув юртларида, жумладан, University of Cincinnati Medical Center (АҚШ), Copenhagen Center for Arthritis Research, Charite University (Германия), University of Alberta (Канада), Cairo University (Миср), University of Oxford, University of Leeds (Буюк Британия), Queensland University of Technology (Австралия), University Medical Center, Université de Versailles (Франция), University of Padua, University of Modena & RE (Италия), La Paz University Hospital (Испания), Universidade Nova de Lisboa (Португалия), University Hospitals Leuven (Белгия), University of Amsterdam (Нидерландия), University of Thessaly (Греция), University Faculty of Medicine (Туркия), Anhui Medical

University (Хитой), Сеченев Университети (Россия), Самарканд давлат тиббиёт университетида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Муддатдан олдинги туғруқни эрта ташхислашда, патогенетик механизмларини аниқлаш ва даволаш тамойилларида бир қатор, жумладан қуйидаги натижалар олинган: МОТнинг муҳим кўрсаткичи бачадон тонусининг ошиши ва қориннинг пастки қисмида оғриқлардир. Бироқ, ушбу маълумотларга асосланиб, ҳомиладор аёлнинг терапевтик тактикасини баҳолаш қийин, чунки ҳар бир аёл индивидуал ва субективдир. Шунинг учун бачадон фаолиятини кузатиш (А.А. Попов ва Minnaard M.C., 2017) томонидан эрта ташхис қўйиш усулларида бири ҳисобланади. Элахе Амини ва Махди Шейх симптомсиз гиперурикемиянинг ҳомиладорлик ва ҳомилага таъсирини МОТга олиб келадиган омиллардан бири эканлигини ўрганишди. Гиперурикемия гломеруляр филтрация тезлигининг ошишига қарамай, ҳомиладорлик пайтида кенг тарқалган муаммо бўлиб қолмоқда. Плазмадаги сийдик кислотаси даражасининг ошиши ҳомиладорликнинг кўплаб салбий натижалари билан боғлиқ, чунки гиперурикемия МОТ учун мустақил хавф омилдир. С.V.Ananth ўтказган йирик когорт тадқиқотда (2016) иккинчи триместрда ҳомиладорлик йўқотилган булса, кейинги ҳомиладорликнинг МОТ хавфи 10 баробар ошишини аниқлади. Gilman-Sachs A, Dambaeva S, 2018 тадқиқотида МОТнинг келиб чиқиши цитокинлар билан боғлиқ эканлигини исботлашди. J.M. Fettweis тадқиқотида (2019) амниотик суяқликда ва бачадон бўйнида *IL-1β*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF-α*, *IL-17A*, интерферон- γ -индуцировананган оксил -10 концентрациясининг сезиларли даражада ошиши аниқланди. Белоусова В. С. 2021 тадқиқотларида МОТ ривожланишида плацента апоптозининг роли исботланган.

Жаҳонда муддатдан олдинги туғруқни эрта ташхислаш, патогенетик ва иммуногенетик механизмларни аниқлаш, даволаш ва олдини олиш чора-тадбирларини такомиллаштириш бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: 2019 йилда ЮНИСЕФ томонидан "Омон қолинг ва ривожланинг: ҳар бир кичик ва касал янги туғилган чақалоққа ғамхўрликни ўзгартириш" (Survive and thrive: transforming care for every small and sick newborn). Ушбу ҳисоботда мамлакатларда МО туғилган чақалоқларни парваришини янада яхшилаш ҳақида баёнлар этилган. Халқаро гинекология ва акушерлик Федерацияси (ФИГО) кўп йиллар давомида МОТ муаммолари билан шуғулланадиган ишчи гуруҳга эга булиб улар МОТ хавф омилларини аниқлаб, диагностика ва профилактика мезонлари ишлаб чиққан (2019). Тиббиётнинг бирламчи бўғинида МОТ хавфи кузатилганда шифокорлар томонидан эрта ташхислашни ва профилактика чора-тадбирлари мажмуасини такомиллаштириш каби муаммолар шулар жумласидандир.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Бугунги кунга қадар глобал миқёсда олиб борилган тадқиқотлар натижаларини таҳлил қилсак, МОТ

акушерлик ва гинекологиядаги энг муҳим муаммо эканлигини кўриш мумкин. Олимлар эрта туғилишнинг ривожланиш патогенезини ўрганишга катта эътибор беришмоқда ва шу аснода ушбу касалликни профилактика чораларини янада самарали ва муваффақиятли амалга ошириш мумкин (Болотских В.М., 2019). Америка акушер ва гинекологлар жамияти (АГЖ, 2020) МОТ асоратига олиб келадиган куйидаги хавф омилларини таъкидлайди: анамнезида МОТ ва қоғоник суюқлигининг муддатидан олдин ёрилиши; онанинг жинсий аъзоларининг яллиғланиш касалликлари ва интра-амниотик инфекция; истмик-цервикал етишмовчилик; инструментал тиббий аралашув; онанинг ёмон одатлари ва касалликлари; бачадоннинг аномалиялари, кўп ҳомиладорлик ва жароҳатлар.

Туғилиш нуқсонлари ва уларнинг олдини олиш муаммосини ҳал қилишнинг муҳим жиҳати МОТга сабабчи бўладиган тананинг ўзига хос бўлмаган табиий реакцияларини аниқлаш ҳисобланади. Танадаги турли патологик жараёнларнинг етакчи патогенетик омил про- ва антиоксидант тизимларнинг номутаносиблиги ва оксидловчи стресснинг ривожланиши натижасида актив кислород турларининг (АКТ) кўпайиши ҳисобланади (Н.В. Батырева, С.С. ва бошқ., 2017 Ищенко Л.С. ва бошқ., 2023).

Эндоген интоксикация синдромининг информатив белгиларидан бири бу ўртача молекуляр оғирликдаги (ЎМО) моддаларнинг мавжудлиги бўлиб, улар орасида нуклеотидлар, оксиллар, глюкозон кислоталарнинг ҳосиллари ва олигопептидларнинг (ОП) катаболик маҳсулотлари киради. Бу моддаларнинг молекуляр оғирлиги 10 кДа дан ошмайди (Садыкова Г.К., Олина А.А. ва бошқ., 2022). ЎМО моддаларининг тўпланиши нафақат эндоген интоксикация белгиси ҳисобланади, балки келажакда улар юқори биологик фаоллиги туфайли патологик жараённинг кечишини оғирлаштириш хусусиятига ҳам эга. Айрим олимлар ўртача молекуляр оғирликдаги моддалар (ЎМО) ҳомилага тўғридан-тўғри токсик таъсир кўрсатади ва турли хил органларнинг кўплаб касалликларини келтириб чиқаради деган фикрда. Эндотоксикоз ривожланишининг муҳим патофизиологик механизми липид пероксидланиш жараёнларини фаоллаштириш ҳисобланади (Chen MJ, Kair LR. 2022). Адабиётларда ҳомиладорликни муддатдан олдин туғилиш билан тугаган аёлларнинг йўлдошида липид пероксидасияси жараёнлари ва унда эндоген интоксикация синдромининг шаклланиши ўртасидаги боғлиқлик ҳақида маълумот топа олмадик.

Келтирилган адабиётларга кўра, МОТ ҳолатларининг 40% га яқини юқумли омиллар туфайли юзага келади (Gomez-Lopez N., Galaz J., 2022.). Бундай ҳолларда етакчи патогенетик механизм организмнинг юқумли агентларга ўзига хос бўлмаган тизимли яллиғланиш реакциясини (ТЯР) ривожланишини ўз ичига олади. ТЯР синдромида патоген инокуляция соҳасидаги маҳаллий тўқималарнинг шикастланиши тизимли реакцияларнинг комбинациясини келтириб чиқаради. Бу жараён туғма ва ортирилган

иммунитетнинг дисфункцияси билан боғлиқ ва яллиғланишга қарши цитокинлар нисбатининг бузилиши билан намоён бўлади. Ҳозирги вақтда цитокинларнинг МОТ ривожланишидаги роли фаол ўрганилмоқда (Mojaheed B.S., Shahraki Z., 2022). Шундай қилиб, бачадон бўйни канали таркибидаги яллиғланишга қарши цитокинлар даражасининг ошиши МОТнинг ривожланиш хавфи билан боғлиқлигини кўрсатадиган далиллар мавжуд (Walani SR., 2020). Маҳаллий иммунитет ҳолати тўғрисидаги маълумотлар МОТнинг турли хил вариантларини ривожланишининг молекуляр биологик жиҳатларини аниқлаштиришга имкон беради.

Ўзбекистонда МОТнинг асоратларини олдини олиш, эрта ташхислаш ва профилактика чораларини тадбиқ этиш муаммолорига бағишланган илмий-тадқиқотлар (Пахомова Ж.Е., 2022; Султанов С.Н., 2023; Рузиева Н.Х., 2023) муаллифлар томонидан амалга оширилган, лекин ҳозирги вақтга қадар МОТ хавфи булган хомиладор аёлларда эндоген интоксикация сабабли қон зардобидида сийдик кислотасининг ошиши ҳақида маълумотлар булмаганлиги сабабли, излаш учун тадқиқотлар ўтказилишини талаб қилади.

Ушбу муаммоларни ҳал қилиш, соғлиқни сақлаш соҳасининг асосий вазифаларидан бири бўлиб, акушерлик амалиётда МОТ хавфи сабабини ташхислаш, профилактика ва даволаш тактикасини такомиллаштириш имконини беради, шу жумладан асоратларни олдини олиш учун муҳим ҳисобланади. Юқорида айтилганларга асосланиб, МОТни эрта ташхислаш, патогенетик, клиник, лаборатор ва иммунологик кўринишларининг хусусиятларини ўрганиш, даволаш самарадорлигини оширишга қаратилган илмий тадқиқотлар ўтказиш мумкин.

Тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.

Диссертация иши Самарқанд давлат тиббиёт университетининг илмий-тадқиқот режаси доирасида 01980006703-сонли “Диагностика, даволаш ва профилактиканинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш” (2019-2021) илмий-тадқиқот ишларининг тематик режасига мувофиқ амалга оширилди.

Тадқиқотнинг мақсади даволаш-профилактика чора тадбирларини оптималлаштириш ва башорат қилишнинг янги усулларини ишлаб чиқиш орқали муддатдан олдинги туғилиш хавфини даво натижаларини яхшилашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

даволаш ва профилактика чораларини оптималлаштириш зарурлигини асослаш учун патогенетик механизмларга қараб муддатдан олдинги туғилиш частотасининг учраши ва ривожланиш хусусиятларини аниқлаш;

муддатдан олдинги туғилиш хавфи остида бўлган хомиладор аёлларда эндоген интоксикациянинг сабабларини ва антиоксидантлардан химояланиш ҳолатини ўрганиш;

муддатдан олдинги туғилиш хавф остида бўлган ҳомиладор аёлларнинг қонида яллиғланишга хос цитокинларнинг (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α) таркибини қиёсий баҳолашни ўтказиш;

ҳомила ичи гипоксияни аниқлаш учун эрта туғилиш хавфи бўлган ҳомиладор аёлларнинг қонида организмнинг реактив оксиллари (церулоплазмин ва S -100 оксили) ҳолатини баҳолаш;

муддатдан олдинги туғилиш хавфи остида бўлган ҳомиладор аёлларда эндотелиал дисфункция, пурин алмашинуви ва гемостаз кўрсаткичларини ўрганиш;

муддатдан олдинги туғилишнинг триггер механизми сифатида плацента апоптозининг патогенетик ва клиник аҳамиятини аниқлаш;

тадқиқот гуруҳларида муддатдан олдин туғилиш хавфи бўлган аёлларда комплекс терапия усулининг самарадорлигини асослаш;

метаболик касалликлар учун хавф омилларини ўрганиш асосида муддатдан олдин туғилиш эҳтимолини башорат қилиш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқот объектини сифатида Самарқанд шаҳридаги Республика ихтисослаштирилган она ва болаликни муҳофаза қилиш илмий-амалий тиббиёт маркази филиалига МОТ хавфи билан мурожот қилган 352 нафар ҳомиладор аёллар олинган (бош шифокор – доцент Хамраева Л.К., Самарқанд ш.).

Тадқиқот предмети туғруқ тарихи, умумий клиник, лаборатор, биокимёвий, иммунологик тадқиқот усуллари учун муддатдан олдинги туғруқ хавфи бўлган ҳомиладор аёлларнинг веноз қони ва унинг зардобини си хамда ва ҳомила плацентаси ташкил этган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда умумий клиник, лаборатор, биокимёвий (эндоген интоксикация, антиоксидантларни химоя даражаси, реактив оксиллар (церулоплазмин, S-100 оксили), сийдик кислотаси), иммунологик (яллиғланишга қарши цитокинлар), гемостатик тизим параметрлари, азот оксид, функционал, инструментал ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги куйидагилардан иборат:

муддатидан олдинги туғруқ хавфи сабабларини ўз вақтида аниқланмаслиги ва анъанавий терапия усуллари кўллаш натижасида назорат гуруҳидаги ҳомиладорларда асосий гуруҳга нисбаттан 11,9% ҳолларда купрок муддатидан олдинги туғруқ жараёни ривожланиши аниқланган;

муддатидан олдинги туғруқ хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда эндоген интоксикациянинг юқори даражаси липопероксидланиш жараёнларининг фаоллашишига, антиоксидант химоя тизимининг бузилишига ва ўз навбатида иммун тизими фаолиятининг номуносивлигига, реактив оксилларнинг шаклланишига, пурин асослари алмашинувининг ошишига олиб келиши исботланган;

илк бор она қонидаги сийдик кислота миқдори билан янги туғилган чақалоқнинг киндик қони зардоби ва амниотик суяқлигидаги миқдори орасида тўғри коррелатсион боғлиқлик аниқланган ва бу ҳолат чуқур эндотоксикоз ривожланишига ҳамда муддатидан олдинги туғруқ келиб чиқишига сабаб булиши патогенетик асосланган;

илк бор муддатдан олдинги туғруқ хафи булган аёллар плацентасида сийдик кислотанинг вазоконстриктор тасири доплерографик (плацентар перфузиянинг пасайиши) ва патоморфологик (хориоамнионит, децидуит, интервиллизит, виллузит, флебит, киндик артерити ва апопоз) тасдиқланган ва хомиладорлик жараёнини хавф остида колдириши, ҳамда муддатдан олдинги туғруқни чакириши асосланган;

илк бор комплекс даволаш усули анъанавий даволаш усулига антиоксидант таъсир кўрсатадиган, эндотелиал функцияни ва пурин алмашинувини тиклайдиган, она ва ҳомила учун туғилиш натижаларига фойдали таъсир кўрсатадиган (росмарин кислотасини ўз ичига олган препаратлар, Глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфат, L-Аргинина L-Аспартат) дориларни қушимча қўллаш орқали такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

муддатдан олдинги туғруқни ривожланишининг патологик механизмлари аниқланган ва даволаш чора тадбирлари ишлаб чиқилган;

муддатдан олдин туғилишнинг ривожланишининг плацента ворсинкалари етилишининг бузилиши, ангиопатия, ишемия мавжудлиги, ворсинкалар оралиғидаги бўшлиқларнинг тромбози, интервиллезит, флебит ва артериит каби морфологик белгилари аниқланган ва эрта ташхислаш мезонлари сафатида белгиланган;

гомеостаз тизимининг УАК, АСК, РСА, ТИ, ДС, МДА, СОД, Кат, ИЛ, СД141 каби кўрсаткичлари муддатдан олдинги туғилишни прогноз қилишда қўлланилиши исботланган;

сийдик кислотаси муддатдан олдинги туғилишни патогенетик механизмнинг якуний метаболити бўлганлиги ва у муддатдан олдин туғруқ хавфи остида бўлган хомиладор аёлларни прогнозлаш ва даволаш учун энг муҳим предиктор эканлиги аниқланган ва амалиётга тадбиқ этилган;

илк бор МОТ ҳавфи булган аёлларда гиперурикемия аниқланганлигини инобатга олиб, хомиладорлик даврига қараб, хомиладорликни олиб бориш патогенетик, терапевтик, диагностик алгоритми тузилган ва амалиётга қўллаш учун 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, иммунологик ва статистик

тадқиқот усуллари асосида муддатдан олдинги туғилишни эрта ташхислаш ва прогнозлашга 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 МОТ ривожланишининг қўшимча патогенетик механизмларини тушунчасини кенгайтириш, МОТ хавфи булган аёлларни эрта ташхислаш учун эндоген интоксикация, антиоксидантларни химоя даражаси, реактив оксиллар (церулоплазмин, S-100 оксили), сийдик кислотаси, иммунологик (яллиғланишга қарши цитокинлар), гемостатик тизим параметрлари, азот оксид таҳлил қилиш орқали ўз вақтида аниқлаш ва келиб чиқиши мумкин булган асоратларини олдини олиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти МОТ ривожланишига ҳисса қўшадиган энг муҳим патогенетик омилларни баҳолаш ва тавсия этилган профилактика алгоритмини қўллаш, сийдик кислотаси муддатдан олдин туғруқ хавфи остида бўлган ҳомиладор аёлларни прогнозлаш ва даволаш предиктори эканлигини аниқлаш орқали ҳомиладорликни олиб боришнинг патогенетик, терапевтик, диагностик алгоритми ишлаб чиқилган, ҳамда амалиётга тадбиқ этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Илмий тадқиқот натижалари Самарқанд шаҳри Республика ихтисослаштирилган она ва болаликни муҳофаза қилиш илмий-амалий тиббиёт маркази филиали 23.09.2022 йилдаги 134/5-сонли буйруқ, Самарқанд шаҳар №1 сонли туғруқ комплекси ҳомиладорлар патология булими 26.11.2022 йилдаги 121/3-сонли буйруқ, Пайариқ перинатал маркази 03.06.2022 йилдаги 63/7-сонли буйруқ ҳамда Жиззах вилояти перинатал маркази 06.01.2023 йилдаги 89/9-сонли буйруқ, билан амалиётга жорий этилган.

Гиперурикемия сабабли муддатидан олдинги туғруқ хавфи булган ҳомиладор аёлларни прогнозини баҳолаш сийдик кислотасини микдорини урганиш кифоя эканлиги ҳисобланиб, ортиқча текширув усулларида фойдаланиш зарурати йўқлиги ҳисобига сарф харажатларни 25% камайтириш имконини берган.

МОТнинг ривожланишига олиб келадиган асосий омилларни аниқлаш, олдини олишни таъминлаш ва ҳомиладорликни олиб бориш тактикасини такомиллаштириш мезонлари ишлаб чиқишга имкон берган.

Муассасаларда амалда тадбиқ этилган ишлар натижалари прогнозни яхшилашга имкон берган, шу билан МОТ ва перинатал йўқотишларни ривожланиш эҳтимолини, шошилиш ҳолатларда акушерлик бўлимига бўлган эҳтиёжни, она ва ҳомила асоратлари частотасини деярли 11,9%, шунингдек, самарали натижалар сонини 2 баробарга ошириш имконини берган.

1 кунлик анъанавий терапия миқдори 41000 минг сўмни ташкил этади, давомийлиги 7 ётоқ куни, яъни 287000 сўм, таклиф қилинган комплекс терапия миқдори бир кунда 53000 сўмни, яъни 371000 сўм. Гиперурикемия билан оғриган аёлларда комплекс терапиядан сўнг иқтисодий самарадорлик даволаш нархи ҳисодига 1 кунга 12.000 сўмни, 7 кун ҳисобига эса 84.000 ни туғруқ мажмуасига такрорий ётқизиш сони 2,5 баравар камайишини ҳисобга эса 210.000 сўмни ташкил қилади.

“Муддатдан олдинги туғруқнинг клиник ва патогенетик омилларини баҳолаш, даво ва профилактика чораларини оптималлаштириш” мавзусида илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Самарқанд Давлат тиббиёт университетининг 2023 йил 4 январдаги декабрдаги 5308-сонли хати юборилган (Самарқанд давлат тиббиёт университети қошидаги эксперт кенгаши 2023 йил 27 мартдаги 4-сон хулосаси).

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 9 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 3 та халқаро ва 6 та республика миқёсидаги илмий- амалий конференцияларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 63 та илмий ишлар нашр этилган, шу жумладан 15 та мақола, улардан 12 та республика ва 3 та халқаро журналларда, барчаси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда эълон қилинган.

Диссертациннинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита асосий боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 195 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурияти, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари ақс этирилган, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, республикада фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган. Аprobация натижалари, нашр қилинган ишлар сони ҳамда диссертациянинг тузилиши ва ҳажми бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Муддатдан олдинги туғруқ этиопатогенезининг замонавий концепцияси, диагностика ва олиб бориш тактикаси”** деб номланган биринчи бобида ҳомиладор аёлларда муддатидан олдинги туғруқ хавфи муаммосининг ҳозирги ҳолати тўғрисида маълумот берувчи 6 бўлимдан иборат адабиётлар шарҳи берилган. Қўшимча тадқиқотларни талаб қиладиган масалалар кўрсатилган.

Диссертациянинг **“Материаллар ва тадқиқот усуллари”** номли иккинчи бобида материал ва тадқиқот усуллари тавсифланган. Тадқиқот МОТ хавфи аниқланган ҳомиладор аёлларнинг истиқболли қиёсий таҳлилини ўз ичига олди.

Проспектив тадқиқотда 352 нафар аёл иштирок этиб, 3 гуруҳга бўлинди. Биринчи асосий гуруҳ (I, n=155) – МОТ хавфи бўлган ҳомиладор аёллар. Иккинчи таққослаш гуруҳи (II, n=157) МОТ хавфи бўлган ҳомиладор аёллар. Учинчи назорат гуруҳи – (n=40) – ҳомиладорлик ва туғруғи физиологик кечган аёллар. Асосий 2 гуруҳда барча аёлларда гиперурикемия мавжуд эди.

Ҳомиладор аёлларни тадқиқотга киритиш мезонлари қуйидагилардан иборат эди: табиий циклда содир бўлган ягона ҳомиладорлик; ҳомиладор аёлларнинг ёши 18 ёшдан 36 ёшгача бўлиши, ҳомиладорлик муддати 22 дан 34 ҳафтагача бўлган такрорий ҳомиладор аёллар, ҳомила тушиш хавфи булган аёллар, анамнезида вагинал муддатидан олдинги туғруқ булган аёллар, тадқиқотда иштирок этиш учун розилик хати, тиббий аборт (анамнезида 1 ёки ундан ортиқ абортлар).

Тадқиқотдан чеклаш мезонлари: бачадон чандиғи, оғир экстрагенитал патологияси бўлган ҳомиладор аёллар, оғир акушерлик патологияси, декомпенсацияланган плацента етишмовчилиги, ҳомиланинг туғма нуқсонлари, кўп ҳомиладорлик, сурункали ва ўткир буйрак касалликлари, ОИТС билан касалланган ҳомиладор аёллар.

Аёлларнинг ёши 19 ёшдан 38 ёшгача бўлиб ўртача 27 ёшни ташкил этди. Тадқиқотга киритилганларнинг барчаси учун соматик ва акушерлик-гинекологик тарих маълумотлари таҳлил қилинди. Анамнезда ривожланмаган ҳомиладорлик, абортлар, МОТ, олдинги ҳомиладорликнинг кечиши ва натижалари, шунингдек, юқумли ва яллиғланиш касалликлари мавжудлигига алоҳида эътибор қаратилди.

Лаборатория текшируви эндоген интоксикация, антиоксидантларни химоя даражаси, яллиғланишга қарши цитокинлар, реактив оксиллар, церулоплазмин, S-100 оксили, азот оксиди, эндотелиал дисфункция, сийдик кислотаси, йўлдошни морфологик ўрганиш ҳамда статистик таҳлилларни ўз ичига олган.

Барча тадқиқотлар Самарканд ш. РИОВБМКИАТМ филиалида, "МедСИ" ва «INNOVA EXPERT» хусусий тиббиёт марказлари лабораториясида ўтказилди.

Барча параметрларни ўрганиш учун қон тирсак венадан 3,8% натрий цитратини ўз ичига олган силикон найчага олинди ва 3000-4000 об/дақ (1200 г) да 15 дақиқа давомида центрифуга қилинди, натижада тромбоцитлар сони кам бўлган қон плазма бошқасига пробиркага ўтказилди. Музлатилган плазма намуналари -20 дан -16 ° С гача ҳароратда сақланди.

Эндоген интоксикация (гидрофобик захарли маҳсулотлар) махсус АКЛ-01 "Зонд" анализаторида люминесцент усули ёрдамида қон зардобиди аниқланди. Биз "Зонд-Албумин" (Москва) реактивлари тўпламидан фойдаландик.

Супероксиддисмутазанинг (СОД) фаоллиги биокимёвий усул билан "Супероксимутаза SD 126 "Randox Laboratories (Буюк Британия) сифатини назорат қилиш реактиви" реагентлари ёрдамида аниқланди.

Диен конюгатларини аниқлаш спектрофотометрик усул, малон диальдегид (МДА) тиобарбитурик кислота тести билан, фаол маҳсулотларнинг ТБК "ТБК АГАТ" Россия, Москва реагентлари тўплами билан аниқланди.

Каталазани миқдорий аниқлаш Cloud-Clone Corp компаниясининг " Кат. SEC418Hu" реагенти билан иммунофермент таҳлили ёрдамида аниқланди.

Қон зардобидидаги цитокинлар даражаси (интерлейкинлар 1, 2, 4, 6, 8, 10 ўсимта некрози омили) ишлаб чиқарувчининг протоколига мувофиқ, "Вектор-Бест ЗАО" нинг тегишли реагентларидан фойдаланган ҳолда иммунофермент усули билан аниқланди. С реактив оксил иммунотурбидиметрия усули билан аниқланди. Қон церулоплазминларини аниқлаш IMMAGE 800 анализаторида аниқлаш учун CER реагентларидан фойдаланган ҳолда биокимёвий усул билан амалга оширилди.

S-100 протеин таркибини аниқлаш CanAg (Швеция) реагентлари ёрдамида қаттиқ фазали иммуносорбент усули билан амалга оширилди.

Азот оксиди ишлаб чиқарилиши қон плазмасидаги барқарор метаболитларнинг (NOx) таркибига қараб баҳоланди, улар азот оксидининг якуний барқарор метаболитларини - "Азот оксиди (NO)" реагенти билан (кат. номер KGE001 Москва. Россия), 192 (детекция— 540нм) қайд этиш орқали аниқланди.

Д-димер Ренам (Россия) реагентлари ёрдамида латекс аглутинация иммунотаҳлил усули орқали аниқланди.

Фон Виллебранд фактори таҳлили ИФТ усулидан фойдаланган ҳолда TECNOZYМ ELISA («Technoclone») тест тизими ёрдамида амалга оширилди.

Тромбомодулин таҳлили “BCM-diagnostics” томонидан ишлаб чиқарилган реагентлар ёрдамида аниқланди.

Сийдик кислотаси онанинг ва янги туғилган чақалоқнинг қон зардобидаги уриказа орқали (HUMAN, Германия) ферментатив колориметрик тести ёрдамида аниқланди.

Амниотик суюқликдаги сийдик кислотасини ўрганиш «Hitachi-912» анализатори ёрдамида биокимёвий таҳлил ёрдамида амалга оширилди.

Туғруқдан кейин барча йулдошлар морфологик усул ёрдамида текширилди. Плацента тўқимаси RPMI-1640 муҳитида 0 дан +4 ° С гача бўлган ҳароратда 1 соат давомида 100 мкг/мл гентамицин қўшилган глутамин (ПанЭко) билан транспортировка қилинди.

Бўяш учун биз метилен кўк ×400, ×600, гематоксилин эозин ×10, ×100, ×200, ×400 эритмалари ишлатилди. Электрон микрофотография амалга оширилди (×4800, ×5600). Горяев камерасида айланма эндотелиал хужайралар аниқланди (ДЕК).

Материални статистик қайта ишлаш шахсий компьютерда амалга оширилди.

Қабул қилинган барча маълумотлар тартибга солинган, кодланган ҳолда жадвалларга киритилган. Ушбу маълумотлар УТТ, паритет, ёш, ҳомиладорлик даври, олдинги касалликлар ва натижалар тўғрисидаги маълумотларни ўз ичига олади.

Статистик маълумотларни таҳлил қилиш учун оригинал Statistica 12.0, IBM SPSS Statistics 28.0.1.0 ва Microsoft Excel 2013 дастурий пакетларидан фойдаланилган.

Материални математик қайта ишлаш математик статистиканинг параметрик бўлмаган усулларида асосланган ҳолда амалга оширилди.

Микдорий параметрларни (вариация сериясини) таҳлил қилишда маълумотлар параметрларининг медианалари (Me) ва тақсимотлар кватиллари кўринишида тақдим этилди: пастки - K1 ва юқори - K2, Медиана кўринишида (K1;K2), тарқалиш (минимал ва максимал) ҳам ишлатилган. Кузатув гуруҳларини бир-бири билан микдорий кўрсаткичлар билан солиштириш Манн-Уитни ва Смирнов мезонлари ёрдамида амалга оширилди.

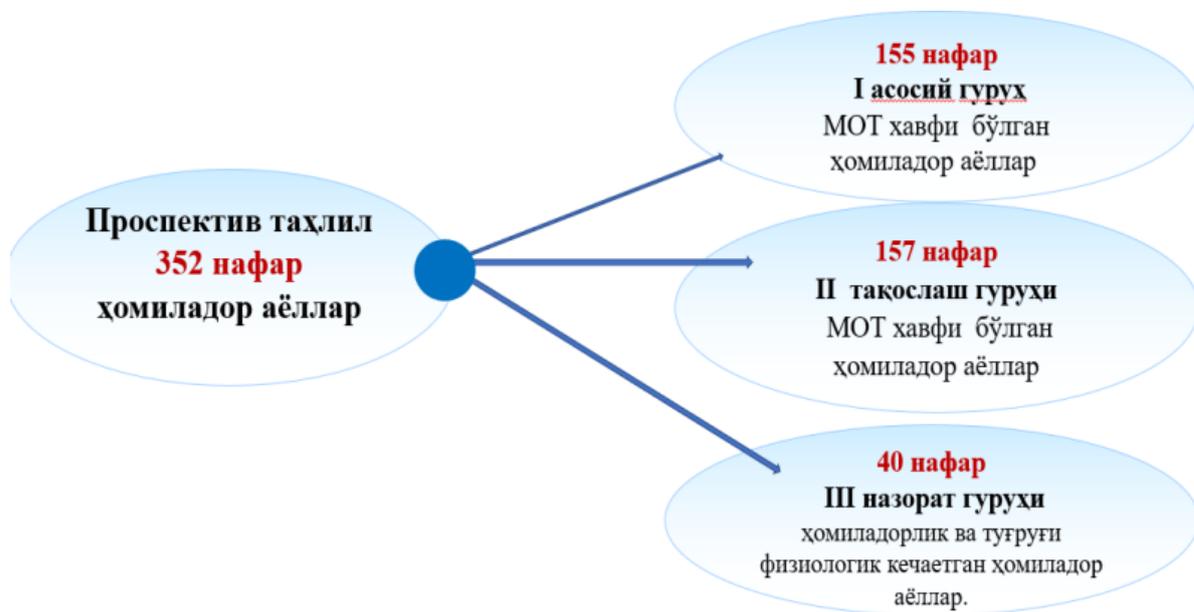
Тарқатишлардаги фарқлар Р қийматлари кўринишида берилган; статистик таҳлил натижаларини шарҳлашда муҳимлик даражаси $p=0,05$ критик сифатида қабул қилинди; параметр қиймати $p<0,05$ бўлганда фарқлар статистик аҳамиятга эга деб ҳисобланади; нолга яқин қийматлар учун $p<0,001$ кўрсатилган.

Диссертациянинг **“Текширилаётган ҳомиладор аёлларнинг хусусиятлари (истикболли тадқиқот)”** МОТни патогенезидаги

ҳалқалардан бирини аниқлаш учун биз 22-34 ҳафта ҳомиладорлик даврида МОТ хавфи бўлган 352 ҳомиладор аёлни проспектив ўрганиб чиқдик.

Беморлар 2020-2023-йилларда Самарқанд шаҳридаги Республика ихтисослаштирилган она ва болалиқни муҳофаза қилиш илмий-амалий тиббиёт маркази филиалида ҳомиладор аёллар патологияси бўлимига ётқизилганлиги қаторида ушбу тадқиқотга жалб қилинди.

Дастлабки клиник тавсифлар, ҳомиладорлик жараёнининг хусусиятлари, клиник ва лаборатория кўрсаткичлари таҳлил қилинди. Тадқиқотга киритиш учун ишлаб чиқилган мезонларга мувофиқ, барча ҳомиладор аёллар 3 гуруҳга бўлинди (1-расм).



Расм 1. Тадқиқот дизайни

Тадқиқотда ҳомиладор аёлларнинг ёши 19 ёшдан 38 ёшгача ўзгариб, барча гуруҳларда ўртача $27 \pm 2,9$ ёшни ташкил этди.

I гуруҳда аёлларнинг ўртача бўйи $164,5 \pm 6,8$ см, II гуруҳда $165,4 \pm 5,9$ см, назорат гуруҳида эса $167,2 \pm 7,6$ см ни ташкил этди. I гуруҳда тана вазни $71,2 \pm 11,5$ кг, II гуруҳда $68,8 \pm 10,2$ кг ва назорат гуруҳида $63,4 \pm 5,8$ кг га тенг эди. Тана масса индекси I гуруҳда $26,8 \pm 3,98$ кг/м², II гуруҳда $25,1 \pm 6,2$ кг/м², назорат гуруҳида эса $22,6 \pm 2,98$ кг/м² ни ташкил этганлигини кузатиш мумкин.

Яшаш жойини таҳлил қилишда шаҳар аҳолиси устунлик қилди. Сўровда қатнашганлар орасида ижтимоий ҳолати бўйича: талабалар 18,2%ни, ишлайдиганлар - 40,3%ни, уй бекалари - 41,5%ни ташкил этди.

Анамнез асосида хавф гуруҳини аниқлаш учун биз "Хавф омилларини аниқлаш учун прогностик матрицаси" дан фойдаландик. Прогностик матрица асосида ҳомиладор аёлларни 3 гуруҳга бўлиш мумкин; 1-гуруҳ - МОТ ривожланишининг паст эҳтимоли (5 баллгача); 2-гуруҳ - МОТ ривожланишининг ўртача эҳтимоли (6 дан 20 баллгача); 3-гуруҳ - МОТ

ривожланишининг юқори эҳтимоли (20 баллдан ортиқ) (Ўзбекистон Республикаси Адлия вазирлиги ҳузуридаги Интеллектуал мулк агентлиги ДГУ 2022-сон 1122)) (2.расм)).

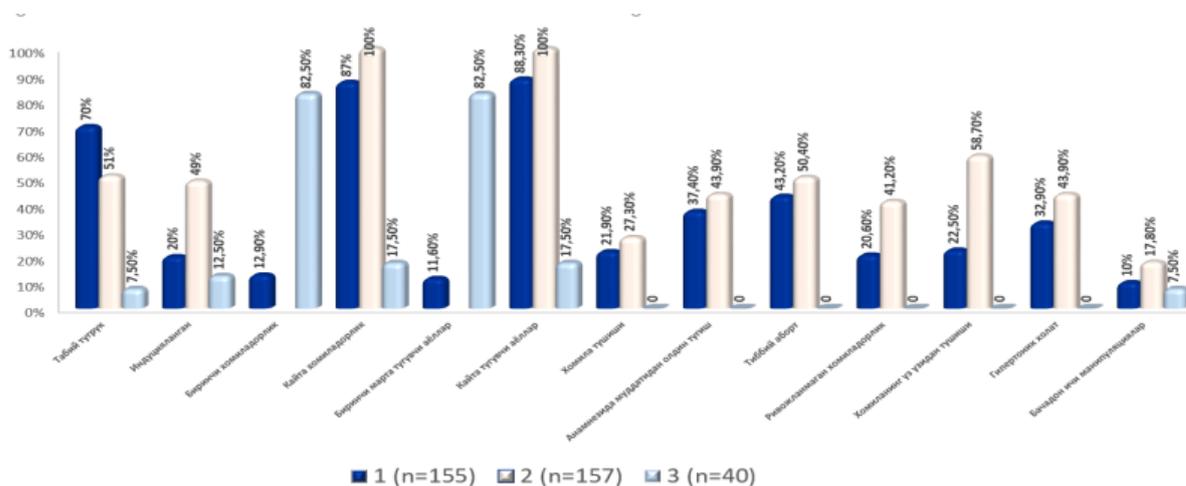
Ҳомиладор аёлларда қондаги сийдик кислотаси таркиби ўзгариши қуйидаги омиллар туфайли юзага келади: ҳомиладорлик юзага келганда химоя қилувчи антиоксидант механизми боис, плацента функциясининг фаоллашуви, метаболик касалликлар, буйракларда перфузия ва яллиғланиш жараёнлари, номаълум этиологияли гиперурикемиянинг асимптоматик шакли, туғма энзимопатиялар киради.



Расм 2. Хавф омилларини аниқлаш учун прогностик матрицаси (ЭХМ дастур гувоҳномаси)

Маълумки, аёлнинг репродуктив ва соматик саломатлиги ҳайз даврининг нормал ишлашига боғлиқ. Қиёсий таҳлилда менструал функциянинг шаклланиш даври ҳайз кўриш давомийлиги, шунингдек, ҳайз даврининг давомийлиги статистик жиҳатдан муҳим фарқлар кузатилмади.

Гинекологик анамнез хусусиятларини ўрганишда, барча нозологиялар учраш частотаси буйича тадқиқот гуруҳлари ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланмади. Жумладан, салпингофорит биринчи ва иккинчи гуруҳда мос равишда 12,9% ва 28% ни атшиқил этган бўлса, эндометрит 25,8% ва 48,4% ни, бачадон бўйни эктопияси эса 9,7% ва 15,2% ни ташқил этган.



Расм 3. Ўрганилаётган гуруҳларда репродуктив анмнез таҳлили натижалари

Изоҳ: p_1 –1 ва 3 гуруҳлар, p_2 –2 ва 3 гуруҳлар. *- статистик сезиларли фарқ $p < 0,05$ *

Биринчи гуруҳда муддатидан олдин туғилишларнинг ўртача даражаси 25,9%, иккинчи гуруҳда эса 26,8% ни ташкил этди. Индукцияланган туғруқ частотаси биринчи, иккинчи ва учинчи гуруҳларда мос равишда 20%, 49% ва 12,5%ни, спонтан туғруқлар эса 70%, 51% ва 7,5% ни ташкил этди.

Биринчи гуруҳда, илк марта ҳомиладор бўлган аёллар 12,9%ни, қайта ҳомиладор бўлган аёллар эса 87%ни ташкил этди. Гуруҳларда мос равишда қайта туғган аёллар 88,3% ва 100% ни ташкил этди.

Гинекологик анамнез шуни кўрсатдики, ҳомилани кўтаролмаслик гуруҳларда мос равишда 21,9% ва 27,3% ни ташкил қилади. Биринчи гуруҳ аёлларнинг анамнезида муддатидан олдин туғруқлар 37,4% ва иккинчи гуруҳда 43,9% кузатилган. Биринчи гуруҳдаги абортлар сони 43,2% гача, иккинчи 50,4% ҳолларда кузатилган, улардан ривожланмаган ҳомиладорлик - 20,6% ва 41,2% ҳолатларда, уз-узидан ҳомила тушиши – 22,5% ва 58,7% ҳолларда кузатилган. Гипертензив касалликлар - 51 (32,9%) ва 69 (43,9%) ҳолатларда ва интраутерин манипуляция - мос равишда 10% ва 17,8% беморларда кузатилган (3 расм).

Шундай қилиб, биринчи ҳомиладорлик, биринчи туғруқ, анамнезида ҳомила тушиши, ҳомиладорликни тушиши ҳар хил турлари (спонтан, тиббий) ва яллиғланиш касалликлари ҳисобланади. Улар ҳомиладорлик жараёнига салбий таъсир кўрсатиши мумкин.

Йўлдош касалликларни таҳлил қилганда, тадқиқот гуруҳлари аёлларида темир танқислиги анемияси (ТТА), миопия ва оёқлар варикоз томирлари сезиларли даражада кўпроқ учрагани кузатилди.

Муддатидан олдин туғруқ хавфи булган аёлларда амниотик суюқликнинг эрта ёрилиши кўринишидаги асорат борлигини ҳисобга олиб, биз сувсизлик интервалнинг давомийлигини аниқладик. 1 ва 2-гуруҳларда сувсизлик интервалми 17 соат 17 дақиқа ва 12 соат 27 минутни ташкил этди.

Ўртача сувсизлик даври 14 соат 43 ± 29 дақиқан ва 12 соат 33 ± 17 дақиқани ташкил этган.

Туғруқ ($n=352$) натижаларига кўра, МОТ иккинчи гуруҳда анъанавий даволанган аёлларда 33,1 % учраган. Барча ўрганилган гуруҳлар орасида туғилишлар кўпроқ табиий туғилиш йўли орқали амалга ошганлиги кузатилган.

Ултратовуш маълумотларидан абдоминал эхография қилинди. Бачадон тонуси, амниотик суюқлик миқдори, йўлдошнинг ҳолати, гемодинамикаси ва ҳомиланинг ҳолати каби параметрлар таҳлил қилинди.

Таҳлил қилиш учун 352 нафар ҳомиладор аёл 2 гуруҳга бўлинган. Биринчи асосий гуруҳга муддатдан олдин туғилиш хавфи бўлган 312 ҳомиладор аёллар ва иккинчи назорат гуруҳига ҳомиладорлиги физиологик кечаётган 40 нафар ҳомиладор аёллар киритилган.

Асосий гуруҳда бачадон тонуси 99%, ХРКС 27,8%, йўлдош қалинлигининг ошиши – 26,2%, ворсинкалараро бўшлиқнинг кенгайиши – 84,9% ва йўлдошнинг эрта етилиши - 58% да кузатилди. Ушбу маълумотлар диагностика, профилактика чоралари ва даволаш тактикаси учун муҳим ҳисобланади.

Гуруҳларда "она-плацента-ҳомила" тизимидаги қон айланишининг бузилиши юқори эди. Асосий гуруҳда IА даража- 23,3% ҳолларда, IБ даража- 42,9% ва II даража. – 18,5% ҳолларда кузатилган.

Диссертациянинг **“Муддатидан олдин туғилиш хавфи остида бўлган ҳомиладор аёлларда биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичларнинг аҳамиятини баҳолаш”** деб номланган туртинчи бобида эндотоксемия натижалари, гемостатик тизимдаги ўзгаришларнинг табиати кўрсатилган 6 та кичик боб мавжуд. Ушбу бобларда цитокин фаоллиги, МОТ ривожланиш хавфи остида бўлган ҳомиладор аёлларнинг қон плазмасидаги эндотелиал дисфункция ва пурин алмашинуви белгиларининг ўзгариши ҳақида маълумотлар келтирилган. Муддатидан олдин туғруқ эндоген омилларнинг биргаликдаги таъсири натижасидир.

Албуминнинг самарали концентрацияси (АСК) эндоген интоксикациянинг кўрсаткичи бўлиб, у $18,1 \pm 0,9$ МЕ/мл ни ташкил этди, бу биринчи гуруҳда $\downarrow 1,5$ баравар кам ва иккинчи гуруҳда $22,4 \pm 1,02$ МЕ/мл, бу назорат гуруҳига нисбатан 1,2 марта кам эканлиги аниқланди.

Умумий албумин концентрацияси (УАК) биринчи гуруҳда 1,4 марта камайган ($27,2 \pm 1,2$ МЕ/мл), иккинчи гуруҳда эса 1,3 марта камайганлигини ($30,5 \pm 1,1$ МЕ/мл) кузатиш мумкин. Асосий гуруҳларнинг ҳомиладор аёллари орасида плазма токсиклиги индекси назорат гуруҳига қараганда 21,1% га ошганлиги кузатилди ($p < 0,05$).

Адабиётларга кўра, эндоген интоксикациянинг ривожланиши липид пероксидланиш жараёнларининг фаоллашиши билан бирга келади. Ушбу муаммони қисман ҳал қилиш учун ПОЛ жараёнлари ҳолати кўрсаткичларини киёсий баҳолаш ўтказилди.

Аниқланишича, муддатидан олдин туғилиш хавфи остида бўлган аёлларнинг қон плазмасидаги диен конюгатларининг (ДК) миқдори $31,2 \pm 1,7$ мкмол/л ни ташкил этган, бу назорат билан солиштирганда 1,5 бараварга ва 2 гуруҳда $33,1 \pm 1,6$ мкмол/л яъни 1,6 марта кўпдлиги аниқланди.

Муддатидан олдин туғилиш хавфи аниқланган беморларда қон плазмасидаги малондиалдегид (МДА) миқдори биринчи гуруҳда энг юқори $7,73 \pm 0,35$ мкмол/л ни ташкил этди ($\uparrow 1,5$ марта зиёд), иккинчи гуруҳда $7,59 \pm 0,28$ мкмол/л ($\uparrow 1,3$ марта зиёд) ва назорат гуруҳида эса - $5,8 \pm 2,1$ мкмол/л ни ташкил этди. ($p < 0,05$).

ТБК- биринчи гуруҳда $67,23 \pm 5,78$ мкмол/л, иккинчи гуруҳда $78,14 \pm 6,89$ мкмол/л ва назорат гуруҳида $41,54 \pm 3,67$ мкмол/л ($p < 0,05$) ташкил эди.

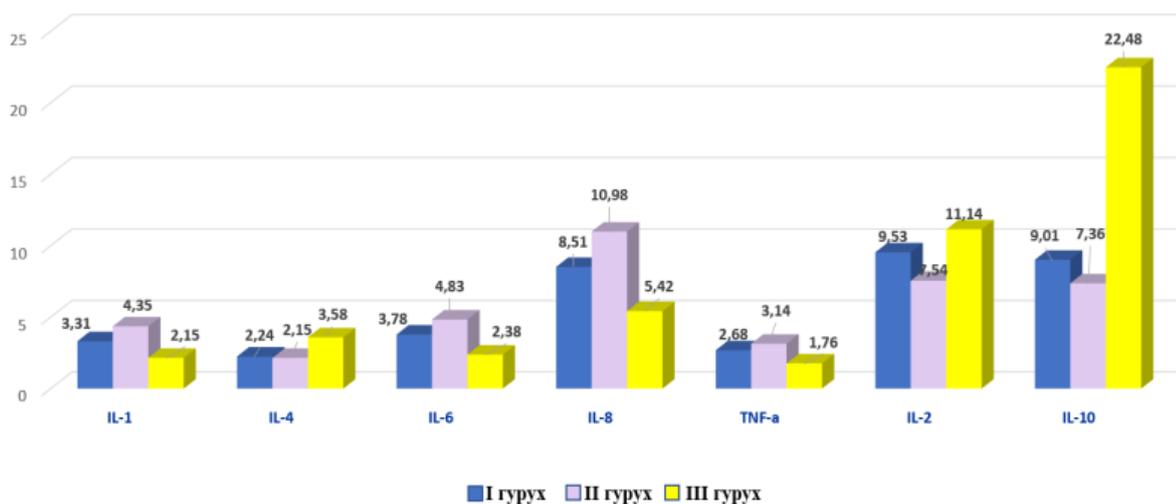
Оксидланиш жараёнларининг фаоллашиши билан бир қаторда каталазанинг фаолашиши кузатилди. I гуруҳда каталазанинг фаоллиги назорат гуруҳи билан солиштирганда $13,57 \pm 1,56$ кат/лгача ($\uparrow 1,7$ марта зиёд) ва II гуруҳда $11,32 \pm 1,27$ кат/л гача, яъни $\uparrow 1,4$ мартага ошагани кузатилди. Бу ўз навбатида, қоннинг антиоксидант фаоллиги ошганлигини кўрсатади.

Гуруҳларда қондаги каталаза фаоллигининг ошиши антиоксидант мудофаа тизимининг сусайишини кўрсатади. Бу соғлом ҳомиладор аёлларга нисбатан I гуруҳда СОДнинг 45% га, II гуруҳда 64% га камайиши билан тасдиқланади.

Шундай қилиб, муддатидан олдин туғилишнинг патогенетик омилларидан бири бу биологик мембраналарнинг эркин радикал дестабилизация жараёнларини фаоллаштиришдир.

Биобарин, антиоксидант фаоллиги бўлган ҳомиладор аёлларда яллиғланишга қарши цитокинлар тизимида ўзгаришлар рўй беради, бу бизнинг фикримизча, МОТга патогенетик таъсир кўрсатади

Натижалар шуни кўрсатдики, ҳомиладор аёлларда яллиғланишга қарши цитокинлар таркибида сезиларли ўзгаришлар I гуруҳда ИЛ-1 нинг 1,5 баравар, II гуруҳда 2 баравар кўпайиши аниқланди. ИЛ-2 I гуруҳда 0,8, II гуруҳда 0,6 марта, ИЛ-6 I гуруҳда 1,5, II гуруҳда 2 марта ўзгарганлигини, I гуруҳда ИЛ-8 1,5 мартага ҳамда II гуруҳда 2 марта кўпайганлигини кузатиш мумкин. ТНФ-альфа назорат гуруҳига нисбатан биринчи гуруҳда 1,5 мартага, иккинчи гуруҳда эса 1,7 мартага ошганлигини кўриш мумкин.



*- статистик сезиларли фарқ $p < 0,05$ *

Расм 4. Муддатидан олдин туғилиш хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда қондаги цитокинлар кўрсаткичлари

Бизнинг тадқиқотимизда ИЛ-4 ва ИЛ-10 яллиғланишга қарши цитокинларнинг даражаси назорат гуруҳида мос равишда 1,5 ва 2,4 марта, иккинчи гуруҳда эса 0,6 ва 3 баравар паст бўлганлигини кузатиш мумкин (4 расм).

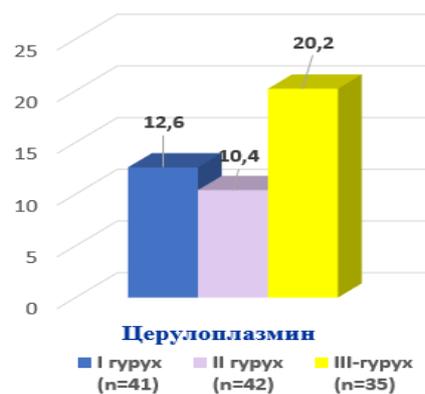
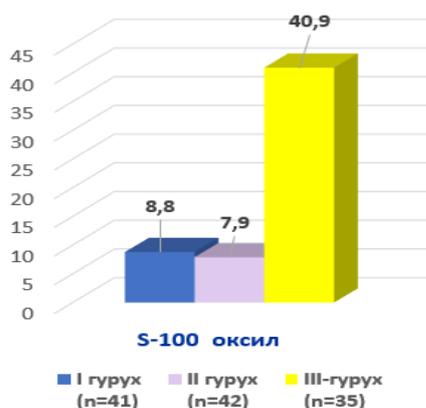
Шундай қилиб, яллиғланишга қарши цитокинларнинг фаоллашуви кўринишидаги натижалар шуни кўрсатадики, цитокин балансини ўрганиш иммунитет реакциясининг йўналишини, ҳомиладорлик пайтида она ва ҳомила учун, ҳомиладорлик натижаларини ҳамда муддатидан олдин туғилиш хавфини баҳолаш учун муҳим аҳамиятга эга.

Муддатидан олдин туғилиш хавфини шаклланиши яллиғланишга қарши цитокинларнинг фаоллашуви билан бир каторда С-реактив оқсиллар (СРО) нинг кўпайиши кузатилди. Биринчи гуруҳда реактив оқсиллар (СРО) даражасининг $5,87 \pm 0,19$ мг/л га ($\uparrow 1,7$ марта зиёд), иккинчи гуруҳда $5,15 \pm 0,16$ мг/л ($\uparrow 1,5$ марта зиёд) гача назорат гуруҳига қараганда кўтарилиши кузатилди ($p < 0,05$).

Биринчи гуруҳдаги азот оксиди даражаси $86,1 \pm 3,4$ ppb.ни иккинчи гуруҳда эса $89,5 \pm 3,1$ ppb.ни ташкил этди ва бу назорат гуруҳига нисбатдан сезиларли даражада юқори эди ($p < 0,05$).

Маълумки, церулоплазмин сезиларли антиоксидант фаолликка эга ва перекисларни зарарсизлантиришда иштирок этади. Биз церулоплазмин миқдорини МОТнинг башоратчиси сифатидаги ролини ўргандик.

Тадқиқотимиз натижалари шуни кўрсатадики, биринчи гуруҳда церулоплазмин миқдори $12,6 \pm 0,4$ мг / дл.ни ташкил этди ва бу $\downarrow 1,6$ марта назорат гуруҳига қараганда камлигини куриш мумкин. Иккинчи гуруҳда эса ушбу кўрсаткич $10,4 \pm 0,31$ мг/дл гача камайганлиги ва бу назорат гуруҳига қараганда $\downarrow 1,9$ баравар кам эканлиги тасдиқладик



Расм 5. Тадқиқот гуруҳлари аёлларида церулоплазмин ва S-100 оксилнинг таркиби.

Маълумки, S100 калцийни боғлайдиган оксил бўлиб, хужайра бўлиниши, дифференциация ва парчаланиши жараёнларида иштирок этади.

Назорат гуруҳидаги ҳомиладор аёлларнинг қон зардобида S100 оксилнинг ўртача миқдори $40,9 \pm 5,08$ нг/мл ни ташкил этди. Биринчи гуруҳда бу кўрсаткич - $8,80 \pm 0,41$ нг / мл ($\downarrow 4,6$ марта кам), иккинчи гуруҳда эса $7,90 \pm 0,21$ нг / мл ($\downarrow 5,1$ марта кам) ($p > 0,05$) га камайди (5 расм).

Қондаги томир деворига зарар этказувчи омилларни аниқлаш эндотелиал дисфункциянинг оғирлигини баҳолашнинг билвосита усули ҳисобланади. Аниқланишича, Виллебранд фони омилнинг фаоллиги биринчи гуруҳда $127,38 \pm 8,01$ (нг/мл), иккинчи гуруҳда эса $139,41 \pm 8,54$ (нг/мл) ни ташкил қилган. Бу кўрсаткичлар назорат гуруҳига қараганда 1,3 марта ва 1,4 марта юқорилигини курсатади.

Тромбомодулиннинг сезиларли ўсиши биринчи гуруҳда $9,83 \pm 0,76$ (нг/мл) ва иккинчи гуруҳда $11,24 \pm 0,84$ (нг/мл) га аниқланди. Бу кўрсаткичлар назорат гуруҳига қараганда 1,6 марта ва 1,8 баравар юқори эди. Д-димер биринчи гуруҳда $4,23 \pm 0,27$ (нг / мл) га, иккинчи гуруҳда $2,1 \pm 0,11$ (нг / мл) га кўтарилди. Антитромбин III даражасининг пасайиши биринчи гуруҳда $68,51 \pm 5,12\%$ гача, иккинчи гуруҳда $60,84 \pm 5,47\%$ гача аниқланди. Бу кўрсаткичлар назорат гуруҳига нисбатан 1,2 марта ва 1,3 марта кам эди.

Тадқиқот натижаларини таҳлил қилганда, МОТ хавфи булган аёлларнинг қон плазмасида реактив оксилларни сезиларли ўзгариши рўй беради, бу пурин метаболизмининг фаоллашишига ва гиперурикемияга олиб келади деган хулосага келишимиз мумкин.

Маълумки, сийдик кислотаси (СК) МОТнинг патогенетик механизмнинг якуний параметри бўлиб, ушбу патологияда асоратларни башорат қилиш ва олдини олиш учун прогноз сифатида ишлатилиши мумкин.

СК барча тадқиқот гуруҳидаги 352 аёлларни қон плазмасида, амниотик суяқликда ва туғилгандан сўнг янги туғилган чақалоқнинг киндик қонида аниқланди.

Жадвал 1.

МОТХ ва МОТ билан ҳомиладор аёлларда қон зардобиди ва амниотик суюқлик таркибида сийдик кислотаси даражалари

(мкмоль/л)	1 группа (n=155)		2 группа (n=157)		Контрольная группа (n=40)		P
	М	m	М	m	М	m	
Қон зардобиди СК (22-27 недель гестации)	436,43	26,1	442,28	31,16	332,87	13,68	p1<0,001* p2<0,001*
28-34 недель гестации	441,43	31,1	449,28	33,2	332,87	13,68	p1<0,001* p2<0,001*
Киндик қонида СК	432,86*	24,1	425,92*	8,66	327,15	13,14	p1<0,001* p2<0,001*
Амниотик суюқликда СК	364,53*	24,3	427,95*	9,93	340,92	13,95	p1<0,001* p2<0,001*

*Изоҳ: p1 –1 ва 3 гуруҳлар, p2 –2 ва 3 гуруҳлар. *- статистик сезиларли фарқ p<0,05**

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики: биринчи гуруҳдаги ҳомиладор аёлларда қон зардобидидаги СК уртача 443,93±28,6 мкмол/л гача, иккинчи гуруҳда эса уртача 447,28±27,18 мкмол/л гача кўтарилган. Бу кўрсаткичлар назорат гуруҳига нисбатан уртача 1,3 марта юқори эканлигини курсатади.

Янги туғилган чақалоқларнинг киндик қонида сийдик кислотаси миқдорининг сезиларли даражада ошиши аниқланди, бу назорат гуруҳига қараганда ўртача 1,3 мартага кўп. Аниқланишича, амниотик суюқликдаги СК концентрацияси назорат гуруҳига нисбатан икки гуруҳда уртача 1,2 марта кўпайган (жадвал 1). Тадқиқотимиз натижаларига кўра, онадаги сийдик кислотасининг юқори даражаси ҳомила қон оқимига кириб, яллиғланишга қарши цитокинларнинг фаоллашишига, ҳомила оқсиллари алмашинувини фаоллашувига, плацента дисфункциясига олиб келиши исботланган, бу эса охир-оқибат эндотоксикозга олиб келади ва МОТ хавфини оширади.



Расм 6. ЭХМ дастур учун гувоҳнома.

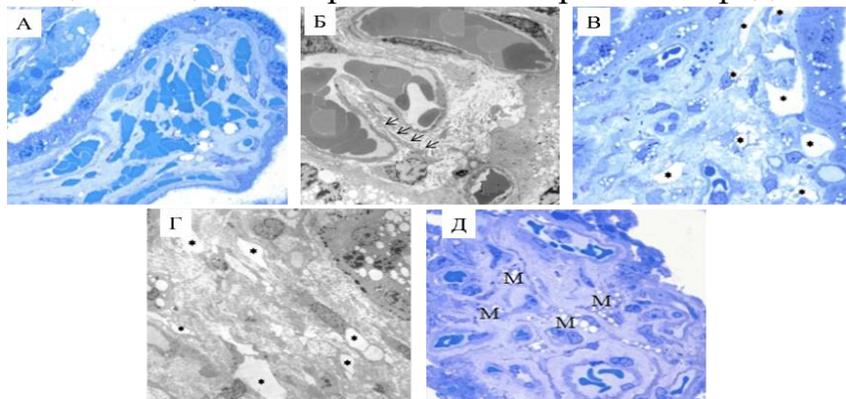
Шундай қилиб, тадқиқот натижаларини таҳлил қилиб, МОТХ билан булган аёлларнинг қон плазмасида эндоген интоксикация жараёнларининг аниқ кучайиши содир бўлади, бу ПОЛ, гемостаз тизимининг бузилиши, цитокинларнинг ошиши, реактив оксиллар ва гиперурикемия шаклида ўзини намоён қилади.

Диссертаиця ишининг **"Йулдош апоптозини ўрганиш натижалари"** деб номланган бешинчи бобда морфологик, гистологик ва морфометрик тадқиқотлар натижалари келтирилган.

Туғилгандан сўнг, тадқиқотнинг истиқболли босқичидаги барча беморларнинг йулдоши морфологик ва гистологик таҳлилдан ўтказилди.

Биринчи ва иккинчи гуруҳ йўлдошларининг морфологик таҳлили шуни кўрсатдики, ворсинкалар дарахтида базал, ўрта даражада этилган ва оралик дифференциацияланган ворсинкалар борлиги қайд этилган.

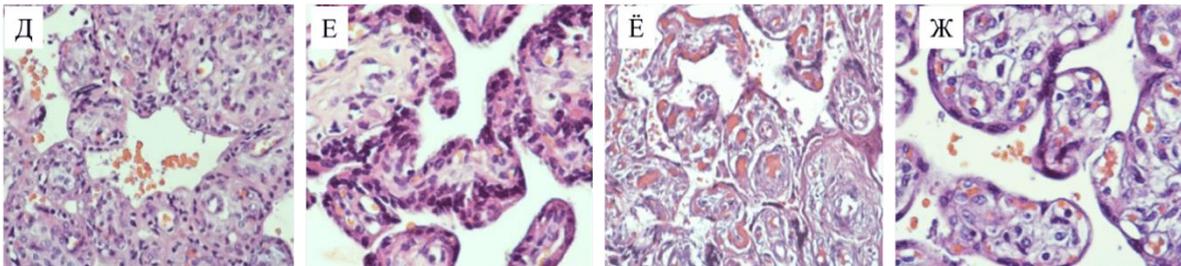
Базал ворсинкалар бўшашган коллаген тана оз миқдорда Гоффбауер хужайралари сақланиб қолган стромал каналлар билан ифодаланади, битта.



Расм 7. Ўрганилаётган гуруҳларнинг йўлдошидаги морфологик ўзгаришлар натижалари.

Гематоксилин ва эозин бўйича бўяш $\times 10$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$ Д. А - стромал фиброз ва фибриноидлар, Ё - стромал каналлар ичида жойлашган Ҳофбауер хужайралари мавжудлиги билан структур компонентларнинг юқори апоптоз даражаси, Ж-бирламчи ворсинкалар тўлиқ шаклланмаган ва улар ичида айланма макрофаглар (Ҳофбауер хужайралари) билан стромал каналлар мавжуд (7 расм).

Оралик варсиналар орасида биринчи гуруҳда 80% гача, иккинчи гуруҳда эса 50% гача, типик стромал каналлар ва плацента макрофаглари мавжудлиги билан пишмаган шаклларнинг пайдо бўлиши устунлик қилади.

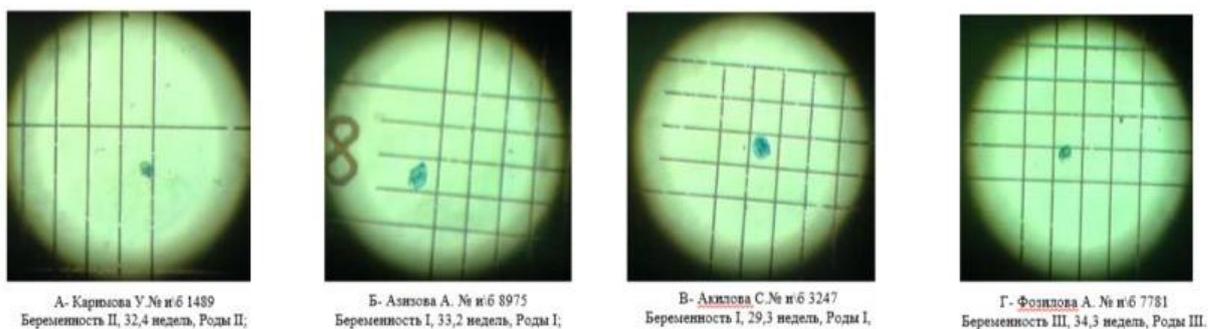


Расм 8. Ўрганилаётган гуруҳларнинг йўлдошидаги морфологик ўзгаришлар натижалари. Биринчи ва иккинчи гуруҳдаги плацентадаги морфологик ўзгаришлар (а-д). Метилен кўк бўйича бўяш ($\times 400$). Электрон микрофотография ($\times 4800$, $\times 5600$).

МОТда оралик ворсинли стромаси морфологиясини ўрганишда қуйидагилар қайд этилди: томирнинг ичида қизил қон таначалари тўпланиши, юлдузсимон телоцитосимон хужайралар қон томирлари яқинида жойлашган. Стромада 30% коллаген толалар мавжуд бўлиб, синцитиотрофобластларда кўп вакуолалар кўринади. Телоцитга ўхшаш хужайралар жойлари етилган оралик ворсинкаларда псевдостромал каналларни ҳосил қилади(8 расм).

Фиброз ворсинкалар стромасида псевдостромал каналларни чекловчи телоцитосимон хужайраларнинг (ўртача диаметри $3,25 \pm 0,6$ мкм) ҳосилалари (ўртача диаметри $0,28 \pm 0,1$ мкм) туфайли кўринади. Кўп пластли ядролар ва 40% гача кўп вакуолали макрофаглар аниқланади. Юлдузсимон телоцитосимон хужайралар қон томирлари яқинида жойлашган.

Тадқиқотнинг морфологик босқичининг мақсади айланма ДЭХ морфометриясидан фойдаланган ҳолда эндотелиал функция кўрсаткичларини бирлаштириш эди.



Расм 9. (4а-4г) – Горяев камер ДЭК. Метил кўк буйича бўйишсиний. Катталаштириш $\times 400$.

Ҳар бир бемор учун Горяев камерасининг 10 та намунасидаги эндотелиал хужайралар сони ҳисобланган ва айланма ДЭК сонининг ўртача қиймати аниқланган.



Расм 10. Десквамиранган эндотелиоцит.

Морфометрик тадқиқот Leica Application Suite LAZ EZ Version 2.1.0 ёрдамида ўтказилди. Метилен кўк билан бўйланган. Катталаштириш $600 \times$.

Ўрганилаётган гуруҳларда десквамацияланган эндотелиал хужайраларнинг ўртача сонини аниқлашда МОТ кузатилган аёлларда деярли икки баравар кўпайганлиги қайд этилди. Биринчи гуруҳда - $12,1 \pm 1,54 \times 10$ хужайра/100мл, иккинчи гуруҳда - $7,87 \pm 0,58 \times 10$ хужайра/100мл. Учинчи гуруҳда эса - $5,9 \pm 0,25 \times 10^4$ хужайра/100мл ни ташкил этди ($p \leq 0,001$; $t=3,98$, $p \leq 0,001$; $t=4,24$).

Десквамацияланган эндотелоцитнинг ўртача майдони назорат гуруҳида $1600,5 \pm 58,9$ мкм², биринчи гуруҳда $850,5 \pm 36,5$ мкм² ва иккинчи гуруҳда $1255,7 \pm 34,8$ мкм² ни ташкил этди. ($p \leq 0,001$, $t=4,64$).

Назорат гуруҳида десквамацияланган периферик қон эндотелиал хужайраларининг шакл омили $14,1 \pm 0,15$, биринчи гуруҳда $9,7 \pm 0,23$ ($p > 0,03$, $t=3,11$) ва иккинчи гуруҳда $11,5 \pm 0,26$ ни ташкил этди. ($p > 0,02$, $t=3,54$).

Назорат гуруҳида десквамацияланган эндотелиал хужайраларнинг кутбланиши $0,075 \pm 0,015$, биринчи гуруҳда - $0,18 \pm 0,024$ ($p \leq 0,003$, $t=6,23$) ва иккинчи гуруҳда $0,010 \pm 0,019$ ($p \leq 0,002$ $t=6.14$) ни ташкил этди (9.10 расм).

Шундай қилиб, периферик қоннинг десквамацияланган эндотелиал хужайраларини морфологик ўрганиш жараёнида, ДЭХ сонининг асоратнинг анъанавий параметрига қўшимча равишда, биз хужайранинг рақамли портретини олдик, бу хужайранинг бошланишини боғлаш имкониятини тасдиқлаш учун асос бўлиб хизмат қилди. Сийдик кислотасининг кўпайиши

туфайли периферик қондаги оксидланиш жараёнлари, бу эҳтимол йулдош хужайраларининг апоптози туфайли МОТнинг бошланишига олиб келади.

Ушбу тадқиқотда плацента ворсинка қон томирларининг компютер морфометрияси ўтказилди.

Олинган натижалар шуни кўрсатадики, 1-гурӯҳда томир деворининг қалинлиги ўртача 0,7 мкм (0,48 дан 0,99 ± 0,12 мкм гача). Иккинчи гуруҳда томир деворининг қалинлиги ўртача 0,9 мкм (0,67 дан 1,25 ± 0,12 мкм гача) бўлган.

Биринчи гуруҳдаги томир луменининг ўртача диаметри (ички бўш жой) ўртача 6,73 (5,76 дан 6,42 ± 0,38 микронгача), иккинчи гуруҳда эса ўртача 6,9 (4,53 дан 8,92 ± 0,93 мкм гача) бўлган.

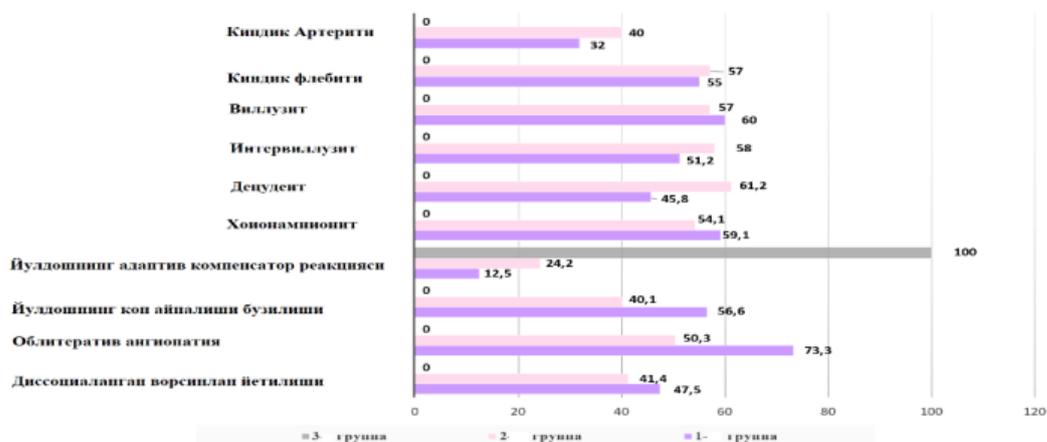
Биринчи гуруҳдаги томир ва капиллярнинг ички бўшлиғининг майдони ўртача 36,1 м² (22,97 дан 51,68 м² ± 4,62 м² гача) ни ташкил этди. Иккинчи гуруҳда эса бу кўрсаткич ўртача 39,8 м² (16,59 дан 63,84 м² ± 10,96 мкм²) ни ташкил қилди.

Керноган индекси (томир девори қалинлигининг унинг диаметрига нисбати) биринчи гуруҳда ўртача 0,05 (0,036 дан 0,073 ± 0,008 гача) ва иккинчи гуруҳда ўртача 0,06 (0,044 дан 0,117 ± 0,017) ни ташкил этди.

Биринчи гуруҳдаги эндотелиал хужайра апоптози индекси ўртача 7,1% ни ташкил этди (2,5-11,4% дан ± 2,49%). Иккинчи гуруҳда эса бу кўрсаткич ўртача 3,9% ни (2-5,7% дан ± 1,49%) ташкил этди.

Бундан ташқари, асосий гуруҳда плацента ворсинкалар дистрофияси ҳам тез-тез учрайди, ҳамда МОТнинг сабабларидан бири бўлган гиперурекемия ҳолатлари ҳам кўпроқ аниқланган (p<0,0001; t=7,24).

Ушбу натижалар микроскопик намуналардаги кузатилган ўзгаришлар ва эрта туғилиш хавфи ўртасидаги боғлиқликни кўрсатиши ва хужайра апоптози жараёнида гиперуремиянинг ролини билвосита тасдиқлаши мумкин ҳамда МОТ бошланишига сабаб бўлади.



Расм 11. Тадқиқот гуруҳларида плацентанинг морфологик бузилишлари натижалари.

Йўлдошни морфологик ўрганиш натижалари шуни кўрсатадики, диссоцирланган ворсина етилиши, облитерация қилувчи ангиопатия,

йўлдошнинг қон айланишининг бузилиши, йўлдошнинг компенсатор ва адаптив реакциялари, хориоамнионит, децидуит, интервиллизит, виллузит, флебит ва киндик артеритлари ўртача 55% да биринчи гуруҳда ва 48% иккинчи гуруҳда учрайди, бу морфологик жиҳатдан йўлдошнинг бузилишини исботлайди ва МОТнинг ривожланишига ҳисса қўшади(11 расм).

Шундай қилиб, периферик қоннинг десквамацияланган эндотелиал хужайраларини морфологик ўрганиш жараёнида, ДЭХ сонининг классик анъанавий параметрига қўшимча равишда, биз хужайранинг рақамли портретини олдик. Бу хужайранинг окислениш жараёнини бошланиши тасдиқлаш учун асос бўлиб хизмат қилди. Сийдик кислотасининг кўпайиши туфайли периферик қондаги окисланиш жараёнлари, бу эҳтимол плацента хужайраларининг апоптози туфайли МОТ бошланишига олиб келади.

Диссертация ишининг **“Муддатидан олдин туғилиш хавфи остида бўлган ҳомиладор аёлларга терапевтик-профилактика чора-тадбирлар тизимини оптималлаштириш хусусиятлари”** деб номланган олтинчи бобида эрта туғилишни башорат қилиш усулларини ишлаб чиқиш, амалга ошириш, бошқариш ва даволаш тактикаси ёритилган.

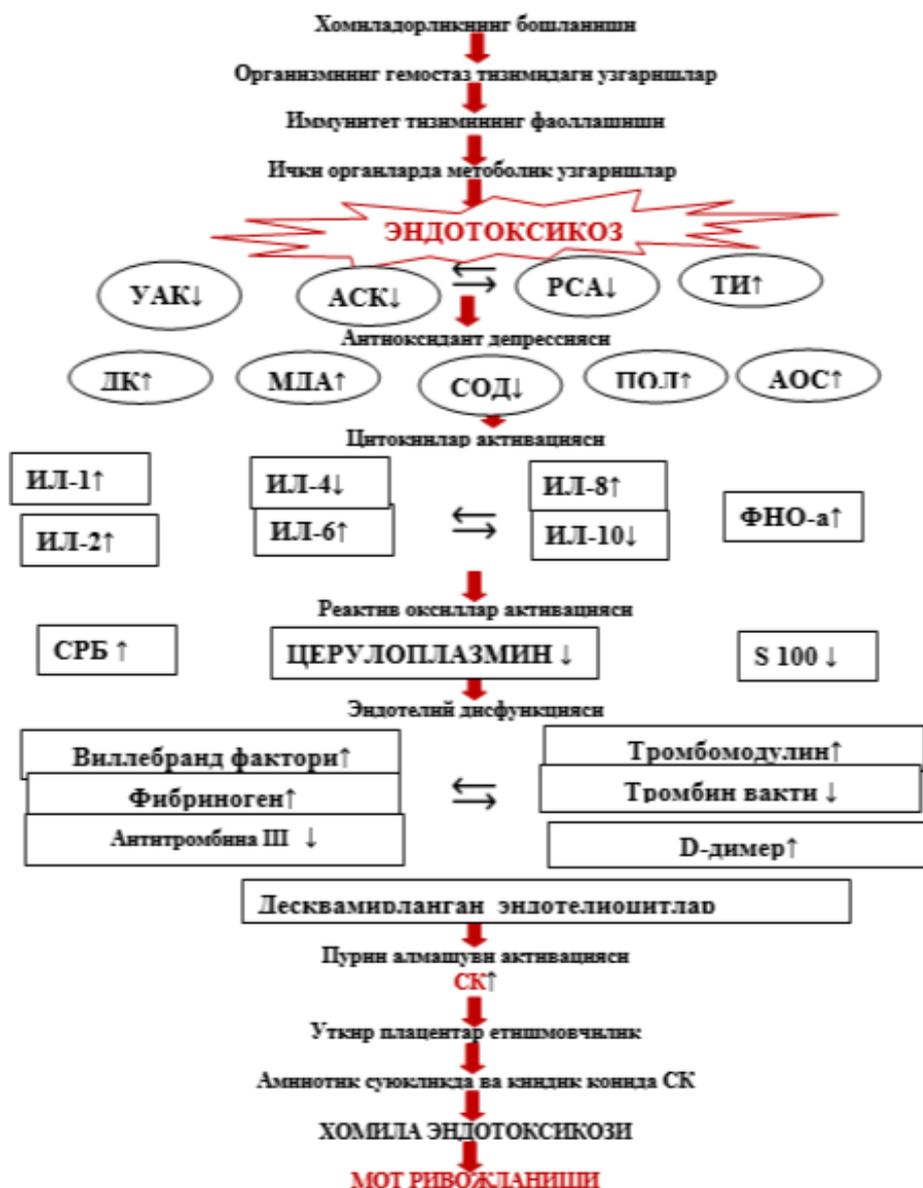
Истиқболли тадқиқотлар маълумотларини ўрганишда биринчи ҳомиладорлик, биринчи туғруқ, анамнезида ҳомила тушиши (спонтан, тиббий абортлар) ва яллиғланиш касалликлари МОТнинг хавф омиллари ҳисобланади.

МОТ хавфи билан госпитализация килинган ҳомиладор аёлларда гомеостаз тизимининг бузилиши, гиперурикемия ва фетоплацентар гемодинамиканинг бузилиши қайд этилган.

МОТни келтириб чиқарадиган патогенетик сабаблардан бирини аниқлаш учун биз гомеостаз тизимининг муҳим таркибий қисмларининг фаолиятини аниқландик, булардан, эндотоксикоз тизими, перекисокисленишнинг фаоллашиши, антиоксидантларни тизими, цитокинлар тизими, организмнинг реактив оксиллари ҳолати, гемостаз тизими ва пурин таркиби.

МОТ ривожланишининг патогенетик механизмини намоёйиш этиш учун биз илмий тадқиқот, таълим муассасаларида ва назарий дарсларида қўлланилиши мумкин бўлган алгоритмни ишлаб чиқдик.

МОТ РИВОЖЛАНИШИНИНГ ПАТОГЕНЕТИК МЕХАНИЗМИ



Расм 12. МОТ ривожланишининг патогенетик механизми.

Патогенетик жиҳатдан аниқланганки, ҳомиладорликдан кейин организмнинг гомеостаз тизимида ўзгаришлар пайдо бўлади, иммунитет фаоллашади, ички органларда метаболит ўзгаришлар пайдо бўлади, бу эса ҳомиладор аёлда эндотоксикозга олиб келади. Бу жараён цитокин фаоллигини келтириб чиқарадиган антиоксидант депрессия билан кечади, организмнинг реактив оксилларининг фаоллашиши эндотелиал дисфункцияга олиб келади, бу эса ўз навбатида эндотелиал хужайраларнинг десквамациясига, пурин алмасишувининг фаоллашишига олиб келиб, бу ҳолат йўлдош етишмовчилигига сабаб бўлади (плацента ворсинкалари ривожланиши бузилиши, ворсинкалараро бўшлиқлар тромбози, апоптоз, десквамация ва йулдош хужайраларининг деструкцияси) ва қонда, амниотик суякликда ва киндик қонида СК нинг кўпайиши оқибатида ҳомила эндотоксикози келиб чиқади (12 расм).

Истиқболли тадқиқот натижаларига кўра, юқоридаги ўзгаришлар нафақат ҳомиладор аёлларда, балки ҳомилада ҳам қайд этилганлиги аниқланди.

Ишонч билан айтишимиз мумкинки, СК МОТнинг патогенетик механизмининг муҳим ва якуний параметри бўлиб, ушбу патологияда асоратларни башорат қилиш ва олдини олиш учун прогноз сифатида ишлатилиши мумкин. Бу корреляция таҳлилининг қиймати билан тасдиқланади (2-жадвал).

Жадвал 2.

Ҳомиладор аёлларда ҳомиладорликни йўқотиш пайтида сийдик кислотасининг гомеостаз тизимининг кўрсаткичлари билан боғлиқлиги

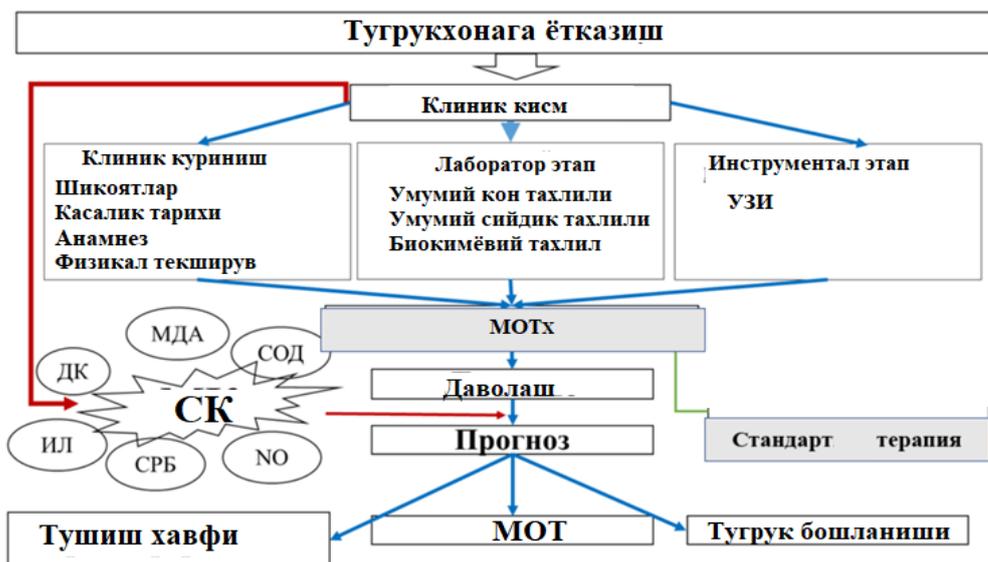
Кўрсаткичлар	МК		
	I – гуруҳ (n = 41)	II – гуруҳ (n = 42)	III – гуруҳ (n = 35)
ОКА	-0,955*	-0,969*	-0,799*
ИТ	0,942*	0,949*	0,692*
ДК	0,926*	0,939*	0,753*
МДА	0,938*	0,955*	0,311*
СОД	-0,957*	-0,981*	-0,544*
ИЛ1	0,880*	0,909*	0,772*
ИЛ 2	0,990*	0,999*	0,159*
ИЛ 4	0,925*	0,912*	0,643*
ИЛ 6	-0,909*	-0,898*	-0,681*
ИЛ 8	-0,881*	-0,933*	-0,697*
ИЛ 10	-0,681*	-0,943*	-0,797*
СРО	0,731*	0,790*	0,322*
Азот оксиди	0,862*	0,895*	0,862*
АЧТВ	-0,951*	-0,871*	-0,651*
Фибриноген	0,933*	0,833*	0,571*

*Изоҳ: *- статистик сезиларли фарқ $p < 0,05$ **

2- жадвалдан кўриниб турибдики, корреляция таҳлили СКнинг гомеостаз тизими кўрсаткичлари, яллиғланишга қарши цитокинлар ва реактив оқсиллар билан боғлиқлигини тасдиқлайди.

МОТни олиб бориш ва даволаш тактикасини ишлаб чиқиш

Ҳозирги вақтда кўплаб мураккаб даволаш схемалари таклиф қилинган. Бироқ, муаммо қониқарли ечимдан узоқдир, бу асосан прогрессив интоксикациядан келиб чиқадиган таъсирчан сонли асоратлардан далолат беради.



Расм 13. Диагностика, даволаш ва олдини олиш учун такомиллаштирилган алгоритм

Аммо ҳозирги кунга қадар МОТ хавфи булган аёлларда прогрессив интоксикация ва гиперурикемияни қамровли даволаш схемалари мавжуд эмас(13 расм).

Шу муносабат билан биз МОТ хавфи булган аёлларга интоксикация, гемостаз бузилиши ва гиперурикемияни даволаш усулини таклиф қиламиз.

Тўлиқ клиник ва лаборатория текширувидан сўнг, иккинчи таккослаш гуруҳига МОТ хавфи булган ҳомиладор аёлларга ҳомиладорликни сақлайдиган анъанавий терапия буюрилди.

Биринчи асосий гуруҳга эса анъанавий терапияга қўшимча равишда биз таклиф қилган комплекс терапия курсидан фойдаланишни тавсия қилинди. Биз антиоксидант таъсирга эга бўлган ва қулланилгандан сунг 12 соат ичида сийдик кислотасини камайтирадиган **росмарин кислотасини** ўз ичига олган препаратларни таклиф қиламиз. 1 таблеткдан кунига 3 марта (бизнинг тадқиқотимизда биз Канефрон Н 50 дан фойдаланганмиз) + **глюкуроно-2-амино-2-деоксиглукоглюкан сульфатни** (коагулограмма кўрсаткичлари инобатга олган холда) 1 таблеткадан кунига 2 марта (бизнинг тадқиқотимизда биз Сулодоксид 250 ЛЕ дан фойдаландик). Ушбу препарат қон томир деворининг силлиқ мушакларининг кўпайишини бост+/иради, қон томир эндотелиал ҳужайраларининг тузилиши ва фаолиятини тиклашга ёрдам беради ва қоннинг реологик хусусиятларини нормаллантиради ва ФПБ мавжуд бўлса, кунига 5-10 мл х 3 марта **Л-Аргинин Л-Аспаргат** кўшилиши керак, ушбу препарат антигипоксик, мембранани барқарорлаштирувчи, цитопротектив, антиоксидант, дезинтоксикация таъсирига эга булиб, кислота ҳосил қилувчи тизимга таъсир курсатади ва кислота-ишқор мувозанатини тузатишга ёрдам беради.

Бундан ташқари аёлларга парҳез (кўп суюқлик ичиш), ёд препаратлари 200 мг, темир препаратлари, аскорбин кислотаси 0,1 г кунига 3 марта 20 кун

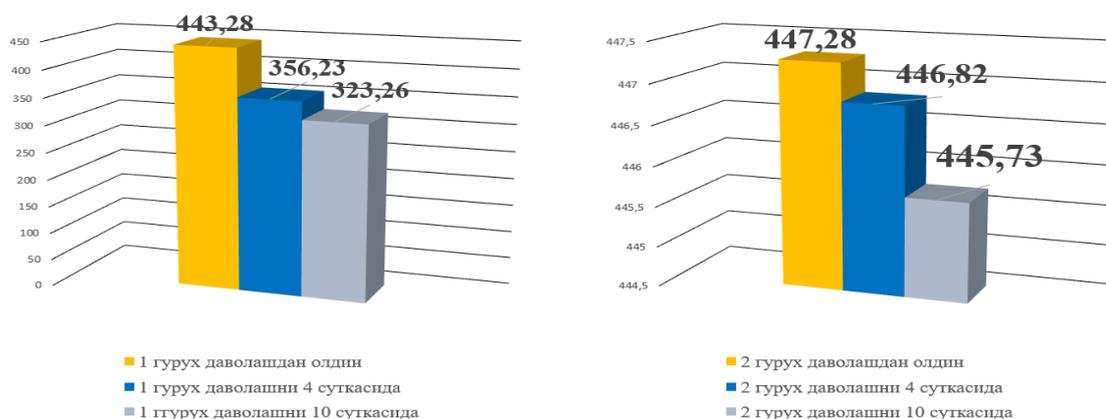
давомида, прогестерон 200 мг 2 марта ҳомиладорликнинг 36 ҳафталигига қадар, Нифедипин 10 мг тил остига ҳар 30 дақиқада (максимал доза 40 мг) буюрилган. Кейинчалик -10 мгдан ҳар 8 соатда тил остига Қ/Б назорати остида, Индометазин 100 мг 1 ш.

Терапия натижаларини таҳлил қилиш касалхонага ётқизилгандан сунг 1, 4, 10-кунларида лаборатория тадқиқот усуллари билан баҳоланди.

Клиник яхшиланиш ҳар икки гуруҳдаги МОТ хавфи бор аёлларда ўртача 76% қайд етилган.

Бироқ, иккинчи гуруҳда (туғрук хонага ётқизилишининг 1, 4, 10-куни) анъанавий терапевтик курсдан фойдаланиш фониди гомеостаз параметрлари узгармагани аниқланди.

Аксинча, МОТ хавфи булган биринчи гуруҳдаги ҳомиладор аёлларда комплекс терапиядан сунг эрта босқичларда: эндоген интоксикациянинг камайиши, липопероксидланиш фаоллигини сусайиши, иммунитет ҳолатини яхшиланиши, гемостази ва фибринолитик тизимини яхшиланишига, кондаги гиперурикемияни пасайишига олиб келди (2-жадвал).



Расм 14. Терапиядан олдин ва кейин гуруҳларда сийдик кислотаси миқдорини камайиш динамикаси

14-расмдан кўриниб турибдики, комплекс терапиядан сўнг 4 ва 10-кунларда қон плазмасида сийдик кислотаси сезиларли даражада камайган.

Жадвал 3.

МОТ учун даволаш кунига қараб асосий биокимёвий кўрсаткичларнинг қиёсий тавсифлари

Кўрсаткичлар	Тадқиқот гуруҳлари	Кузатув давомийлиги, сутка			P1	P2
		1-сутка	4-сутка	10-сутка		
ТИ (%)	I	0,54±0,012	0,49±0,09	0,45±0,05	>0,5	<0,05
	II	0,5±0,011	0,51±0,07	0,52±0,04	>0,5	>0,2
	III	0,39±0,06				
УАК, МЕ/мл	I	27,2±6,2	35,4±5,8	37,1±4,9	>0,2	>0,2
	II	30,5 ±5,4	31,1±3,8	29,5±3,2	>0,2	>0,1
	III	38,5±5,3				
ДҚ, мкмоль/л,	I	31,2±0,012	28,1±0,09	22,53±0,04	<0,05	<0,001
	II	33,1±0,011	33,55±0,08	34,47±0,03	<0,01	<0,001

	III	20,2±0,09				
СОД, МЕ/1 мг оксил	I	3,46±0,33	4,4±0,41	5,1±0,45	<0,05	<0,001
	II	3,31±0,26	3,7±0,34	3,1±0,42	<0,001	<0,001
	III	6,34±0,58				
ИЛ1, пг/мл	I	3,31±0,23	2,8±0,19	2,6±0,15	<0,001	<0,001
	II	4,45±0,17	4,5±0,14	4,6±0,11	<0,001	<0,001
	III	2,15±0,18				
СК, мкмоль/л	I	443,93±28,6	356,23±27,4	313,26±17,29	<0,05	<0,001
	II	447,28±27,18	446,82±27,3	445,73±27,4	<0,001	<0,001
	III	332±13,				
СРО, мг/л	I	5,87±0,54	4,5±0,4	3,8±0,36	>0,5	>0,1
	II	5,15±0,41	5,31±0,39	5,61±0,22	>0,05	<0,001
	III	3,4±0,23				
Азот оксиди, ppb	I	89,5±9,6	70,4±8,8	61,7±7,4	>0,5	>0,1
	II	86,1±8,7	85,9±10,9	89,4±8,7	>0,1	<0,05
	III	36,4±5,3				
АҚТВ, сония	I	28,1±1,45	24,1±1,68	25,4±1,95	>0,2	<0,05
	II	32,3±1,74	30,8±1,93	31,1±2,03	>0,05	<0,01
	III	26,5±1,94				
Фибриноге н, г/л	I	4,59±0,53	4,1±0,41	3,32±0,36	>0,5	>0,5
	II	4,48±0,44	4,62±0,21	4,78±0,12	>0,2	>0,1
	III	3,64±0,11				
S -100 оксил мг/дл	I	8,8±0,53	15,5±0,64	31,6±0,71	<0,01	<0,001
	II	7,9±0,47	7,5±0,87	8,4±0,91	<0,01	<0,001
	III	40,9±2,04				

Изоҳ: p_1 – 1 ва 4 суткадаги фарқ, p_2 – 1 ва 10 суткадаги фарқ. * - статистик сезиларли фарқ $p < 0,05$ *

Асосий гуруҳдаги МОТ хавфи булган аёлларда комплексли терапия бошланганидан кейин қон плазмасидаги эндотоксикоз кўрсаткичларининг интенсивлигини сезиларли даражада камайтиришга имкон берди, буни 6.2-жадвалда кўрсатилган кўрсаткичлар тасдиқлайди..

Терапия бошланганидан кейин токсик индекси 4-куни у 13,2% га, 10-куни 20% га яхшиланди. УАК 4 куни норма даражасига тушди ва 4 – кун 23.2% ва 10 куни 26.7% яхшиланди ($p < 0.05$).

Динамик кузатувнинг дастлабки 4 кунида ДК курсаткичи таққослаш гуруҳига нисбатан 11,03% ($p < 0,05$) га камайгани қайд етилди. 10-кунга келиб, ДК дастлабки кўрсаткичдан 38,5% га яхшиланди.

Комплекс терапиядан фойдаланиш тизим антиоксидантларининг фаоллигини тезда тиклади. СОД концентрацияси 4 ва 10-чи кунга келиб 27,17 ва 47,4% га кўпайди ($p < 0,05$). Охирги кунларга келиб, СОД назорат гуруҳига тўғри келди.

Шуни таъкидлаш керакки, МОТ хавфи бор ҳомиладор аёлларда комплекс терапияси иммунитет тизимининг фаолиятини тиклашга имкон берди. ИЛ1 4-куни 18,21% ва 10 куни 27,31% га сезиларли яхшиланди ($p < 0,05$).

Ҳомиладор аёлларда эрта даврда комплекс терапияни қўллаш патологиянинг давомийлигига қарамай, қон плазмасидаги липопероксидланиш жараёнларининг интенсивлигини сезиларли даражада камайтиришга имкон берди.

Метаболик жараёнларнинг кўрсаткичларини ўрганганда, комплекс терапия тадқиқотнинг 10-кунига келиб курсаткичларнинг камайишига олиб келди.

Сийдик кислотаси 4- кун 24,6% ва 10- кун 37,3% га камайди.

СРО ва азот оксиди 4-кун мос равишда 30,4%, 27,1% ва 10-кун 54,5%, 45,1% ($p < 0,05$) га яхшиланди.

Комплекс терапия фонида МОТ хавфи булганда гемостаз параметрларини баҳолаш шуни кўрсатдики, кузатувнинг дастлабки тўрт кунда коагуляцион фаолликнинг ошиши ва гемостаз тизимининг фибринолитик компонентининг яхшиланиши қайд этилган. Фибриноген таркиби 4-кун 12,0% ва 10- кун 38,3% га камайди.

Комплекс терапияни куллаш ҳомилада интранатал гипоксияни камайишига олиб келди. Шу билан бирга, комплекс терапия фонида S - 100 оксиленинг натижаси анъанавий терапияни олган таққослаш гуруҳига нисбатан 4- кун 43% ва 10- кун 72,2% га ошди ($p < 0,05$) (3 жадвал).

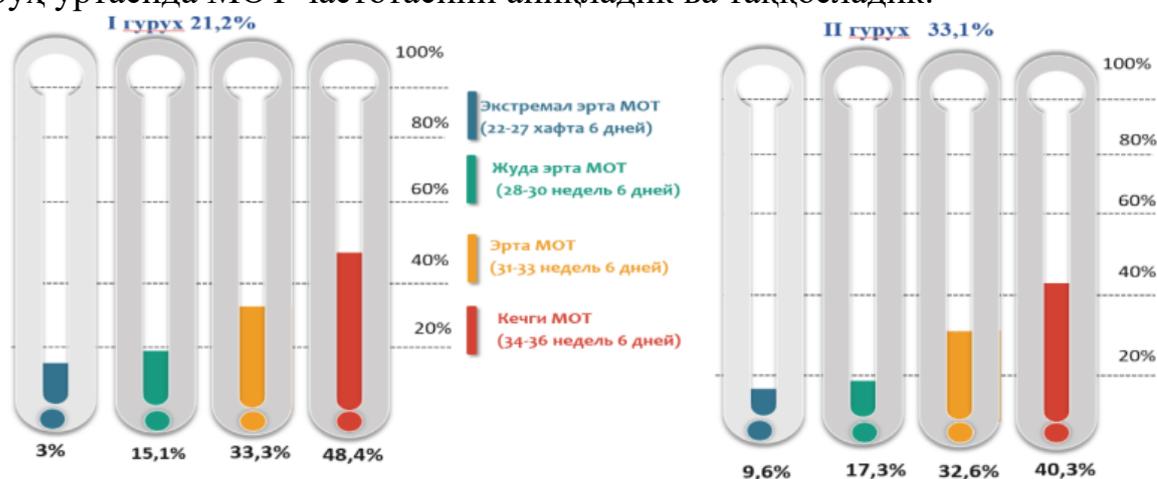
Шу билан бирга, комплекс терапия олган аёлларда ҳомила гипоксияси, туғруқдан кейинги асоратлар ва бошқалар каби асоратлар сони кам учраган.

Шуни таъкидлаш керакки, МОТ хавфи дастлабки босқичларида комплекс терапияни куллаш интоксикацияни ва липид пероксидациясининг фаоллигини камайтиришга, антиоксидант ҳимояни, иммунитетни тиклаш ва метаболик жараёнларни барқарорлаштириш имконини беради.

Гуруҳларда ҳомиладорлик ва туғрик натижалари:

Гуруҳларда туғруқ натижаларига кура, туғруқ туридан қатъи назар, барча туғруқлар асоратсиз давом этди.

Комплекс ва анъанавий терапиядан сўнг биз қиёсий таҳлил ўтказдик, 2 гуруҳ ўртасида МОТ частотасини аниқладик ва таққосладик.



Расм 15. Текишилган гуруҳлар орасида туғилиш натижалари.

Натижаларига кўра, муддатидан олдинги туғрук, гуруҳлар орасида 33,1% ҳолларда анъанавий терапия олган аёлларда ва 21,2% комплекс терапия кулланилган аёлларда кузатиилган булиб бу кулланилган терапиянинг самарадорлигини исботлайди ва МОТ сонининг 11,9% га пасайишини кўрсатади (15 расм).

I гуруҳда муддатли туғрук 78,7% (122) ва II гуруҳда 66,9% (105) ташкил этган.

Таҳлиллар натижаларига кўра, ўрганилган гуруҳлар орасида табиий йул туғилиш биринчи гуруҳда 89,7%, иккинчи гуруҳда эса 84% ташкил этган. Кесарча кесиш операцияси билан 10,3% ҳолатларда биринчи гуруҳда ва 16% иккинчи гуруҳда бажарилган.

КПМОК кузатилган аёлларда эпизётомиянинг юқори даражаси қайд етилган, аммо гуруҳлар уртасида таққослаганда статистик жиҳатдан муҳим фарқлар топилмади. Туғрикнинг учинчи давридаги асоратлар кўпроқ МОТ учрайди.

Тадқиқотга киритилмаслик мезонларидан бири кесарча кесиш операцияси билан туғилиш эканлигини ҳисобга олсак, тадқиқотда кўплаб аёллар табиий йул орқали туғган. Кесарча кесиш операцияси фақат 10,3% ва 16% ҳолларда она ва хомиланинг шошилиш ҳолатларида амалга оширилди (расм 16).



Расм 16.- Кесар кесиш операциясига курсатмалар

Операцияга курсатма хомиланинг ноаник ҳолати, плацента етишмовчилиги, хориоамнионит ва бошқалар. Барча операциялар ҳеч қандай махсус асоратларсиз давом этди. Туғрукдан куйинги даврда аёллар анъанавий профилактика терапиясини олдилар.

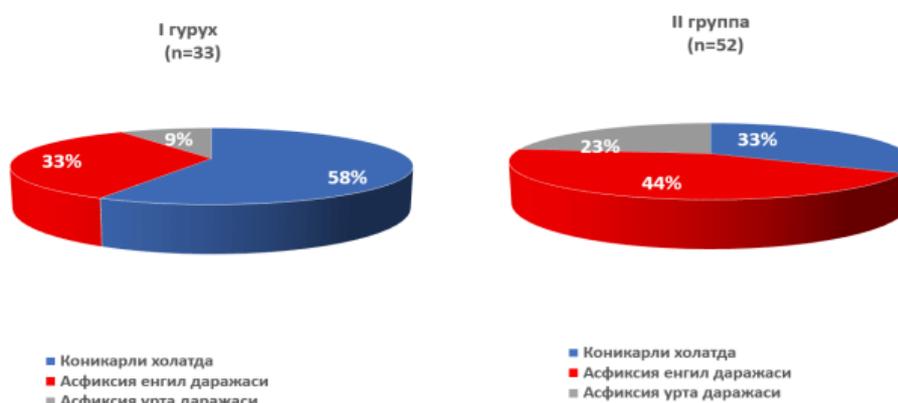
МОТнинг перинатал натижалари.

Туғруқ индукцияси ва кесарча кесиш операциясига курсатмалар хориоамнионит, ўткир гипоксия, КСМОК эканлигини инобатга олиб муддатидан олдин туғилган чакалоқларни зарур шароитларда реанимация қилинди.

Туғилгандан сўнг дарҳол янги туғилган чакалоқнинг ҳолати Silverman шкаласи бўйича баҳоланди. 1 ва 2-гуруҳларда туғилишда эрта туғилган чакалоқларнинг ҳолатини баҳолаш таҳлили ўртача бўлиб 1-дақиқада $5 \pm 2,1$; $5 \pm 1,5$ баллни ва 5-дақиқада $6 \pm 1,8$; $6 \pm 2,9$ 2,1 баллни ташкил етди. Ўз вақтида

туғилган чақалоқларни Апгар шкаласи бўйича баҳоланди. Биринчи гуруҳда 1-дақиқада $7,8 \pm 0,20$ баллни ва 5- $8,8 \pm 0,9$ баллни ташкил этди.

Асфиксия даражасини баҳолашда, асфиксия иккинчи гуруҳда кўпроқ учрагани аниқланди (Рас.17).



Расм 17.- МОТнинг перинатал натижалари

МО туғилган чақалоқлар орасида қониқарли аҳволда I гуруҳда 57,6% ва II гуруҳда 32,6% туғилди. Енгил асфиксия ҳолатида 33,3% биринчи гуруҳда ва 44,2% иккинчи гуруҳда кузатилди, ўртача асфиксияда биринчи гуруҳда 9% ва иккинчи гуруҳда 23% ҳолларда кузатилди. Гипотрофия турли даража билан туғилган чақалоқлар ХРКС тахмини эхография даражасига мос.

Янги туғилган чақалоқларнинг вазни ва бўй кўрсаткичларини ўргандик. Янги туғилган чақалоқларнинг тана вазни 500 г дан 2500 г гача ўзгариб, 1-гуруҳда 1961 ± 737 гр, 2 гуруҳда 1911 ± 693 гр, 3-гуруҳда эса 3367 ± 351 гр ни ташкил этгани аниқланди. Янги туғилган чақалоқнинг ўртача узунлиги мос равишда $41,0 \pm 5,0$ см, $42,0 \pm 6,0$ см, $52 \pm 2,3$ смга тенг эди.

6 та янги туғилган чақалоқни иккинчи босқичга парваришлашга ўтказиш талаб қилинди. Сийдик кислотаси нормал бўлган оналарнинг 100% янги туғилган чақалоқлари қониқарли ҳолатда уйга жавоб берилган.

Тадқиқотда МОТ билан туғилганлар сонининг 2,7%да (2 та) неонатал ўлим кузатилди ва унинг сабаби юқумли асоратлар: умумий генерализациялашган инфекциялар, неонатал сепсис ва ўткир гипоксия бўлганлиги кузатдик.

Туғилгандан сўнг даволаш тактикасини тўғри танлаш учун янги туғилган чақалоқларда сийдик кислотси ва S-100 оқсилининг миқдорини аниқлаш учун киндикдан қон олинди.

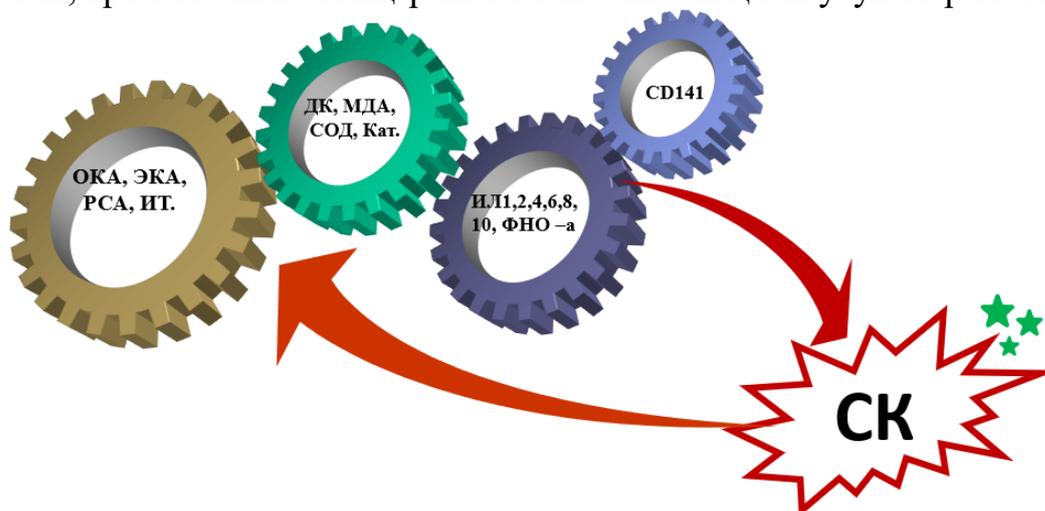
Тадқиқотлар натижалари иккинчи гуруҳ беморларида киндик қонида ва амниотик суюқликда СК ва S-100 оқсилининг сезиларли даражада ошганлигини кўрсатди.

Шуни таъкидлаш керакки, МОТ хавфининг дастлабки босқичларида комплекс терапия интоксикацияни ва липид оксидациясининг фаоллигини камайтиради, антиоксидант ҳимояни ва иммунитетни тиклайди, метаболик жараёнларни барқарорлаштириш ва церебрал тизимини яхшилаш имконини беради.

Шундай қилиб, гиперурикемиянинг ошиши ва S -100 оксиленинг камайиши, фетоплацентар етишмовчилиги, ХРКС ва хомила гипоксияси прогностик жиҳатдан муҳим ҳисобланади.

Тадқиқот давомида олинган маълумотларга асосланиб, МОТ хавфи бўлган аёлларни ташхислаш, прогнозлаш ва олиб бориш алгоритми ишлаб чиқилди.

МОТ хавфи бўлган ҳомиладор аёлни туғруқ хонага қабул қилганда, комплекс клиник- лаборатор ва инструментал текшириш усуларини ўтказиш керак. Бироқ, клиник маълумотларни ҳисобга олиш МОТ хавфи остида бўлган аёлларда МОТни ташхислаш, прогнозлаш ва бошқариш тактикасини аниқлаш учун етарли эмас.



Расм 18. Гиперурикемияда МОТнинг патогенетик компонентлари.

Шу билан бирга, тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, УАК, АСК, ТИ, ДК, МДА, СОД, Кат, ИЛ1, ИЛ4, CD141, Д-димер каби патогенетик параметрларни аниқлаш диагностикада ва МОТ хавфини башорат қилишда ишончли қўлланилиши мумкин (18 расм). Бироқ, бу параметрлар бир қатор хусусиятларга эга: техник мураккаблик, юқори нарх ва узок муддат талаб қилади.

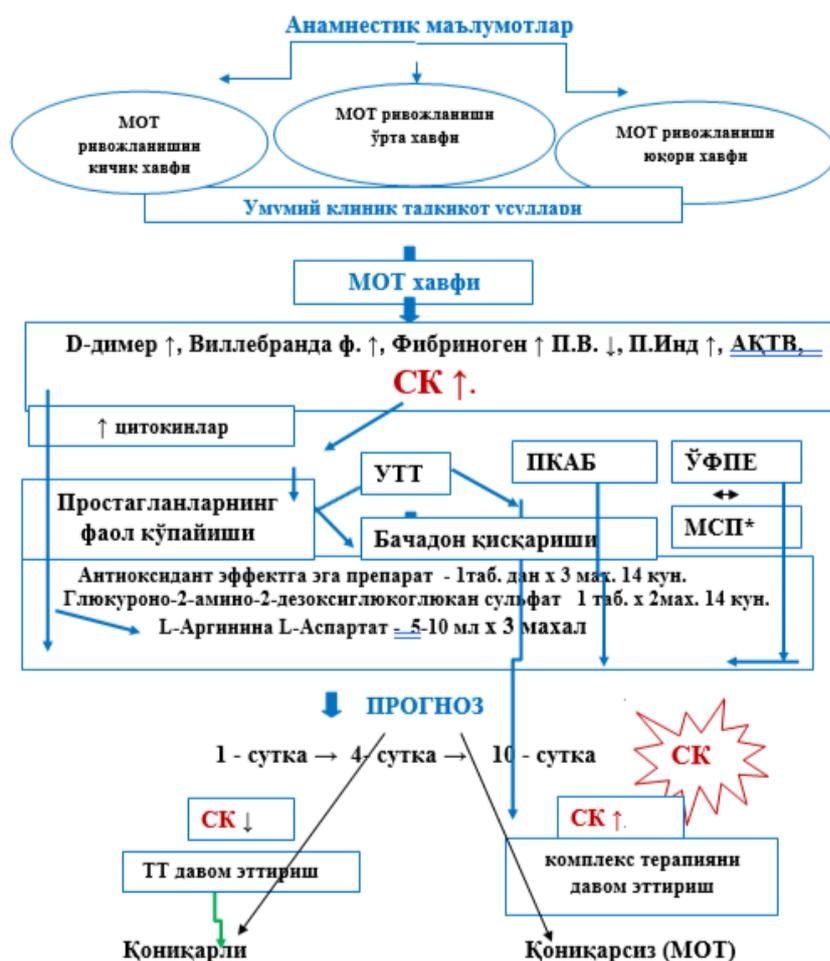
Биз сийдик кислотасидан муддатидан олдин туғруқ хавфи бўлган аёлларда ташхислаш ва башорат қилиш учун прогноз сифатида фойдаланишни таклиф қиламиз, чунки у СК назорат қилиш патогенезида асосий бўғинлардан биридир.

Ҳомиладорлик прогнозидан қатъи назар, антиоксидант таъсирга эга ва таркибида бибария кислотаси, Глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфат ва L-Аргинина L-Аспартат бўлган қўшимча дорилар буюрилиши шарт.

Ўз вақтида касалхонага ётқизиш, хавф омилларини аниқлаш, ҳомиладор аёлнинг аҳволини баҳолаш, ўз вақтида ташхис қўйиш ва лаборатория параметрларини баҳолаш, тўғри белгиланган терапия муҳим омиллардир. Улар она ва хомила учун ҳомиладорликнинг натижасига таъсир қилиши, туғруқ пайтида эрта ва кеч неонатал даврда асоратларни камайтириши мумкин.

Таклиф этилаётган терапия (анъанавий терапияга қўшимча сифатида антиоксидант таъсирга эга бўлган, глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфат ва L-аргинин L-аспартат) гомеостаз тизимининг турли қисмларига ва гиперурикемияга таъсир қилади ва МОТ ҳолатларини 11,9% гача камайтиради.

Муддатидан олдин туғруқ хавфи бўлган аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқ натижаларини башорат қилиш, олиб бориш, ташхислаш ва даволаш алгоритми



ХУЛОСА

1. Бизнинг тадқиқотларимизда ҳомиладорлик муддати 28-34 ҳафта бўлган ҳомиладор аёлларда эрта туғилиш хавфи ҳомиладорлик муддати 22-27 ҳафта бўлган гуруҳга қараганда анча тез-тез кузатилиб 82,5% ва мос равишда 17,6% ни ташкил этди. Туғилиш натижаларини таҳлил қилганда, эрта туғилишлар сони 22-27 ҳафталарда 9,4% ни, 28-34 ҳафталикларда эса 90,5% ни ташкил этиши аниқланди.

2. УАК, АСК,РСА, СОД нинг сезиларли пасайиши ($p < 0,01$) ва каталаза, ИТ, ДС, МДА, СК нинг сезиларли ўсиши шаклида MOT бўлган ҳомиладор аёлларда эндоген интоксикация даражасининг аниқ номутаносиблиги ($p < 0,01$) липопероксидланиш жараёнларининг фаоллашишига, антиоксидант ҳимоя депрессиясига, иммун тизими фаолиятидаги номутаносибликка, организмдаги реактив оқсилларнинг шаклланишига ва пурин асосларининг метаболизмини кучайишига олиб келади.

3. Ҳомила тушиш хавфи ва эрта туғилиши хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда гиперурикемия ва IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-а яллиғланишга хос

цитокинларнинг сезиларли даражада ошиши ўртасида янги патогенетик муносабатлар ўрнатилди ($p < 0,01$) ва тадқиқот гуруҳларида IL -4, IL -10 ($p < 0,01$) нинг камайиши, уларнинг мувозанати иммун жавоб йўналишини, шунингдек, она ва ҳомила учун ҳомиладорлик натижаларини баҳолаш учун муҳим эканлигини намоён этди.

4. МОТнинг янги прогностик кўрсаткичлари S100 оқсили фаоллигининг ўртача 4,6 марта ($p < 0,01$) ва церулоплазминнинг 1,6 марта ($p < 0,01$) пасайиши бўлиб, бу эндоген интоксикацияни сусайтириш орқали антиоксидант ҳимоясининг декомпенсациясига олиб келиб, липид пероксидацияси маҳсулотларининг тўпланишига ёрдам беради, бу эса ўз навбатида фетоплацентар етишмовчилик ва ҳомила гипоксияга олиб келади.

5. МОТ ривожланишининг патогенетик предикторлари азот оксиди даражасининг сезиларли даражада ошиши ва гемостаз тизимининг бузилиши кўринишидаги эндотелиал дисфункциядир: Виллебранд омилининг, Фибриноген, Тромбомодулин, D-димернинг сезиларли ошиши ва Антитромбин III нинг пасайиш ишончли камайиши кузатилди.

6. Сийдик кислотаси эрта туғилишнинг патогенетик механизмининг якуний метаболити бўлиб, унинг аниқланиши эрта туғилиш хавфи юқори бўлган ҳомиладор аёлларда диагностика, прогноз ва даволаш учун прогноз этувчи сифатида самарали қўлланилади. Сийдик кислотаси қон плазмасида сезиларли даражада, амниотик суюқликда 34% ва киндик қонида 27% ошганлиги аниқланди.

7. Муддатдан олдин туғилиш хавфи остида бўлган аёлларда сийдик кислотасининг йўлдошда томирларни торайтирувчи таъсири аниқланган, плацента етишмовчилигига олиб келадиган плацента перфузиясининг пасайиши, ишемия, йўлдош ворсинкаларининг этилишининг бузилиши, ворсинкалараро бўшлиқларнинг тромбози, ангиопатия муддатдан олдин туғилишни кўзгатадиган плацентанинг десидуити, хориоамнионити ва апоптоз кўринишидаги доплерографик ва патоморфологик ўзгаришлар билан тасдиқланди, бу ҳомиладорлик кечишининг хавф остида бўлиши ва муддатидан олдин туғруқнинг юзага келишига олиб келади.

8. МОТда гиперуремиянинг аниқланган аҳамиятига асосланиб, ҳомиладорлик даврига хос ҳомиладорлик бошқаришнинг патогенетик ва терапевтик ҳамда диагностика алгоритми ишлаб чиқилган.

9. Ҳомиладорликнинг прогнозидан қатъий назар гиперурикемия билан асосланган МОТ патогенезининг звеноларини комплекс ўрганиш асосида анъанавий даволашга антиоксидант хусусиятга эга, эндотелий фаолияти ва пурин алмашинувини тикловчи туғруқ кечишига ижобий таъсир этувчи ҳомила ва она учун энг маҳбул препаратларни киритиш лозим. Асосий гуруҳдаги комплекс даволаш усули муддатдан олдин туғилиш ҳолатларини 22-27 ҳафталик ҳомиладорлик даврида 8,5% ва 28-34 ҳафталик ҳомиладорлик

даврида 8,6% ҳолларда камайтириш имконини берганлиги профилактика чоралари учун прогностик муҳим кўрсаткичлигини асослайди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01 ПО ПРИДАЧЕ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ В САМАРКАНДСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

ШАВАЗИ НАРГИЗ НУРАЛИЕВНА

**«КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ, ОПТИМИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ
ЛЕЧЕБНЫХ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ»**

14.00.01–Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА НАУК (DSc) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

Самарканд – 2024

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2022.3. DSc /Tib732.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.bsmi.uz) и на Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный консультант: **Султанов Саидазим Насирович**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Кузьмин Владимир Николаевич**
доктор медицинских наук, профессор

Пахомова Жанна Евгеньевна
доктор медицинских наук, профессор

Худоярова Дилдора Рахимовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Центр развития профессиональной
квалификации медицинских работников**

Защита диссертации состоится « ___ » _____ 2024 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc 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(366)-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 « ___ » _____ 2024 года.
(протокола рассылки № ___ от « ___ » _____ 2024 года).

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

Г.З. Шодиклова
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 наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Преждевременные роды (ПР) являются не только медицинской, но и социально значимой проблемой. Актуальность темы преждевременных родов не вызывает сомнения у учёных всего мира, прежде всего из-за существенного вклада в показатели перинатальной заболеваемости и смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения «...частота встречаемости преждевременных родов варьирует от 5 до 18% и не имеет тенденции к снижению в течении последних 20 лет.... ПР увеличивают перинатальную смертность в 4 раза, заболеваемость новорождённых в 3 раза, и в 40 -70% случаев являются причиной гибели новорождённых...»². В связи с этим, изучение особенностей ранней диагностики УПР, разработка методов профилактики, лечение и ведение беременных на различных этапах возникшей патологии с целью уменьшения осложнений, относятся к числу задач, требующих решения в медицине.

В мировой практике на сегодняшний день продолжают многоцентровые научные исследования, направленные на раскрытие различных аспектов данной проблемы, особенно на выявление новых патогенетических причин и дополнительных диагностических критериев развития преждевременных родов. Несмотря на многочисленные исследования, до сих пор до конца не изучен механизм развития преждевременных родов. В то же время, определение патогенеза наступления преждевременных родов является необходимым условием разработки эффективных прогностических и профилактических мер с учетом социальных и этических норм.

В нашей стране проводится широкомасштабные мероприятия по ранней диагностике и профилактике соматических заболеваний среди населения. Наряду с этим, в системе здравоохранения существует ряд нерешенных проблем, среди которых наиболее важными являются прогноз и профилактика преждевременных родов. В связи с этим, комплексные меры по коренному улучшению системы здравоохранения включают: «... расширение возможностей к качественной медицинской помощи для матери и ребенка, предоставление специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи и снижение младенческой и детской смертности». Исходя из этого, в настоящее время важное значение приобретает изучение причин развития преждевременных родов у женщин³. В связи с этим проведение исследований, направленных на улучшение качества жизни и снижение перинатальных исходов, послужило поводом для поиска дополнительных, новых патогенетических причин преждевременных родов,

² GBD 2019: Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019.

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг фармони, 28.01.2022 йилдаги ПФ-60-сонли «Янги Ўзбекистонни 2022-2026 йилларда ривожлантириш стратегияси тўғрисида

для разработки принципов раннего прогноза и профилактики данной патологии с целью снижения перинатальной смертности и детской инвалидности.

Диссертационное исследование способствует реализации целей, изложенных в Указе Президента Республики Узбекистан за № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы»; № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»; постановлением №ПП-5199 от 29 июля 2021 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения»; в Указе Президента Республики Узбекистан от 8 ноября 2019 года № ПП-4513 «Об улучшении и расширении качества медицинской помощи, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Данное исследование выполнено в соответствии с VI «Медицина и фармакология» приоритетным направлением развития науки и технологий республики.

Обзор зарубежных исследований по теме диссертации. Выводами международной литературы показано, что распространённость ПВР составляет примерно 7-11%, в то же время 11% в США, 8% в Англии, 7% во Франции, 9% в Германии, 10% в Венгрии, 7 % в Норвегии, 4,3% в России, 18% в Африке.

Научные исследования, направленные на оценку патогенетических, иммунологических и клинических особенностей развития ПР и оптимизация лечения, проводятся в ведущих мировых научных центрах и университетах, в том числе в University of Cincinnati Medical Center (США), Copenhagen Center for Research, Charite University (Германия), University of Alberta (Канада), Cairo University (Египет), University of Oxford, University of Leeds (Буюк Британия), Queensland University of Technology (Австралия), University Medical Center, Université de Versailles (Франция), University of Padua, University of Modena & RE (Италия), La Paz University Hospital (Испания), Universidade Nova de Lisboa (Португалия), University Hospitals Leuven (Бельгия), University of Amsterdam (Нидерландия), University of Thessaly (Греция), University Faculty of Medicine (Турция), Anhui Medical University (Китай), Сеченовский университет (Россия), Самаркандский государственный медицинский университет (Узбекистан).

По результатам научных исследований изучены патогенетические механизмы и принципы профилактики ПР в том числе: важным показателем ПР является маточная активность, проявляющаяся в виде

возрастания тонуса матки и тянущих болей внизу живота. Однако оценить терапевтическую тактику беременной по этим данным сложно, так как они представляются индивидуальными и субъективными. Поэтому, мониторинг маточной активности считается одним из способов ранней диагностики ПР А.А. Попов и Minnaard M.C. (2017). Элахе Амини и Махди Шейх изучили влияния бессимптомной гиперурикемии на беременность и плод как одного из фактора, приводящие к ПР. При беременности гиперурикемия остается распространенной проблемой, несмотря на увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Повышенный уровень мочевой кислоты в плазме был связан со многими неблагоприятными исходами беременности. Повышенный уровень мочевой кислоты в плазме является независимым фактором риска преждевременных родов. Исследование С.V.Ananth и соавт. (2016) установило, что после потери беременности во II триместре риск преждевременного прерывания последующей беременности увеличивается в 10 раз. В исследовании Gilman-Sachs A, Dambaeva S, 2018 доказана роль цитокинов в случаях ПР, ассоциированных с инфекцией. В этих ситуациях в маточно-плацентарном комплексе обнаруживается повышенная концентрация различных провоспалительных цитокинов. В то же время, в исследовании J.M. Fettweis и соавт. (2019) в образцах крови околоплодных вод или цервикально-вагинального лаважа у пациенток со спонтанными ПР было обнаружено значительное повышение концентрации *IL-1 β* , *IL-6*, *IL-8*, *TNF- α* , *IL-17A*, интерферон- γ -индуцированный белок-10, в сравнении с пациентками со своевременными родами. В исследованиях Белоусовой В.С. 2021 г. доказана роль апоптоза плаценты при развитии ПР.

В мире проводится ряд научных исследований по ранней диагностике и профилактике ПР. В 2019 году ВОЗ и ЮНИСЕФ опубликовали отчет «Выживи и процветай: изменим уход за каждым маленьким и больным новорожденным» (Survive and thrive: transforming care for every small and sick newborn). В этом отчете подчеркивается, как страны могут улучшить помощь детям, рожденным слишком маленькими или слишком рано, в том числе за счет увеличения инвестиций, круглосуточного ухода за новорожденными и улучшения партнерских отношений с семьями. Международная федерация гинекологии и акушерства (FIGO) много лет в своём составе имеет рабочую группу, которая занимается проблемами ПР: выделяет факторы риска ПР, разрабатывает критерии диагностики и тактики при данном осложнении беременности (2019). Совершенствование ранней диагностики лечения и профилактики УПР семейными врачами первичного звена.

Степень изученности проблемы. Результаты исследований, проведённых к настоящему времени в мировом масштабе, показали, что ПР остаются важнейшей проблемой акушерства и гинекологии. Большое внимание учёных уделяется изучению патогенеза развития преждевременных

родов, на основании которого можно было бы более эффективно и успешно проводить профилактические мероприятия (Болотских В.М., 2019).

Американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG, 2020) указывает на следующие факторы риска, приводящие к данному осложнению гестации: наличие в прошлом беременности (беременностей), окончившихся преждевременно с преждевременным излитием околоплодных вод; воспалительные заболевания половых органов матери и интра-амниотическая инфекция; истмико-цервикальная недостаточность; инструментальное медицинское вмешательство; вредные привычки и заболевания матери; аномалии развития матки и многоплодная беременность; некоторые заболевания матери; травмы.

Важный аспект в решении проблемы ПР и их предупреждения — выявление неспецифических закономерных реакций организма, инициирующих прерывание беременности. Ведущим патогенетическим фактором различных патологических процессов в организме является усиление генерации активных форм кислорода (АФК) в результате дисбаланса про- и антиоксидантных систем, и развития окислительного (оксидантного) стресса (Н.В. Батырева, С.С. и др., 2017. Ищенко Л.С. и др., 2023).

Синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) развивается при всех патологических состояниях, связанных с блокадой детоксикационных систем организма. Наиболее информативным маркером СЭИ считается содержание веществ средней молекулярной массы (СММ), в состав которых входят продукты катаболизма нуклеотидов, белков, олигосахаров, производные глюкуроновых кислот, и олигопептидов (ОП), молекулярная масса которых не превышает 10 кД (Садыкова Г.К., Олина А.А. и др., 2022). Накопление веществ СММ не только является маркером эндоинтоксикации, но, в дальнейшем, они усугубляют течение патологического процесса в силу высокой биологической активности. Считается, что вещества средней молекулярной массы (СММ) оказывают непосредственное токсическое влияние на плод, вызывая полиорганные нарушения разного характера. Важным патофизиологическим механизмом развития эндотоксикоза является активация процессов ПОЛ (Chen MJ, Kair LR. 2022). В литературе мы не встретили данных о взаимосвязи процессов перекисного окисления липидов в плаценте женщин, беременность которых завершилась преждевременными родами, и формированием в ней синдрома эндогенной интоксикации.

По данным литературы, около 40% случаев ПР обусловлены инфекционными факторами (Gomez-Lopez N., Galaz J., 2022.). К ведущему патогенетическому механизму в таких случаях относят развитие неспецифического системного воспалительного ответа (СВО) организма на инфекционные агенты. При синдроме СВО локальное повреждение тканей в зоне инокуляции патогенов вызывает совокупность системных реакций. Этот процесс

ассоциирован с дисфункцией врожденного и приобретенного иммунитетов и проявляется нарушением соотношения противовоспалительных цитокинов.

В настоящее время очень активно изучается роль цитокинов в развитии преждевременных родов (Mojahed B.S., Shahraki Z., 2022). Так, имеются сведения о том, что повышение уровня провоспалительных цитокинов в содержимом цервикального канала свидетельствует о возможном риске ПР (Walani SR., 2020). Данные о состоянии локального иммунного статуса позволяют уточнить молекулярно-биологические аспекты развития различных вариантов ПР.

На сегодняшний день в Узбекистане ряд авторов (Пахомова Ж.Е., 2022; Султанов С.Н., 2023; Рузиева Н.Х., 2023) глубоко изучили проблему ПР, разработали различные методы ранней диагностики и профилактики. Исходя из этого, в настоящее время важное значение приобретает изучение новых причин развития преждевременных родов, в частности гиперурикемия как одного из фактора развития ПР.

В настоящее время достаточно глубоко исследуются патогенетические причины развития преждевременных родов, но, несмотря на это, проблема ПР остается социальной во всем мире. В связи с этим остается актуальным вопрос более точного определения дополнительных патогенетических механизмов развития преждевременных родов, основанных на доступных и объективных показателях. Все вышеизложенное определяет необходимость и актуальность данного научного исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ. Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ Самаркандского медицинского университета в соответствии с тематическим планом НИР, №01980006703 «Разработка современных методов диагностики, лечения и профилактики» (2019-2021 гг.).

Цель исследования улучшение результатов лечения угрожающих преждевременных родов путем разработки новых методов прогнозирования и оптимизации лечебно-профилактических мероприятий.

Задачи исследования:

определить частоту встречаемости и особенности развития преждевременных родов в зависимости от патогенетических механизмов для обоснования необходимости оптимизации лечебно-профилактических мероприятий;

изучить причины эндогенной интоксикации и состояния антиоксидантной защиты у беременных с угрожающими преждевременными родами;

провести сравнительную оценку содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО-а) в крови у беременных с угрожающими преждевременными родами;

оценить состояние реактивных белков организма (церулоплазмينا и S-100 белка) в крови у беременных с угрожающими преждевременными родами для определения внутриутробной гипоксии плода;

изучить показатели эндотелиальной дисфункции, пуринового обмена и состояния гемостаза у беременных с угрожающими преждевременными родами;

определить патогенетическое и клиническое значения апоптоза плаценты, как триггерного механизма преждевременных родов;

обосновать эффективность комплексного метода терапии у женщин угрожающими преждевременными родами в группах исследования;

разработать алгоритм прогноза вероятности преждевременных родов на основании изучения факторов риска метаболических нарушений.

Объектами исследования явились 352 беременных женщин с УПР, госпитализированных в филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка г. Самарканда (глав. врач доцент Хамраева Л.К.).

Предметами исследования являются венозная кровь и ее сыворотка для общеклинических, лабораторных, биохимических, иммунологических методов исследования, а также истории родов и плацента.

Методы исследования. Использованы общеклинические, биохимические методы исследования (определение эндогенной интоксикации, антиоксидантной защиты, реактивных белков (церулоплазмينا, определение содержания белка S-100), исследование мочевой кислоты), ИФА провоспалительных цитокинов, определение оксида азота, морфологические и инструментальные методы исследования, проведен статистический анализ качественных и количественных данных.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Определено, что несвоевременное выявление причин УПР и применение традиционных методов терапии, способствует развитию преждевременных родов в группе сравнения на 11,9%;

впервые доказано, что выраженный высокий уровень эндогенной интоксикации у беременных с УПР ведет к активации процессов липопериокисления, депрессии антиоксидантной защиты, что в свою очередь ведет к дисбалансу активности системы иммунитета, образованию реактивных белков организма и усилению обмена пуриновых оснований;

впервые выявлена прямая корреляционная связь между уровнями мочевой кислоты у матери, сывороткой пуповинной крови новорожденного и околоплодных вод, что свидетельствует о глубоком эндотоксикозе и является причиной преждевременных родов;

впервые установлен сосудосуживающий эффект мочевой кислоты в плаценте у женщин с угрожающими преждевременными родами, который подтверждается доплерографическими и патоморфологическими изменениями плаценты в виде снижения плацентарной перфузии, ишемии,

гипоксии и соответственно плацентарной недостаточности, что ставит под угрозу течение беременности и провоцирует преждевременные роды;

впервые оптимизирован метод комплексной терапии, за счет добовления к традиционной терапии препаратов, обладающие антиоксидантным эффектом, восстанавливающие функцию эндотелия и пуриновый обмен (розмариновая кислота, Глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфат, L-Аргинина L-Аспартат), которые оказывают благоприятное влияние на исход родов, как для матери так и плода.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определены патологические механизмы развития преждевременных родов и разработаны лечебно профилактические мероприятия;

морфологически установлено, что развитие преждевременных родов сопровождаются нарушением созревания ворсин плаценты, ангиопатией, наличием ишемии, тромбоза межворсинчатых пространств, признаками интервиллезита, флебита и артериит пуповины состояния, вызывая ряд осложнений, в том числе плацентарную недостаточность;

доказанно, что показатели системы гомеостаза, как ОКА, ЭКА, РСА, ИТ, ДК, МДА, СОД, Кат, ИЛ1, ИЛ4, CD141, можно использовать в прогнозировании диагностики и лечения преждевременных родов;

определено, что мочева кислота – является конечным метаболитом патогенетического механизма ПР, которую нужно использовать как предиктора диагностики, прогнозирования и лечения УПР;

впервые на основании выявленной значимости гиперурекимии при УПР составлен патогенетический и лечебно-диагностический алгоритм ведения беременности в зависимости от срока гестации.

Достоверность результатов исследований подтверждена применением современных методов и подходов в исследованиях, соответствием теоретических данных, полученными результатами, методологической точностью исследований, достаточным количеством пациентов, обоснованием результатов клинико-лабораторных, инструментальных, иммунологических, морфологических и статистических методов исследования, сопоставлением полученных результатов с данными зарубежных и отечественных исследователей, заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в изучении дополнительных патогенетических механизмов развития ПР и в своевременном выявлении биохимических параметров (определение эндогенной интоксикации, антиоксидантной защиты, реактивных белков (церулоплазмина, определение содержания белка S-100), исследование мочево кислоты), иммунологических (провоспалительные цитокины), определение

оксида азота, морфологических исследований плаценты для своевременного определения риска развития и профилактики осложнений.

Практическая значимость результатов исследования заключается в проведении оценки наиболее значимых патогенетических факторов способствующих развитию ПР и на основании выявленной значимости гиперурекемии как предиктора ПР, по результатам которого составлен лечебно-диагностический алгоритм ведения беременности в зависимости от срока гестации. Предложенные профилактические мероприятия позволяют пролонгировать беременность и будут способствовать уменьшению ПР, уменьшая неблагоприятные перинатальные исходы.

Внедрение результатов исследования. Результаты научного исследования внедрены в практическую деятельность в филиале Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка г. Самарканда (23.09.2022 г. 134/5-приказ), №1 родильного комплекса (26.11.2022 г. №121/3- приказ), в Пайарикский перинатальный центр (03.06.2022 г. № 63/7-приказ) и Жиззакский Областной перинатальный центр (06.01.2023 г. № 89/9-приказ).

Оценка прогноза беременных с риском на ПР вследствие гиперурекемии, с определением только мочевой кислоты без дополнительных методов исследования позволил сократить материальные затраты на 25%

Изучение причин развития ПР позволят выявить основные факторы, способствующие развитию преждевременных родов и обеспечить раннее выявление и профилактику развития преждевременных родов, а также усовершенствовать тактику ведения беременности с риском преждевременных родов.

Результаты внедрения позволили усовершенствовать прогноз, тем самым снизить вероятность развития ПР и перинатальных потерь, необходимость проведения операций кесарево сечения в экстренных случаях, частоту осложнений со стороны матери и плода почти на 11,9%, а также повысить количество благоприятных исходов в 2 раза.

Использование традиционной терапии на 1 день составил 41 000 тысяч сум при продолжительности лечения 7 дней (287 000), сумма предлагаемой комплексной терапии составляет 53000 сум за один день (371 000 сум за 7 койки дней). Учитывая, что после проведенной комплексной терапии у женщин с гиперурекемией количество повторных госпитализаций в стационар уменьшилось в 2,5 раза, экономическая эффективность предлагаемого метода лечения составляет 1 298 000 суммов.

Направлено письмо №5308 Самаркандского государственного медицинского университета от 4 января 2023 года по теме «Клинико-патогенетические предикторы преждевременных родов, оптимизация системы лечебных и профилактических мероприятий» о внедрении научных

инноваций в другие учреждения здравоохранения (справка СамГМУ № 4 от 27 марта 2023 г.).

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждались на 9 научно-практических конференциях, в том числе 3 международных и 6 республиканских научно-практических конференций.

Публикация результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 63 научных работ, в том числе 15 журнальных статей, из них 12 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 6-ти глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 195 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В введении обосновываются актуальность и востребованность диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, их научная и практическая значимость и внедрение в практику, апробация и количество опубликованных результатов работы, объем и структура диссертации.

В первой главе диссертации: **«Современная концепция этиопатогенеза, диагностики и тактики ведения преждевременных родов»** представлен обзор литературы, который состоит из 6 подглав, где приводятся сведения о современном состоянии проблемы риска развития преждевременных родов у беременных женщин. Приводятся вопросы, нуждающиеся в дальнейших исследованиях.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования»** описаны материалы и методы исследования. Проспективно исследованы 352 беременных женщин с УПР, которые были разделены на 3 группы. I (n=155) – основная группа беременных с УПР, II (n=157) – группа сравнения беременных с УПР, III группа – (n=40) – женщин с нормальным физиологическим течением беременности и родов, родоразрешенные в срок. В основных 2х группах все женщины были с гиперурикемией.

Критериями включения беременных женщин в исследование явились: одноплодная беременность, наступившая в естественном цикле, возраст беременных от 18 до 36 лет, повторно беременные со сроком гестации от 22х до 34х недель, угроза прерывания беременности, женщины имевшие преждевременные роды в анамнезе, родившие через естественные родовые пути, информированное согласие на участие в исследовании, наличие медицинского аборта в анамнезе (1 и более аборт в анамнезе).

Критерии исключения: рубец на матке, беременные с тяжелой экстрагенитальной патологией, тяжелая акушерская патология, требующая экстремного досрочного родоразрешения, декомпенсированная плацентарная недостаточность, врожденные пороки развития плода, многоплодная беременность, хронические и острые заболевания почек, ВИЧ инфицированные беременные.

Возраст женщин варьировал от 19 до 38 лет. У всех включенных в исследование анализировали данные соматического и акушерско-гинекологического анамнеза. Особое внимание уделяли на наличие в анамнезе неразвивающихся беременностей, аборт, преждевременных родов, течение и исходы предыдущих беременностей, а также инфекционно-воспалительные заболевания.

Лабораторное обследование включало определение эндогенной интоксикации, антиоксидантной защиты, провоспалительных цитокинов,

реактивных белков, определение церулоплазмينا, определение содержания белка S-100, оксида азота, эндотелиальной дисфункции, исследование мочевой кислоты, морфологическое исследования плаценты, статистический анализ.

Все исследования проводились на базе лаборатории родильных домов и частных медицинских центров «МедСИ» и в «INNOVA EXPERT».

Кровь для исследования всех параметров забирала из локтевой вены в силиконированную пробирку, содержащую 3,8% цитрата натрия, центрифугировали при 3000—4000 об/мин (1200g) в течении 15 минут, в результате получали бедную тромбоцитами плазму, которую переносили в другую пробирку, где хранили до проведения исследования. Замороженные образцы плазмы хранились при температуре от -20 до -16°C.

Эндогенную интоксикацию (гидрофобные токсические продукты) определяли в сыворотке крови флуоресцентным методом на специализированном анализаторе АКЛ-01 «Зонд». Использовали набор реактивов «Зонд-Альбумин» (г. Москва).

Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли биохимическим методом с помощью реагентов «Реактив для контроля качества супероксиддисмутазы SD 126 “Randox Laboratories” (Великобритания)»

Определение диеновых конъюгатов проводили спектрофотометрическим методом, малонов диальдегида (МДА) с тестом тиобарбитуровой кислотой, ТБК активных продуктов с набором реагентов «ТБК АГАТ» Россия, Москва.

Количественное определение каталазы определяли методом иммуноферментного анализа с использованием реагента «Кат. SEC418Hu» фирмы Cloud-Clone Corp.

Уровень цитокинов в сыворотке крови (интерлейкинов 1, 2, 4, 6, 8, 10 фактора некроза опухоли) определяли иммуноферментным методом с использованием соответствующих реагентов ЗАО «Вектор-Бест» по протоколу фирмы-изготовителя. С реактивный белок определяли методом Иммунотурбидиметрия Мг/л. Определение церулоплазминов крови проводили биохимическим методом с помощью реагентов «СЕР», реагент для определения на анализаторе IMMAGE 800.

Определение содержания белка S-100 проводили твердофазным иммуноферментным методом, используя реактивы фирмы CanAg (Швеция).

О продукции оксида азота судили по содержанию в плазме крови стабильных метаболитов (NOx), которые определяли путем регистрации конечных стабильных метаболитов оксида азота – с реагентом «Окись азота (NO)», 192 (детекция - 540 нм), кат. номер KGE001 Россия, Москва.

D-димер – определяли путем латексного агглютинационного иммуноанализа с применением реагентов фирмы «Ренам» (Россия).

Исследование Фактора фон Виллебранда проводилось с использованием тест-системы TECHOZYM vWF ELISA («Technoclone») методом ИФА.

Определение тромбомодулина проводили ИФА-методом реагентами производства “VCM-diagnostics”.

Мочевую кислоту в сыворотке крови у матери и новорожденного определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой («HUMAN», Германия).

Исследование мочевой кислоты в околоплодных водах проводили биохимическим путем анализаторе «Hitachi-912».

Морфологически исследовали все плаценты после родоразрешения.

Ткань плаценты транспортировалась в среде RPMI-1640 с глутамином (ПанЭко) с добавлением 100 мкг/мл гентамицина в течение 1 часа при температуре от 0 до +40С.

Для окраски пользовались метиленовым синим $\times 400$, $\times 600$, гематоксилином и эозином $\times 10$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$.

Проводили электронную микрофотографию ($\times 4800$, $\times 5600$),

Циркулирующие эндотелиоциты определяли (ДЭК) в камере Горяева.

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере.

Все полученные данные были упорядочены, закодированы и внесены в таблицы. Эти данные включали сведения о паритете, возрасте, сроке беременности на момент проведения УЗИ, данные о перенесенных заболеваниях и исходы данных.

Для статистического анализа данных использовали оригинальный пакет программ Statistica 12.0, IBM SPSS Statistics 28.0.1.0 и Microsoft Excel 2013.

В основу математической обработки материала были положены непараметрические методы математической статистики.

При анализе количественных параметров (вариационных рядов) данные представлялись в виде медиан параметров M_e и квартилей распределений: нижнего – Q_1 и верхнего – Q_2 , в формате $M_e (Q_1; Q_2)$, использовали также разброс (минимальное и максимальное значение). Сравнение групп наблюдения друг с другом количественных параметров производили с помощью критериев Манна-Уитни и Смирнова.

Различия распределений приводились в виде значений P , при интерпретации результатов статистического анализа величина уровня значимости $P=0,05$ принята за критическую, считали различия статистически значимыми при значении параметра $P < 0,05$, для близких к нулю значений указывали $P < 0,001$.

В третьей главе диссертации **«Характеристика обследованных беременных женщин (проспективное исследование)»** Для определения одного из звеньев патогенеза, проспективно исследованы 352 беременных с угрожающими ПР в гестационном возрасте 22-34 недель. Пациентки были включены в исследование по мере обращаемости и госпитализированы в отделение патологии беременных в филиале Республиканского

специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка г. Самарканда, в период с 2020-2023 гг.

Были проанализированы такие данные, как: исходная клиническая характеристика, особенности течения беременности, клинико-лабораторные методы обследования. В соответствии с разработанными критериями включения в исследовании, все беременные были разделены на 3 группы (рис. 1).

Возраст женщин варьировал от 19 до 38-х лет. в среднем составил $27 \pm 2,9$ лет во всех группах.

Средний рост составил – в I группе $164,5 \pm 6,8$ см, во II-й группе $165,4 \pm 5,9$ см, в группе контроля $167,2 \pm 7,6$ см. Масса тела – в I группе $71,2 \pm 11,5$ кг, во II-й группе $68,8 \pm 10,2$ кг и в группе контроля составил $63,4 \pm 5,8$ кг. Индекс массы тела – в I группе $26,8 \pm 3,98$ кг/м², во II-й группе $25,1 \pm 6,2$ кг/м² и в группе контроля составил $22,6 \pm 2,98$ кг/м².

Дизайн распределение групп:

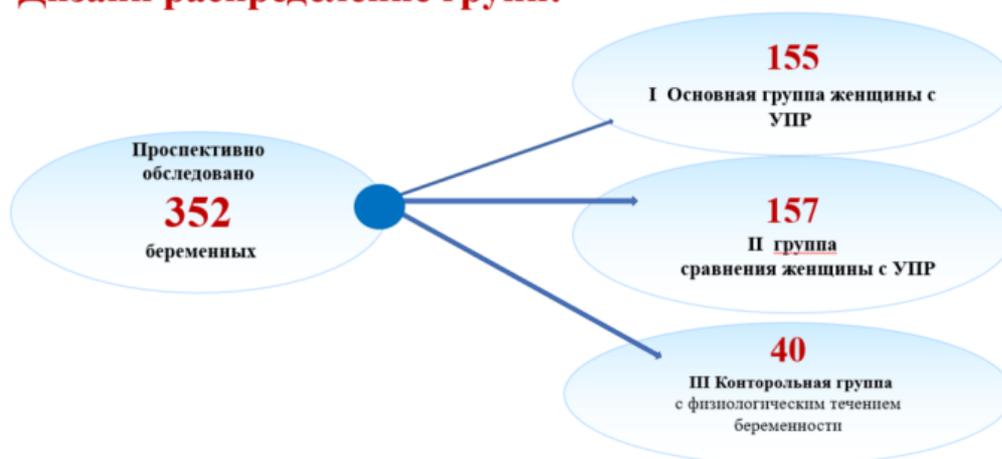


Рисунок 1. Дизайн распределения групп

При анализе место жительства преобладали городские жительницы. По социальному положению среди обследованных: студентки составили — 18,2%, работающие — 40,3 %, домохозяйки — 41,5%.

Для выявления группы риска по анамнезу нами была использована «Прогностическая матрица для выявления факторов риска» (ЭВМ программа : 13.03.2022 г. (Агентство по интеллектуальной собственности при министерстве юстиции Республики Узбекистан № DGU 2022 1122)) (рис. 4.4.). Беременных можно разделить на 3 группы; 1 группа – низкая вероятность развития ПР (до 5 баллов); 2 группа - средняя, вероятность развития ПР (от 6 до 20 баллов); 3 группа - высокая вероятность развития ПР (более 20 баллов) (рис.2).



Рисунок 2. Прогностическая матрица для выявления факторов риска.

В нашем исследовании мы выбирали группу женщин с высокой вероятностью развития ПР с гиперурекимией.

Изменения содержания мочевой кислоты в крови у беременных бывает за счет: защитного антиоксидантного механизма при наступлении беременности, активной деятельности функции плаценты, обменных нарушений, нагрузки перфузии и воспалительных процессов почек, бессимптомной формы гиперурикемии неясной этиологии, врожденной энзимопатии.

Известно, что репродуктивное и соматическое здоровье женщины зависит от нормального функционирования менструального цикла. Сравнительный анализ характера менструальной функции не выявил статистически значимых различий по периоду становления, продолжительности менструации, а также длительности менструального цикла между исследуемыми группами.

При изучении особенностей гинекологического анамнеза оказалось, что все нозологии распределены примерно с равной частотой во всех группах без статистически значимых различий между исследуемыми группами сальпингофорит встречался 12,9% в первой и 28% во второй группе, эндометрит 25,8% и 48,4 % во второй группе. Эктопия шейки матки 9,7% в первой и 15,2% во второй группе.

При изучении паритета согласно критериям включения все женщины были в основном повторнородящими.

Частота преждевременных родов в среднем в первой группе составил 25,9%, а во второй группе 26,8% случаев.

Частота индуцированных родов составила 20% в первой группе, 49% – во второй и 12,5% в третьей группе, спонтанных – 70% в первой, 51% во второй и 7,5% соответственно.

Первобеременные в первой группе составили 12,9%, повторобеременные 87%, повторнородящие женщины в первой группе 88,3% и во второй группе составили 100%.

Изучение гинекологического анамнеза показало, что невынашивание беременности составило 21,9% и 27,3% наблюдений в первой и второй группе соответственно. Преждевременные роды в анамнезе были у 37,4% в первой и 43,9% во второй группе.

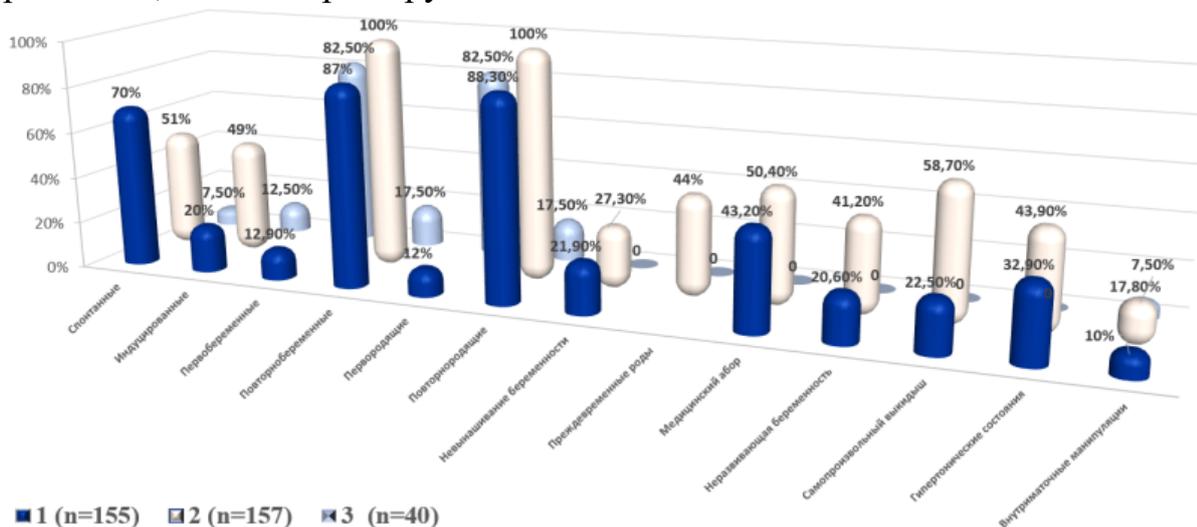


Рисунок 3. Результаты репродуктивного анамнеза исследуемых групп.

Количество аборт в первой группе наблюдалось до 43,2%, во второй 50,4% случаев, из них неразвивающаяся беременность – 20,6% и 41,2%, самопроизвольный выкидыш 22,5% и 58,7% случаев. Гипертензивные состояния - 51 (32,9%) и 69 (43,9%), внутриматочные манипуляции 10% и 17,8% соответственно первой и второй группе (рис 3).

Итак, отмечено, что факторами высокого риска угрозы прерывания беременности и преждевременных родов являются первая беременность, первые роды, невынашивание беременности в анамнезе, разного рода прерывания беременности (самопроизвольные, медицинские), воспалительные заболевания. Они могут негативно влиять на течение беременности.

При проведении анализа сопутствующих заболеваний было обнаружено, что железодефицитная анемия (ЖДА), миопия, варикозное расширение вен нижних конечностей достоверно чаще диагностировались у женщин исследуемых групп.

Учитывая то, что пациентки с угрозой преждевременных родов часто имеют осложнение в виде преждевременного излития околоплодных вод, мы определили продолжительность безводного промежутка. В 1-й и 2-й группах безводный промежуток колебался от 17 часов 17 минут в первой и 12 часов

27 минут во второй группе, средний безводный промежуток составил 14 часов 43 ± 29 минут, 12 часов 33 ± 17 минут соответственно.

Всем 352 беременным женщинам с УПР была назначена традиционная, сохраняющая беременность терапия.

По результатам анализов своевременных и ПР было выявлено, что среди исследуемых групп ($n=352$) ПР чаще наблюдались у женщин, которые получали традиционную терапию во второй группе 33,1% случаев. Все роды заканчивались чаще через естественные родовые пути (глава 6).

Из данных УЗИ в рамках исследования при абдоминальной эхографии анализированы такие параметры как, тонус матки, количество околоплодных вод, состояние плаценты, гемодинамику и состояние плода.

Для анализа 352 беременных были разделены на 2 группы. Первая основная 312 беременных с УПР и вторая контрольная 40 беременных женщин с физиологическим течением беременности.

В основной группе тонус матки наблюдался в 99%, СОРП наблюдалась в 27,8%, увеличение толщины плаценты – 26,2%, расширение межворсинчатого пространства – у 84,9% и ранее старение плаценты – в 58,0% случаев, что непосредственно является информативным для диагностики, тактики профилактических мер и лечения.

Нарушения кровообращения в системе «мать-плацента-плод» в группах были велики. В основной группе I Б ст. встречались до 42,9%, I А – 23,3% случаев, II ст. - в 18,5 % случаев.

Нарушения кровообращения в системе «мать-плацента-плод», определяемые при доплерометрии, в конечном счёте приводят к СОРП.

В четвертой главе диссертации: **«Оценка значимости биохимических и иммунологических показателей у беременных с угрожающими преждевременными родами»** показаны результаты эндотоксикоза, характер изменений в системе гемостаза, цитокиновой активности, изменения маркеров дисфункции эндотелия и пуринового обмена в плазме крови беременных с риском развития ПР.

Преждевременные роды являются результатом сочетанного действия неблагоприятных эндогенных факторов.

Показателями эндогенной интоксикации является: Эффективная концентрация альбумина (ЭКА), которая составила $18,1 \pm 0,9$ МЕ/мл, что в $\downarrow 1,5$ раза меньше в первой группе и $22,4 \pm 1,02$ МЕ/мл во второй группе, что $\downarrow 1,2$ раза меньше относительно группы контроля.

Общая концентрация альбумина (ОКА) была снижена в $\downarrow 1,4$ раза в первой ($27,2 \pm 1,2$ МЕ/мл) и $\downarrow 1,3$ раза ($30,5 \pm 1,1$ МЕ/мл) во второй группе.

Индекс токсичности плазмы среди беременных основных групп превышал контрольную на 21,1% ($p < 0,05$).

По данным литературы, развитие эндогенной интоксикации сопровождается активацией процессов липопереокисления липидов.

Для частичного решения этого вопроса проведена сравнительная оценка показателей состояния процессов ПОЛ.

Обнаружено, что содержание диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови у женщин с угрожающими преждевременными родами составила $31,2 \pm 1,7$ мкмоль/л, что 1,5 больше $33,1 \pm 1,6$ мкмоль/л, что 1,6 раза больше по сравнению групп контроля.

Содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме крови при УПР было максимально высоким в первой группе на $7,73 \pm 0,35$ мкмоль/л ($\uparrow 1,5$) во второй группе $7,59 \pm 0,28$ мкмоль/л ($\uparrow 1,3$), а в контрольной группе - $5,8 \pm 2,1$ (мкмоль/л), ($p < 0,05$).

ТБК- составила $67,23 \pm 5,78$ мкмоль/л в первой, $78,14 \pm 6,89$ мкмоль/л во второй и $41,54 \pm 3,67$ мкмоль/л в контрольной группе ($p < 0,05$).

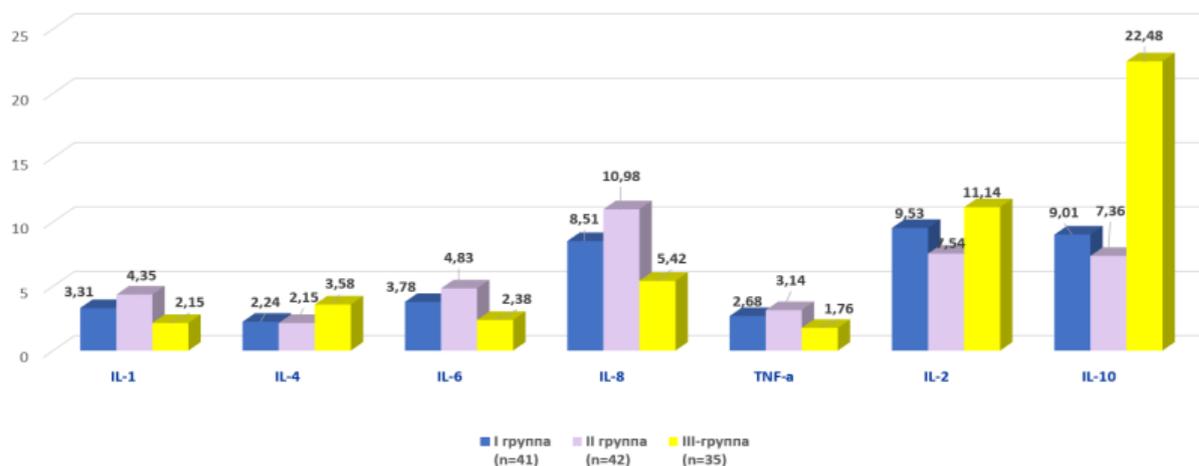
Одновременно с активацией окислительных процессов происходит повышение активности каталазы крови у беременных I-группы до $13,57 \pm 1,56$ кат/л, что в $\uparrow 1,7$ раза и во II-группе до $11,32 \pm 1,27$ кат/л, что увеличена на 1,4 раза по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о повышении антиокислительной активности крови.

Повышение активности каталазы крови у пациентов в группах свидетельствует об истощении системы антиоксидантной защиты, что косвенно подтверждается снижением СОД в I группе на 45%, во II на 64% по сравнению со здоровыми беременными.

Таким образом, одним из патогенетических факторов ПР является активация процессов свободно-радикальной дестабилизации биологических мембран.

Следовательно, у беременных с антиоксидантной активностью происходит изменение в системе провоспалительных цитокинов, что на наш взгляд, вносит вклад в патогенез ПР.

Как показали результаты, у беременных было обнаружено значительное изменения содержания провоспалительных цитокинов в виде повышения IL-1 в I-группе в 1,5, во II-й в 2 раза, IL-2 в I-группе в 0,8, во II-группе в 0,6 раз больше, IL-6 в I-группе в 1,5, во II-группе 2 раза, IL-8 I-группе в 1,5, во II-группе в 2 раза и TNF- α был увеличен в 1,5 в первой и 1,7 во второй группе по сравнению с группой контроля.



*- достоверность различий $P < 0,05$ *

Рисунок 4. Показатели цитокинового статуса у беременных с угрожающими преждевременными родами

В нашем исследовании уровень противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10 было достоверно ниже в 1,5 и 2,4 раза в первой, и 0,6 и 3 раза во второй группе по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы (рис. 4).

Таким образом, полученные нами результаты исследования в виде активация провоспалительных цитокинов позволяют утверждать, что исследование цитокинового баланса является значимым для оценки направленности иммунного ответа, а также исхода беременности для матери и плода при угрозе ПР.

Формирование угрожающих преждевременных родов с изменением иммунной системы сопровождалось увлечением содержания состояния реактивных белков (СРБ) в первой группе до $5,87 \pm 0,19$ мг/л ($\uparrow 1,7$), во второй группе до $5,15 \pm 0,16$ ($\uparrow 1,5$) мг/л, по сравнению с группой контроля у женщин с УПР ($P < 0,05$ *). Показатели оксида азота превышали в 2 первой $86,1 \pm 3,4$ ррб; во второй $89,5 \pm 3,1$ ррб по сравнению группой контроля ($P < 0,05$ *).

Известно, что церулоплазмин обладает заметной антиоксидантной активностью и участвует в нейтрализации перекисей. Нами было изучено количество церулоплазмина как предиктора ПР.

Как показали результаты нашего исследования в первой группе уровень церулоплазмина был снижен до $12,6 \pm 0,4$ мг/дл., что в 1,6 раза меньше и во второй группе был снижен до $10,4 \pm 0,31$ мг/дл., что в 1,9 раза меньше по сравнению с группой контроля.

В настоящее время известно, что S100 является кальций-связывающим белком и участвует в процессах деления, дифференцировки и гибели клеток. Среднее содержание S100 белка в сыворотке крови у беременных контрольной группы составило $40,9 \pm 5,08$ нг/мл, тогда как в первой группе был снижен до $8,80 \pm 0,41$ нг/мл ($\downarrow 4,6$ р.), во второй группе $7,90 \pm 0,21$ нг/мл ($\downarrow 5,1$ р.) ($> 0,05$) (рис.5).

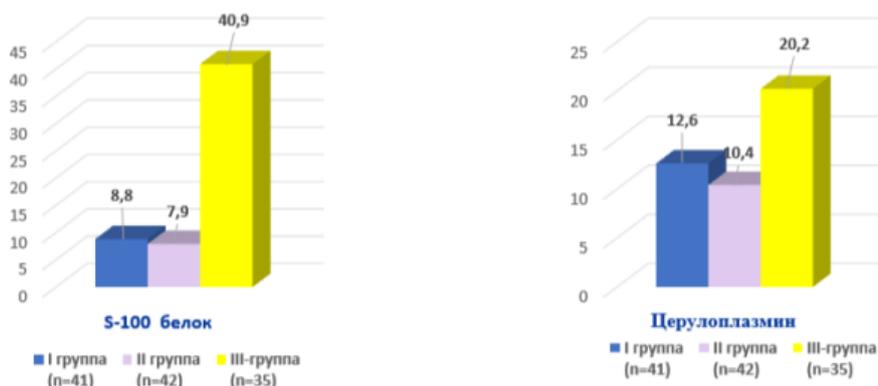


Рисунок 5. Содержание церулоплазмينا и S-100 белка у женщин исследуемых групп.

Определение в крови факторов повреждения сосудистой стенки является косвенным методом оценки выраженности эндотелиальной дисфункции. Выявлено, что активность фактора Виллебранда составила $127,38 \pm 8,01$ (нг/мл) в первой и $139,41 \pm 8,54$ (нг/мл) во второй группе, что на $\uparrow 1,3$ и $\uparrow 1,4$ раза больше группы контроля. Выявлено достоверное увеличение Тромбомодулина до $9,83 \pm 0,76$ (нг/мл) в первой и $11,24 \pm 0,84$ (нг/мл) во второй группе что $\uparrow 1,6$ и $\uparrow 1,8$ раза больше группы контроля. D-димер был увеличен до $4,23 \pm 0,27$ (нг/мл) в первой и $2,1 \pm 0,11$ (нг/мл) во второй группе и снижение Антитромбина III на $68,51 \pm 5,12$ %, что в $\downarrow 1,2$ раза меньше в первой и $60,84 \pm 5,47$ %, что в $\downarrow 1,3$ раза меньше по сравнению с группой контроля.

Анализируя результаты исследований, можно сделать заключение, что при УПР в плазме крови возникает выраженное изменение реактивных белков, что приводит к активации пуринового обмена и гиперурикемии.

Как известно, мочевая кислота (МК) является конечным параметром патогенетического механизма ПР, который можно использовать в качестве предиктора прогнозирования и предупреждения осложнений при данной патологии.

МК была определена у всех 352 беременных с УПР в плазме крови у матери, в околоплодных водах и в пуповинной крови новорожденного сразу после родов.

Таблица 1.

Определение мочевой кислоты в сыворотке крови и в составе околоплодных вод у беременных УПР и ПР:

(мкмоль/л)	1 группа (n=155)		2 группа (n=157)		Контрольная группа (n=40)		P
	М	m	М	m	М	m	
МК в сыворотке крови у матери (22-27 недель гестации)	436,43	26,1	442,28	31,16	332,87	13,68	p1<0,001* p2<0,001*
28-34 недель гестации	441,43	31,1	449,28	33,2	332,87	13,68	p1<0,001* p2<0,001*

МК в пуповинной крови новорожденного	432,86*	24,1	425,92*	8,66	327,15	13,14	p1<0,001* p2<0,001*
МК в околоплодных водах	364,53*	24,3	427,95*	9,93	340,92	13,95	p1<0,001* p2<0,001*

Примечание: p1 – сравнение 1 и 3 групп, p2 – сравнение 2 и 3 групп.

**- достоверность различий $P < 0,05$ **

Как показали результаты исследования: МК в сыворотке крови у беременных с УПР была увеличена в первой группе в среднем до $438,5 \pm 28,6$ мкмоль/л, во второй группе $445,78 \pm 32,18$ мкмоль/л, что в среднем 1,3 раза больше по сравнению группой контроля.

Выявлено достоверное увеличение содержание МК в пуповинной крови у новорожденных в среднем в 1,3 раза больше по сравнению с группой контроля.

Как показали результаты биохимического профиля, содержание мочевой кислоты в околоплодных водах у женщин 1-й группы было повышено незначительно по отношению к второй группе (1,2 раза).

Выявлено, что концентрация МК в околоплодных водах была больше увеличена во второй группе в 1,2 раза по сравнению с первой группой (таб.1)

По результатам нашего исследования доказано, что высокий уровень мочевой кислоты у матери проникает в кровотоки плода, вызывает активацию провоспалительных цитокинов, белкового обмена плода, дисфункцию плаценты, что в конечном итоге приводит эндотоксикозу и риску ПР.



Рисунок 6. Удостоверение на ЭВМ Программу.

Таким образом, анализируя результаты исследований, можно сделать заключение, что при УПР в плазме крови у женщин возникает выраженная интенсификация процессов эндогенной интоксикации в виде перекисного окисления липидов, нарушения системы гемостаза, цитокиновой интенсификации, реактивных белков и гиперурикемии.

В пятой главе «Результаты изучения апоптоза плаценты» приведены результаты морфологических, гистологических и морфометрических исследований.

После родоразрешения последы всех пациенток проспективного этапа исследования были подвергнуты морфологическому и гистологическому анализу.

При морфологическом анализе последов первой и второй группы выявлено, в ворсинчатом дереве отмечалось наличие опорных, промежуточных незрелых и промежуточных дифференцированных ворсин. Опорные ворсины представлены рыхлым коллагеновым телом, местами с сохраненными стромальными каналами с единичными клетками Гофбауэра.

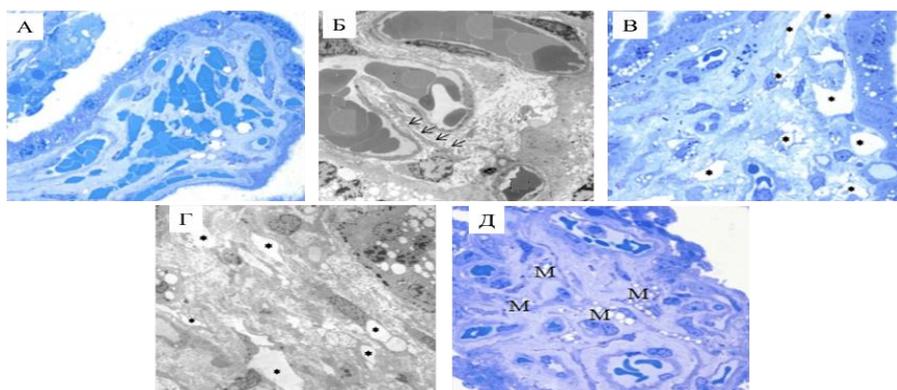


Рисунок 7. Результаты морфологических изменений плаценты исследуемых групп.

Окраска гематоксилином и эозином x10, x100, x200, x400

Д и Е – фиброз стромы и фибриноиды, Ё – высокая степень апоптоза структурных компонентов с наличием клеток Хофбауэра, расположенных внутри стромальных каналов, Ж – створчатые ворсинки сформированы не полностью и в ворсинках присутствуют стромальные каналы с циркулирующими макрофагами (клетками Хофбауэра)) (рис.7)

Среди промежуточных ворсин преобладала генерация незрелых форм до 80% в первой группе и до 50% - во второй с типичными стромальными каналами и наличием плацентарных макрофагов.

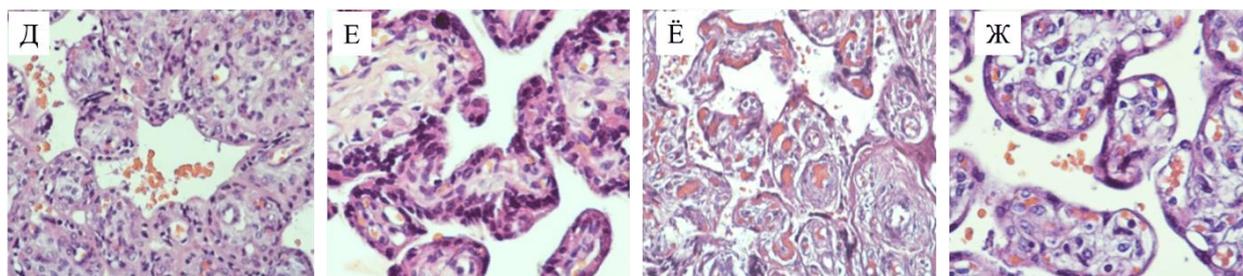


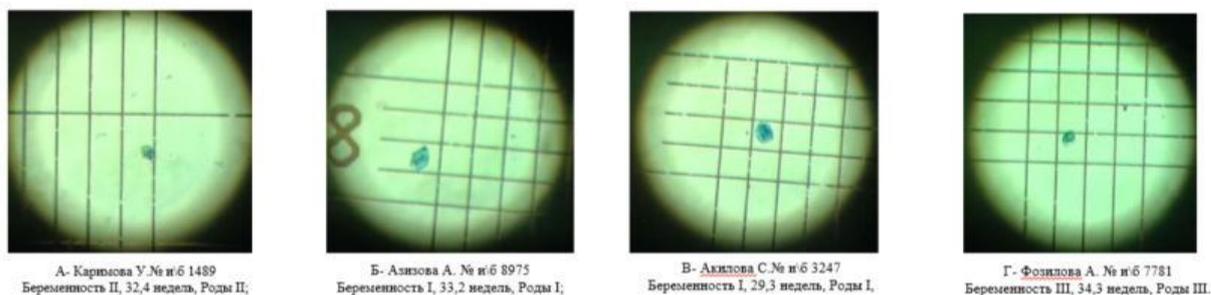
Рисунок 8. Результаты морфологических изменений плаценты исследуемых групп

Морфологические изменения плаценты первой и второй группы (а-д).

Окрашивание метиленовым синим ($\times 400$). Электронная микрофотография ($\times 4800$, $\times 5600$)

При изучении морфологии ворсинчатой стромы промежуточных ворсин при ПР отмечено следующее: скопление эритроцитов в просвете сосуда, звездчатые телочитоподобные клетки расположены вблизи кровеносных сосудов. Строма содержит коллагеновые волокна 30%, а в синцитиотрофобластах видны множественные вакуоли (рис.8). Участки телочитоподобных клеток образуют псевдостромальные каналы в зрелых промежуточных ворсинках. В строме фиброзных ворсинок видны телочитоподобные клетки (средний диаметр $3,25 \pm 0,6$ мкм) благодаря их отросткам (средний диаметр $0,28 \pm 0,1$ мкм), которые ограничивают псевдостромальные каналы. Имеются макрофаги с многолопастными ядрами и множественными вакуолями до 40%. Звездчатые телочитоподобные клетки расположены вблизи кровеносных сосудов.

Целью морфологического этапа исследования была унификация показателей функции эндотелия с помощью морфометрии циркулирующих ДЭК.



Рисунки 9. (4а-4г) – ДЭК в камере Горяева. Окраска метиленовой синей.

Увеличение 400 \times .

У каждого пациента проводился подсчет количества эндотелиоцитов в 10 пробах камеры Горяева, и определялось среднее значение количества циркулирующих ДЭК.

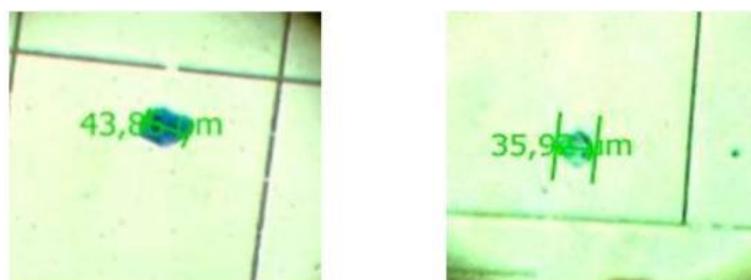


Рисунок 10. Десквамированный эндотелиоцит.

Морфометрическое исследование в программе Leica Application Suite LAZ EZ Version 2.1.0. Окраска метиленовой синей. Увеличение 600 \times .

При определении показателя среднего количества десквамированных эндотелиоцитов в исследуемых группах отмечено повышение почти в два раза в группе беременных с ПР: $12,1 \pm 1,54 \times 10^4$ клеток/100мл в первой

группе, $7,87 \pm 0,58 \times 10^4$ клеток/100мл – второй, $5,9 \pm 0,25 \times 10^4$ клеток/100мл - в третьей группе ($p \leq 0,001$; $t=3,98$, $p \leq 0,001$; $t=4,24$) (рис.9.10).

Средний диаметр десквамированных эндотелиоцитов контрольной группы составил $44,1 \pm 3,88$ мкм, что в 1,5 и 1 раз выше данного показателя первой группы $30,1 \pm 6,1$ мкм и второй – $38,7,1 \pm 6,1$ мкм ($p \leq 0,001$, $t=6,23$, $p \leq 0,01$, $t=5,89$).

Средняя площадь десквамированного эндотелиоцита составила в контрольной группе $1600,5 \pm 58,9$ мкм², $850,5 \pm 36,5$ мкм² и $1255,7 \pm 34,8$ мкм² в основной группе ($p \leq 0,001$, $t=4,64$, $p \leq 0,001$, $t=4,64$).

Фактор формы десквамированных эндотелиоцитов периферической крови составил $14,1 \pm 0,15$ в контрольной группе, $9,7 \pm 0,23$ - в первой ($p > 0,03$, $t=3,11$), $11,5 \pm 0,26$ ($p > 0,02$, $t=3,54$) – во второй.

Полярзация десквамированных эндотелиоцитов: $0,075 \pm 0,015$ в контрольной группе, $0,18 \pm 0,024$ в первой группе ($p \leq 0,003$, $t=6,23$), во второй $0,010 \pm 0,019$ ($p \leq 0,002$, $t=6,14$).

Таким образом, при морфологическом изучении десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови, помимо классического традиционного параметра количества ДЭК, мы получили цифровой портрет клетки, что послужило основой для подтверждения возможности связи начала окислительных процессов в периферической крови за счет повышения мочевой кислоты, что возможно приводит к наступлению ПР за счет апатоза клеток плаценты.

В данном исследовании была проведена компьютерная морфометрия сосудов ворсин плаценты.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в основной 1 группе толщина стенки сосуда составила в среднем $0,7$ мкм, (от $0,48$ до $0,99 \pm 0,12$ мкм), во второй группе в среднем $0,9$ мкм, (от $0,67$ до $1,25 \pm 0,12$ мкм).

Средний диаметр просвета (пустого пространства внутри) сосуда в первой группе составила в среднем $6,73$ (от $5,76$ до $6,42 \pm 0,38$ мкм), во второй группе в среднем $6,9$ (от $4,53$ до $8,92 \pm 0,93$ мкм).

Средняя площадь внутреннего пространства сосуда и капилляра в первой группе в среднем $36,1$ мкм² (от $22,97$ до $51,68$ мкм² $\pm 4,62$ мкм²), во второй группе в среднем $39,8$ мкм² (от $16,59$ до $63,84$ мкм² $\pm 10,96$ мкм²). Индекс Керногана – (соотношение толщины стенки сосуда к его диаметру) в первой группе в среднем $0,05$ (от $0,036$ до $0,073 \pm 0,008$), во второй группе в среднем $0,06$ (от $0,044$ до $0,117 \pm 0,017$). Индекс апоптоза эндотелиоцитов в первой группе в среднем $7,1\%$ (от $2,5$ - $11,4\% \pm 2,49\%$), во второй группе в среднем $3,9\%$ (от 2 - $5,7\% \pm 1,49\%$)

Кроме того, дистрофия ворсин плаценты также встречалась чаще в основной группе, где гиперурекемия преобладала и была причиной ПР ($p < 0,0001$; $t=7,24$). Эти результаты могут свидетельствовать о наличии связи между наблюдаемыми изменениями в микроскопических препаратах и риском на преждевременные роды и косвенно подтверждают о роли

гиперурекемии в процессе апоптоза клеток, которая и является во многом причиной наступления ПР.

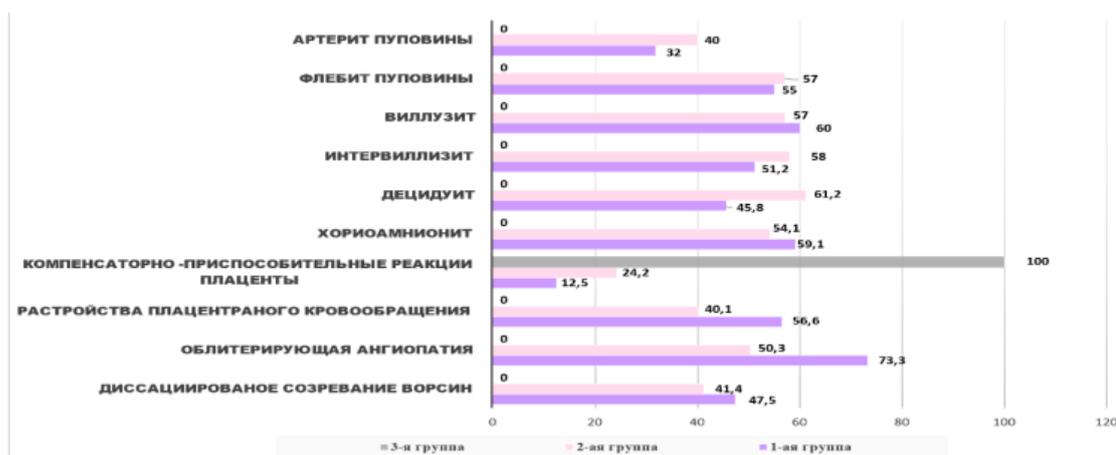


Рисунок 11. Результаты морфологических нарушений последов в исследуемых группах.

Результаты морфологического исследования плаценты показал, что диссацированное созревание ворсин, облитерирующая ангиопатия, расстройства плацентарного кровообращения, компенсаторно-приспособительные реакции плаценты, хориоамнионит, децидуит, интервиллизит, виллузит, флебит и артерит пуповины: встречались в среднем 55% в первой группе и в 48% во второй группе, что доказывает морфологическое нарушение последа и способствуют развитию ПР (рис.11).

Таким образом, при морфологическом изучении десквамированных эндотелиоцитов периферической крови, помимо классического традиционного параметра количества ДЭК, мы получили цифровой портрет клетки, что послужило основой для подтверждения возможности связи начала окислительных процессов в периферической крови за счет повышения мочевой кислоты, что возможно приводит к наступлению ПР за счет апоптоза клеток плаценты.

В шестой главе диссертации: **«Особенность оптимизации системы лечебных и профилактических мероприятий у беременных с угрожающими преждевременными родами»** приведены разработки, внедрение методов прогнозирования, тактика ведения и лечения преждевременных родов.

При изучении данных проспективного исследования установлено, что первая беременность, повторные роды, невынашиваемость, наличие в анамнезе неразвивающейся беременности, медицинского аборта, воспалительных заболеваний половой системы и др. являются рисками преждевременных родов. При госпитализации пациенток с риском угрозы и преждевременных родов отмечены существенные изменения системы гомеостаза, нарушение маточно-плацентарной и фето-плацентарной гемодинамики.

Однако, для выявления настоящих факторов риска ПР определены активности важнейших компонентов системы гомеостаза, такими как наличие

эндотоксикоза, активация перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты, цитокиновая интенсификация, состояние реактивных белков организма, содержание продукта пуринового обмена, стабильность системы гемостаза.

Для демонстрации патогенетического механизма развития ПР мы разработали алгоритм, который можно будет использовать в научных исследованиях и теоретических занятиях образовательных учреждений для студентов.

Как видно из рисунка 12 патогенетически выявлено: после наступления беременности появляются изменения в системе гомеостаза организма, активируется иммунная система, появляются метаболические изменения внутренних органов, которые приводят к эндотоксикозу беременной женщины, этот процесс сопровождается антиоксидантной депрессией, вызывая цитокиновую активность, активизируются реактивные белки организма, которые приводят к дисфункциям эндотелия, которая в свою очередь приводит к десквамированию эндотелиоцитов, активируя пуриновый обмен и приводя к плацентарной недостаточности (нарушению созревания ворсин плаценты, ангиопатии, ишемии, тромбозу межворсинчатых пространств, апоптозу, десквамации и деструкции клеток плаценты), и увеличению МК в околоплодных водах и пуповинной крови, которая приводит к эндотоксикозу плода и ПР (рис. 12).

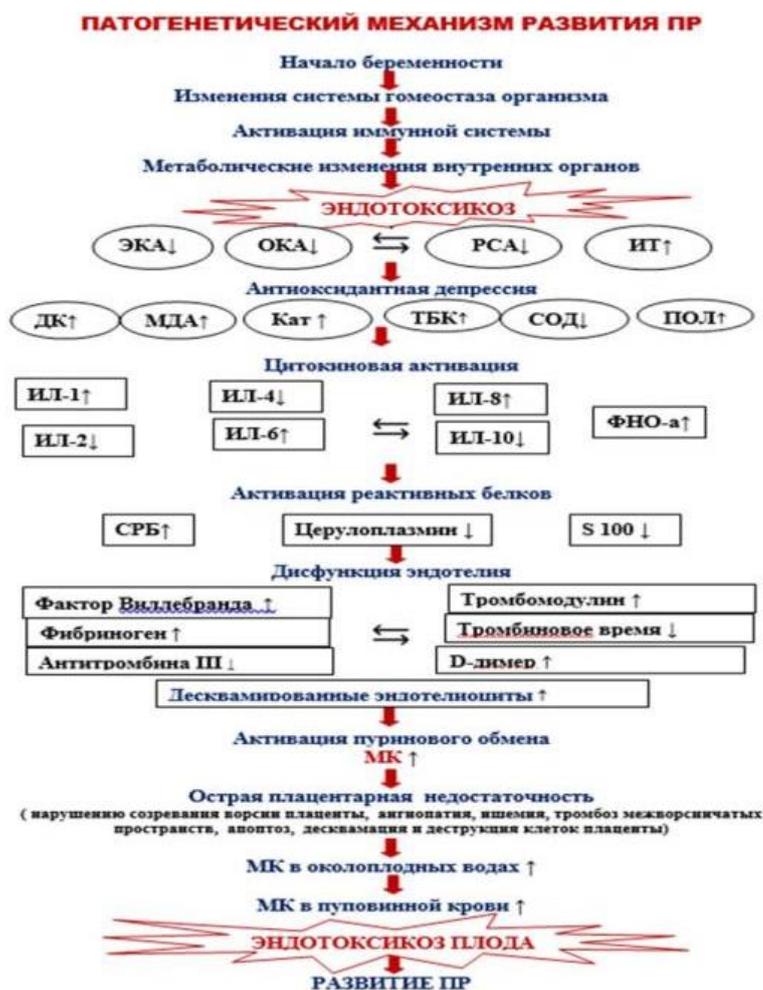


Рисунок 12. Предлагаемый патогенетический механизм ПР

По результатам проспективного исследования установлено, что вышеуказанные изменения зарегистрированы не только у беременных, но и у плодов.

В ранний срок преждевременных родов у беременных отмечаются эндогенная интоксикация (снижение ОКА, ЭКА, РСА, и увлечение ИТ), выраженная интенсификация процессов перекисного окисления липидов (возрастание ДК, МДА), снижение антиоксидантной защиты (уменьшение содержания СОД, Кат). Эти процессы способствуют прогрессированию беременности и ведут к интенсификации цитокиновой системы (увлечение ИЛ-1,2,4,6,8,10, ФНО-α, систематизации воспалительного процесса (повышение СРБ, оксида азота, S-100, снижение церулоплазмينا), активации пуринового обмена (увлечение мочевой кислоты). В то же время зарегистрированы нарушение активности системы коагуляции (снижение АЧТВ), фибринолиза (увлечение фибриногена).

Более того, изменения системы гомеостаза были сопряжены со сроком ПР.

С уверенностью можно сказать, что МК является конечным и итоговым параметром патогенетического механизма ПР, который можно использовать в качестве предиктора прогнозирования и предупреждения осложнений при

данной патологии. Это подтверждено значением корреляционного анализа (табл. 2).

Таблица 2.

Корреляционная зависимость МК с показателями системы гомеостаза при ПР у беременных

Показатель	МК		
	I – группа (n = 41)	II – группа (n = 42)	III – группа (n = 35)
ОКА	-0,955*	-0,969*	-0,799*
ИТ	0,942*	0,949*	0,692*
ДК	0,926*	0,939*	0,753*
МДА	0,938*	0,955*	0,311*
СОД	-0,957*	-0,981*	-0,544*
ИЛ1	0,880*	0,909*	0,772*
ИЛ 2	0,990*	0,999*	0,159*
ИЛ 4	0,925*	0,912*	0,643*
ИЛ 6	-0,909*	-0,898*	-0,681*
ИЛ 8	-0,881*	-0,933*	-0,697*
ИЛ 10	-0,681*	-0,943*	-0,797*
СРБ	0,731*	0,790*	0,322*
Оксид азота	0,862*	0,895*	0,862*
АЧТВ	-0,951*	-0,871*	-0,651*
Фибриноген	0,933*	0,833*	0,571*

*- достоверность различий $P < 0,05$ *

Как видно из таблицы 2. корреляционный анализ подтверждает взаимосвязь МК с показателями системы гомеостаза, провосполительными цитокинами, реактивными белками.

Итак, по данным проспективного исследования доказанно, что маркер МК является специфическим показателем развития ПР, который можно использовать для прогнозирования и предупреждения осложнений данной патологии (рис. 13).

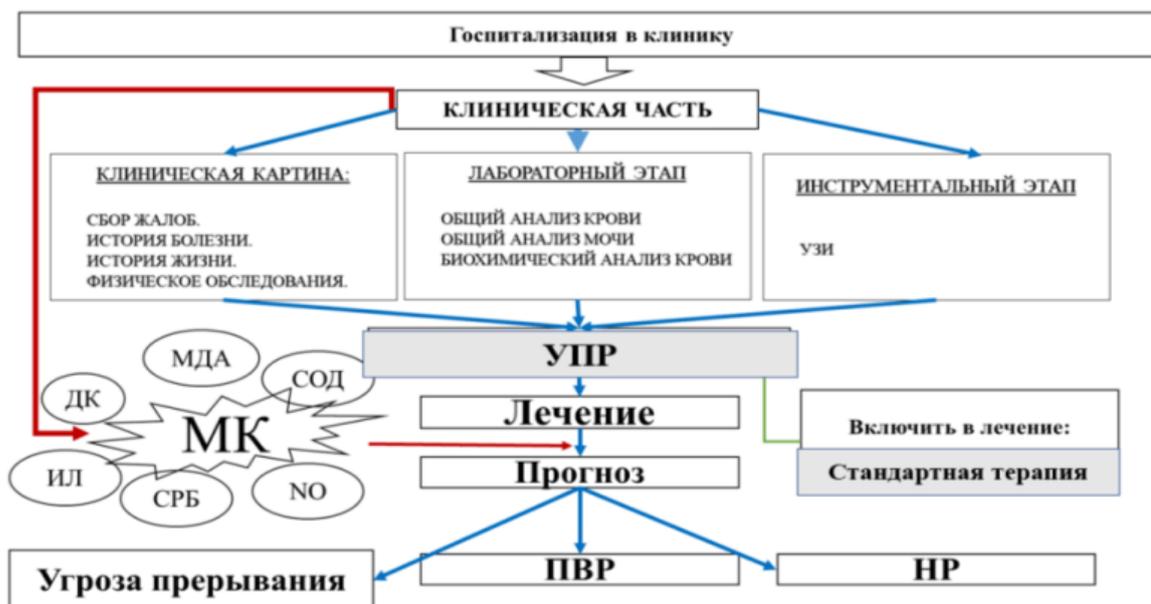


Рисунок 13. Совершенствованный алгоритм варианта диагностики, лечения, профилактики ПР

Разработка тактики ведения и лечения преждевременных родов

В настоящее время предложено множество схем комплексного лечения УПР. Но до настоящего времени нет предлагаемых комплексных схем лечений УПР при прогрессирующей интоксикацией и гиперурикемии.

В связи с этим мы предлагаем новый способ коррекции интоксикации, расстройства гомеостаза и гиперурикемии при УПР, спектр которых, как отмечено выше, чрезвычайно велик, учитывая во внимание его возможность корригировать расстройства в различных органах и системах.

После полного клиничко-лабораторного обследования беременных с УПР второй группы была назначена традиционная сохраняющая беременность терапия. Беременным первой группы (основной) было рекомендовано применение к традиционной терапии предлагаемый нами курс лечения + препараты, **обладающие антиоксидантным эффектом и содержащий розмариновую кислоту**, который уменьшает мочевую кислоту уже через 12 часов после приема по 1 таблетке 3 раза в день (в нашем исследовании мы применили Канефрон Н50) + **Глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфат** по 1 таблетке 2 раза в день (в нашем исследовании мы применили Сулодоксид 250 ЛЕ (липопротеинлипазных единиц)) (по показателям коагулограммы) и (подавляет пролиферацию гладких мышц сосудистой стенки, способствует восстановлению структуры и функции клеток эндотелия сосудов, нормализует реологические свойства крови), и **L-Аргинина L-Аспаргат** по 5-10 мл x 3 раза в день (обладает антигипоксическим, мембраностабилизирующим, цитопротекторным, антиоксидантным, дезинтоксикационным действием, оказывает кислотообразующее действие

и способствует коррекции кислотно-щелочного равновесия) если имеется ФПН.

Была назначена диета (обильное питье), препараты йода 200 мг, препараты железа, Аскорбиновая кислота 0,1 г 3 раза в день 20 дней, Прогестерон 200 мг 2 раза в день до 36 недель беременности, Нифедипин 10 мг внутрь каждые 30 минут (максимальная разовая доза 40 мг). Затем — по 10 мг каждые 8 часов внутрь в течении не более 48 часов от начала терапии под контролем А/Д, Индометацин 100 мг по 1 св. x 1 раз в день 10 дней.

Анализ результатов проведенной терапии оценивалось 1-е, 4-е, 10-е сутки госпитализации лабораторными методами исследования.

Клиническое улучшения состояния в среднем отмечались у 76% женщин обеих групп.

Однако, выявлено, что на фоне применения традиционного терапевтического курса во второй группе (1-е, 4-е, 10-е сутки госпитализации) параметры гомеостаза оставались абнормальными.

На против, применение комплексной терапии у беременных первой группы с УПР дополнительно с традиционной терапией позволило на ранних сроках: уменьшить выраженность эндогенной интоксикации, активность липоперекисления, улучшить состояние иммунной активности, восстановить гемостаз крови, фибринолитическую систему и гиперурикемию (табл. 2).

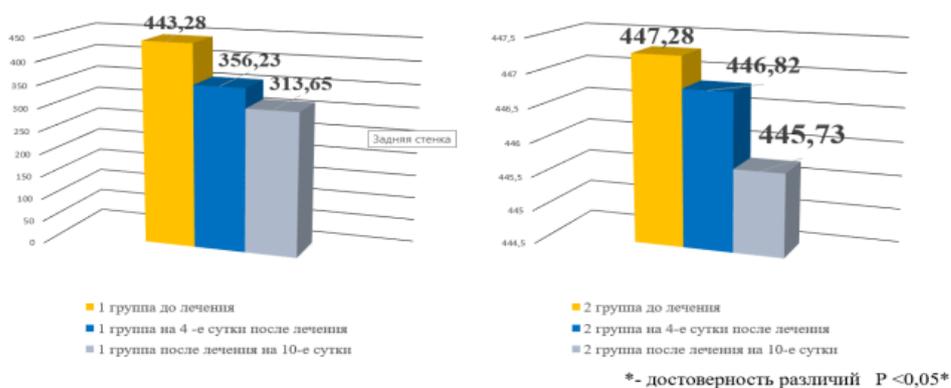


Рисунок 14. Динамика снижения количества мочевой кислоты в группах до и после проведенной терапии

Как видно из рисунка 14 после проведенной комплексной терапии отмечено достоверное снижение мочевой кислоты в плазме крови на 4-е и 10 – е сутки.

Комплекс лечебных мероприятий при УПР в основной группе позволил достоверно снизить интенсивность показателей эндотоксикоза в плазме крови после начало терапии, чему свидетельствуют показатели, приведенные в таблице 6.2. ИТ на 4- е сутки после начала терапии улучшился на 13,2%, на 10-е сутки на 20%. ОКА на 4-е сутки был улучшин на 23,2% и на 10-е сутки на 26,7 % (p < 0,05).

Таблица 3.

Сравнительная характеристика основных биохимических показателей в зависимости от дня лечения ПР

Показатель	Группы исследования	Срок наблюдения, сут			P1	P2
		1-е	4-е	10-е		
ИТ (%)	I	0,54±0,012	0,49±0,09	0,45±0,05	>0,5	<0,05
	II	0,5±0,011	0,51±0,07	0,52±0,04	>0,5	>0,2
	III	0,39±0,06				
ОКА, МЕ/мл	I	27,2±6,2	35,4±5,8	37,1±4,9	>0,2	>0,2
	II	30,5 ±5,4	31,1±3,8	29,5±3,2	>0,2	>0,1
	III	38,5±5,3				
ДК мкмоль/л,	I	31,2±0,012	28,1±0,09	22,53±0,04	<0,05	<0,001
	II	33,1±0,011	33,55±0,08	34,47±0,03	<0,01	<0,001
	III	20,2±0,09				
СОД, МЕ/1 мг белка	I	3,46±0,33	4,4±0,41	5,1±0,45	<0,05	<0,001
	II	3,31±0,26	3,7±0,34	3,1±0,42	<0,001	<0,001
	III	6,34±0,58				
ИЛ1, пг/мл	I	3,31±0,23	2,8±0,19	2,6±0,15	<0,001	<0,001
	II	4,45±0,17	4,5±0,14	4,6±0,11	<0,001	<0,001
	III	2,15±0,18				
МК, мкмоль/л	I	443,93±28,6	356,23±27,4	323,26±17,29	<0,05	<0,001
	II	447,28±27,18	446,82±27,3	445,73±27,4	<0,001	<0,001
	III	332±13,				
СРБ, мг/л	I	5, 87±0,54	4,5±0,4	3,8±0,36	>0,5	>0,1
	II	5,15±0,41	5,31±0,39	5,61±0,22	>0,05	<0,001
	III	3,4±0,23				
Оксид азота, ррб	I	89,5±9,6	70,4±8,8	61,7±7,4	>0,5	>0,1
	II	86,1±8,7	85,9±10,9	89,4±8,7	>0,1	<0,05
	III	36,4±5,3				
АЧТВ, сек	I	28,1±1,45	24,1±1,68	25,4±1,95	>0,2	<0,05
	II	32,3±1,74	30,8±1,93	31,1±2,03	>0,05	<0,01
	III	26,5±1,94				
Фибриноген, г/л	I	4,59±0,53	4,1±0,41	3,32±0,36	>0,5	>0,5
	II	4,48±0,44	4,62±0,21	4,78±0,12	>0,2	>0,1
	III	3,64±0,11				
S -100 белок мг/дл	I	8,8±0,53	15,5±0,64	31,6±0,71	<0,01	<0,001
	II	7,9±0,47	7,5±0,87	8,4±0,91	<0,01	<0,001
	III	40,9±2,04				

Примечание: P1 – достоверность различий на 4-е и 1-е сутки, P2 – достоверность различий на 10-е и 1-е сутки

В 4 - е сутки динамического наблюдения отмечено уменьшение количества диеновых конъюгатов 11,03% и к 10 суткам на 38,5% от начального показателя (p<0,05).

Применение комплексной терапии быстро восстановило активность антиоксидантов системы. Концентрация СОД была повышена на 4-е и 10-е

сутки на 27,17 и 47,4% ($p < 0,05$). К последним суткам СОД соответствовала контрольной группе.

Важно отметить, что комплексная терапия беременных с УПР позволила восстановить активность иммунной системы. Значимое улучшение ИЛ1 наблюдалось на 18,21% на 4-е и 27,31% на 10-е сутки ($p < 0,05$).

Использование комплексной терапии у беременных с УПР позволило достоверно снизить интенсивность процессов липопереоxygenации в плазме крови несмотря на продолжительность патологии.

При изучении показателей метаболических процессов выявлено, что комплексная терапия снизила их нарушения к 10-м суткам исследования.

Мочевая кислота была снижена 24,6% на 4-е сутки и 37,3% на 10-е сутки.

СРБ и оксид азота улучшились на 4-е сутки 30,4% и 27,1% и на 10-е сутки 54,5% и 45,1% ($p < 0,05$) соответственно.

Оценка показателей гемостаза при УПР на фоне комплексной терапии выявила, что в первые четыре сутки наблюдений регистрировались повышенная активность коагуляции и угнетение фибринолитического компонента системы гемостаза. Содержание фибриногена на 4-е сутки снизился 12,0% и на 10-е сутки на 38,3%.

Использование комплексной терапии при УПР вело к восстановлению состояния внутриутробной гипоксии плода. В то же время результат S -100 белка на фоне комплексного лечения повысился на 4-е сутки на 43% и на 10-е сутки на 72,2%, по сравнению с группой сравнения, которые получали традиционную терапию ($p < 0,05$).

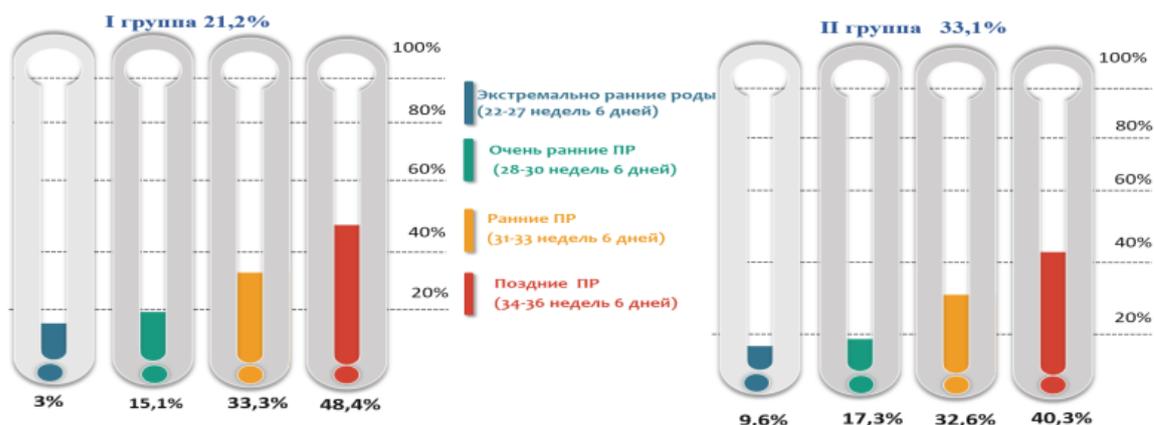
В то же время, в группе с комплексным видом терапии количество осложнений таких как, гипоксия плода при рождении, послеродовые осложнения и др. встречались реже, чем во второй группе.

Следует отметить, что включение комплексной терапии на ранних сроках УПР позволяет подавлять интоксикацию и активность перекисного окисления липидов, восстановить антиоксидантную защиту, иммунитет, стабилизировать метаболические процессы.

Исходы беременности и родов среди обследованных групп.

Анализ исхода родов среди исследуемых групп: все роды исследуемых групп независимо от вида родоразрешения протекали без особенностей.

После проведенной комплексной и традиционной терапии мы провели сравнительный анализ, выявили и сопоставили встречаемость ПР родов среди 2-х групп.



*- достоверность различий $P < 0,05$ *

Рисунок 15. Результаты исхода родов среди обследованных групп.

По результатам анализов своевременных и ПР было выявлено, что среди исследуемых групп, ПР чаще наблюдались во второй группе у женщин, которые получали традиционную терапию в 33,1 % случаев, тогда как в основной группе ПР наблюдались 21,2% случаев, что доказывает эффективность комплексной терапии и показывает снижение количество ПР на 11,9 %.

В I группе срочные роды составили 78,7% (122) случаев, а во II группе 66,9 % (105).

По результатам анализов своевременных и ПР было выявлено, что среди всех исследуемых групп, роды заканчивались чаще через естественные родовые пути в 89,7% в первой группе и 84% во второй.

В группах ПР, осложненных ПРПО была отмечена более высокая частота эпизиотомии, однако статистически значимых различий по сравнению СР выявлено не было. Осложнения третьего периода родов встречались чаще в группе ПР.

Операция кесарева сечения была произведена только при экстренных состояниях матери и плода в 10,3% и 16 % случаях (рис.16.).

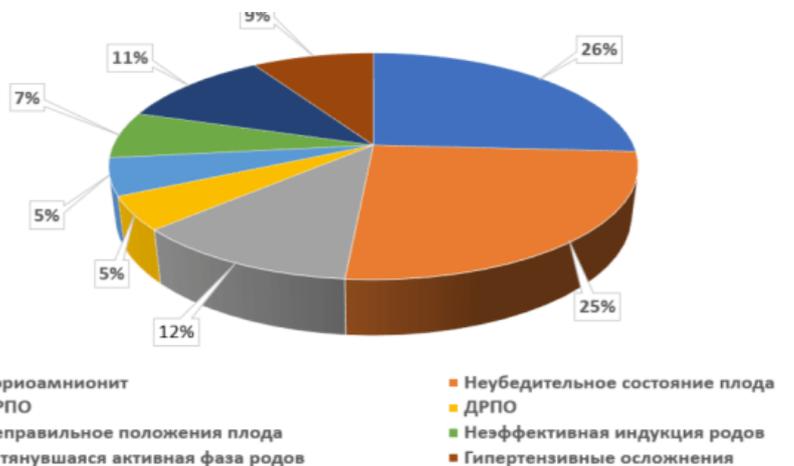


Рисунок 16. Показания для операции кесарева сечения

Показанием к операции к/с явились: неубедительное состояние плода, плацентарная недостаточность, хориоамнионит и др. Все операции протекали

без особых осложнений. После операции все получали традиционную профилактическую терапию.

Перинатальные исходы преждевременных родов.

Анализ продолжительности течения родов через естественные родовые пути показал, что, в исследовании имели место быстрые роды до 2 часов.

Новорожденные после родов были осмотрены и реанимированы при необходимых обстоятельствах.

Из родившихся 352 новорожденных, 85 были в недоношенном сроке. Из них 21,2 % недоношенных новорожденных с первой и 33,1 % со второй группы.

Сразу после родов состояния недоношенных новорожденных оценивали по шкале Сильвермана. Анализ оценки состояния недоношенных новорожденных при рождении в 1 и 2 ой группы был равен $5\pm 2,1$ и $5\pm 1,5$ баллов на 1-ой минуте и $6\pm 1,8$, / $6\pm 2,9$ баллов на 5-ой минуте соответственно, тогда как среди новорожденных, рожденных своевременно, оценка по шкале Апгар составляла: на первой минуте $7,8\pm 0,20$ баллов, а на пятой минуте – $8,8\pm 0,9$ баллов.

При оценке степени асфиксии было выявлено, что асфиксия чаще встречалась во второй группе (рис.17).

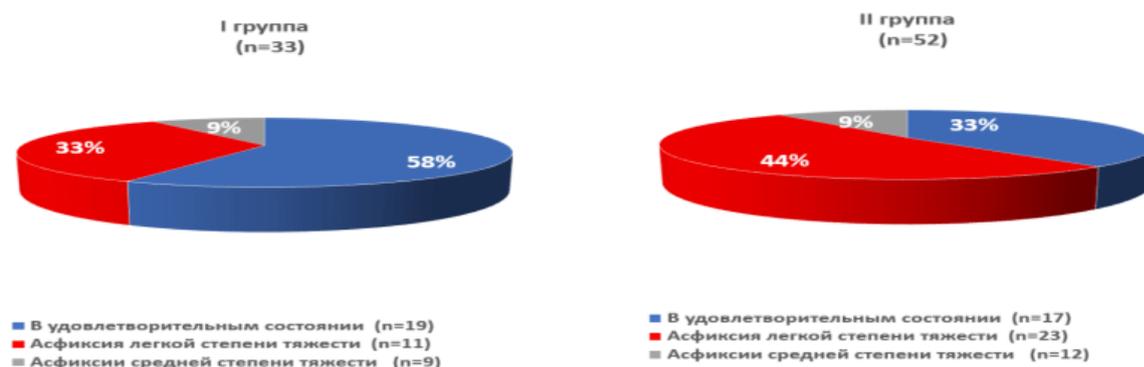


Рисунок 17. Перинатальные исходы преждевременных родов

В удовлетворительном состоянии родились 57,6% недоношенных новорожденных I в группе, и 32,6% во II группе, в состоянии асфиксии легкой степени тяжести -33,3% в I и 44,2 % во II - группе соответственно, в асфиксии средней степени тяжести 9% в первой группе и 23% случаев во второй группе. Новорожденные, родившиеся с различной степенью гипотрофии, соответствовали предполагаемой эхографически степени СОРП.

При изучении массо-ростовых показателей новорожденных было установлено, что масса тела недоношенных новорожденных варьировала от 500 г до 2500 г и составила в 1 группе 1861 ± 737 г, во 2 – 1811 ± 693 . В 3 группе все новорожденные имели средний вес 3367 ± 351 г. Средний рост новорожденных составила $41,0\pm 5,0$ см в первой, $40,0\pm 6,0$ см во второй, и $52\pm 2,3$ см. в группе женщин с физиологическим течением беременности.

Перевод на второй этап выхаживания потребовался 6-м новорожденным от матерей с гиперурикемией, в то время как 100% новорожденных от

матерей с нормальными показателями МК были выписаны домой в удовлетворительном состоянии.

В исследовании в 2,7% (2) случаях от общего числа ПР наблюдалась неонатальная смертность во второй группе, причиной которой явились генерализованные внутриутробные инфекции, неонатальный сепсис и острая гипоксия.

У всех новорожденных сразу после родов забирали кровь (из материнской части пуповины) для определения количества МК и S-100 белка. Результаты исследования показали достоверное увеличение МК и S-100 белка в пуповинной крови и в околоплодных водах у НН чаще второй группы.

Таким образом, гиперурикемия и снижение S-100 белка является прогностически ценным предиктором развития ПР, фетоплацентарной недостаточности, СОРП и гипоксии плода.

Разработка алгоритма: на основании данных, полученных по ходу исследования, разработан алгоритм диагностики, прогнозирования и ведения беременности и родов у женщин группы риска преждевременных родов (рис. 18).

При поступлении беременной с риском преждевременных родов необходимо проводить комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Однако, учет клинических данных остается недостаточным для диагностики, прогнозирования и определения тактики ведения беременности и родов у женщин группы риска преждевременных родов.

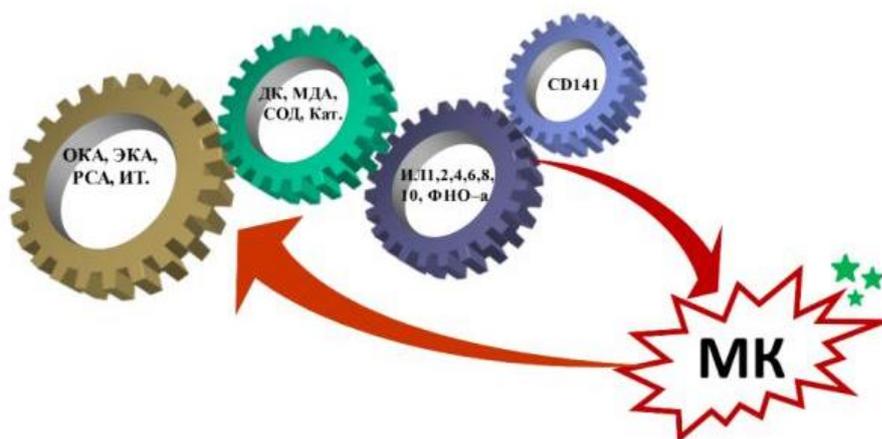


Рисунок 18. Патогенетические компоненты ПР при гиперурикемии.

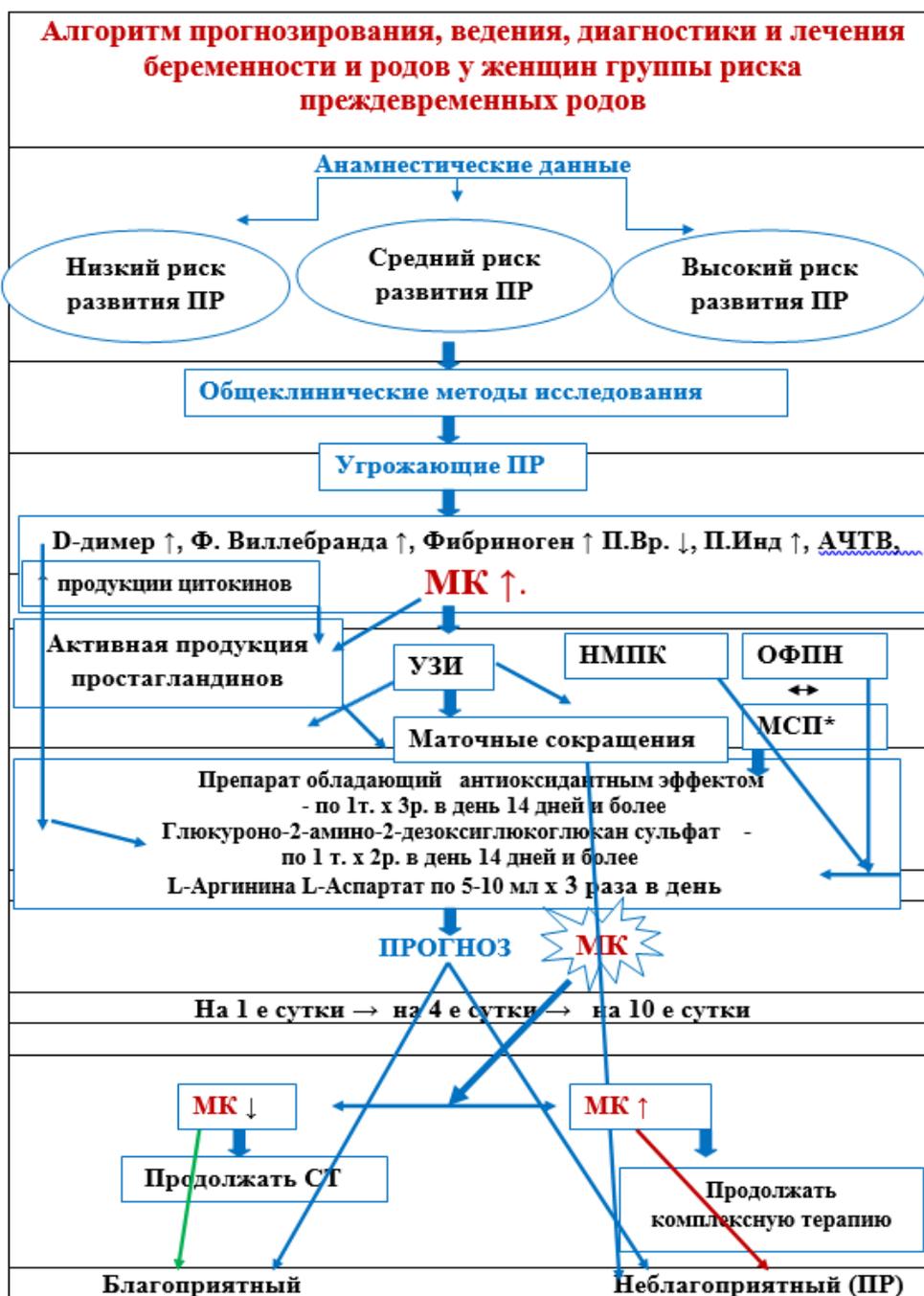
При этом, результатами исследований показано, что определение патогенетических параметров, как ОКА, ЭКА, РСА, ИТ, ДК, МДА, СОД, Кат, ИЛ, CD141, D-димер можно достоверно использовать в диагностике и прогнозировании риска преждевременных родов. Однако, эти параметры имеют ряд особенностей: техническая сложность, дорогая стоимость, длительность проведения.

Предлагаем использовать мочевую кислоту как предиктор диагностики и прогнозирования беременности и родов у женщин группы риска преждевременных родов, поскольку он является одним из основных звеньев патогенеза ПР.

Независимо от прогноза беременности в терапию необходимо включить дополнительные препараты, обладающие антиоксидантным эффектом и содержащий розмариновую кислоту, Глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфат и L-Аргинина L-Аспартат, оказывающие влияние на разные компоненты системы гомеостаза и антиоксидантной системы.

Своевременная госпитализация, выявление факторов риска, оценка состояния беременной женщины, своевременная диагностика и оценка лабораторных показателей, правильно назначенная терапия, несомненно может повлиять на исход беременности как для матери, так и для плода, уменьшая осложнения, которые могут возникнуть не только во время родов, но и в раннем и позднем неонатальном периоде.

Предлагаемая терапия, оказывающая влияние на разные компоненты системы гомеостаза и гиперурикемию позволила уменьшить возникновение преждевременных родов на 11,9 % случаев.



ВЫВОДЫ

1. В наших исследованиях у беременных женщин со сроком гестации 28-34 недель угроза преждевременных родов наблюдалась значительно чаще, чем в группе с гестационным сроком 22-27 недель и составила 82,5% и 17,6% случаев соответственно. При анализе исхода родов было выявлено, что количество преждевременных родов составила 9,4% в 22-27 недельном и 90,5 % случаях 28-34 недельном сроке гестации.

2. Выраженный дисбаланс уровней эндогенной интоксикации у беременных с УПР в виде достоверного снижения ЭКА, ОКА, РСА, СОД ($P < 0,01$) и достоверное повышение Каталазы, ИТ, ДК, МДА, КТБ, ($P < 0,01$) способствуют активации процессов липопериокисления, депрессии антиоксидантной защиты, к дисбалансу активности системы иммунитета, образованию реактивных белков организма и усилению обмена пуриновых оснований.
3. У женщин с угрожающими и преждевременными родами установлена новая патогенетическая взаимосвязь между гиперурикемией и достоверным повышением провосполительных цитокинов IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α ($P < 0,01$) и понижением IL-4, IL-10 ($P < 0,01$) в группах исследования, баланс которого является значимым для оценки направленности иммунного ответа, а также исхода беременности для матери и плода.
4. Новыми прогностическими предикторами ПР являются снижение активности S100 белка в среднем на 4,6 раза ($P < 0,01$) и церулоплазмина на 1,6 раза ($P < 0,01$), которые угнетая эндогенную интоксикацию приводят к декомпенсации антиоксидантной защиты, способствуя накоплению продуктов ПОЛ, что в свою очередь приводит к фетоплацентарной недостаточности и гипоксии плода.
5. Патогенетическими предикторами развития ПР являются дисфункция эндотелия в виде достоверного увеличения уровня оксида азота и нарушения системы гемостаза: повышение фактора Виллебранда, Фибриногена, Тромбомодулина, D- димера и достоверного снижения Антитромбина III.
6. Мочевая кислота является конечным метаболитом патогенетического механизма ПР, определение которой лучше использовать как предиктор диагностики, прогнозирования и лечения у женщин группы высокого риска преждевременных родов. Мочевая кислота достоверно увеличена в плазме крови, околоплодных водах на 34% и пуповинной крови на 27%.
7. У женщин с угрожающими преждевременными родами установлен сосудосуживающий эффект мочевой кислоты в плаценте, который подтверждается доплерографическими и патоморфологическими изменениями плаценты в виде снижения плацентарной перфузии, ишемии, нарушения созревания ворсин плаценты, ангиопатии, тромбоза межворсинчатых пространств, признакам децидуита, хориоамнионита и апоптоза плаценты и соответственно плацентарной недостаточности, что ставит под угрозу течение беременности и провоцирует преждевременные роды.
8. На основании выявленной значимости гиперурикемии при УПР составлен патогенетический и лечебно-диагностический алгоритм

ведения беременности в зависимости от срока гестации.

9. На основании комплексного изучения звеньев патогенеза УПР, обусловленного гиперурекимией, независимо от прогноза беременности в традиционную терапию необходимо включить препараты, обладающие антиоксидантным эффектом, восстанавливающие функцию эндотелия и пуриновый обмен, которые оказывают благоприятное влияние на исход родов, как для матери, так и плода при ПР. Комплексный метод лечения в основной группе позволил уменьшить частоту возникновения преждевременных родов на 8,5% случаев в сроке гестации 22-27 недель и 8,6% случаях в сроке гестации 28-34 недель, что является прогностически значимым показателем для профилактических мероприятий.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01 ON AWARDING
OF SCIENTIFIC DEGREES AT SAMARKAND STATE MEDICAL
UNIVERSITY**

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

SHAVAZI NARGIZ NURALIEVNA

**CLINICAL AND PATHOGENETIC PREDICTORS OF PRETERM
BIRTH, OPTIMIZATION OF THE SYSTEM OF THERAPEUTIC AND
PREVENTIVE MEASURES**

14.00.01 – Obstetrics and gynecology

**ABSTRACT OF DISSERTATION
OF THE DOCTOR OF SCIENCE ON MEDICAL SCIENCES(DSc)**

Samarkand – 2024

The theme of the doctoral thesis (DSc) was registered by the Supreme Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovations of the Republic of Uzbekistan under number № B2022.3. DSc /Tib732.

The doctoral thesis has been done at Samarkand State Medical University.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) has been placed on the webpage of the Scientific Council at www.sammu.uz and on the web-site of information-educational portal «Ziyonet» www.ziyonet.uz

Scientific supervisor: **Sultanov Saidazim Nasirovich**
doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Kuzmin Vladimir Nikolayevich**
doctor of medical sciences, professor

Pakhomova Janna Evgenyevna
doctor of medical sciences, professor

Khudoyarova Dildora Rakhimovna
doctor of medical sciences, professor

Leadin organization: **Center for the development of professional qualification of medical workers**

Defense of dissertation will take place on «____» _____ 2024 at ____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.102.01 on awarding of scientific degrees at Samarkand State Medical University. Address: 140100, Uzbekistan, Samarkand, Amir Temur str., 18. Tel./Fax: 0(366)-233-58-92, 233-79-03 e-mail: ilmiyprorektori@sammi.uz.

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Center of Samarkand State Medical University. (Registration number ____). Address: 140100, Uzbekistan, Samarkand, Amir Temur str., 18. Tel./Fax: (99866) 223-30-34

The abstract of dissertation is distributed on: «____» _____ 2024.

(Protocol of the register № ____ on «____» _____ 2024)

A.M. Shamsiev

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

G.Z. Shodykulova

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

J.O. Atakulov

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

INTRODUCTION (abstract of Doctor of Science (DSc))

The objective is to develop a prognostic model of the pathogenesis of the probability of premature birth based on the study of anamnestic risk factors, the results of a comprehensive study, to determine the optimal tactics of therapeutic and preventive measures.

The object of the study the work was performed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health in Samarkand (chief physician, Associate professor L.K. Khamraeva). Prospective study was attended by 352 pregnant women with PB.

The scientific novelty of the follows:

it is determined that the untimely identification of the causes of TPB and the use of traditional methods of therapy contributes to the development of premature birth in the comparison group by 11.9%;

for the first time it was proved that a pronounced high level of endogenous intoxication in pregnant women with TPB leads to the activation of lipoperiodoxidation processes, depression of antioxidant protection, which in turn leads to an imbalance in the activity of the immune system, the formation of reactive proteins of the body and increased exchange of purine bases;

for the first time, a direct correlation was revealed between the levels of uric acid in the mother, the serum of the umbilical cord blood of the newborn and amniotic fluid, which indicates deep endotoxiosis and is the cause of premature birth;

for the first time, the vasoconstrictive effect of uric acid in the placenta in women with threatening premature birth was established, which is confirmed by doppler and pathomorphological changes in the placenta in the form of a decrease in placental perfusion, ischemia, hypoxia and, accordingly, placental insufficiency, which threatens the course of pregnancy and provokes premature birth;

for the first time, the method of complex therapy has been optimized by adding to traditional therapy drugs with an antioxidant effect that restore the function of the endothelium and purine metabolism (rosemary acid, Glucurono-2-amino-2-deoxyglucoglucan sulfate, L-Arginine L-Aspartate), which have a beneficial effect on the outcome of childbirth, both for the mother and the fetus.

Implementation of research results. The results of the scientific research have been introduced into practical activities in the branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health. Samarkand (23.09.2022 134/5-order), № 1 of the maternity complex (26.11.2022 №121/3- order), to the Payarik Perinatal Center (03.06.2022 № 63/7-order) and the Djizak Regional Perinatal Center (06.01.2023 № 89/9-order).

Assessment of the prognosis of pregnant women with a risk of PB due to hyperurecemia, with the determination of only uric acid without additional research methods, reduced material costs by 25%

The study of the causes of PB will make it possible to identify the main factors contributing to the development of premature birth and ensure early detection and prevention of the development of premature birth, as well as to improve the tactics of pregnancy with the risk of premature birth.

The results of the implementation made it possible to improve the prognosis, thereby reducing the likelihood of PB and perinatal losses, the need for caesarean section operations in emergency cases, the frequency of complications from the mother and fetus by almost 11.9%, as well as to double the number of favorable outcomes.

The use of traditional therapy for 1 day amounted to 41,000 thousand soums with a treatment duration of 7 days (287,000), the amount of the proposed complex therapy is 53,000 soums in one day (371,000 soums for 7 beds). Given that after complex therapy in women with hyperuricemia, the number of repeated hospitalizations in the hospital has decreased by 2.5 times, the economic efficiency of the proposed treatment method is 1,298,000 amounts.

A letter № 5308 of Samarkand State Medical University dated January 4, 2023 on the topic "Clinical and pathogenetic predictors of preterm birth, optimization of the system of therapeutic and preventive measures" was sent on the introduction of scientific innovations in other health care institutions (reference of Samark State Medical University № 4 of March 27, 2023).

The structure and volume of the dissertation. The dissertation was presented on 195 pages consisting of an introduction, six chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of references.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Shavazi N. N., Lim V. I., Shavazi N. M. Influence of threats of the preterm birth to the intra and postnatal periods of infants //Journal of Advanced Research in Dynamical and Control Systems. – 2020. - №. 5. – С. 210-215.
2. Nuralievna S. N., Islamovna Z. N., Rakhimovna K. D. Prediction of Premature Outflow of amniotic fluid in Preterm pregnancy //International Journal of Psychosocial Rehabilitation. – 2020. – №. 5. – С. 5675-5685.
3. Шавзи Н.Н. Современные подходы в диагностике преждевременного разрыва плодных оболочек у беременных женщин //Новый день в медицине. – 2020. – №. 1. – С. 453-456.
4. Shavazi N.N. Biochemical studies of amniotic fluid during premature and physiological birth // Доктор ахбфротномаси. — 2022. — № №2.2 (104). — С. 75-78.
5. Shavazi N.N., Akhtamova N.A. Characteristic of markers of endotelial dysfunction in the blood of women with preterm birth // Доктор ахбфротномаси. — 2022. — №2.1 (103). — С. 44-49.
6. Ахтамова Н.А., Шавазид Н.Н. Prediction of obsetric blood loss in women with preterm birth (literature review) //Узбекский медицинский журнал. – 2022. – №. 5. С.65-68
7. Шавазид Н. Н. Преждевременные роды: один симптом много причин //Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований – 2022. – № 3. С.65-68
8. Ахтамова Н. А., Шавазид Н.Н. Перинатальный риск при преждевременных родах: новые акушерские возможности //Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. – 2022. – № -3. С.65-68
- 9.
10. Шавазид Н.Н., Ахтамова Н.А. Выбор метода родоразрешения при преждевременных родах// Проблемы биологии и медицины. - 2023. №2. Том. 143. - С. 153-156. DOI: <http://doi.org/>
11. Shavazi N.N., Sultanov S.N., Akhtamova N.A. Prediction of labor outcomes in women with spontaneous preterm birth // Uzbek medikal journal. — 2023. — № Volume 4, Issue 2. — С. 12-18.
12. Akhtamova N. & Shavazi, N., Katkova. Predictors of postpartum hemorrhage in vaginal deliveries: Retrospective observational study // International journal of health sciences. 3438-3444. 10.53730/ijhs.v6nS9.13340. N.- 2022.

13. Shavazi N.N. Assessment of biochemical indicators in pregnant women with threatening preterm labor // Journal of cardio-respiratory research. 2023, - Volume 4, Issue 3, P. 77-82.

14. Шавази Н. Н. Патогенетические аспекты эндогенной интоксикации, приводящие к преждевременным родам // Тиббиётда янги кун. — 2023. — № 10 (60). — С. 719-724.

15. Shavazi N.N., Akhtamova N.A. Endothelial dysfunction as a causes of preterm birth // American Journal of Medicine and Medical Sciences. — 2023. — № 13(6). — С. 1242-1246.

II бўлим (II часть; Part II)

16. Shavazi N. N., Feyzioğlu A., Shavazi R. N. Psychological condition of pregnant women with threat to a premature birth // Colloquium-journal. – 2020. – № 13-2. – С. 31-35.

17. Шавази Н. Н. Современное состояние проблемы преждевременных излития околоплодных вод при недоношенной беременности // Вестник ТМА - Ташкент. — 2020. — №1. — С. 51-56.

18. Shavazi N.N. Informativity of the indicators of blood allowing to predict premature water breaking at prematurely born pregnancy // American Journal of Medicine and medical sciences. — 2020. — №10 (1). — С. 5-8.

19. Шавази Н. Н. Информативность анамнестических данных при прогнозировании преждевременных родов и преждевременным излитии околоплодных вод // Материал XVI международна научна практична конференция Бъдещите исследования. — София: "БялГРАД-БГ ОДД", 2020. — С. 54-56.

20. Шавази Н. Н. Информативность факторов риска к развитию преждевременных родов // Журнал ВІМСО JOURNAL». — Чернівці: Чернівці, 2020. — С. 45.

21. Shavazi N.N., Tilyavova S.A., Kamalova D.D., Akhtamova N.A., Homidova Sh.M. Morphofunctional structural features of placenta in women with late preterm birth // Annals of the Romanian Society for Cell Biolog. — 2021. — № №4. — С. 3820-3824.

22. Шавази Н. Н. Клинико-лабораторного исследования амниотической жидкости при преждевременных родах // Журнал гепатогастроэнтерологических исследований. — 2021. — №2 (1). — С. 716-717.

23. Шавази Н. Н. Информативность анамнестических данных при прогнозировании преждевременных родов // Журнал гепатогастроэнтерологических исследований. — 2021. — №2 (1). — С. 717-718.

24. Shavazi N. N., Babamuradova Z. B. Efficiency of the risk scale of extreme premature labor // Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research. – 2021. – Т. 9. – №. 6. – С. 21-25.

25. Shavazi N. N. The nature of changes markers of dysfunction of the endothelium in blood of women with premature bursting of amniotic waters //Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research. – 2021. – Т. 9. – №. 6. – С. 6-9.

26. Shavazi N. N. Management of pregnant women from a high risk group with threat and premature labor. Prevention of intra-perinatal outcomes //Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research. – 2021. – Т. 9. – №. 6. – С. 10-20.

27. Шавазид Н. Н., Закирова Ф. И. Факторы риска развитие фетоплацентарной недостаточности при внутриутробном инфицировании плода / Н. Н. Шавазид, Ф. И. Закирова // Новые проблемы медицинской науки и перспективы их решений. — 2021. — № №4. — С. 106.

28. Бабамурадова Заррина Бахтияровна, Шавазид Наргиз Нуралиевна, Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преждевременных родов у беременных на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани с пролапсом митрального клапана // JCR. 2022. №2.с. 37-39.

29. Shavazi N.N., Akhtamova N.A., Shavazi R.N., Raimjanova K.F. Prediction of pathological blood loss in women with preterm birth // International Journal of advanced Research in IT and Engineering. — 2022. — №4. — С. 44-48.

30. Shavazi N.N. Biochemical studies of amniotic fluid during premature and physiological birth // 76-я международная научно-практическая конференция студентов медицинских вузов и молодых учёных. Биология ват тибийет муаммолари, 2022. — С. 306.

31. Shavazi N.N., Akhtamova N.A., Katkova N.Y. Predictors of postpartum hemorage in vaginal deliveries: Retrospective observation study // International Journal of Health Sciences. — 2022. — № №6 (S9). — С. 3438-3444.

32. Nasyrovich S. S. et al. Predictors of bleeding in preterm labor: retrospective observational //Journal of Modern Educational Achievements. – 2023. – Т. 5. – №. 5. – С. 185-196.

33. Nasyrovich S. S. et al. Management of pregnant women with premature birth //Journal of Modern Educational Achievements. – 2023. – Т. 3. – №. 3. – С. 205-225.

34. Nuralievna S. N., Akbarjonovna A. N., Farkhodovna R. N. Management of the Reatening Preterm Birth //Texas Journal of Medical Science. – 2023. – Т. 17. – С. 25-38.

35. Shavazi N., Akhtamova N., Katkova N. Perinatal risk of premature birth: New obstetric opportunities //E3S Web of Conferences. – 2023. – Т. 413. – С. 03035.

36. Shavazi N.N. Retrospective analysis of preterm labor // 77-я международная научно-практическая конференция студентов медицинских

вузов и молодых учёных. — Самарканд, Биология ва тиббиёт муаммолари, 2023. — С. 121.

37. Shavazi N.N. Characteristics of markers of endotelial dysfunction in the blood of women with preterm birth // XIV международный конгресс КАРМ "Современные подходы к лечению бесплодия. ВРТ настоящее и будущее. — Астана, Казахстан 2023. — С. 241.

38. Шавазы, Н. Н., Ахтамова, Н. А. Ретроспективный анализ преждевременных родов // "Yangi O'zbekiston fani va ta'limini rivojlantirishda yoshlarning o'rini". — Ташкент, Узбекистон 2023. — С. 178.

39. Шавазы Н.Н. Султанов С.Н. // “Программа для тактики выбора ведения родов при преждевременным излитии околоплодных вод” Свидетельство об официальной регистрации программы для электронно – вычислительных машин № DGU 06117. 2019.

40. Шавазы Н.Н. “Муддатидан олдинги тугрук хавф омилларини хисоблаш дастури” Свидетельство об официальной регистрации программы для электронно – вычислительных машин № DGU 15478. 2022.

41. Шавазы Н.Н., Султанов С.Н., Ходжиметов А.А. “Мочевая кислота как триггерный механизм преждевременных родов” Свидетельство об официальной регистрации программы для электронно – вычислительных машин № DGU 24637. 2023.

42. Shavazi N.N., Akhtamova N.A. Premature birth // Novateur Publication, India. 2023 — 101 с. (Монография).

43. Шавазы Н. Н. Прогнозирование преждевременного излития околоплодных вод при недоношенной беременности Монография. Самарканд: "Navro'z", 2021 — 102 с.

44. Шавазы Н.Н., Султанов С.Н. Ведение угрожающих и преждевременных родов // Методические рекомендации. - Министерство здравоохранения Рес Уз 24.01.2023г. №8н-р/134 Ташкент.

45. Шавазы Н.Н., Султанов С.Н. Методы прогнозирования преждевременных родов // Методические рекомендации. - Министерство здравоохранения Рес Уз 24.01.2023г. №8н-р/132 Ташкент.

46. Шавазы Н.Н., Султанов С.Н. Перинатальный риск при преждевременных родах: новые акушерские возможности // Методические рекомендации. - Министерство здравоохранения Рес Уз 24.01.2023г. №8н-р/135 Ташкент.

47. Шавазы Н.Н., Султанов С.Н. Дисфункция эндотелия как триггерный механизм акушерских кровотечений при преждевременных родах // Методические рекомендации. - Министерство здравоохранения Рес Уз 24.01.2023г. №8н-р/133 Ташкент.

48. Шавазы Н.Н., Султанов С.Н. Perinatal risk in preterm birth: new observer opportunities // Методические рекомендации. - Министерство здравоохранения Рес Уз 24.01.2023г. №8н-р/139 Ташкент.

Автореферат (Биология ва тиббиёт муаммолари) журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус, инглиз тилларида (резюме) даги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Отпечатано в типографии “SARVAR MEXROJ BARAKA” 140100.

г. Самарканд, ул. Мирзо Улугбек, 3.

Подписано в печать 16.12.2023 Формат 60x84^{1/16}.

Гарнитура “Times New Roman”. усл. печ. л. 3,72

Тираж: 60 экз. Заказ № SIG

Тел/фах: +998 94 822-22-87. e-mail: sarvarmexrojbaraka@gmail.com