

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

МУХАМЕДОВА БАРНО УЛУҒБЕК ҚИЗИ

COVID-19 БИЛАН КАСАЛЛАНГАН АЁЛЛАРДА ҲОМИЛАДОРЛИК
ВА ТУҒИШ НАТИЖАЛАРИНИ БАШОРАТ ҚИЛИШ УЧУН КЛИНИК
ВА ИММУНОЛОГИК МЕЪЗОНЛАР

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ-2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Мухамедов Барно Улугбек қизи

COVID-19 билан касалланган аёлларда ҳомиладорлик ва туғиш
натижаларини башорат қилиш учун клиник ва иммунологик меъзонлар3

Мухамедова Барно Улугбек кизи

Клинико-иммунологические критерии прогнозирования исхода
беременности и родов у женщин с COVID-1926

Мухамедов Барно Улугбек кизи

Clinical and immunological criteria for predicting the outcome of pregnancy
and childbirth in women with COVID-19.....47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works.....52

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ

ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ

МУХАМЕДОВА БАРНО УЛУҒБЕК ҚИЗИ

COVID-19 БИЛАН КАСАЛЛАНГАН АЁЛЛАРДА ҲОМИЛАДОРЛИК
ВА ТУҒИШ НАТИЖАЛАРИНИ БАШОРАТ ҚИЛИШ УЧУН КЛИНИК
ВА ИММУНОЛОГИК МЕЪЗОНЛАР

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ-2025

Фалсафа (PhD) доктори диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестацион комиссиясида B2023.4.PhD/Tib4169 рақами билан рўйхатга олинган.

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси Иммунология ва инсон геномикаси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (хулоса)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ((www.immuno.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбарлар:

Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна
биология фанлари доктори, профессор

Ешимбетова Гулсара Закировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Левкович Марина Аркадиевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Россия Федерацияси)

Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Самарканд давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги илмий даража берувчи DSc.02/30.12. 2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашининг 2025-й «__» _____ соат ____даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент, Я.Ғуломов кўчаси, 74-уй. Тел/факс: (+998 71) 207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент, Я.Ғуломов кўчаси, 74-уй. Тел/факс: (+998 71) 207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz).

Диссертация автореферати 2025-йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2025-йил «__» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Т.У.Арипова

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

Х.М.Хатамов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори (DSc)

А.А. Исмоилова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнгги йилларда ҳомиладор аёлларда респиратор вирус инфекциялари, хусусан COVID-19, шифохонага ётқизилиш эҳтимоли икки баробар юқори экани ва ҳолатларнинг тахминан учдан бир қисми оғир пневмония билан кечиши аниқланди. Мутахассислар маълумотига кўра, «...ҳомиладорлик давридаги иммун ҳамда юрак-ўпка тизимларининг физиологик қайта мослашуви келажак оналарда COVID-19 инфекциясининг оғирроқ кечишига замин яратади»¹. Минутлик нафас олиш ҳажмининг физиологик ортиши, диафрагманинг кўтарилиши, гипervолемиа ва нисбий иммун толерантлик вирус қўзғатган яллиғланиш жараёни ҳамда тизимли жавобнинг тез суръатда ривожланиши учун шароит яратади. Мутахассислар кузатувларига кўра, SARS-CoV-2 билан зарарланган ҳомиладор аёллар ҳақидаги маълумотларни йиғиш ва умумлаштиришга халқаро қизиқиш ортиб бормоқда, бу эса масаланинг юқори клиник ва ижтимоий аҳамиятини тасдиқлайди.

Жаҳон миқёсида ўтказилган тадқиқотлар COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда инфекция оғир кечиш эҳтимоли, айниқса бронхиал астма, артериал гипертензия, юрак-қон томир патологияси, семизлик, қандли диабет, сурункали буйрак ёки жигар етишмовчилиги ҳамда антифосфолипид синдроми каби бирга келувчи касалликлар мавжуд бўлганда кескин ошиб кетишини кўрсатади. Мутахассислар бундай аҳолида ўз-ўзидан бўладиган ҳомила тушишлари, ҳомиланинг ўсишдан қолиши, муддатидан олдин туғруқ ва кесарча кесиш амалиёти эҳтиёжи тез-тез учраётган акушерлик асоратлари сифатида қайд этишади. Ҳомиланинг дистресс-синдроми туфайли операция зарурати, онадаги пневмония оғирлиги ва перинатал асоратлар даражаси ўртасида аниқ клиник боғлиқлик мавжуд. Шунинг учун хавф омилларини эрта баҳолаш, мақсадли скрининг ва профилактик чора-тадбирларни кенг жорий этиш, ташхислаш усуллариини такомиллаштириш, даволаш ва олдини олиш усуллариини ишлаб чиқиш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда COVID 19 инфекциясидан кейин пайдо бўлувчи репродуктив бузилишларни барвақт аниқлаш ҳамда аёлларнинг репродуктив саломатлигини сақлаш ва тиклашга қаратилган тиббий хизматни такомиллаштириш бўйича кенг кўламли чора тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда, «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш ...»² каби вазифалар белгилаб берилган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, соғлом муҳит яратиш, айниқса, коронавирус билан касалланган аёлларнинг ва

¹ <https://www.emro.who.int/emhj-volume-26-2020/volume-26-issue-9/models-of-maternity-care-for-pregnant-women-during-the-covid-19-pandemic.html>

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ги ПФ-60-сон Фармони

ҳомиладорларнинг соғлиғини диққат билан кузатиб бориш ва коронавирус инфекциясининг репродуктив ва ҳомилардорлик жараёнларга таъсирини тўлиқ аниқлаш учун узоқ муддатли тадқиқотлар зарурлигини таъкидлайди.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 25 июлдаги ПФ 6035 сон «Коронавирус пандемиясини юмшатиш, санитария эпидемиологик осойишталик ва аҳоли саломатлигини муҳофаза қилиш тизимини тубдан такомиллаштириш чора тадбирлари тўғрисида» ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ 6610 сон «Бирламчи тиббий санитария муассасалари фаолиятига тамоман янги механизмларни жорий этиш ва соғлиқни сақлаш тизимида амалга оширилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, Вазирлар Маҳкамасининг 2020 йил 4 августдаги 461 сонли «Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларга тиббий хизмат кўрсатиш самарадорлигини ошириш чора тадбирлари тўғрисида»ги қарори, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳукукий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳомиладорлик COVID-19нинг оғир шаклларига нисбатан сезгирликни кучайтиради: нафас ва иммун тизимларидаги физиологик ўзгаришлар вирус қўзғатган яллиғланишнинг тез тарқалишига шароит яратади; бу ҳолат катта клиник реестрлар таҳлилида тасдиқланган (Knight et al., 2021). Йирик мета-таҳлиллар шуни кўрсатадики, SARS-CoV-2 билан зарарланган ҳомиладор аёллар интенсив терапияга қарийб уч баравар кўп ётқизилади, инвазив ўпка вентилизациясига эҳтиёж эса икки бараварга ошади; семизлик, диабет, бронхиал астма ҳамда D-димер, прокальцитонин ва C-реактив оксилнинг юқори даражалари энг муҳим прогноз кўрсаткичлари бўлиб қолади (Wei et al., 2023; van Baar et al., 2023).

Иммунологик тадқиқотлар IL-6, IL-8, IL-18 ва TNF- α миқдорининг барқарор ошиши, IFN- α пасайиши ва CD4⁺/CD8⁺ нисбатининг силжишини намоён қилади; цитокин бўрони кучайган сари преэклампсия ҳамда муддатидан олдин туғруқ хавфи ортиши кузатилади (Mellor et al., 2024; Lucot-Royer et al., 2024). Бир қатор кўпмарказли тадқиқотлар, жумладан Жанубий Африкадаги проспектив кузатув, нишонга олинган гача бўлган даврда IL-6 ва IL-8 даражалари популяцион медианадан юқори бўлган ҳолларда янги туғилган чақалоқни интенсив терапия бўлимига ётқизиш хавфи қарийб уч бараварга ошишини кўрсатди (Allotey et al., 2022).

Клиник хавф омиллари сифатида семизлик, қандли диабет, артериал гипертензия, лимфопения ва ферритиннинг юқори даражалари, шунингдек IL-1 β /IL-8 нисбатининг ошиши ва IFN- α пастлиги каби иммунологик кўрсаткичлар бирга қўлланилганда хавфни стратификация қилиш аниқлиги сезиларли яхшиланиши тасдиқланмоқда; шу асосда интеграл прогноз

индекслари ва нейрон тармоқларга асосланган персоналлаштирилган мониторинг платформалари ишлаб чиқилмоқда. Вакцинация қилинган «break-through» когорталарида ҳам енгил кечган инфекциядан кейин субклиник цитокин фаоллашуви сақланиб қолиши узоқ муддатли назорат ҳамда метаболик реабилитация дастурларини талаб этишини кўрсатади (Jackson et al., 2024).

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институти илмий-тадқиқот ишлари режасига киритилган ва институт Илмий кенгашининг 2021 йил 4-сонли баённомаси билан тасдиқланган.

Тадқиқотнинг мақсади COVID-19 билан касалланган аёлларда ҳомиладорлик ва туғиш натижаларини башорат қилиш учун клиник ва иммунологик меъзонлар ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

COVID-19 ташхиси тасдиқланган ҳомиладор аёлларнинг касалликнинг оғирлик даражасига қараб клиник валаборатория кўрсаткичларини баҳолаш;

COVID-19 ташхиси тасдиқланган ҳомиладорларда гестация муддати ва касалликнинг оғирлик даражасига қараб ҳужайравий ва гуморал иммунитет параметрларини баҳолаш;

COVID-19 ташхиси тасдиқланган ҳомиладор аёлларда ҳомиладорлик муддати ва касалликнинг оғирлик даражасига қараб яллиғланишга ҳос ва яллиғланишга қарши цитокинлар даражасини баҳолаш;

олинган маълумотлар асосида COVID-19 билан касалланган аёлларда лаборатор ва иммунологик кўрсаткичлар ўртасидаги ўзаро боғлиқликларни аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент шаҳридаги 3-сонли туғруқ мажмуасида кузатилган, COVID-19 инфекциясининг турли оғирлик даражалари тасдиқланган 120 нафар ҳомиладор аёллар (гестация муддати 22–38 ҳафта) ташкил этган; назорат гуруҳига шу муддатда физиологик нормал ҳомиладорликка эга 40 нафар аёллар киритилган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида COVID-19 инфекциясининг турли оғирлик даражасидаги ҳомиладорлар ва амалий соғлом ҳомиладор аёлларнинг клиник-биокимёвий ва иммунологик таҳлиллар учун мўлжалланган веноз қон зардобини намуналари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, инструментал, биокимёвий, иммунологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор сурункали ўпка касалликлари, юрак-қон томир тизими патологиялари, қандли диабет ёки семизликка чалинган ҳомиладор аёллар COVID-19нинг оғир шакллари ривожланиши бўйича юқори хавф гуруҳига кириши исботланган;

илк бор гестация муддати 28 ҳафтадан ортиқ бўлган ҳомиладорларда коронавирус инфекцияси билан боғлиқ цитокин бўрони сабабли тромбоцитопения, гиперкоагуляция (D-димер, фибриноген, АЧТВ, протромбин индекси, тромбин вақти) ва С-реактив оксил кўрсаткичларининг биргаликда ошиши, шунингдек касаллик оғирлигига боғлиқ ҳужайравий ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$) ва гуморал (IgG, IgM, IgA) иммунитетдаги ўзгаришлар аниқланган;

илк бор COVID-19 нинг оғир ва ўта оғир кечиши кузатилган ҳомиладорларда яллиғланишнинг кучайиши сабабли физиологик ҳомиладорликка нисбатан IL-1 β ва IL-8 цитокинларининг юқори даражалари, IFN- α камайиши ва IFN- γ ўсиши билан характерланувчи интерферонлар дисбаланси аниқланган, бу ўзгаришларнинг акушерлик асоратларини эрта башорат қилиш учун иммунологик маркер сифатида қўллаш мумкинлиги кўрсатилган;

илк бор клиник-лаборатор ва иммунологик кўрсаткичлар асосида COVID-19 кечишини прогнозловчи индекс (ККПИ) ишлаб чиқилган; ушбу индекс қийматининг касаллик оғирлигига тескари пропорционал бўлиши инфекция оғирлашишини эрта башорат қилиш ва акушерлик бошқарувини индивидуаллаштиришга имкон берган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда гиперкоагуляцияни эрта аниқлаш ва антитромботик профилактикани ўз вақтида тайинлаш мақсадида кенгайтирилган коагулограмма (D-димер, фибриноген, АЧТВ, тромбин вақти) ҳамда С-реактив оксилни базавий скринингга киритиш тавсия этилган;

акушерлик хавфини илк текширувнинг ўзидаёқ стратификация қилиш имконини берадиган ҳужайравий ва гуморал иммунитет дисбаланси (IgG/IgM/IgA ўзгаришлари) инфекциянинг оғир кечиши учун эрта маркер сифатида юқори диагностик қимматга эга эканлиги аниқланган;

IL-1 β ва IL-8 концентрациясининг ошиши IFN- α пасайиши ва IFN- γ кўтарилиши билан бирга кузатилганда акушерлик асоратларининг ривожланишини ишончли башорат қилиши исботланган; мунтазам цитокинлар даражасинининг мониторинги SARS-CoV-2 билан зарарланган ҳомиладор аёлларнинг гестацион кузатув протоколларига киритилиши таклиф этилган;

ҳомиладор аёлларда COVID-19 кечишини прогнозловчи индекси (ККПИ) ишлаб чиқилган: ККПИ $\leq 2,3$ шартли бирлик инфекциянинг оғир ёки жуда оғир кечиш хавфини ишончли кўрсатади, ККПИ $\leq 2,0$ шартли бирлик эса лаборатор гиперкоагуляция ва цитокинемик бўрон белгилари билан бирга прэклампсия, плацентар дисфункция ва муддатидан олдин туғруқнинг олдини олиш учун эрта патогенетик тадбирларни қўллаш зарурлиги исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги,

беморлар сонининг етарли эканлиги, клиник-лаборатор, иммунологик ва статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, қолаверса, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг II–III триместрдаги клинко-иммунологик хусусиятлари комплекс ўрганилиб, инфекция оғирлигининг ўзига хос тарқалиши аниқланганлиги, касаллик оғирлашган сари хужайравий ва гуморал иммунитетнинг дисбаланси ҳамда IL-1 β ва IL-8 цитокинларининг ошиши, IFN- α камайиши ва IFN- γ ўсиши қайд этилиши COVID-19 билан касалланган аёлларда ҳомиладорлик ва туғиш натижаларини башорат қилиш учун клиник ва иммунологик меъзонларнинг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижалари амалий аҳамияти COVID-19 билан ҳомиладор аёлларда гиперкоагуляцияни барвақт аниқлаш учун кенгайтирилган коагулограмма ва С-реактив оксилни базавий скринингга киритиш, IgG/IgM/IgA иммуноглобулинларидаги силжишларни инфекциянинг оғир кечишининг эрта маркёри сифатида баҳолаш, гестацион протоколларда асосий цитокинлар (IL-1 β , IL-8, IFN- α , IFN- γ) ни мунтазам мониторинг қилиш ҳамда интеграл прогноз индексини (ККПИ) жорий этиш зарурлиги асослаб берилганлиги, бу эса преэклампсия, плацентар дисфункция ва муддатидан олдин туғрукнинг олдини олиш орқали она ва бола касалланишини камайтириш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши. COVID-19 инфекцияси турли оғирлик даражасидаги ҳомиладор аёлларда касалликнинг клинко-иммунологик хусусиятларини ўрганиш орқали олинган илмий натижалари асосида:

биринчи илмий янгиллиги: илк бор COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда (гестация муддати 22–38 ҳафта) физиологик иммун ва кардиореспиратор қайта мослашув сабабли учинчи триместрда инфекциянинг ўртача, оғир ва ўта оғир шаклларига аниқ тақсимланиши кўрсатиб берилганлиги бўйича Иммунология ва инсон геномикаси институти томонидан 2022-йил 16-ноябрдаги 23м-145-сон илан «COVID-19 билан касалланган аёлларда акушерлик асоратларини башорат қилишнинг иммунологик ва биокимёвий мезонлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилиб, ушбу тавсиянома РИОваБСИАТМ Тошкент шаҳар филиалида 2024-йил 3-июлдаги №114-сонли ва Тошкент шаҳар 3-сонли туғруқ комплексида 2024-йил 2-июлдаги 79-сонли буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2024-йил 10-декабрдаги 10/22-сон маълумотномаси); *иштимой самарадорлиги:* она ва янги туғилган чақалоқлар касалланишини эрта хавфни стратификация қилиш ва асоратларнинг олдини олиш орқали камайтириши, бу соғлиқни сақлаш

тизими юкини пасайтиради ҳамда оналар ва болаларнинг ҳаёт сифатини яхшилайдига хизмат қилади; *иктисодий самарадорлиги*: COVID-19 билан ҳомиладор аёлларни ташхислаш ва назорат олиб бориш протоколини жорий этилиши 118 нафар беморни даволаш харажатларини 72632000 сўмга қисқартирган, ҳомиладорликдан олдин вирусли инфекцияни бошдан кечирган аёлларни эрта скринингдан ўтказиш ҳамда ўз вақтида профилактика тадбирларини амалга ошириш эса ҳар бир бемор учун қўшимча равишда 604000 сўм иқтисод қилиб, бир пайтнинг ўзида ҳомила йўқотиш ҳамда перинатал ўлим хавфини пасайтирган; *хулоса*: COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда гиперкоагуляцияни эрта аниқлаш ва антитромботик профилактикани ўз вақтида тайинлаш мақсадида кенгайтирилган коагулограмма (D-димер, фибриноген, АЧТВ, тромбин вақти) ҳамда С-реактив оқсилни базавий скринингга киритиш тавсия этилган;

иккинчи илмий янгиллиги: илк бор гестация муддати 28 ҳафтадан ортиқ бўлган ҳомиладорларда коронавирус инфекцияси билан боғлиқ цитокин бўрони сабабли тромбоцитопения, гиперкоагуляция (D-димер, фибриноген, АЧТВ, протромбин индекси, тромбин вақти) ва С-реактив оқсил кўрсаткичларининг биргаликда ошиши, шунингдек касаллик оғирлигига боғлиқ ҳужайравий ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$) ва гуморал (IgG, IgM, IgA) иммунитетдаги ўзгаришлар аниқланганлиги бўйича Иммунология ва инсон геномикаси институти томонидан 2022-йил 16-ноябрдаги 23м-145-сон илан «COVID-19 билан касалланган аёлларда акушерлик асоратларини башорат қилишнинг иммунологик ва биокимёвий мезонлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилиб, ушбу тавсиянома РИОваБСИАТМ Тошкент шаҳар филиалида 2024-йил 3-июлдаги №114-сонли ва Тошкент шаҳар 3-сонли туғруқ комплексида 2024-йил 2-июлдаги 79-сонли буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024-йил 10-декабрдаги 10/22-сон маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги*: она ва янги туғилган чақалоқлар касалланишини эрта хавфни стратификация қилиш ва асоратларнинг олдини олиш орқали камайтириши, бу соғлиқни сақлаш тизими юкини пасайтиради ҳамда оналар ва болаларнинг ҳаёт сифатини яхшилайдига хизмат қилади; *иктисодий самарадорлиги*: COVID-19 билан ҳомиладор аёлларни ташхислаш ва назорат олиб бориш протоколини жорий этилиши 118 нафар беморни даволаш харажатларини 72632000 сўмга қисқартирган, ҳомиладорликдан олдин вирусли инфекцияни бошдан кечирган аёлларни эрта скринингдан ўтказиш ҳамда ўз вақтида профилактика тадбирларини амалга ошириш эса ҳар бир бемор учун қўшимча равишда 604000 сўм иқтисод қилиб, бир пайтнинг ўзида ҳомила йўқотиш ҳамда перинатал ўлим хавфини пасайтирган; *хулоса*: акушерлик хавфини илк текширувнинг ўзидаёқ стратификация қилиш имконини берадиган ҳужайравий ва гуморал иммунитет дисбаланси (IgG/IgM/IgA ўзгаришлари) инфекциянинг оғир кечиши учун эрта маркер сифатида юқори диагностик қимматга эга эканлиги аниқланган;

учинчи илмий янгилиги илк бор COVID-19 нинг оғир ва ўта оғир кечиши кузатилган ҳомиладорларда яллиғланишнинг кучайиши сабабли физиологик ҳомиладорликка нисбатан IL-1 β ва IL-8 цитокинларининг юқори даражалари, IFN- α камайиши ва IFN- γ ўсиши билан характерланувчи интерферонлар дисбаланси аниқланган, бу ўзгаришларнинг акушерлик асоратларини эрта башорат қилиш учун иммунологик маркер сифатида қўллаш мумкинлиги кўрсатилганлиги бўйича Иммунология ва инсон геномикаси институти томонидан 2022-йил 16-ноябрдаги 23м-145-сон илан «COVID-19 билан касалланган аёлларда акушерлик асоратларини башорат қилишнинг иммунологик ва биокимёвий мезонлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилиб, ушбу тавсиянома РИОваБСИАТМ Тошкент шаҳар филиалида 2024-йил 3-июлдаги №114-сонли ва Тошкент шаҳар 3-сонли туғруқ комплексида 2024-йил 2-июлдаги 79-сонли буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2024-йил 10-декабрдаги 10/22-сон маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги*: она ва янги туғилган чақалоқлар касалланишини эрта хавфни стратификация қилиш ва асоратларнинг олдини олиш орқали камайтириши, бу соғлиқни сақлаш тизими юкини пасайтиради ҳамда оналар ва болаларнинг ҳаёт сифатини яхшилайдига хизмат қилади; *иқтисодий самарадорлиги*: COVID-19 билан ҳомиладор аёлларни ташхислаш ва назорат олиб бориш протоколини жорий этилиши 118 нафар беморни даволаш харажатларини 72632000 сўмга қисқартирган, ҳомиладорликдан олдин вирусли инфекцияни бошдан кечирган аёлларни эрта скринингдан ўтказиш ҳамда ўз вақтида профилактика тадбирларини амалга ошириш эса ҳар бир бемор учун қўшимча равишда 604000 сўм иқтисод қилиб, бир пайтнинг ўзида ҳомила йўқотиш ҳамда перинатал ўлим хавфини пасайтирган; *хулоса*: IL-1 β ва IL-8 концентрациясининг ошиши IFN- α пасайиши ва IFN- γ кўтарилиши билан бирга кузатилганда акушерлик асоратларининг ривожланишини ишончли башорат қилиши исботланган; мунтазам цитокинлар даражасинининг мониторинги SARS-CoV-2 билан зарарланган ҳомиладор аёлларнинг гестацион кузатув протоколларига киритилиши таклиф этилган;

тўртинчи илмий янгилиги: илк бор клиник-лаборатор ва иммунологик кўрсаткичлар асосида COVID-19 кечишини прогнозловчи индекс (ККПИ) ишлаб чиқилган; ушбу индекс қийматининг касаллик оғирлигига тескари пропорционал бўлиши инфекция оғирлашишини эрта башорат қилиш ва акушерлик бошқарувини индивидуаллаштиришга имкон берганлиги бўйича Иммунология ва инсон геномикаси институти томонидан 2022-йил 16-ноябрдаги 23м-145-сон илан «COVID-19 билан касалланган аёлларда акушерлик асоратларини башорат қилишнинг иммунологик ва биокимёвий мезонлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилиб, ушбу тавсиянома РИОваБСИАТМ Тошкент шаҳар филиалида 2024-йил 3-июлдаги №114-сонли ва Тошкент шаҳар 3-сонли туғруқ комплексида 2024-йил 2-июлдаги 79-сонли буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2024-йил 10-декабрдаги 10/22-сон

маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги*: она ва янги туғилган чақалоқлар касалланишини эрта хавфни стратификация қилиш ва асоратларнинг олдини олиш орқали камайтириши, бу соғлиқни сақлаш тизими юкини пасайтиради ҳамда оналар ва болаларнинг ҳаёт сифатини яхшилайдига хизмат қилади; *иқтисодий самарадорлиги*: COVID-19 билан ҳомиладор аёлларни ташхислаш ва назорат олиб бориш протоколини жорий этилиши 118 нафар беморни даволаш харажатларини 72 632 000 сўмга қисқартирган, ҳомиладорликдан олдин вирусли инфекцияни бошдан кечирган аёлларни эрта скринингдан ўтказиш ҳамда ўз вақтида профилактика тадбирларини амалга ошириш эса ҳар бир бемор учун қўшимча равишда 604 000 сўм иқтисод қилиб, бир пайтнинг ўзида ҳомила йўқотиш ҳамда перинатал ўлим хавфини пасайтирган; *хулоса*: ҳомиладор аёлларда COVID-19 кечишини прогнозловчи индекси (ККПИ) ишлаб чиқилган: $ККПИ \leq 2,3$ шартли бирлик инфекциянинг оғир ёки жуда оғир кечиш хавфини ишончли кўрсатади, $ККПИ \leq 2,0$ шартли бирлик эса лаборатор гиперкоагуляция ва цитокинемик бўрон белгилари билан бирга прэклампсия, плацентар дисфункция ва муддатидан олдин туғруқнинг олдини олиш учун эрта патогенетик тадбирларни қўллаш зарурлиги исботланган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари жами 6 та, жумладан 2 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 2 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 112 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган диссертациялар.

Диссертациянинг «**Ҳомиладор аёлларда COVID-19 муаммосининг замонавий ҳолати**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган бўлиб, унда маҳаллий ва хорижий адабиётлар маълумотларига кўра, ҳомиладор аёллар орасида коронавирус инфекцияси, ҳомиладор аёлларда акушерлик асоратлари ривожланишида маълум рол ўйнайдиган ҳужайравий ва гуморал иммунитет, шунингдек, яллиғланишга қарши ва

яллиғланишга қарши цитокинларнинг роли ҳақидаги замонавий ғоялар ёритилган. Коронавирус муаммоси, юқумли касалликларнинг кўзгатувчилари ва уларнинг аёлларда репродуктив функция патологиясида тутган ўрни очиб берилган. Шунингдек, ушбу муаммонинг ҳал етилмаган ёки аниқлаштиришни талаб қиладиган жиҳатлари аниқланган

Диссертациянинг «**Ҳомиладор аёлларда тадқиқот материали ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида клиник материал ва тадқиқот усулларининг умумий тавсифи берилган. Материаллар тўплами 2020-2022-йиллар давомида Тошкент шаҳридаги 3-шаҳар туғруқ комплекси базасида амалга оширилди.

2020-2021-йиллар давомида 120 нафар ҳомиладор аёлнинг клиник-анамнестик маълумотлари таҳлили ўтказилди ва иммунологик тадқиқотлар ўтказилди, улардан 48 нафари гестациянинг 22 дан 28 ҳафтагача бўлган аёллар еди. 72 нафар ҳомиладор аёллар ҳомиладорликнинг III триместрида (гестациянинг 30-38 ҳафтаси) еди. Касалликнинг оғирлик даражаси бўйича ўтказилган таҳлил шуни кўрсатдики, 91 нафар аёл COVID-19 нинг ўрта оғир даражаси билан касалланган, 24 нафар аёл оғир ва 5 нафар аёл ўта оғир даражада касалланган. Коронавирус инфекциясининг ўртача даражаси ҳомиладорликнинг иккинчи триместрида 48 нафар, ҳомиладорликнинг учинчи триместрида 43 нафар аёлда кузатилди. Оғир ва ўта оғир кечиши ҳомиладорликнинг учинчи триместрида бўлган ҳомиладор аёлларда кузатилди (мос равишда 24 ва 5 аёл). Текширилган аёлларнинг ёши 20 дан 40 ёшгача бўлиб, ўртача $29,8 \pm 3,8$ -йилни ташкил этди. Таққослаш гуруҳини ҳомиладорликнинг II триместрида бўлган 20 нафар ва ҳомиладорликнинг III триместрида бўлган 20 нафар аёллар ташкил этди. Бемор аёлларга касалхонага ётқизилганда САРС-Сов-2 вируси мавжудлигини тасдиқловчи таҳлиллар ўтказилди. Коронавирус инфекцияси кечишининг оғирлик даражасига бўлиниши касалликнинг кечиш белгиларига кўра амалга оширилди. Барча аёлларда клиник-инструментал-лаборатор текширувлар ўтказилди.

Иммунологик тадқиқотлар Ўзр ФА Иммунология ва инсон геномикаси институтида (директор, Ўзр ФА академиги Т.Ў.Арипова) ўтказилган. Иммунитетни ўрганиш CD3+/-, CD4+/-, CD8+/-, CD16+/- ва CD20+/--хужайралар сонини миқдорий аниқлаш Гариб Ф.Ю. ва соавт. (1995) усули орқали амалга оширилди. Иммуноглобулинларни (IgG,IgA,IgM) миқдорини аниқлаш амалга оширилди. Шунингдек, иммунофермент таҳлил (ИФА) усули ёрдамида қон зардобиддаги ситокинлар - ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН α , ИФН γ миқдорини аниқлаш амалга оширилди. Илова қилинаётган йўриқномага мувофиқ «Вектор Бест» МЧЖ (РФ) тест-тизимларидан фойдаланилди.

Олинган натижаларга Excel амалий дастурлар пакети ёрдамида статистик ишлов берилди.

Диссертациянинг «**Коронавирус инфекцияси билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг клиник тавсифи**» деб номланган учинчи бобида ҳомиладор аёлларнинг клиник-инструментал ва лаборатория тадқиқотлари маълумотлари келтирилган. Тошкент шаҳридаги 3-туғруқ комплекси

коронавирус инфекциясига шубҳа қилинган ҳомиладорларга хизмат кўрсатувчи туғруқхона сифатида қайта ихтисослаштирилди.

Проспектив кузатув ҳомиладорлик муддати гестациянинг 22-38 ҳафтаси оралиғида бўлган 120 нафар ҳомиладор аёлда ўтказилди. Ҳар бир текширилаётган ҳомиладор аёл учун ушбу муаммога оид асосий саволларга жавоб берувчи алоҳида кузатув харитаси тузилди: ёши, ҳомиладорлик паритети, анамнези, ташхиси (асосий, йўлдош), туғруқнинг кечиши (табiiй йўллар орқали, индукция ва кесарча кесиш орқали) ва туғруқдан кейинги давр, коронавирус инфекциясининг оғирлик даражаси.

Тадқиқотга киритилган барча беморлар бир ёш даврида бўлиб, уларнинг ўртача ёши $29,8 \pm 3,8$ -йилни ташкил етди. Таққослаш гуруҳини ҳомиладорликнинг II триместрида 15 нафар ва III триместрида 15 нафар аёллар ташкил етди.

Текширилган ҳомиладор аёлларда темир танқислиги камқонлиги ҳам назорат гуруҳидаги аёллар орасида (24/48,9%), ҳам COVID-19 билан касалланган аёллар орасида (44/56,4%) учради. Текширилганлар орасида аллергия беморлар орасида ҳам, назорат гуруҳидаги аёллар орасида ҳам учраган. Коронавирус инфекцияси билан касалланган 19 (24,4%) нафар аёлда ва назорат гуруҳидаги 10 (20,4%) нафар аёлда турли ЛОР касалликлари кузатилган. Нафас қисилиши COVID-19 билан касалланган беморларнинг 17,9% да пайдо бўлган.

Моддалар алмашинувининг бузилиши натижасида одам семириб кетади. COVID-19 билан касалланган беморлар орасида семизлик частотаси 16,7% ни ташкил етди. Нафас олиш йўллариининг у ёки бу касалликлари коронавирус билан касалланган 11 нафар аёлда (14,1%) учради. Коронавирус билан касалланган аёллар орасида қалқонсимон без касалликларининг учраш частотаси 17,9% ва назорат гуруҳидаги 5 нафар аёлда (9,4%) қайд етилган. Ошқозон-ичак тракти касалликлари коронавирус билан касалланган беморларда ва назорат гуруҳида (мос равишда 17,9% ва 7,5%) учради.

Ҳомиладорлик муддатлари бўйича тақсимлаш шуни кўрсатдики, 48 аёл (40,0%) ҳомиладорликнинг II триместрида бўлган - 18 аёл 22-24 ҳафталик муддатида ва 30 аёл - 25-28 ҳафталик муддатида.

72 нафар аёл ҳомиладорликнинг III триместрида бўлган, улардан: 26 нафар аёл 29 дан 32 ҳафтагача гестация муддати билан, 25 нафар аёл 33 дан 35 ҳафтагача ва 21 нафар аёл (33,3%) 36 дан 38 ҳафтагача гестация муддати билан бўлган.

Барча ҳомиладор аёлларда турли оғирликдаги коронавирус инфекцияси ташхиси тасдиқланган.

COVID-19 касаллигининг клиник кечиш шакли қуйидагича бўлди.

Енгил кечиш - Тана ҳарорати 38°C дан паст, йўтал, ҳолсизлик, томоқ оғриғи. - Ўртача ва оғир кечиш мезонларининг йўқлиги.

Ўртача оғир кечиши - Иситма $\geq 38^{\circ}\text{C}$. - Нафас олиш частотаси (НЧД) $> 22/\text{мин.}$ - Жисмоний зўриқишда ҳансираш. - Пневмония (ўпканинг КТ

текшируви ёрдамида). Кислороднинг сатурацияси (SpO_2) < 95%. - Қон зардобидаги С-реактив оксил (SpO_2) > 10 мг/л.

Оғир кечиши - ЧД > 30/мин - $po_2 \leq 93\%$ - $SpO_2 / FiO_2 < 300$ мм симоб устуни - КТ (рентгенография) да ўпкада ўзгаришлар, вирусли зарарланишга хос – Эс-хуш даражасининг пасайиши, ҳаяжонланиш. - Гемодинамика беқарор (систолик АБ < 90 мм сим. уст. ёки диастолик АБ < 60 мм сим. уст., диурез < 20 мл/соат). Артериал қон лактати > 2 ммол/л. - қсофа > 2 балл.

Ўта оғир кечиш - Ўткир нафас етишмовчилиги (ЎНЕ) респитор қўллаб-қувватлаш зарурати билан (ўпканинг инвазив вентилизацияси). - Септик шок. - Полиорган етишмовчилиги. - Бардавом фебрил иситма. Ўткир респитор дистресс-синдром (ЎРДС). - КТ (рентгенография) да ўпкада критик даражадаги вирусли зарарланишга хос ўзгаришлар ёки ЎРДС манзараси/Коронавирус инфекциясининг оғирлик даражаси таҳлил қилинганда, ҳомиладорликнинг II триместрида бўлган ҳомиладор аёлларда, асосан, касаллик ўрта оғирликда еканлиги аниқланди.

Ҳомиладорликнинг III триместрида бўлган аёлларда: 43 нафар (59,7%) аёлда касалликнинг ўрта оғир даражаси, 24 нафар (33,3%) аёлда касалликнинг оғир кечиши ва 5 нафар (6,9%) аёлда ЎСВ қўлланилган ўта оғир кечиши кузатилди.

Энг кенг тарқалган симптомлар иситма, йўтал, кўкрак қафасида оғрик хисси еди.

Барча текширилган беморларнинг анамнезида коронавирус инфекциясини юқтирган шахслар билан яқин алоқалар қайд етилган. Аниқланишича, клиник белгилар ўртача $5 \pm 1,2$ кун давомида намоён бўлди, ёмонлашиш энг қисқа муддатда - 2 кунгача кузатилди. Айрим ҳолларда касаллик белгилари контактдан 12 кун ўтгач намоён бўлди. Асосан, беморлар касаллик намоён бўлишининг тахминан 5-кунида касалхонага ётқизилган ва ҳолатининг кескин ёмонлашиши фонида касалхонага ётқизилган. COVID-19 тасдиқланган беморларнинг клиник кўринишларига иситма, қуруқ йўтал ва чарчоқ киради. Энг кўп учрайдиган симптомлар дастлаб иситма (47/746%), йўтал (48/76,2%), томоқ оғриғи ва кўкрак қафасининг сиқилиши (40/37,0%) бўлди. Камроқ тарқалган симптомлар чарчоқ (23/36,5%), қорин дам бўлиши ва диарея (13/20,6%), томоқ оғриғи (7/11,1%), совуқ қотиш (2/3,2%). Иситма кўпинча коронавируснинг биринчи аломатидир.

Аксарият ҳолларда у дастлаб 38°C гача кўтарилади. Касалликнинг 5-7 кунларида кўпчилик беморларда иситма 38°C дан юқори бўлади, бу асорат - пневмония еҳтимолидан далолат беради. Коронавирус инфекциясининг бошқа ҳолатларида ҳарорат дастлабки кунларданок (38°C дан юқори) пайдо бўлади. Бу касалликнинг жиддий кечишидан далолат беради. Анамнестик маълумотлар таҳлили шуни кўрсатдики, 37°C дан 38°C гача бўлган ҳарорат асосан ўрта оғир кечадиган аёлларда (55,1%), 38°C дан 39°C гача бўлган ҳарорат эса оғир кечадиган беморларда (56,7%) кўпроқ учраган. Ўта оғир кечаётган беморларда ҳарорат 39°C дан юқори бўлган. Коронавирус инфекцияси билан касалланган ҳомиладор аёлларда йўтал қуруқ характерга

эга бўлиб, баъзан кам миқдорда балғам билан ажралиб турди. Сезгиларга кўра, йўтал қўзғатувчи бўлиб, унга ўртача оғир кечган беморларнинг 79,5% ва касалликнинг оғир кечиши бўлган беморларнинг 70,0% шикоят қилган.

COVID-19 билан касалланган беморларнинг 18,5% да ошқозон-ичак трактининг ошқозон-ичак шакли (иштаҳанинг йўқолиши, диарея, кўнгил айланиши, қусиш) намоён бўлди. Амалиёт шуни кўрсатдики, диарея респиратор аломатлар билан кечиши мумкин, аммо ўртача иситма, миалгия, ланжлик кузатилган коронавирус инфекциясининг ягона кўриниши бўлиши мумкин. Коагулограмма қуйидаги параметрларни ўз ичига олади: 1) Фаоллашган қисман тромбопластин вақти (ФҚТВ), 2) Протромбин индекси (ПТИ), 3) Тромбин вақти (ТВ), 4) Фибриноген. Фаоллашган қисман тромбопластин вақти (ФҚТВ) қон ивишининг ички йўлини тавсифлайди. АЧТВ қон плазмаси намунасида ушбу жараённинг махсус фаоллаштирувчилари қўшилганидан кейин қуйқа ҳосил бўлиш вақтини ифодалайди.

Беморларда фибриноген даражаси назорат гуруҳидаги қийматлардан биров паст бўлган, оғир кечишида еса - $4,2 \pm 0,19$ мкг/мл дан сезиларли даражада паст бўлган, назорат гуруҳида еса бу кўрсаткич $4,6 \pm 0,21$ нг/л ни ташкил етган. Д-димер даражаси ҳам ўрта оғир кечаётган ҳомиладор аёлларда назорат гуруҳига нисбатан 1,4 баравар юқори бўлган. Оғир кечишида Д-димер даражаси $3,096 \pm 0,28$ мкг/мл ни ташкил етди, бу меъёрга нисбатан деярли 2 баравар юқори.

Коронавирус инфекциясининг ўрта оғир кечишида АЧТВ ($1,13 \pm 0,02$ сония), ТВ ($14,76 \pm 0,23$ сония), ПТИ ($105,99 \pm 0,84\%$) даражаси назорат гуруҳидаги аёлларга қараганда биров юқори бўлди. Аммо касалликнинг оғир ва ўта оғир кечишида бу кўрсаткичлар анча юқори бўлди.

Шундай қилиб, коронавирус инфекцияси билан касалланган ҳомиладор аёлларда энг кўп учрайдиган оғишлар: Д-димер даражасининг ошиши (82%), нейтрофиллар даражасининг ошиши (81%), С-реактив оқсил даражасининг ошиши (69%), лимфоцитлар сонининг камайиши (59%), тромбоцитопения (48,3%), фериттин даражасининг ошиши (39,6%).

Иммун система дисфункцияси яллиғланиш касалликларининг ажралмас йўлдоши ҳисобланади, бироқ микроорганизмларга ўсиш ва кўпайиш учун организмнинг ички муҳитида амалда тўла еркинлик олишга имкон берадиган бузилишларнинг характери мураккаб ва хилма-хилдир. Патоген микроорганизмлар туғма иммунитет қўзғатувчининг кўпайишини йўқ қилишга ёки ҳеч бўлмаганда, кириб келган қўзғатувчига ўзига хос сезувчанлик шаклланмагунча «ушлаб туришга» қодир бўлмаган ҳолларда ёки преморбид иммунитет танқислиги ҳолати мавжуд бўлганда яллиғланишни чақириши мумкин. 1г тўқимадаги 100 минг патоген микроорганизмлар бўсаға катталики бўлиб, ундан ошиб кетгандан кейин, ҳатто нормал ишлайдиган иммун тизими ҳам яллиғланиш ривожланишига тўсқинлик қила олмайди, деб ҳисобланади. Биокимёвий кўрсаткичларни ўрганиш бўйича лаборатория тадқиқотлари маълумотларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, коронавирус инфекцияси билан касалланган ҳомиладор аёлларда сезиларли ўзгаришлар кузатилмади.

Шундай қилиб, коронавирус инфекцияси билан касалланган ҳомиладор аёлларда биокимёвий кўрсаткичлар ва коагулограмма параметрлари натижаларини таҳлил қилиш коагулограмма параметрларида сезиларли ўзгаришларни аниқлади, бунда ўзгаришлар коронавирус инфекциясининг оғирлик даражасига боғлиқ бўлди.

Ҳомиладорлик даврида гемостаз тизимида қон ивиш омилларининг йиғинди фаоллигини кучайтиришга қаратилган сезиларли ўзгаришлар содир бўлади. Бунинг сабаби шуки, йўлдош қон оқимини ва, бинобарин, ҳомиланинг ҳаёт фаолиятини таъминлайдиган томирларнинг деворларида томирлар ичида қон ивишининг олдини оладиган қатлам йўқ. Йўлдош тўқималарида мунтазам равишда фибриноген иплари тўпланиб боради. Улар қон оқимини бузмаслиги учун уларни доимо эритиб туриш зарур, бунинг учун эса қоннинг фибринолитик системаси ҳомиладор бўлишдан олдингига қараганда анча фаол бўлиши керак. Шунинг учун ҳам ҳомила кутаётган соғлом аёлларда коагуляция ва фибринолиз даражасини акс еттирувчи кўрсаткичлар юқори.

Бироқ, COVID-19да кўпинча йирик тромблар (нафақат веналар ва ўпка артерияларида, балки юрак, бош мия, буйраклар, жигар томирларида) аниқланиши билан аниқ тромботик асоратлар, шунингдек, микроциркулятор даражадаги тромбоз белгилари ташхиси қўйилади, буни ҳаёт давомида исботлаш жуда қийин. Баъзи тадқиқотчилар COVID-19 да микроциркулятор ўзан тромбози кўп аъзоларнинг шикастланиши ва полиорган етишмовчилиги асосида ётиши мумкин деб тахмин қилишади. Чунончи, масалан, буйрак томирлари тромбози зўрайиб борадиган буйрак етишмовчилигига, ўпканинг микроциркулятор ўзани тромбози нафас етишмовчилигининг чуқурлашувига олиб келиши мумкин. Шуниси қизиқки, миокард яллиғланиш белгилари ва интерстициал фиброз билан зарарланганида бевосита миокардда вирус зарралари топилмайди. Тадқиқотчиларнинг тахминича, миокарднинг зарарланиши гипоксия, микроциркулятор ўзан тромбози ва тизимли яллиғланиш реакцияси фонида ривожланиши мумкин. Шунинг учун, ушбу ҳомиладор аёлларга нисбатан Д-димер ва фибриноген даражасининг ошиши коронавирус инфекцияси ривожланишининг предикторлари ҳисобланади.

Клиник-лаборатор кўрсаткичлар таҳлили шуни кўрсатдики, инфекциянинг ўрта оғир кечишида кўпроқ трахеобронхит ва бронхит ташхиси қўйилади. Оғир шаклида икки томонлама пневмония ва ўткир респиратор синдром аниқланди. COVID-19 тасдиқланган аёлларда ҳомиладорлик асоратларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ҳомиладор аёлларда оғир презклампсия ва ўткир ёғли гепатоз частотаси эътиборга лойиқ - 15,3% (34), кесар кесиш операциясидан кейин бачадонда чандиқ - 14,9% (33), ҳомила пардаларининг туғруқдан олдин ёрилиши - 12,2% (27), йирик ҳомила - 5,9% (13), йўлдошнинг кўчиши - 1,4% (3), эгизак - 2,3% (5) ва бошқалар.

Диссертациянинг «**Ҳомиладорлик муддати ва коронавирус инфекциясининг оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда COVID-19 билан асоратланган ҳомиладор аёлларда иммун тизими параметрларининг ҳолати**» деб номланган тўртинчи боби, иккита кичик бобдан иборат. Ушбу

бобда коронавирус инфекциясининг турли оғирлик даражасида касалланган аёлларнинг иммун тизими кўрсаткичлари бўйича тадқиқот маълумотлари келтирилган. 4.1-кичик бобда гестация муддати 22-28 ҳафталик бўлган ҳомиладор аёлларнинг иммун тизими бўйича тадқиқот натижалари баён етилган. Иммунологик тадқиқотларнинг биринчи босқичи туғма иммунитет омилларининг асосий параметрларни ўрганиш бўлиб, натижалари 1-жадвалда келтирилган. Бу жадвалда иммун тизимининг муҳим кўрсаткичлари, масалан, CD16+, ИФН- α , ИФН- γ ва С-реактив оксил (СРО) каби параметрларга ёътибор қаратилган.

1-жадвал.

Текширилган ҳомиладор аёлларда туғма иммунитет кўрсаткичлари

Иммун кўрсаткичлар	II триместр	
	Физ.ҳомила	COVID-19 бн ҳомила
CD16+, %	8,63 $\pm$ 2,94	16,43 $\pm$ 1,47*
ИФН- α , пг/мл	25,50 $\pm$ 2,19	15,75 $\pm$ 0,65*
ИФН- γ , пг/мл	31,41 $\pm$ 2,47	45,42 $\pm$ 3,05*
СРО, мг/л	14,58 $\pm$ 1,82	25,71 $\pm$ 2,54*

Изоҳ: *Қийматлар физиологик ҳомиладор аёлларнинг тегишли гуруҳига нисбатан ишончли ($P<0,05-0,001$)

CD16+ (табiiй қотил ҳужайралар, НК-ҳужайралар) табiiй қотил ҳужайралар (НК-ҳужайралар)нинг маркери бўлиб, улар инфекцияланган ва трансформацияланган ҳужайраларни йўқ қилишда иштирок этади. Улар, айниқса, вирусларга қарши курашда туғма иммун жавобнинг муҳим қисмидир. Масалан, CD16+ ҳужайралар даражаси COVID-19 билан касалланган аёлларда деярли 2 барабар юқори ($P<0,01$), бу вирус хавфига қарши ҳимоя механизмларининг мобилизациясини кўрсатади ва икки хил таъсирга эга бўлиши мумкин.

Интерферон-алфа (ИФН- α) туғма иммунитетнинг муҳим таркибий қисми бўлиб, вирусга қарши, иммунмодулятор ва ўсма касалликларига қарши хусусиятларга эга. Бундан ташқари, ИФН- α дендритик ҳужайраларнинг етилишини рағбатлантиради, бу Т-ҳужайраларни фаоллаштириш ва мослашувчан иммун жавобни кучайтиришга ёрдам беради (Симбирцев А.С., 2009). Натижалар таҳлили шуни кўрсатдики, COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда зардобдаги ИФН- α даражаси 1,63 барабар пасайган ($P<0,001$), бу вирусга қарши жавобнинг пасайишини кўрсатиши мумкин. Бунга сабаб инфекция шароитида ИФН- α нинг тез ишлатилиши ёки етарли даражада ишлаб чиқарилмаслиги бўлиши мумкин.

Интерофен-гамма (ИФН- γ) иммун жавобда марказий рол ўйнайдиган асосий цитокин бўлиб, айниқса вирусли ва бактериал инфекцияларга қарши курашда муҳимдир. Физиологик тарзда кечадиган ҳомиладорликда унинг даражаси яллиғланиш реакцияларини олдини олиш ва ҳомилани ҳимоя қилиш учун маълум даражада сақланади. Тадқиқот шуни аниқладики, COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда ИФН- γ зардоб даражасининг синтези 1,45 барабар ошган ($P<0,001$), бу ҳужайрали иммун жавобнинг кучайиши,

макрофаглар ва Т-лимфоцитларнинг фаоллашуви вирусли инфекцияга жавоб сифатида организмнинг фаолиятига мос келади.

Ҳомиладорлик даврида С-реактив оксил (СРО) даражаси COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёллар гуруҳида назорат гуруҳидаги аёлларга нисбатан 11,13 мг/л юқори ($P<0,001$).

COVID-19 билан касалланган аёлларда лимфоцитларнинг фоизли миқдори пасайганлиги аниқланган ($P<0,05$). CD3+ Т-лимфоцитлар сони 1,12 баравар камайганлиги ҳужайрали иммунитетнинг сусайганлигини кўрсатади.

2-жадвал.

COVID-19 билан касалланган ҳомиладорликда Т-ҳужайрали иммунитет параметрлари (II триместр)

Иммунологик кўрсат.	Физ.ҳомила	COVID-19 бн ҳомила
Лейк, абс.	8780±81,51	6158±97,21*
Лимф, %	27,31±1,47	21,38±2,43*
CD3+, %	54,33±1,76	48,62 ±2,43*
CD4+, %	27,35±1,94	25,63±2,43
CD8+, %	46,81±1,93	31,35±1,95*

Изоҳ: *Қийматлар физиологик ҳомиладор аёлларнинг тегишли гуруҳига нисбатан ишончли ($P<0,05-0,001$).

CD4+ Т-ёрдамчи ҳужайралар даражаси назорат қийматларидан 1,72% паст бўлган. Бироқ, бу пасайиш статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас ($P>0,05$), бу еса ушбу параметрнинг инфекция шароитида ҳам нисбатан барқарорлигини кўрсатади. Енг сезиларли ва ишончли ўзгаришлар CD8+ ситотоксик Т-лимфоцитлар сонидида кузатилган бўлиб, уларда фоизли миқдор 15,46% га камайган ($P<0,001$).

В-иммун тизимининг параметрларини таҳлил қилганда, CD20+ ҳужайраларининг даражаси назорат гуруҳидаги қийматлардан бир оз юқори эканлиги аниқланди - $28,5 \pm 1,3\%$ га нисбатан $25,4 \pm 1,1\%$. Иммуноглобулинларнинг концентрациясига келсак, IgG даражаси инфекцияланган аёлларда назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада паст эди ($P<0,001$). IgA ($P<0,05$) ва IgM ($P<0,01$) даражалари физиологик ҳомиладорлик билан солиштирганда сезиларли даражада ошди.

Шундай қилиб, натижалар шуни кўрсатадики, COVID-19 билан мураккаблашган ҳомиладорлик Т-ҳужайрали иммунитетнинг асосий параметрлари сезиларли пасайиши ва В-тизими дисбаланси билан кечади. Бу вируснинг иммун тизимга бевосита таъсири ёки ҳомиладор аёл организмида содир бўладиган мослашув жараёнлари билан изоҳланиши мумкин.

Ҳомиладор аёлларда иккинчи триместрда цитокин профилини ўрганиш, физиологик кечадиган ҳомиладорликда ҳам, COVID-19 билан касалланган беморларда ҳам, она ва ҳомиланинг фаровонлигини таъминлайдиган мураккаб иммун механизмларни тушунишда муҳим рол ўйнайди.

3-жадвал натижаларидан кўриниб турибдики, COVID-19 билан мураккаблашган ҳомиладорлик цитокин даражасида сезиларли ўзгаришлар

билан кечади, бу аниқ яллиғланиш жавоби ва иммун тартибга солишнинг бузилишини кўрсатади.

3-жадвал.

COVID-19 билан касалланган ҳомиладорликда ситокинлар даражаси ($M \pm m$),
(II триместр)

Цитокинлар	Физ.ҳомила, n=20	COVID-19 бн ҳомила, n=48
ИЛ-1 β , пг/мл	175,24 $\pm$ 12,41	281,61 $\pm$ 31,09*
ИЛ-4, пг/мл	193,07 $\pm$ 14,47	116,52 $\pm$ 13,27*
ИЛ-6, пг/мл	78,27 $\pm$ 5,76	102,49 $\pm$ 7,65*
ИЛ-8, пг/мл	31,25 $\pm$ 1,37	138,57 $\pm$ 8,23*

Изоҳ: *Қийматлар физиологик ҳомиладор аёлларнинг тегишли гуруҳига нисбатан ишончли ($P < 0,05-0,001$).

COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг асосий гуруҳида ИЛ-1 β даражасининг 1,6 баравар ошгани аниқланди ($P < 0,01$). Бу ўсиш ҳомиладор аёл организмида яллиғланиш жараёнининг кучайганлигини кўрсатади ва вирусли инфекцияга жавобан туғма иммунитетнинг фаоллашуви билан боғлиқ бўлиши мумкин.

ИЛ-6 зардоб даражасини баҳолаш текширилган ҳомиладор аёлларда сезиларли ўзгаришларни аниқлади. COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёллар гуруҳида ИЛ-6 концентрацияси деярли 1,8 баравар ошган ($p < 0,001$). ИЛ-4 – Th2-тури дифференциациясини рағбатлантирадиган, гуморал иммун жавобга ёрдам берадиган ва яллиғланиш реакцияларини бостирадиган асосий тартибга солувчи. ИЛ-4 даражасини баҳолаш шуни кўрсатдики, COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг асосий гуруҳида бу кўрсаткич деярли 1,62 баравар пасайган ($p < 0,001$). Олинган натижаларга кўра, ИЛ-8 даражасида енг аниқ ва статистик жиҳатдан ишончли ўзгаришлар кузатилган. COVID-19 билан касалланган асосий гуруҳ аёлларида ушбу хемокиннинг зардобдаги миқдори 4,02 баравар ошган ($p < 0,001$). Бу ўсиш нейтрофилларнинг кучли фаоллашувини кўрсатади.

Кейинги босқич гестация муддати 29-38 ҳафталик бўлган аёлларда ўрта ва оғир даражадаги COVID-19 билан иммун тизим параметрларни баҳолашдир.

4-жадвал.

COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда туғма иммунитет омиллари, III триместр

	Физ. ҳомила, n=20	Ўрта даража, n=43	Оғир даража, n=24	Ўта оғир даража n=5
CD16+, %	9,51 $\pm$ 0,67	17,57 $\pm$ 1,18*	23,78 $\pm$ 0,93*	27,32 $\pm$ 0,41*
ИФН- α , пг/мл	26,15 $\pm$ 1,97	17,39 $\pm$ 2,69*	14,53 $\pm$ 1,94*	11,27 $\pm$ 1,05*
ИНФ- γ , пг/мл	30,54 $\pm$ 2,39	43,44 $\pm$ 3,05*	55,47 $\pm$ 2,42*	58,21 $\pm$ 1,92*
СРО, мг/л	22,16 $\pm$ 1,62	38,75 $\pm$ 1,89*	42,25 $\pm$ 2,91*	45,85 $\pm$ 1,69*

Изоҳ: *Қийматлар физиологик ҳомиладор аёлларнинг тегишли гуруҳига нисбатан ишончли ($p < 0,05 - 0,001$)

Ушбу гестация муддатларида ўрта ва оғир шаклдаги COVID-19 янада аниқ яллиғланиш реакциялари билан боғлиқ бўлиб, она ва ҳомила тизимида салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Учинчи триместрдаги COVID-19 билан касалланган 72 аёлнинг иммунологик тадқиқотлари касалликнинг клиник кечишига қараб 3 кичик гуруҳга бўлинган: 1-кичик гуруҳга ўртача оғирлик даражасидаги COVID-19 билан касалланган 43 ҳомиладор аёл, 2-кичик гуруҳга оғир даражадаги 24 аёл ва 3-кичик гуруҳга ўта оғир даражадаги 5 ҳомиладор аёл киритилган.

Натижалар куйида 4-жадвалда келтирилган. Олинган натижаларга кўра, турли оғирлик даражасидаги COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда физиологик ҳомиладорликдаги аёлларга нисбатан туғма иммунитет параметрлари ўзгариши кузатилган. Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, CD16+ ҳужайралар даражаси касалланган ҳомиладор аёлларда ишончли даражада ошган, бунда ўсиш коронавирус инфекцияси оғирлик даражасига қараб аста-секин кучайган. Ушбу ҳужайраларнинг максимал қиймати COVID-19нинг ўта оғир даражасидаги аёлларда кузатилган ($p<0,001$). Интерферонлар даражасини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, коронавирус инфекцияси таъсирида ИФН- α даражаси кескин пасаяди ($p<0,001$), ИФН- γ даражаси еса ошади ($p<0,001$). С-реактив оксил ҳам SARS-Cov-2 фаоллигига жавоб беради, яъни унинг қиймати коронавирус инфекциясининг ўта оғир даражасидаги аёлларда максимал бўлган ($p<0,001$).

COVID-19 билан касалланган учинчи триместрдаги ҳомиладор аёлларнинг Т-ҳужайрали иммунитет параметрлари физиологик ҳомиладорликдаги назорат гуруҳи аёллари билан солиштирилган. COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг натижалари таҳлили касаллик оғирлиги ошиши билан ҳужайрали иммунитетнинг кўпгина кўрсаткичлари статистик жиҳатдан ишончли пасайишини аниқлади.

Олинган натижаларнинг ишончилиги аҳамият даражаси қийматлари билан тасдиқланади ($p<0,05$ — $p<0,001$), бу аниқланган ўзгаришларнинг ишончилигини кўрсатади. Фақат баъзи ҳолларда (масалан, ўртача оғирликдаги COVID-19да лимфоцитлар ва CD3+ ҳужайраларнинг фоизли миқдори) ўзгаришлар статистик жиҳатдан аҳамиятли фарққа ега емас, бу жадвалда қайд этилган. COVID-19нинг ўта оғир шакли бўлган аёлларда лейкоцитлар сони физиологик ҳомиладорликка нисбатан 40% дан кўпроқ пасайган, бу оғир инфекция шаклларида аниқ иммун суппримацияни кўрсатади ($p<0,001$) (5-жадвал).

5-жадвал.

Текширилган ҳомиладор аёлларда иммунитетнинг Т-ҳужайравий бўғини параметрлари

Иммун кўрсаткичлар	III триместр			
	Физ. ҳомила, n=20	Ўрта даража, n=43	Оғир даража, n=24	Ўта оғир даража n=5
Лейк,абс.	9120±261	6570±341*	5950±322*	5430±449*

Лимф, %	26,32±1,23	24,26±2,13	22,03±1,12*	19,97±0,89*
CD3+, %	52,47±1,52	49,32±2,06	45,31±1,36*	43,75±1,41*
CD4+, %	33,65±1,16	29,57±1,63*	26,34±1,21*	23,15±0,76*
CD8+, %	30,47±1,63	28,94±1,47	25,06±1,03*	24,48±0,58*

Изоҳ: *Қийматлар физиологик ҳомиладор аёлларнинг тегишли гуруҳига нисбатан ишончли ($P<0,05$ - $P<0,001$).

Лимфоцитлар миқдори ҳам сезиларли даражада пасайган. Т-лимфоцитлар даражаси ва унинг субпопуляцион таркибини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, CD3+ лимфоцитлар, шунингдек CD4+ ва CD8+ хужайралар даражаси коронавирус инфекцияси оғирлиги ошиши билан пасаяди.

Коронавирус инфекцияси бўлган аёлларда умумий В-лимфоцитлар ҳовузининг даражаси сезиларли даражада ошади, оғир ҳолатларда максимал киммат - $28,1 \pm 1,4\%$, ($P < 0,01$). Ва ўта оғир ҳолатларда CD20 + хужайралари даражасининг пасайиши тенденцияси мавжуд эди. COVID-19 билан касалланган аёлларда G ва A синфидаги дисиммуноглобулинемия мавжуд. IgG даражаси оғир ҳолатларда 1,5 баробарга ($P < 0,05$) ва ўта оғир ҳолатларда 1,7 баробарга ($P < 0,01$) камаяди. Оғир ҳолатларда ҳомиладор аёлларда IgA даражаси 2,3 баравар ($P < 0,001$) ва ўта оғир ҳолатида 2,6 марта ($P < 0,001$) камаяди. IgM даражаси барча касал аёлларда сезиларли даражада ошади, оғир ҳолатларда максимал киймати билан ($P < 0,01$).

Шундай қилиб, COVID-19нинг оғир ва ўта оғир кечиши билан ҳомиладор аёлларнинг учинчи триместридаги кичик гуруҳларида иммун параметрларни пасайиши оғир яллиғланиш жавоби ва вирус юкламаси шароитида мослашувчан иммунитетнинг сусайиши билан изоҳланиши мумкин.

Тадқиқот натижалари COVID-19 билан касалланган учинчи триместрдаги аёлларда касаллик оғирлиги кечишига қараб цитокин даражасида аниқ ўзгаришларни кўрсатди.

6-жадвал.

COVID-19 билан касалланган ҳомиладорликда ситокинлар даражаси ($M \pm m$)

Цитокинлар, ар,	III триместр			
	Физ. ҳомила, n=20	Ўрта даража, n=43	Оғир даража, n=24	Ўта оғир даража n=5
ИЛ-1β	189,6±14,5	285,67±11,5*	296,01±9,49*	302,1±14,6*
ИЛ-4	140,4±16,4	34,26±2,91*	29,41±3,08*	21,62±1,89*
ИЛ-6	54,43±2,93	90,15±3,63*	93,15±2,27*	102,26±3,41*
ИЛ--8	21,5±1,09	124,3±4,7*	146,9±4,95*	155,6±3,61*

Изоҳ: *Қийматлар физиологик ҳомиладорлиги бўлган аёлларнинг тегишли гуруҳига нисбатан ишончли (* - $P < 0,05$ - $P < 0,001$).

Яллиғланишни кўзгатувчи ситокинлар даражаси COVID-19 оғирлиги ошиши билан сезиларли даражада ошади, бу яллиғланиш жавобининг фаоллашуви ва тизимли яллиғланишнинг кучайишини кўрсатади.

Хусусан, касалликнинг ўта оғир кечишида ИЛ-1β даражаси 1,5 баравардан кўпроқ ошади, бу унинг яллиғланиш жараёнларини

ривожланишидаги ролини кўрсатади. ИЛ-6, ўткир яллиғланишнинг маркери сифатида, оғир инфекция шаклларида деярли 2 баравар ошади, бу кучли яллиғланиш реакциясининг мавжудлигини тасдиқлайди. ИЛ-8 даражасининг ўта оғир кечишда 4 баравардан кўпроқ ошиши нейтрофилларнинг сезиларли жалб қилиниши ва фаоллашувини кўрсатади, бу яллиғланишни ва тўқималарнинг шикастланишини кучайтиради. Бу ҳомиладор аёлларда COVID-19нинг оғирроқ кечишини тушунтириши мумкин, чунки ортиқча яллиғланиш жавоби она ва ҳомила ҳолатини ёмонлаштириши мумкин. Шу билан бирга, ИЛ-4 даражасининг сезиларли пасайиши кузатилади, бу яллиғланишга қарши механизмларнинг сусайишини кўрсатади, улар одатда яллиғланишни қўзғатувчи ва яллиғланишга қарши реакциялар ўртасидаги мувозанатни таъминлаши керак эди. COVID-19нинг оғир шаклларида ИЛ-4нинг пасайиши иммун жавобнинг яллиғланиш томон силжишини тасдиқлайди, бу ҳомиладор аёллар ҳолатининг ёмонлашиши ва асоратлар хавфининг ошишига олиб келиши мумкин.

Цитокин профилидаги ўзгаришлар шуни кўрсатадики, ҳомиладор аёлларда COVID-19нинг оғир кечиши иммун тартибга солишнинг чуқур бузилиши билан боғлиқ бўлиб, бу яллиғланишни қўзғатувчи жараёнларнинг кучайиши ва яллиғланишга қарши механизмларнинг сусайиши билан ифодаланади. Аниқланган натижаларнинг илмий изоҳи ИЛ-6 ва ИЛ-8нинг ҳаддан ташқари ишлаб чиқарилиши, ИЛ-4 каби яллиғланишга қарши омилларнинг заифлашуви билан биргаликда оғир инфекция шакллари билан боғлиқ асоратларни ривожланишига ёрдам бериши мумкин деб тахмин қилинади.

Диссертациянинг **«Иммун тизимининг асосий параметрлари ва лаборатория кўрсаткичларининг ўзаро боғлиқлиги ва уларнинг ҳомиладорлик натижасига таъсири»** деб номланган бешинчи бобида иммунологик тадқиқотлар бўйича олинган натижаларнинг турли оғирликдаги ва гестациянинг турли муддатларида коронавирус инфекцияси билан касалланган ҳомиладор аёллар ҳолати билан боғлиқлиги кўрсатилган. Коронавирус инфекцияси билан асоратланган ҳомиладорликда цитокинлар даражаси ва коагулограмма кўрсаткичларини ўрганиш бўйича олинган натижалар меъёрий кўрсаткичлардан, яъни биз ишлаб чиққан формула бўйича ҳомиладорлиги физиологик кечаётган аёллар кўрсаткичларидан силжиш коэффициентини ҳисоблаш имконини берди.

Олинган силжиш коэффициенти (К-силжиш) қизиқарли қонуниятларни аниқлади. Коронавирус инфекциясининг оғир кечиши ва ўта оғир кечиши бўлган ҳомиладор аёлларда ИЛ-1β ва ИЛ-8 - нинг юқори даражадаги зўриқиши кузатилди (назоратга, яъни физиологик кечаётган ҳомиладорликка нисбатан - 117,4% ва -136,1).

Натижаларнинг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, оғир ва ўта оғир даражадаги аёлларда ферритин ва СРО даражаси кескин ошган.

ИЛ-1β ва ИЛ-8 даражаси коронавирус инфекциясига кескин жавоб беришини ҳисобга олган ҳолда, биз ушбу кўрсаткичларни ўз ичига олган

индексни қуйидаги формула бўйича ҳисоблашни мақсадга мувофиқ деб топдик:

$$\text{ИПТЗ} = \frac{\text{ИЛ-1}\beta}{\text{ИЛ-8}}$$

бу ерда ИПТЗ - касаллик кечиши прогнози индекси.

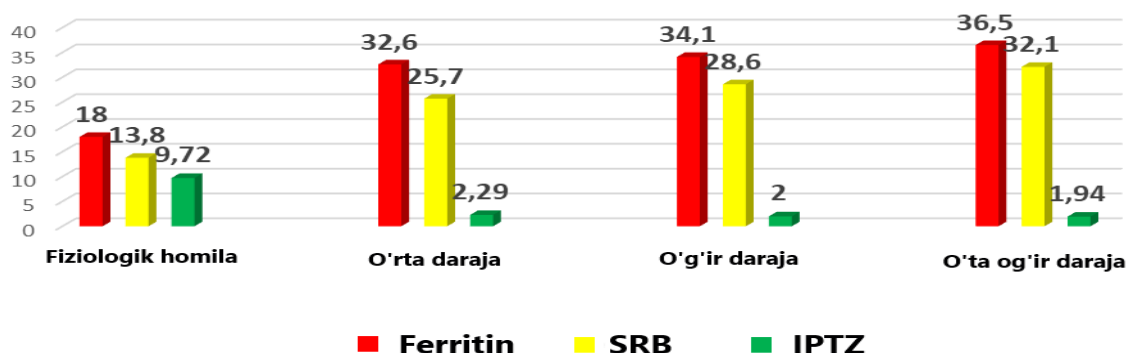
Ҳисоб-китоблар шуни кўрсатдики, асоратланмаган ҳомиладорликда ИПТЗ 9,48 бирликни, COVID-19 нинг ўта оғир даражасида еса 1,94 бирликни ташкил етди, бу жисмоний/ҳомиладорликка қараганда деярли 5 барабар паст. Жадвал маълумотларидан кўриниб турибдики, касаллик қанчалик оғир кечса, индекс шунчалик паст бўлади

7-жадвал.

Ҳомиладор аёлларнинг периферик қон зардобиди ИЛ-8 ва ИЛ-4 миқдори

	Физ. ҳомила	Ўрта даража	Ўғир даража	Ўта оғир даража
ИЛ-1 β	189,6	285,6	296	302,4
ИЛ-8	19,5	124,3	146,9	155,6
ИПТЗ, дона	9,72	2,29	2,0	1,94

ИПТЗ қанчалик паст бўлса, ферритин ва СРО даражаси шунчалик юқори бўлади (1-расм).



1-расм. COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда ўрганилган параметрларнинг ўзаро боғлиқлиги

Ўтказилган тадқиқотлар натижаларининг таҳлили шуни кўрсатдики, коронавирус инфекцияси таъсирида гестацион давр асоратларининг ривожланиши асосида иммунологик бузилишлар ётади. Шундай қилиб, ИЛ-1 β ва ИЛ-8 каби иммунологик кўрсаткичлар COVID-19 касаллигининг ерта давридан бошлаб ҳомиладорлик жараёни асоратларининг ишончли прогностик ва диагностик мезони бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда, ушбу индексдан фойдаланиб, биз коронавирус инфекцияси билан касалланган аёлларнинг ҳомиладорлик натижаларини ретроспектив таҳлил қилдик. Ретроспектив таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, COVID-19 билан касалланган текширилган аёлларнинг 15,3%ида преэклампсия каби акушерлик асорати ривожланган, ИПТЗ 2 дан

паст бўлган, ҳомила пардаларининг туғруқдан олдин ёрилиши 12,2% - ИПТЗ >3, хориоамнионит ривожланиши 15,4% - >2,5. Текширувдан ўтказилган 35 нафар короновирусга чалинган ҳомиладор аёлларнинг 17 нафарида (48,6%) ҳомиладорликнинг 32 ҳафтасида кесар кесиш амалиёти ўтказилган. ИПТЗ ҳисобланганда 2,3 дан паст эканлиги аниқланди.

ХУЛОСАЛАР

1. Ҳомиладор аёлларда COVID-19 касаллиги ҳомиладорликнинг 2 ва 3 – триместрларида купинча трахеобронхит ва бронхит (59,7%) шаклида намаён бўлади. Энг характерли клиник куруниш иситма (74,6%) ва курук йутал (76,2%).

2. Иккинчи триместрда COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёллар эрта туғиш хавфи (33,3%) ва учинчи триместрда плацента дисфункцияси (92%), ҳомиланинг ноаник ҳолати (92%) ва преэклампсия каби акушерлик, ҳомиладорлик асоратлари билан тавсифланади, энг куп кайд этилган огир презелампсия ПЭ 15,3% ҳолларда содир бўлган.

3. COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда иммунитет реакцияси ҳомиладорлик даврига караб узгариб туради: иккинчи триместрда адаптив иммунитет параметрларининг пасайиши (CD4+ ва CD8+) ва тугма иммунитет омилларининг (CD16+, CRP) купайиши устунлик килади, ҳомиладорлик даврида интерферон синтезида номутаносиблик кузатилди (INFα-пасайган, IFNγ – кутарилган).

4. Харакат коэффиценти биз ишлаб чиккан формула буйича ҳисоблаб чиқилган бўлиб, у огир ва ута огир COVID-19 бўлган ҳомиладор аёлларда IL-1b ва IL-8 (-117,4% ва -136,1%) тартибида юкорига кутарилиши аниқланди. Ферритин ва СРО даражасининг ошиши билан боглик.

5. ИЛ-1β / ИЛ-8 яллиғланишга қарши цитокинлар нисбати асосида касаллик кечишини прогнозлаш индекси (ККПИ) ҳисоблаб чиқилди. Физиологик нормал ҳомиладорликда ККПИ 9,49 шартли бирликни ташкил этди. Ўртача огирликдаги инфекция ҳолатида индекс 2,29 бирлик, огир даражада — 2,0 бирлик, жуда огир даражада эса 1,94 бирлик бўлди, яъни касаллик огирлашган сари индекс қиймати пасаяди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01
ПРИ ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА

МУХАМЕДОВА БАРНО УЛУГБЕК КИЗИ

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ
ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У
ЖЕНЩИН С COVID-19**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

14.00.01 – Акушерство и гинекология

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

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей Аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2023.4.PhD/Tib4169.

Диссертация выполнена в Институте иммунологии и геномики человека.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.immuno.uz) и Информационно-образовательного портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научные руководители:

Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна
доктор биологических наук, профессор

Ешимбетова Гульсара Закировна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Левкович Марина Аркадиевна
доктор медицинских наук, профессор
(Российская Федерация)

Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Самарканский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится «____» _____ 2025 г. в ____ часов на заседании разового научного совета на основе Научного совета DSc.02/30.12. 2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека. (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. Я.Гулямова, 74. Тел./факс: (+99871) 207-08-30; e-mail: immunology@immuno.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за ____). (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: (+99871)207-08-30).

Автореферат диссертации разослан «____» _____ 2025 года.

(реестр протокола рассылки № _____ от «____» _____ 2025 года)

Т.У.Арипова

Председатель научного совета по
присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор, академик

Х.М.Хатамов

Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук

А.А. Исмаилова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы беременность рассматривается как уникальное физиологическое состояние, повышающее восприимчивость к респираторным вирусам. «...иммунная и сердечно-лёгочная перестройка этого периода предопределяет более тяжёлое течение инфекционных заболеваний у будущих матерей»³. Физиологическое увеличение минутного объёма вентиляции, смещение диафрагмы, гиперволемия и относительная иммунная толерантность создают предпосылки для быстрого прогрессирования вирус-индуцированного воспаления и системного ответа организма. По наблюдениям специалистов фиксируется возрастающий международный интерес к сбору и обобщению данных о беременных, инфицированных SARS-CoV-2, что подчёркивает высокую клиническую и социальную значимость проблемы.

В мировом масштабе у беременных с COVID-19 тяжёлое течение инфекции чаще развивается при наличии сопутствующих заболеваний – бронхиальной астмы средней и тяжёлой степени, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистой патологии, ожирения, сахарного диабета, хронической почечной или печёночной недостаточности, а также антифосфолипидного синдрома. Отмечается, что у таких беременных женщин часто возникают акушерские осложнения, в том числе спонтанные выкидыши, задержка внутриутробного роста плода и преждевременные роды. Частота кесарева сечения повышается вследствие развития дистресс-синдрома плода, а тяжесть материнской пневмонии непосредственно коррелирует с уровнем перинатальных осложнений. Поэтому, одной из актуальных проблем является ранняя оценка факторов риска, широкое внедрение скрининговых и профилактических мер, совершенствование методов диагностики, разработка методов лечения и профилактики.

В нашей стране предпринимаются активные меры по совершенствованию медицинского обслуживания, направленные на раннюю диагностику репродуктивных нарушений, развивающихся вследствие перенесённой COVID-19, а также на сохранение и восстановление репродуктивного здоровья женщин. В соответствии с приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы поставлены задачи по «...улучшению качества оказания квалифицированной помощи в первичной медико-санитарной службе...»⁴. Исходя из этого необходимо проводить долгосрочные исследования для поднятия на новый уровень качество медицинского обслуживания населения, создания здоровой среды, особенно для тщательного наблюдения за здоровьем женщин и беременных, больных коронавирусом и определения влияния коронавирусной инфекции на процессы гестации и репродуктивные функции.

³<https://www.emro.who.int/emhj-volume-26-2020/volume-26-issue-9/models-of-maternity-care-for-pregnant-women-during-the-covid-19-pandemic.html>

⁴ УП-60 от 28 января 2022 года Президента Республики Узбекистан «О новой стратегии развития Республики Узбекистан на 2022-2026 годы»

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит выполнению задач, определённых в законодательно-правовых документах, таких как Указ Президента Республики Узбекистан № УП-6035 «О мерах по смягчению коронавирусной пандемии, кардинальному совершенствованию системы санитарно-эпидемиологического благополучия и охраны здоровья населения» от 25 июля 2020 г. и № УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» от 12 ноября 2020 г., Постановления Кабинета Министров Республики Узбекистан № 461 от 4 августа 2020 г. «О мерах по повышению эффективности оказания медицинской помощи больным, заразившимся коронавирусной инфекцией», а также других нормативно-правовых актах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан – V «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Беременность усиливает восприимчивость к тяжёлым формам COVID-19: физиологические изменения дыхательной и иммунной систем создают фон для быстрого распространения вирус-индуцированного воспаления, что показали обобщённые данные клинических регистров (Knight et al., 2021; Allotey et al., 2022).

Крупные регистры и мета-анализы фиксируют, что инфицированные SARS-CoV-2 беременные госпитализируются в ОИТ почти втрое чаще, а потребность в инвазивной вентиляции возрастает вдвое; наиболее значимыми клиническими предикторами служат ожирение, сахарный диабет, бронхиальная астма и повышенные уровни D-димера, прокальцитонина и С-реактивного белка (Wei et al., 2023; van Baar et al., 2023).

Иммунологические исследования выявили стойкое повышение IL-6, IL-8, IL-18 и TNF- α при одновременном снижении IFN- α и сдвиге CD4⁺/CD8⁺-лимфоцитарного баланса; выраженность цитокинового шторма коррелирует с риском преэклампсии и преждевременных родов (Mellor et al., 2024; Lucot-Royer et al., 2024). Ряд мультицентровых исследований, включая проспективные наблюдения в Южной Африке показал, что риск госпитализации новорождённого в отделение интенсивной терапии увеличивается почти в три раза в случаях, когда уровни IL-6 и IL-8 выше популяционной медианы (Allotey et al., 2022).

В качестве факторов риска, сочетание клинических и иммунологических маркёров повышает точность стратификации риска до 92 %; на этой базе формируются интегральные индексы, такие как индекс прогноза течения заболевания, и алгоритмы персонализированного мониторинга. Актуальные исследования вакцинированных «break-through»-коhort показывают, что даже при лёгком течении инфекция вызывает субклинический цитокиновый всплеск, требующий длительного контроля и программ метаболической реабилитации (Jackson et al., 2024)

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ государственных программ. Диссертационное исследование включено в план НИР Института иммунологии и геномики человека АН РУз и утверждена на Учёном совете института протокол № 4 от 2021 г.

Цель исследования – разработка клинико-иммунологических критериев прогнозирования исходов беременности и родов у женщин, инфицированных COVID-19.

Задачи исследований:

провести оценку клинико-лабораторных показателей беременных женщин с подтвержденным диагнозом COVID -19 в зависимости от степени тяжести заболевания;

изучить параметры клеточного и гуморального иммунитета у беременных с подтвержденным диагнозом COVID -19 в зависимости от срока гестации и степени тяжести заболевания;

оценить уровни про - и противовоспалительных цитокинов у беременных с подтвержденным диагнозом COVID -19 в зависимости от срока гестации и степени тяжести заболевания;

выявить взаимосвязи лабораторных и иммунологических показателей у женщин с COVID-19 на основе полученных данных.

Объектом исследования явился 120 беременных женщин (22–38 недель гестации) с подтверждённым COVID-19 различной степени тяжести, наблюдавшихся в родильном комплексе №3 г. Ташкента, а контрольную группу составили 40 женщин с физиологически протекающей беременностью в те же сроки гестации.

Предметом исследования являлись клинико-биохимические и иммунологические показатели сыворотки венозной крови беременных женщин с COVID-19 различной степени тяжести и практически здоровых беременных.

Методы исследований. В диссертации использовались общие клинические, инструментальные, биохимические, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Впервые доказано, что беременные страдающие хроническими заболеваниями лёгких, сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом или ожирением, формируют группу крайне высокого риска развития тяжёлых форм COVID-19.

Впервые у беременных со сроком гестации более 28 недель, цитокиновый шторм, связанный с коронавирусной инфекцией, ассоциировался с тромбоцитопенией, гиперкоагуляцией (D-димер, фибриноген, АЧТВ, протромбиновый индекс, тромбиновое время) и сопутствующим повышением показателей С-реактивного белка, а также изменениями клеточного (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺) и гуморального (IgG, IgM, IgA) иммунитета в зависимости от тяжести заболевания;

Впервые у беременных с тяжелой и очень тяжелой формой COVID-19 на фоне усиления воспаления по сравнению с физиологической беременностью выявлен дисбаланс интерферонов, характеризующийся более высоким уровнем цитокинов IL-1 β и IL-8, снижением IFN- α и повышением IFN- γ . Показано, что эти изменения могут быть использованы в качестве иммунологических маркеров для раннего прогнозирования акушерских осложнений;

Впервые разработан прогностический индекс прогрессирования COVID-19 (ПИПК) на основе клинических, лабораторных и иммунологических показателей; обратная зависимость между величиной этого индекса и тяжестью заболевания позволила на ранних стадиях прогнозировать тяжесть течения инфекции и индивидуализировать акушерскую тактику ведения беременных.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

обосновано включение расширенной коагулограммы (Д-димер, фибриноген, АЧТВ, тромбиновое время) и С-реактивного белка в базовый скрининг беременных с COVID-19 для раннего выявления гиперкоагуляции и своевременного назначения антитромботической профилактики;

установлена диагностическая ценность дисбаланса клеточного и гуморального иммунитета (изменения IgG/IgM/IgA) как раннего маркера тяжёлого течения инфекции, что позволяет стратифицировать акушерский риск уже при первичном обследовании;

доказано, что сочетание повышенных уровней IL-1 β и IL-8 со сниженным IFN α и повышенным IFN γ надёжно предсказывает развитие акушерских осложнений; регулярный цитокиновый мониторинг подчеркнуто включить в гестационные протоколы ведения пациенток, инфицированных SARS-CoV-2;

разработан индекс прогноза течения COVID-19 у беременных (ИПТЗ): значение $\leq 2,3$ усл. ед. надёжно указывает на высокий риск тяжёлого или крайне тяжёлого течения инфекции, а ИПТЗ $\leq 2,0$ усл. ед. в сочетании с лабораторными признаками гиперкоагуляции и цитокинемического шторма обосновывает необходимость ранних патогенетических вмешательств, направленных на профилактику преэклампсии, плацентарной дисфункции и преждевременных родов.

Достоверность результатов исследования обоснована применёнными подходами и методами, соответствием теоретических данных полученным результатам, методологической правильностью проведённых исследований, достаточным количеством пациентов, а также обработкой данных с использованием клинико-лабораторных, иммунологических и статистических методов, кроме того, выводы и полученные результаты подтверждены авторитетными структурами и сопоставлены с международными и локальными данными.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что комплексное изучение клинико-иммунологических особенностей беременных, инфицированных COVID-19, во втором и третьем триместрах

позволило установить специфическое распределение тяжести болезни, показать, что по мере её утяжеления нарастает дисбаланс клеточного и гуморального иммунитета с повышением уровней IL-1 β и IL-8, снижением IFN- α и повышением IFN- γ , что раскрывает новые клинические и иммунологические критерии для прогнозирования исходов беременности и родов у женщин с COVID-19.

Практическая значимость результатов исследования заключается в обосновании включения расширенной коагулограммы и С-реактивного белка в базовый скрининг беременных с COVID-19 для раннего выявления гиперкоагуляции, определении иммуноглобулиновых сдвигов IgG/IgM/IgA как раннего маркера тяжёлого течения, необходимости постоянного мониторинга ключевых цитокинов (IL-1 β , IL-8, IFN- α , IFN- γ) в гестационных протоколах и внедрении интегрального индекса прогноза (ИПТЗ), что даёт возможность своевременно предупреждать преэклампсию, плацентарную дисфункцию, преждевременные роды и тем самым снижать материнскую и перинатальную заболеваемость.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных в ходе изучения клинико-иммунологических особенностей течения беременных с COVID-19 различной степени тяжести:

первая научная новизна: впервые проведены клинико-иммунологические исследования беременных женщин с COVID-19 (22–38 недель гестации), которые установили, что в третьем триместре 59,7 % пациенток перенесли инфекцию средней тяжести, 33,3 % – тяжёлой и 6,9 % – крайне тяжёлой степени, включены в содержание методические рекомендации «Иммунологические и биохимические критерии прогноза акушерских осложнений у женщин с COVID-19», утверждённые Институтом иммунологии и геномики человека приказом № 23м-145 от 16 ноября 2022 г. и данное положение внедрено в практическую деятельность Ташкентского городского филиала РСНПЦЗМиР приказом № 114 от 3 июля 2024 г. и Родильного комплекса № 3 г. Ташкента приказом № 79 от 2 июля 2024 г. (заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №10/22 от 10 декабря 2024 года); *социальная эффективность:* снижение материнской и неонатальной заболеваемости за счёт ранней стратификации риска и профилактики осложнений, что одновременно уменьшает нагрузку на здравоохранение и улучшает качество жизни матерей и детей; *экономическая эффективность:* внедрение протокола диагностики и тактики ведения беременных с COVID-19 позволило сократить затраты на лечение пациенток на 72632000 сумов, а ранний скрининг женщин с перенесённой до беременности вирусной инфекцией и своевременные профилактические мероприятия обеспечили дополнительную экономию 604000 сумов на каждую пациентку, одновременно снижая риск утраты плода и перинатальной смертности. *Заключение:* обосновано включение расширенной коагулограммы (Д-димер, фибриноген, АЧТВ, тромбиновое время) и С-реактивного белка в базовый скрининг беременных с COVID-19 для раннего выявления гиперкоагуляции и своевременного назначения антитромботической

профилактики.

вторая научная новизна: впервые выявлено, что для беременных женщин с COVID -19 в сроке гестации 28 недель и более, характерно выраженное изменение параметров лабораторных тестов (тромбоцитопении, в сторону гиперкоагуляции: Д-димеров, фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового индекса, тромбированного времени), повышения С-реактивного белка, включены в содержание методические рекомендации «Иммунологические и биохимические критерии прогноза акушерских осложнений у женщин с COVID-19», утверждённые Институтом иммунологии и геномики человека приказом № 23м-145 от 16 ноября 2022 г. и данное положение внедрено в практическую деятельность Ташкентского городского филиала РСНПЦЗМиР приказом № 114 от 3 июля 2024 г. и Родильного комплекса № 3 г. Ташкента приказом № 79 от 2 июля 2024 г. (заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №10/22 от 10 декабря 2024 года); социальная эффективность: снижение материнской и неонатальной заболеваемости за счёт ранней стратификации риска и профилактики осложнений, что одновременно уменьшает нагрузку на здравоохранение и улучшает качество жизни матерей и детей.; *экономическая эффективность:* внедрение протокола диагностики и тактики ведения беременных с COVID-19 позволило сократить затраты на лечение 118 пациенток на 72632000 сумов, а ранний скрининг женщин с перенесённой до беременности вирусной инфекцией и своевременные профилактические мероприятия обеспечили дополнительную экономию 604000 сумов на каждую пациентку, одновременно снижая риск утраты плода и перинатальной смертности. *Заключение:* установлена диагностическая ценность дисбаланса адаптивного и врождённого иммунитета (изменения IgG/IgM/IgA) как раннего маркера тяжёлого течения инфекции, что позволяет стратифицировать акушерский риск уже при первичном обследовании;

третья научная новизна: впервые показано изменение клеточного (CD3+, CD4+, CD8+,CD16+) и гуморального (IgG, IgM, IgA) иммунитета у обследованных беременных женщин с COVID-19 в зависимости от степени заболевания, включены в содержание методические рекомендации «Иммунологические и биохимические критерии прогноза акушерских осложнений у женщин с COVID-19», утверждённые Институтом иммунологии и геномики человека приказом № 23м-145 от 16 ноября 2022 г. и данное положение внедрено в практическую деятельность Ташкентского городского филиала РСНПЦЗМиР приказом № 114 от 3 июля 2024 г. и Родильного комплекса № 3 г. Ташкента приказом № 79 от 2 июля 2024 г. (заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №10/22 от 10 декабря 2024 года); социальная эффективность: снижение материнской и неонатальной заболеваемости за счёт ранней стратификации риска и профилактики осложнений, что одновременно уменьшает нагрузку на здравоохранение и улучшает качество жизни матерей и детей.; *экономическая эффективность:* внедрение протокола диагностики и тактики ведения

беременных с COVID-19 позволило сократить затраты на лечение пациенток на 72632000 сумов, а ранний скрининг женщин с перенесённой до беременности вирусной инфекцией и своевременные профилактические мероприятия обеспечили дополнительную экономию 604000 сумов на каждую пациентку, одновременно снижая риск утраты плода и перинатальной смертности. *Заключение:* доказано, что сочетание повышенных уровней IL-1 β и IL-8 со сниженным IFN α и повышенным IFN γ надёжно предсказывает развитие акушерских осложнений; регулярный цитокиновый мониторинг целесообразно включить в гестационные протоколы ведения пациенток, инфицированных SARS-CoV-2;

четвёртая научная новизна: впервые выявлено, что у беременных женщин с тяжелым течением и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции наблюдалась высокая напряженность в содержании IL-1 β и IL-8 (-117,4% и -136,1%) по сравнению с физиологически протекающей беременностью и дисбаланс уровня интерферонов – IFN α и IFN γ в зависимости от степени тяжести заболевания, включены в содержание методические рекомендации «Иммунологические и биохимические критерии прогноза акушерских осложнений у женщин с COVID-19», утверждённые Институтом иммунологии и геномики человека приказом № 23м-145 от 16 ноября 2022 г. и данное положение внедрено в практическую деятельность Ташкентского городского филиала РСНПЦЗМиР приказом № 114 от 3 июля 2024 г. и Родильного комплекса № 3 г. Ташкента приказом № 79 от 2 июля 2024 г. (заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения №10/22 от 10 декабря 2024 года); социальная эффективность: снижение материнской и неонатальной заболеваемости за счёт ранней стратификации риска и профилактики осложнений, что одновременно уменьшает нагрузку на здравоохранение и улучшает качество жизни матерей и детей.; *экономическая эффективность:* внедрение протокола диагностики и тактики ведения беременных с COVID-19 позволило сократить затраты на лечение 118 пациенток на 72632000 сумов, а ранний скрининг женщин с перенесённой до беременности вирусной инфекцией и своевременные профилактические мероприятия обеспечили дополнительную экономию 604000 сумов на каждую пациентку, одновременно снижая риск утраты плода и перинатальной смертности. *Заключение:* разработан индекс прогноза течения COVID-19 у беременных (ИПТЗ): значение $\leq 2,3$ усл. ед. надёжно указывает на высокий риск тяжёлого или крайне тяжёлого течения инфекции, а ИПТЗ $\leq 2,0$ усл. ед. в сочетании с лабораторными признаками гиперкоагуляции и цитокинемического шторма обосновывает необходимость ранних патогенетических вмешательств, направленных на профилактику преэклампсии, плацентарной дисфункции и преждевременных родов;

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 6 научных конференциях, в том числе 2 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 14 научных работ, из них 4 журнальных статей, в том числе

2 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 112 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе **«Современное состояние проблемы COVID-19 у беременных женщин»** диссертации приводится обзор литературы, в котором, по данным отечественной и зарубежной литературы, освещены современные представления о коронавирусной инфекции среди беременных женщин, о роли клеточного и гуморального иммунитета, а также про - и противовоспалительных цитокинов, играющих определенную роль в развитии акушерских осложнений у беременных женщин. Раскрывается тема проблемы коронавирусов, как возбудителей инфекционных заболеваний и их роль в патологии репродуктивной функции у женщин. Также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе **«Материал и методы исследований у беременных женщин»** диссертации дана общая характеристика клинического материала и методов исследования. Набор материала осуществлялся на базе городского родильного комплекса №3 г. Ташкента в период 2020-2022 гг (гл. врач – Джумаев К.Ч). За период 2020 – 2021 гг проведен анализ клинико-анамнестических данных и проведены иммунологические исследования 120 беременных женщин, из них 48 женщин было со сроком от 22 до 28 недель гестации. 72 беременные женщины были в III триместре беременности (30 – 38 недель гестации). Анализ, проведенный по степени тяжести заболевания, показал, что 91 женщина была со средней степенью тяжести COVID-19, 24 женщин с тяжелым течением и 5 женщин с крайне тяжелым течением. Со средней степенью коронавирусной инфекции были 48 женщин во втором триместре беременности, 43 женщины – в третьем триместре беременности. Тяжелое и крайне тяжелое течение наблюдалось у беременных женщин, находившихся в третьем триместре беременности (24 и 5 женщин, соответственно). Возраст обследованных женщин был в пределах от 20 до 40 лет, что в среднем составило $29,8 \pm 3,8$ лет. Группу сравнения составили 15

женщин, находившиеся во II триместре и 15 - в III триместре с физиологически протекающей беременностью.

Больным женщинам при поступлении в стационар были выполнены анализы, подтверждающие наличие вируса SARS-Cov-2. Разделение на степень тяжести течения коронавирусной инфекции проводилось согласно признакам течения заболевания. Всем женщинам проводились клинико-инструментально-лабораторные исследования.

Иммунологические исследования проводились в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз (директор, академик АН РУз Арипова Т.У.). Проводили количественное определение числа CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+- клеток по методу Гариба Ф.Ю. с соавт. (1995), уровня иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) методом ИФА. Определяли уровни сывороточных цитокинов - ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН α , ИФН γ методом ИФА. Использованы тест-системы ООО "Вектор Бест" (РФ).

Полученные результаты подвергали статистической обработке с помощью пакета прикладных программ Excel.

В третьей главе **«Клиническая характеристика беременных женщин с коронавирусной инфекцией»** диссертации приведены данные клинико-инструментально-лабораторных исследований беременных больных женщин. Родильный комплекс №3 г. Ташкента был перепрофилирован, как родильный дом, обслуживающий беременных с подозрением на наличие коронавирусной инфекции. Проспективное наблюдение проводили у 120 беременных женщин с подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции, срок беременности которых был в пределах 22-38 недель гестации. Для каждой беременной составлялась отдельная карта наблюдения, отвечающая основным вопросам по данной проблеме: возраст, паритет беременности, анамнез, диагноз (основной, сопутствующий), течение родов (через естественные пути, индукция и кесарево сечение) и послеродового периода, степень тяжести течения коронавирусной инфекции. Все пациентки, вошедшие в исследование, находились в одном возрастном периоде, средний возраст которых составил $29,8 \pm 3,8$ лет. Группу сравнения составили 20 женщин во II триместре и 20 - в III триместре с физиологически протекающей беременностью.

Анализ соматической патологии показал, что одышка возникала у 17,9% больных с COVID-19. Железодефицитная анемия встречалась как среди женщин контрольной группы (24/48,9%), так и среди женщин с COVID-19 (44/56,4%). Аллергия среди обследованных встречалась как у пациенток, так и среди женщин контрольной группы. У 19 (24,4%) женщин с COVID и у 10 женщин контр. группы (20,4%) наблюдались различные ЛОР-заболевания.

Результатом нарушения обмена веществ является ожирение. Среди пациенток с COVID-19 частота встречаемости ожирения было 16,7%. Частота встречаемости заболеваний щитовидной железы среди женщин с коронавирусом составила 17,9% и у 5 женщин контрольной группа (9,4%). Заболевания желудочно-кишечного тракта встречались у пациенток с коронавирусом и в контрольной группе (17,9% и 7,5% соответственно).

Процент встречаемости заболеваний мочевыделительной системы был зафиксирован в 6,4% (5) случаев у женщин основной группы.

Распределение по срокам беременности показало, что 48 женщин (40,0%) были во II триместре беременности – 18 женщин в сроки 22-24 недели и 30 женщин – 25-28 недель гестации.

72 женщины были в III триместре беременности, из них: 26 женщин были со сроком гестации от 29 до 32 недель, 25 женщин – в сроках от 33 до 35 недель и 21 женщина (33,3%) была в сроках от 36 до 38 недель гестации.

У всех беременных женщин был подтвержденный диагноз - коронавирусная инфекция различной степени тяжести.

Форма клинического течения заболевания COVID-19 была следующей.

Легкое течение - Температура тела ниже 38 °С, кашель, слабость, боль в горле. - Отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения.

Среднетяжелое течение - Лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$. - Частота дыхания (ЧДД) $> 22/\text{мин}$. - Одышка при физических нагрузках. - Пневмония (подтвержденная с помощью КТ легких). - Сатурация кислорода (SpO_2) $< 95\%$. - С-реактивный белок (СРБ) сыворотки крови $> 10 \text{ мг/л}$.

Тяжелое течение - ЧДД $> 30/\text{мин}$ - $\text{po}_2 \leq 93\%$ - $\text{SO}_2/\text{Fio}_2 < 300 \text{ мм рт.ст.}$ - Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения - Снижение уровня сознания, ажитация. - Нестабильная гемодинамика (систолическое АД $< 90 \text{ мм рт. ст.}$ или диастолическое АД $< 60 \text{ мм рт. ст.}$, диурез $< 20 \text{ мл/час}$). - Лактат артериальной крови $> 2 \text{ ммоль/л}$. - ксофа > 2 балла.

Крайне тяжелое течение - Острая дыхательная недостаточность (ОДН) с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких). - Септический шок. - Полиорганная недостаточность. - Стойкая фебрильная лихорадка. - Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). - Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения критической степени или картина ОРДС.

При анализе степени тяжести течения коронавирусной инфекции было выявлено, что у беременных женщин, находившихся на II триместре гестации было в основном заболевание средней степени тяжести.

У женщин, находившихся в III триместре беременности было: 43 беременные (59,7%) со средней степенью тяжести, у 24 женщин (33,3%) было тяжелое течение заболевания и у 5-и женщин (6,9%) крайне тяжелое течение, которым использовали ИВЛ.

В основном в стационар пациентки поступили примерно на 5-е сутки от манифестации заболевания и на фоне резкого ухудшения состояния. Клинические проявления пациенток с подтвержденным COVID-19 включали лихорадку, сухой кашель и утомляемость. Наиболее частыми симптомами в начале были лихорадка (47/74,6%), кашель (48/76,2%), больное горло и стеснение в груди (40/37,0%). Менее распространенными симптомами были утомляемость (23/36,5%), вздутие живота и диарея (13/20,6%), боль в горле (7/11,1%), озноб (2/3,2%). Лихорадка – повышение температуры часто первый симптом коронавируса. Анализ анамнестических данных показал, что

температура от 37*С до 38*С в основном была у больных женщин со среднетяжелым течением (55,1%), а температура от 38*С до 39*С чаще встречалась среди тяжелых пациенток (56,7%). Температура выше 39*С была у пациенток с крайне тяжелым течением.

Кашель у больных беременных женщин коронавирусной инфекцией отличался сухим характером, иногда с незначительным количеством мокроты. По ощущениям кашель был раздражающим, на который жаловались 79,5% пациенток со среднетяжелым течением и 70,0% - с тяжелым течением заболевания.

У 18,5% больных COVID-19 было проявление гастроинтестинальных форм желудочно-кишечного тракта (потеря аппетита, диарея, тошнота, рвота). Как показала практика, диарея может предшествовать, сопровождать респираторные симптомы, но может быть единственным проявлением коронавирусной инфекции, у которых наблюдалась умеренная лихорадка, миалгия, вялость, головная боль, боль в животе.

В анамнезе обследованных нами пациенток было выявлено, что у 12,03% - были очаговые высыпания, похожие на крапивницу, белого или розового цвета, часто с зудом, в основном на теле, но случались и на ладонях.

У 18 беременных женщин с COVID-19 (28,6%) также были обнаружены отклонения в функциональном состоянии печени, которые ассоциировались с прогрессированием и тяжестью инфекционного процесса. Доля повреждения печени у пациенток с тяжелой формой COVID-19 была значительно выше (36,7%), чем у пациентов со средней степенью тяжести (19,9%). Однако фатальная печеночная недостаточность не наблюдалась даже при критических состояниях и летальных исходах заболевания.

Всем больным измеряли артериальное давление (АД), пульс, частоту дыхания, концентрацию кислорода в крови (сатурация). Надо отметить, что у среднетяжелых больных при повышении температуры отмечалось учащение пульса ($89,54 \pm 1,36$ уд/минут). При тяжелом течении наблюдалось учащение пульса до $96,86 \pm 3,00$ ударов в минуту, а при крайне тяжелом течение – до $106,3 \pm 2,4$ уд/мин.

Анализ данных акушерских осложнений у женщин с коронавирусной инфекцией показал, что внезапное развитие критического состояния на фоне стабильного течения заболевания наблюдалось у 22 обследованных беременных женщин (18,3%). Было отмечено, что у 39 женщин наблюдалась угроза преждевременных родов (32,5%). В более ранние сроки гестации у 21 женщины (17,5%) был высокий риск угрозы выкидышей. У беременных женщин с коронавирусной инфекцией, чаще во II триместре фиксировалась плацентарная дисфункция. А преэклампсия чаще встречалась в III триместре гестации, показана высокая частота развития преэклампсии у беременных с COVID-19: в 38,4% случаев (46), из которых у 14,2% (15) пациенток развилась тяжелая преэклампсия.

У 16 женщин (13,3%) в III триместре гестации наблюдался преждевременный разрыв плодных оболочек. Задержка роста плода было у 25 женщин (20,8%). Роды через естественные пути произошли преимущественно

у женщин, перенесших COVID-19 во втором триместре (44,11%) по сравнению с теми, кто переболел в третьем триместре (35,8%), а также у пациенток, перенесших инфекцию в тяжелой форме. Ведущим показанием к операции кесарево сечение явился дистресс плода. Послеродовые кровотечения были зафиксированы у 15 женщин (12,5%). Большинство живорожденных детей родились доношенными (78,28%). У матерей, переболевших во время беременности COVID-19, чаще рождались мальчики (59,82%), девочки появлялись на свет в 40,18% случаев; 4,8% детей родилось с асфиксией различной степени тяжести: из них 3,2% с тяжелой степенью асфиксии, 1,6% — со средней. Легкая дыхательная недостаточность наблюдалась у 8 (5,3%) новорожденных. По данным анализа физического развития, гестационному возрасту соответствовали 92% детей, 8% родились с отклонениями в физическом развитии: в 4,8% диагностировались параметры «малые для гестационного возраста», в 3,2% отмечена «недостаточность питания без снижения массы и длины тела». Состояние средней степени тяжести при рождении фиксировалось у каждого третьего новорожденного. В удовлетворительном состоянии домой выписано большинство родившихся детей — 76%, длительность пребывания в стационаре составила в среднем 5 [5,0; 6,0] койко-дней, для дальнейшего наблюдения в условиях детского отделения оставлено 24% новорожденных.

Концентрация гемоглобина в обеих группах было в пределах нормы, $106,04 \pm 1,20$ г/л в среднетяжёлой группе и $109,69 \pm 1,83$ г/л у тяжёлых больных. Уровень лейкоцитов у больных беременных женщин был повышенным, а уровень лимфоцитов - сниженным ($P < 0,01$).

Уровень фибриногена у пациенток был несколько ниже значений контрольной группой, а при тяжёлом течение — достоверно ниже $4,2 \pm 0,19$ мкгФЕУ/мл. Уровень Д-димера у больных беременных со среднетяжёлым течением тоже был повышен в 1,4 раза чем в контрольной группе. При тяжёлом течении уровень Д-димера был почти в 2 раз выше, чем в норме.

При среднетяжёлом течении коронавирусной инфекции уровень АЧТВ ($1,13 \pm 0,02$ секунд), ТВ ($14,76 \pm 0,23$ секунд), ПТИ ($105,99 \pm 0,84\%$) был чуть повышен чем у женщин контрольной группы. Но при тяжёлом и крайне тяжёлом течении болезни это показатели были значительно выше.

Таким образом, наиболее частыми отклонениями у беременных с коронавирусной инфекцией были: повышенный уровень Д-димера (82%), повышенный уровень нейтрофилов (81%), повышенный уровень С-реактивного белка (69%), снижение количества лимфоцитов (59%), тромбоцитопения (48,3%), повышенный уровень ферритина (39,6%).

Выявлено, что при среднетяжелом течении инфекции чаще диагностируется трахеобронхит и бронхит. При тяжелой форме выявляли двухстороннюю пневмонию и острый респираторный синдром. Анализ осложнений беременности у женщин с подтвержденным COVID-19 показал, что заслуживает внимания частота тяжелой преэклампсии и острый жировой гепатоз беременных - 15,3% (34), рубец на матке после перенесенного кесарева

сечения - 14,9% (33), дородовой разрыв плодных оболочек - 12,2% (27), крупный плод - 5,9% (13), отслойка плаценты - 1,4% (3).

Четвертая глава «Состояние параметров иммунной системы у беременных женщин с COVID-19 в зависимости от срока гестации и степени тяжести коронавирусной инфекции» диссертации состоит из 2-х подглав. Подглава 4.1. посвящена результатам исследования иммунной системы у беременных больных женщин в сроках гестации 22-28 недель. Результаты приведены в табл. 1., которые включают такие важные показатели иммунной системы, как CD16+, ИФН-α, ИФН-γ и С-реактивный белок (СРБ).

Таблица 1.

Показатели врожденного иммунитета у обследованных беременных

Иммунные показатели	II триместр	
	Физ. бер-ть, n=20	Бер-ть с COVID-19, n=48
CD16+, %	8,63 ± 2,94	16,43 ± 1,47*
ИФН - α, пг/мл	25,50 ± 2,19	15,75 ± 0,65*
ИФН-γ, пг/мл	31,41 ± 2,47	45,42 ± 3,05*
СРБ, мг/л	14,58 ± 1,82	25,71 ± 2,54*

Примечание: *Значения достоверны по отношению к группе женщин с физиологической беременностью ($P < 0,05$ - 0,001)

Анализ результатов показал, что по сравнению с данными контрольной группы, показатели беременных женщин с COVID-19 демонстрируют значительные изменения. Так, уровень CD16+-клеток у женщин с COVID-19 превышает почти в 2 раза, ($P < 0,01$). ИФН-α стимулирует созревание дендритных клеток, что способствует активации Т-клеток и усилению адаптивного иммунного ответа (Симбирцев А.С., 2009). Анализ результатов показал, что у беременных женщин с COVID-19 наблюдается снижение сывороточного уровня в 1,63 раза, ($P < 0,01$), что указывает на снижение противовирусного ответа. Выявлено, что у беременных женщин с COVID-19 синтез сывороточного уровня ИФН-γ значительно вырос в 1,45 ($P < 0,01$). Уровень СРБ в группе беременных женщин с COVID-19 возрос на 11,13 мг/л, по сравнению с данными женщин контрольной группы ($P < 0,01$).

Установлено сниженное процентное содержание лимфоцитов у женщин с COVID-19, ($P < 0,05$). Было выявлено, что количество CD3+ Т-лимфоцитов снижено в 1,12 раза, а уровень CD4+ Т-хелперов на 1,72%. Однако это снижение не является статистически значимым ($P > 0,05$), что указывает на относительную стабильность данного параметра даже в условиях инфекции. Наиболее заметные достоверные изменения наблюдаются в количестве CD8+-лимфоцитов, где процентное содержание уменьшилось на 15,46% ($P < 0,01$).

Таблица 2.

Параметры Т-клеточного иммунитета у беременных с COVID-19

Иммунные показатели	II триместр	
	Физ. бер-ть, n=20	Бер-ть с COVID-19, n=48
Лейк, абс.	8780 ± 81,51	6158 ± 97,21*
Лимф, %	27,31 ± 1,47	21,38 ± 2,43*

CD3+, %	54,33±1,76	48,62 ±2,43*
CD4+, %	27,35±1,94	25,63±2,43
CD8+, %	46,81±1,93	31,35±1,95*

Примечание: *Значения достоверны по отношению к группе женщин с физиологической беременностью ($P<0,05$ - 0,001)

При анализе параметров В-системы иммунитета было выявлено, что уровень CD20+-клеток был несколько выше значений контрольной группы – $28,5 \pm 1,3\%$ против $25,4 \pm 1,1\%$. Что касается концентрации иммуноглобулинов, уровень IgG был достоверно ниже у инфицированных женщин по сравнению с данными контрольной группы ($P<0,001$). В то время как уровни IgA ($P<0,05$) и IgM ($P<0,01$) были достоверно повышенными по сравнению с физиологически протекающей беременностью.

Таким образом, результаты показывают, что беременность, осложненная COVID-19, сопровождается значительным снижением ключевых параметров Т-клеточного звена иммунитета и дисбалансом в В-системе. Это может объясняться как прямым воздействием вируса на иммунную систему, так и влиянием адаптационных процессов, происходящих в организме беременной женщины.

Беременность осложненная COVID-19, сопровождается значительными изменениями уровней цитокинов. Установлено достоверное повышение уровня ИЛ-1 β в основной группе беременных с COVID-19, который был повышен в 1,6 раза ($P<0,01$). Оценка сывороточного уровня ИЛ-6 определила

Таблица 3.

Уровень цитокинов при беременности с COVID-19, (M±m)

Цитокины	II триместр	
	Физ. бер-ть, n=20	Бер-ть с COVID-19, n=48
ИЛ-1 β , пг/мл	175,24 ± 12,41	281,61 ± 31,09*
ИЛ-4, пг/мл	193,07 ± 14,47	116,52 ± 13,27*
ИЛ-6, пг/мл	78,27 ± 5,76	102,49 ± 7,65*
ИЛ-8, пг/мл	31,25 ± 1,37	138,57 ± 8,23*

Примечание: *Значения достоверны по отношению к группе женщин с физиологической беременностью ($P<0,05$ - 0,001)

значимые изменения у обследованных беременных женщин. Так концентрация ИЛ-6 в группе беременных с COVID-19 был повышенным почти в 1,8 раза ($P<0,001$). ИЛ-4 – ключевой регулятор, стимулирующий дифференцировку Th2-типа, что способствует гуморальному иммунному ответу и подавляет воспалительные реакции. Оценка уровня ИЛ-4 показала, что в основной группе беременных с COVID-19 установлено статистически значимое снижение почти в 1,62 раза ($P<0,001$).

Согласно полученным результатам, наиболее выраженные статистически достоверные изменения наблюдались в уровне ИЛ-8, выявлено его возрастание у женщин основной группы с COVID-19 в 4,02 раза ($P<0,001$), что демонстрирует мощную активацию нейтрофилов.

Следующий этап, это оценка параметров иммунной системы у женщин в сроках 29 -38 недель гестации со средней и тяжелой степенью тяжести COVID-19. Средняя и тяжелая формы COVID-19 в указанные сроки гестации связаны с более выраженными воспалительными реакциями, которые могут негативно влиять на систему матери и плода. Иммунологические исследования у 72 женщин с COVID-19 в III триместре беременности, по клиническому течению заболевания были разделены на 3 подгруппы: в 1-ую подгруппу вошли 43 беременные с COVID-19 со среднетяжелой степенью тяжести, во 2-ю – 24 с тяжелой степенью и в 3-ю подгруппу 5 беременных с крайне тяжелой степенью тяжести (табл.4).

Таблица 4.
Факторы врожденного иммунитета у беременных с COVID-19 в III триместре

	Физ.бер-ть, n=20	Средн. тяж., n=43	Тяжелая ст., n=24	Крайне тяж. ст., n=5
CD16+, %	9,51±0,67	17,57±1,18*	23,78±0,93*	27,32±0,41*
ИФН - α, пг/мл	26,15±1,97	17,39±2,69*	14,53±1,94*	11,27±1,05*
ИФН-γ, пг/мл	30,54±2,39	43,44±3,05*	55,47±2,42*	58,21±1,92*
СРБ, мг/л	22,16±1,62	38,75±1,89*	42,25±2,91*	45,85±1,69*

Примечание: *Значения достоверны по отношению к соответствующей группе женщин с физиологической беременностью ($P<0,05$ - $P<0,001$)

Уровень CD16+-клеток у больных беременных женщин был достоверно повышен, причем по нарастающей в зависимости от степени тяжести коронавирусной инфекции. Максимальное значение этих клеток наблюдалось у женщин с крайне тяжелой степенью тяжести COVID-19 ($P<0,001$). Анализ результатов уровня интерферонов показал, что под воздействием коронавирусной инфекции уровень ИФНа резко снижается ($P<0,001$), а уровень ИФНγ – повышается ($P<0,001$). С-реактивный белок также реагирует на активность SARS-Cov-2, т.е. его значение максимальное у женщин с крайне тяжелой степенью коронавирусной инфекции ($P<0,001$).

Количество лейкоцитов у женщин с крайне тяжелой формой COVID-19 снижен более чем на 40% по сравнению с физиологической беременностью, ($P<0,001$) (табл.5).

Таблица 5.
Параметры Т-клеточного звена иммунитета у обследованных беременных женщин в III триместре

	Физ.бер-ть;	Средн. тяж;	Тяжелая ст;	Крайне тяж.
Лейк, абс.	9120±261	6570±341*	5950±322*	5430±449*
Лимф, %	26,32±1,23	24,26±2,13	22,03±1,12*	19,97±0,89*
CD3+, %	52,47±1,52	49,32±2,06	45,31±1,36*	43,75±1,41*
CD4+, %	33,65±1,16	29,57±1,63*	26,34±1,21*	23,15±0,76*
CD8+, %	30,47±1,63	28,94±1,47	25,06±1,03*	24,48±0,58*

Примечание: *Значения достоверны по отношению к соответствующей группе женщин с физиологической беременностью ($P<0,05$ - $P<0,001$).

Содержание лимфоцитов значимо снижено. Уровень CD3+-, CD4+-, CD8+-клеток снижаются по мере повышения степени тяжести коронавирусной инфекции.

Уровень общего пула В-лимфоцитов достоверно повышен у женщин с коронавирусной инфекцией с максимальным значением при тяжелой степени тяжести $-28,1 \pm 1,4\%$, ($P<0,01$). А при крайне тяжелой степени наблюдалась тенденция к снижению уровня CD20+ -клеток. У женщин с COVID-19 наблюдается дисиммуноглобулинемия G и A классов. Уровень IgG снижен - в 1,5 раза ($P<0,05$) при тяжелом течении и в 1,7 раза ($P<0,01$) при крайне тяжелом течении. Уровень IgA снижен у беременных с тяжелым течением в 2,3 раза ($P<0,001$), а при крайне тяжелом состоянии в 2,6 раза ($P<0,001$). В то время как уровень IgM достоверно повышен у всех больных женщин, с максимальным значением при тяжелом течении ($P<0,01$).

Таким образом, установленное снижение иммунных параметров в подгруппах беременных женщин при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19 у беременных на III- триместре вероятно объясняется подавлением адаптивного иммунитета в условиях тяжелого воспалительного ответа и вирусной нагрузки.

Результаты исследования показали выраженные изменения в уровнях цитокинов у женщин с COVID-19 в III триместре беременности в зависимости от тяжести течения заболевания (табл.6). Уровень провоспалительных цитокинов существенно увеличивается с нарастанием тяжести течения COVID-19, что свидетельствует об активизации воспалительного ответа и усилении системного воспаления.

Таблица 6.

Уровень цитокинов при беременности с COVID-19 в III триместре, (М±m)

Пг/мл	Физ.бер-ть, n=20	Средн. тяж; n=43	Тяжелая ст; n=24	Крайне тяж. ст; n=5
ИЛ-1β	189,6±14,5	285,67±11,5*	296,01±9,49*	302,1±14,6*
ИЛ-4	140,4±16,4	34,26±2,91*	29,41±3,08*	21,62±1,89*
ИЛ-6	54,43±2,93	90,15±3,63*	93,15±2,27*	102,26±3,41*
ИЛ-8	21,5±1,09	124,3±4,7*	146,9±4,95*	155,6±3,61*

Примечание: *Значения достоверны по отношению к соответствующей группе женщин с физиологической беременностью ($P<0,05$ - $P<0,001$).

В частности, уровень ИЛ-1β при крайне тяжелом течении болезни возрастает более чем в 1,5 раза. ИЛ-6, как маркер острого воспаления, демонстрирует почти 2-х кратное увеличение при тяжелых формах инфекции, подтверждая наличие мощной воспалительной реакции, которая может способствовать развитию осложнений, таких как цитокиновый шторм и дыхательная недостаточность. Значительное повышение уровня ИЛ-8 более чем в 4 раза при крайне тяжелом течении инфекции свидетельствует о привлечении и активации нейтрофилов, что усиливает воспаление и повреждение тканей. Одновременно с этим наблюдается значительное снижение уровня ИЛ-4. Снижение ИЛ-4 при тяжелых формах COVID-19

подтверждает смещение иммунного ответа в сторону воспаления, которое приводит к ухудшению состояния беременных и повышенному риску осложнений.

Изменения в цитокиновом профиле позволяют сделать вывод, что тяжелое течение COVID-19 у беременных связано с глубоким нарушением иммунной регуляции, выражающимся в усилении провоспалительных процессов и подавлении противовоспалительных механизмов. Вероятное научное объяснение установленных результатов заключается в том, что гиперпродукция ИЛ-6 и ИЛ-8, в сочетании с ослаблением противовоспалительных факторов ИЛ-4, способствует развитию осложнений, связанных с тяжелыми формами инфекции.

В пятой главе «**Взаимосвязь основных параметров иммунной системы и лабораторных показателей и их влияние на исход беременности**» диссертации показана взаимосвязь полученных результатов по иммунологическим исследованиям с состоянием беременных женщин, заболевших коронавирусной инфекцией различной степени тяжести и в различные сроки гестации. Полученные результаты по изучению уровня цитокинов, и показателей коагулограммы при беременности, осложненной коронавирусной инфекцией, позволили рассчитать коэффициент сдвига от нормативных показателей, т.е. от показателей женщин с физиологически протекающей беременностью по разработанной нами формуле.

Выведенный коэффициент сдвига (К-сдвига) обнаружил интересные закономерности. У беременных женщин с тяжелым течением и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции наблюдалась высокая напряженность в содержании ИЛ-1β и ИЛ-8 – (-117,4% и -136,1 по сравнению с контролем, т.е. физиологически протекающей беременностью).

Сравнительный анализ результатов лабораторных данных показал, что у женщин с тяжелой степенью тяжести и крайне тяжелой степенью тяжести уровни ферритина и СРБ резко повышены.

В связи с тем, что уровень ИЛ-1β и ИЛ-8 резко реагируют на коронавирусную инфекцию мы сочли целесообразным рассчитать индекс, объединяющий в себе эти показатели по следующей формуле:

$$\text{ИПТЗ} = \frac{\text{ИЛ-1}\beta}{\text{ИЛ-8}}$$

где **ИПТЗ** – индекс прогноза течения заболевания.

Расчеты показали, что при неосложненной беременности **ИПТЗ** составил 9,48 Ед, а при крайне тяжелой степени COVID-19 он составил 1,94

Таблица 7.

Содержание ИЛ-8 и ИЛ-4 в сыворотке периферической крови беременных женщин

Показатели	Физ/бер	Ср.ст.тяж.	Тяжелая ст.	Крайне т.ст
ИЛ-1β, пг/мл	189,6	285,6	296	302,4
ИЛ-8, пг/мл	19,5	124,3	146,9	155,6
ИПТЗ, Ед	9,72	2,29	2,0	1,94

Ед, что почти в 5 раз ниже, чем при физ/беременности. И как видно из данных таблицы, чем тяжелее протекает заболевание, тем индекс ниже (Табл. 7). Чем ниже ИПТЗ, тем выше уровень ферритина и СРБ (рис.1).

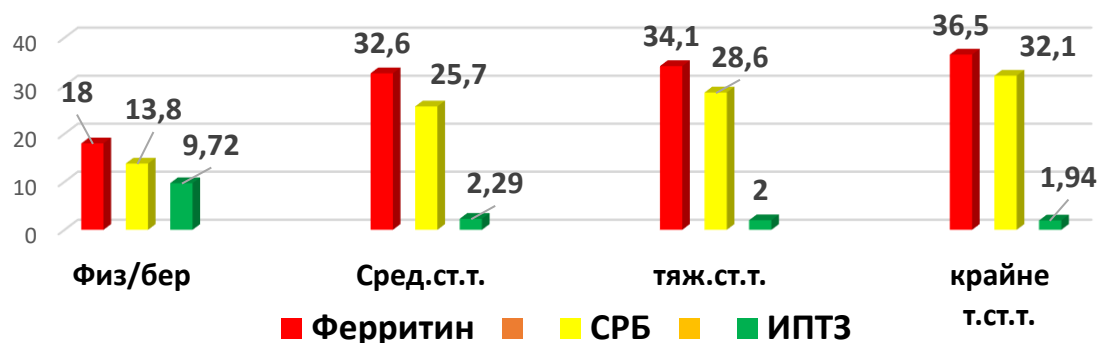


Рис.1. Взаимосвязь изученных параметров у беременных женщин с COVID-19

Анализ результатов исследований показали, что в основе развития осложнений гестационного периода под воздействием коронавирусной инфекции лежат иммунологические нарушения. Следовательно, иммунологические параметры, такие как ИЛ-1 β и ИЛ-8, начиная с раннего периода заболевания COVID-19, могут служить надежным прогностическим и диагностическим критерием осложнений гестационного процесса.

В связи с вышесказанным, используя данный индекс мы провели ретроспективный анализ исхода беременности женщин с коронавирусной инфекцией. Результаты ретроспективного анализа показали, что из числа обследованных женщин с COVID-19, у которых развилась такое акушерское осложнение, как преэклампсия у 15,3%, ИПТЗ был ниже 2, дородовый разрыв плодных оболочек 12,2%– ИПТЗ был >3, развитие хориоамнионита 15,4% - >2,5. Из числа обследованных беременных женщин с коронавирусом из 35 у 17 (48,6%) в сроках 32 недели гестации было кесарево сечение. При подсчете ИПТЗ оказалось, что он ниже 2,3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Заболевание COVID-19 у беременных в сроках II и III триместр гестации наиболее часто проявляется в виде бронхита и трахеобронхита (59,7%). Наиболее характерным клиническим проявлением является лихорадка (74,6%) и сухой кашель (76,2%).

2. Для беременных с COVID-19 во II триместре характерно такие акушерские осложнения беременности, как угроза преждевременных родов (33,3%), а в III триместре наиболее часто встречается плацентарная дисфункция (92%), неубедительное состояние плода (92%) и преэклампсия, причем наиболее часто было отмечена тяжелая ПЭ, которая встречалась в 15,3% случаев.

3. Иммунный ответ у беременных с COVID-19 варьировал в зависимости от срока гестации: во II триместре преобладало снижение параметров адаптивного иммунитета (CD4+ и CD8+) и повышение факторов врожденного

(CD16+, СРБ) иммунитета, наблюдался дисбаланс в синтезе интерферонов во всех сроках гестации (ИНФа-снижен, ИФН γ – повышен).

4. Рассчитан коэффициент сдвига по разработанной нами формуле который обнаружил, что у беременных женщин с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 наблюдалась высокая напряженность в содержании ИЛ-1 β и ИЛ-8 (-117,4% и -136,1%), которые были во взаимосвязи с повышенным уровнем ферритина и СРБ.

5. Выведен индекс прогноза течения заболевания (ИПТЗ) из соотношения провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β /ИЛ-8. При физиологически протекающей беременности ИПТЗ составил 9,49 условных Ед. У беременных женщин со средней степенью тяжести ИПТЗ составил 2,29 Ед, при тяжелой степени – 2,0 Ед, а при крайне тяжелой степени это значение было равным 1,94 Ед., т.е. чем тяжелее протекает заболевание, тем ниже значение индекса.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL UNDER THE SCIENTIFIC
COUNCIL FOR THE AWARD OF ACADEMIC DEGREES
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 AT THE INSTITUTE OF
IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS

MUKHAMEDOVA BARNO ULUGBEK KIZI

**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CRITERIA FOR PREDICTING
THE OUTCOME OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN
WITH COVID-19**

**14.00.36 – Allergology and immunology
14.00.01 – Obstetrics and gynecology**

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

TASHKENT – 2025

The topic of the PhD dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovations of the Republic of Uzbekistan under No.B2023.4.PhD/Tib4169.

Doctor of Philosophy (PhD) dissertation has been done at Institute of Immunology and human genomics.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, and English (resume)) was posted on the website of Scientific Council (www.immuno.uz) and the Information–Educational Portal “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Scientific supervisors:

Musakhodjaeva Diloram Abdullaevna

Doctor of Biological Sciences, Professor

Yeshimbetova Gulsara Zakirovna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Levkovich Marina Arkadievna

Doctor of Medical Sciences, Professor

(Russian Federation)

Kattakhodjaeva Makhmuda Khamdamovna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

Samarkand State Medical University

The defense of the dissertation will be held on “____” _____ 2025 year at ____ o'clock at the one-time Scientific Council under the meeting of the Scientific Council DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 at the Institute of Immunology and Human Genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Y. Gulyamov, 74. Tel/Fax: (+99871) 207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz).

The dissertation can be looked though in the Information Resource at the Institute of Immunology and Human Genomics (registered under No____). Address: 74, Y.Gulyamov str., 100060, Tashkent. Tel/Fax: (+99871) 207-08-30.

Abstract of the dissertation was distributed on «____» _____ 2025 y.
(Mailing report number ____ on «____» _____ 2025 y).

T.U. Aripova

Chairman of the Scientific Council for the
Awarding of Academic degrees, Doctor of
medical Sciences, Professor, Academician

X.M.Khatamov

Scientific Secretary of the Scientific
Council for the Awarding of Academic degrees,
Doctor of medical Sciences

A.A. Ismailova

Chairman of the scientific seminar at the
Scientific Council for the Awarding of Academic
degrees, Doctor of medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study to examine the clinical, immunological, and biochemical parameters of pregnant women with COVID-19 at various gestational ages, stratified by the severity of SARS-CoV-2 infection.

The object of the study was 120 pregnant women (22–38 weeks of gestation) with confirmed COVID-19 of varying severity who were monitored at Maternity Complex No. 3 in Tashkent, while the control group comprised 40 women with physiologically normal pregnancies at the same gestational ages.

The scientific novelty of the research is as follows:

For the first time, it has been proven that pregnant women suffering from chronic lung diseases, cardiovascular pathology, diabetes mellitus or obesity form a group at extremely high risk of developing severe forms of COVID-19.

For the first time, in pregnant women with a gestation period of more than 28 weeks, a cytokine storm associated with coronavirus infection was associated with thrombocytopenia, hypercoagulation (D-dimer, fibrinogen, APTT, prothrombin index, thrombin time) and a concomitant increase in C-reactive protein levels, as well as changes in cellular (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺) and humoral (IgG, IgM, IgA) immunity depending on the severity of the disease;

For the first time, an imbalance of interferons characterized by higher levels of IL-1 β and IL-8 cytokines, decreased IFN- α and increased IFN- γ was detected in pregnant women with severe and very severe forms of COVID-19 against the background of increased inflammation compared to physiological pregnancy. It was shown that these changes can be used as immunological markers for early prediction of obstetric complications;

For the first time, a prognostic index of COVID-19 progression (PIPC) was developed based on clinical, laboratory and immunological parameters; the inverse relationship between the value of this index and the severity of the disease made it possible to predict the severity of the infection at early stages and individualize obstetric tactics for managing pregnant women.

Implementation of the research results. Based on the scientific findings obtained from studying the clinical and immunological features of COVID-19 of varying severity in pregnant women:

first scientific novelty: for the first time, a clinico-immunological survey of pregnant women with COVID-19 (22–38 weeks of gestation) showed that in the third trimester the infection was of moderate severity in 59.7 % of patients, severe in 33.3 %, and critical in 6.9 %, these findings have been incorporated into the methodological guidelines “Immunological and Biochemical Criteria for Predicting Obstetric Complications in Women with COVID-19” approved by the Institute of Immunology and Human Genomics (Order No. 23M-145, 16 November 2022). The protocol has been implemented in clinical practice at the Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre for Obstetrics and Gynecology (Order No. 114, 3 July 2024) and at Maternity Complex No. 3, Tashkent (Order No. 79, 2 July 2024), as confirmed by the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health (Conclusion No. 10/22, 10 December 2024); *social*

effectiveness: early risk stratification and prophylaxis reduce maternal and neonatal morbidity, simultaneously easing the burden on the healthcare system and improving the quality of life for mothers and children; *economic effectiveness*: implementation of the diagnostic and management protocol for pregnant women with COVID-19 reduced treatment costs for 118 patients by 72632000 UZS, while early screening of women who had a pre-pregnancy viral infection and timely preventive measures yielded an additional saving of 604000 UZS per patient, concurrently lowering the risks of fetal loss and perinatal mortality; *conclusion*: the inclusion of an extended coagulation panel (D-dimer, fibrinogen, aPTT, thrombin time) and C-reactive protein in the routine screening of pregnant women with COVID-19 has been substantiated to enable early detection of hypercoagulability and timely initiation of antithrombotic prophylaxis;

second scientific novelty: for the first time, it was found that after 28 weeks of gestation COVID-19 is accompanied by marked laboratory changes – thrombocytopenia, a pro-thrombotic shift in D-dimer, fibrinogen, activated partial thromboplastin time, prothrombin index, thrombin time, and elevated C-reactive protein, these findings have been incorporated into the methodological guidelines “Immunological and Biochemical Criteria for Predicting Obstetric Complications in Women with COVID-19” approved by the Institute of Immunology and Human Genomics (Order No. 23M-145, 16 November 2022). The protocol has been implemented in clinical practice at the Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre for Obstetrics and Gynecology (Order No. 114, 3 July 2024) and at Maternity Complex No. 3, Tashkent (Order No. 79, 2 July 2024), as confirmed by the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health (Conclusion No. 10/22, 10 December 2024); *social effectiveness*: early risk stratification and prophylaxis reduce maternal and neonatal morbidity, simultaneously easing the burden on the healthcare system and improving the quality of life for mothers and children; *economic effectiveness*: implementation of the diagnostic and management protocol for pregnant women with COVID-19 reduced treatment costs for 118 patients by 72632000 UZS, while early screening of women who had a pre-pregnancy viral infection and timely preventive measures yielded an additional saving of 604000 UZS per patient, concurrently lowering the risks of fetal loss and perinatal mortality; *conclusion*: the diagnostic utility of cellular and humoral immune imbalance – shifts in IgG, IgM, and IgA levels – has been established as an early marker of severe disease, allowing obstetric risk stratification at the first assessment;

third scientific novelty: for the first time, COVID-19 severity was shown to be associated with distinct alterations in cellular (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺) and humoral (IgG, IgM, IgA) immunity in the examined pregnant women, these findings have been incorporated into the methodological guidelines “Immunological and Biochemical Criteria for Predicting Obstetric Complications in Women with COVID-19” approved by the Institute of Immunology and Human Genomics (Order No. 23M-145, 16 November 2022). The protocol has been implemented in clinical practice at the Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific-

Practical Medical Centre for Obstetrics and Gynecology (Order No. 114, 3 July 2024) and at Maternity Complex No. 3, Tashkent (Order No. 79, 2 July 2024), as confirmed by the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health (Conclusion No. 10/22, 10 December 2024); *social effectiveness*: early risk stratification and prophylaxis reduce maternal and neonatal morbidity, simultaneously easing the burden on the healthcare system and improving the quality of life for mothers and children; *economic effectiveness*: implementation of the diagnostic and management protocol for pregnant women with COVID-19 reduced treatment costs for 118 patients by 72632000 UZS, while early screening of women who had a pre-pregnancy viral infection and timely preventive measures yielded an additional saving of 604000 UZS per patient, concurrently lowering the risks of fetal loss and perinatal mortality; *conclusion*: a combination of elevated IL-1 β and IL-8 with reduced IFN- α and increased IFN- γ reliably predicts obstetric complications; therefore, regular cytokine monitoring should be integrated into gestational management protocols for SARS-CoV-2–infected patients;

fourth scientific novelty: for the first time, pregnant women with severe and critical COVID-19 were found to have IL-1 β and IL-8 concentrations higher by 117.4 % and 136.1 %, respectively, compared with physiological pregnancy, together with an interferon imbalance – decreased IFN- α and increased IFN- γ – in direct proportion to disease severity, these findings have been incorporated into the methodological guidelines “Immunological and Biochemical Criteria for Predicting Obstetric Complications in Women with COVID-19” approved by the Institute of Immunology and Human Genomics (Order No. 23M-145, 16 November 2022). The protocol has been implemented in clinical practice at the Tashkent City Branch of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Centre for Obstetrics and Gynecology (Order No. 114, 3 July 2024) and at Maternity Complex No. 3, Tashkent (Order No. 79, 2 July 2024), as confirmed by the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health (Conclusion No. 10/22, 10 December 2024); *social effectiveness*: early risk stratification and prophylaxis reduce maternal and neonatal morbidity, simultaneously easing the burden on the healthcare system and improving the quality of life for mothers and children; *economic effectiveness*: implementation of the diagnostic and management protocol for pregnant women with COVID-19 reduced treatment costs for 118 patients by 72632000 UZS, while early screening of women who had a pre-pregnancy viral infection and timely preventive measures yielded an additional saving of 604000 UZS per patient, concurrently lowering the risks of fetal loss and perinatal mortality; *conclusion*: a Pregnancy COVID-19 Prognostic Index (PCPI) has been developed: a value ≤ 2.3 a.u. consistently flags a high risk of severe or critical disease, and a value ≤ 2.0 a.u., together with laboratory evidence of hypercoagulation and a cytokine storm, justifies early pathogen-directed interventions to prevent pre-eclampsia, placental dysfunction, and preterm delivery;

The structure and volume of the dissertation. The composition of the dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 112 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, part I)

1. Мусаходжаева Д.А., Ешимбетова Г.З., Мухамедова Б.У., Азизова З.Ш. Показатели адаптивного иммунитета у беременных с COVID-19. //Ж. Теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2022. - №4, С.93-96 (14.00.00; №3)

2. Ешимбетова Г.З., Мусаходжаева Д.А., Мухамедова Б.У. Иммунологический профиль беременных с COVID-19. //Journal Georgian Respiratory. Batumi. 2022. №.3, С.6-11.

3. Musakhodjaeva Diloram A., Eshimbetova Gulsara Z., Mukhamedova Barno U., Azizova Zukhra Sh., Rustamova Nazokat B. and Kurbanova Sanobar Y. Changes in cellular and humoral immunity in pregnant women infected with COVID-19. //European Journal of Pharmaceutical and medical research, 2024, p.10-13

4. Мусаходжаева Д.А., Мухамедова Б.У., Ешимбетова Г.З., Азизова З.Ш., Рустамова Н.Б., Шоикрамова Н.Х. Биохимические и иммунологические параметры беременных женщин с подтвержденным диагнозом COVID-19, в зависимости от степени тяжести. //Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2023.С.70-75 (14.00.00; №6,)

II бўлим (II часть, part II)

5. Мусаходжаева Д.А., Ешимбетова Г.З., Мухамедова Б.У., Азизова З.Ш. Показатели врожденного иммунитета у беременных с COVID-19. //Актуальные вопросы экспериментальной биологии и медицины. Материалы Юбилейной научно-практической конференции: «ИЭПиТ 2022. Вчера, сегодня, завтра»2022г., Сухум, Абхазия. С.191-195.

6. Eshimbetova G.Z., Muxamedova B.U., Qurbonova S.Yu. COVID -19 tasdiqlangan ayollarda homiladorlik, tug'ish va tug'ruqdan keyingi davrning xususiyatlari. //Научно-практическая конференция с международным участием «Будущее акушерства-гинекологии, репродуктологии и перинатальной медицины», посвященная памяти профессора Аюповой Ф.М., г.Бухара, 2023, С.42-43

7. Мухамедова Б.У., Мусаходжаева Д.А., Ешимбетова Г.З. Оценка иммунологических параметров, в зависимости от течения беременности у пациенток, перенесших COVID-19. //Акушерские и перинатальные аспекты при соматической патологии научно-практическая конференция с международным участием, посвящается памяти профессора А.А. Кадировой. 05.03.2024.Ташкент. С. 83-85.

8. Ешимбетова Г.З., Мусаходжаева Д.А., Мухамедова Б.У. Иммунологический профиль беременных с COVID-19. //Antimicrobial peptides as prototypes of novel. Saint Petersburg, 2022. №075. P 41-42

9. Ешимбетова Г.З., Мухамедова Б.У., Курбанова С.Ю. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с подтвержденным COVID-19. //X Ежегодная Международная Научно-Практическая Конференция «Актуальные вопросы медицины» и «IV Спутниковый форум по общественному здоровью и политике здравоохранения», 27-28 апреля 2023, г. Баку, Азербайджан, С.57

10. Мухамедова Б.У., Мусаходжаева Д.А., Ешимбетова Г.З. Иммунологические аспекты беременных с COVID-19. //Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы микробиологии и фармакологии», Ташкент, 20 мая 2024 года, 42-44 стр.

11. Мусаходжаева Д.А., Ешимбетова Г.З., Мухамедова Б. У., Азизова З.Ш., Джумаев К.Ч. Некоторые параметры иммунной системы беременных с COVID-19 в III триместре гестации. //Журнал теоретической и клинической медицины, 2022, №4, С.172-173

12. Musakhodjaeva D.A., Yeshimbetova G.Z., Mukhamedova B.U., Azizova Z. SH., Dzhumaev K.Ch. Some parameters of the immune system of pregnant women with COVID-19 in third trimester of gestation. //IInd International Seminar “Antimicrobial peptides as prototypes of novel antibiotics” World-Class Research Centre for Personalized Medicine., Saint Peterburg, 21 July 2022. P. 40-41.

13. Мухамедова Б.У., Ешимбетова Г.З., Мусаходжаева Д.А., Азизова З.Ш., Рустамова Н.Б. Клинико-иммунологическая характеристика беременных женщин с COVID-19. //XI Ежегодная Международная Научно-Практическая Конференция «Актуальные вопросы медицины» и «V Спутниковый форум по общественному здоровью и политике здравоохранения», 27-28 марта 2024, г. Баку, Азербайджан, С.63-64.

14. Мусаходжаева Д.А., Ешимбетова Г.З., Мухамедова Б.У. Методические рекомендации// Определение клинических, иммунологических и биохимических критериев прогноза акушерских осложнений у женщин с COVID-19 на разных сроках беременности. АН РУЗ, Ташкент-2022 г.

15. Мусаходжаева Д.А., Ешимбетова Г.З., Мухамедова Б.У. Электрон хисоблаш машиналари учун яратилган дастурнинг расмий руйхатдан ўтказилганлиги тўғрисидаги «Гувоҳнома» Ўзб Республикаси адлия вазирлиги № DGU37354 Ташкент-2024г.

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» тахририятида тахрирдан ўтказилиб, рус, ўзбек ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босмахона лицензияси:

7716



Разрешено к печати 08 августа 2025 года
Объем - 3,0 уч. изд л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16
Гарнитура «TimesNewRoman» Заказ № 2410-2025. Отпечатано ООО «Tibbiyot nashriyoti matbaa
уи» 100109. Ул. Фаробий 2, тел: (99878)214-90-64
e-mail: rio-tma@mail.ru

