

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАРНИ БЕРУВЧИ  
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН АКУШЕРЛИК ВА  
ГИНЕКОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**УРИНБАЕВА НИЛУФАР АБДУЖАББАРОВНА**

**ОДАТИЙ ҲОМИЛА ТАШЛАШ ШАКЛЛАНИШИНИНГ  
АЙРИМ ПАТОГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

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

**ТОШКЕНТ – 2018**

**Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации**

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

**Уринбаева Нилуфар Абдужаббаровна**

Одатий ҳомила ташлаш шаклланишининг айрим  
патогенетик механизмлари ..... 3

**Уринбаева Нилуфар Абдужаббаровна**

Некоторые патогенетические механизмы формирования  
привычного невынашивания беременности ..... 21

**Urinbaeva Nilufar Abdujabbarovna**

Some pathogenetic mechanisms of formation habitual  
miscarriage ..... 51

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

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

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАРНИ БЕРУВЧИ  
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН АКУШЕРЛИК ВА  
ГИНЕКОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**УРИНБАЕВА НИЛУФАР АБДУЖАББАРОВНА**

**ОДАТИЙ ҲОМИЛА ТАШЛАШ ШАКЛЛАНИШИНИНГ  
АЙРИМ ПАТОГЕНЕТИК МЕХАНИЗМЛАРИ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

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

**ТОШКЕНТ – 2018**

**Фан докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.DSc/Tib.127 рақами билан рўйхатга олинган.**

Докторлик диссертацияси Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт марказда бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб саҳифасида ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) манзилларига жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:**

**Султанов Саидазим Насырович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Пахомова Жанна Евгеньевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Каримов Заур Джавдатович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Арипов Абдумалик Нигматович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етикчи ташкилот:**

**И. М. Сеченов номидаги 1-Москва Давлат**  
**тиббиёт университети, Россия Федерацияси**

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги 27.06.2017.Тиб.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент ш, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223.Тел./факс: (+99871) 262-33-14; e-mail: [tashpmi@gmail.com](mailto:tashpmi@gmail.com)).

Докторлик (DSc) диссертацияси билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_сон билан рўйхатга олинган), (Манзил: 100140, Тошкент ш, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223.Тел./факс: (+99871) 262-33-14).

Диссертация автореферати 2018 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.

(2018 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А. В. Алимов**  
илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Э. А. Шамансурова**  
илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори,  
профессор

**Д. И. Ахмедова**  
илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
кошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт  
фанлари доктори, профессор

## КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

**Мавзунинг долзарблиги ва зарурати.** Ҳомила тушиши репродуктив функция бузилишининг кўринишларидан бири сифатида замонавий акушерликнинг энг долзарб муаммоси бўлиб қолмоқда. ЖССТ маълумотларига кўра, «биринчи ҳомила тушиши частотаси пасаймаган ва барча ҳомиладорликнинг 2-5%ини ташкил этади»<sup>1</sup>. Одатий ҳомила тушиши ҳомила ташлаш таркибида 5 дан 20%гачани ташкил этади. Биринчи ҳомила тушишидан сўнг такрорий ҳомила йўқотиш хавфи 13-17%ни ташкил этади (популяцияда тасодифан ҳомила тушиш частотасига мос келади), шунда аввалги 2та беихтиёрий ўсмай қолишдан сўнг, исталган ҳомиладорликни йўқотиш хавфи 2 баробардан ортиқ ошади ва 36 -38%ни ташкил этади, 3-чи ғайритабиий ҳомила тушиши 40-45%га етади. Ҳомиладорликнинг муддатдан аввал тушиб қолишини даволашнинг турли усуллари ишлаб чиқилганига қарамай, репродуктив функция ўзгариши натижасида ҳомиладорликнинг эрта муддатларда ўсмай қолиш частотаси ортиб бормоқда.

Жаҳон тажрибасида акушерлик ва гинекология касалликлари, хусусан, аёлларда репродуктив ёшда учрайдиган туғиш функциясининг бузилиши, муддатдан аввал туғиш хавфининг пайдо бўлиши, беихтиёрий ҳомила тушиши такрорланиши натижасида бепуштлик ривожланиши, саломатлик бузилишининг ортиши ва ҳаёт сифатининг ёмонлашуви акушерликнинг долзарб масалаларига киради ва замонавий информатив тадқиқотлар ўтказишни талаб қилади. Муддатидан аввал туғруқлар мамлакатда фаровонлик ва тиббий хизмат кўрсатиш сифатининг асосий кўрсаткичларидан бири – чақалоқлар ўлимини белгилайди. Хаётининг дастлабки 7 куни давомида нобуд бўладиган чақалоқлар (эрта неонатал ўлими) умрининг биринчи йилида ўлганларнинг 67 фоизини ташкил қилади. Ўз навбатида, уларнинг 80 фоизи чала туғилган болалардир ва улар эрта неонатал ўлимнинг 60-70 фоизини ташкил қилади. Муддатидан аввал туғруқ аёл репродуктив тизимининг фаолиятига, унинг руҳий ҳолатига салбий таъсир кўрсатади, бу ҳам ушбу муҳим муаммонинг бир қирраси ҳисобланади, чунки перинатал ўлимнинг асосий сабабларига киради. Юқорида кўрсатилганлар муддатидан аввал туғруқлар механизмини ва перинатал йўқотмалар кўпайиш омилларини ўрганиш, ушбу беморлар олиб бориш тактикасини ишлаб чиқишга асос бўлиб қолмоқда.

Бугунги кунда, мамлакатимизда, репродуктив ёшдаги аёллар орасида турли касалликлар асоратларини эрта ташхислаш ва пасайтириш бўйича кенг кўламли дастурий чора-тадбирлар олиб борилмоқда. Мамлакатимизда «...аҳолига тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини оширишга, соғломлаштириш, биринчи бўғим тиббиёт муассасалари ва шошилинч тезкор ёрдам кўрсатишнинг моддий-техник базасини таъминлаш ва мустаҳкамлаш, оила, оналик ва болалини муҳофаза қилишга ёрдам берувчи...»<sup>2</sup>. Бу борада аҳолига

<sup>1</sup> ЖССТ маълумотлари, 2014, Khaund, Lumsden, 2008; Jaslow, 2014).

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони.

тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини ошириш, соғлом муҳитни яратиш, айниқса, анамнезда беихтиёрый ҳомила ўсмай қолишининг янги вақтларини аниқлаш ва ушбу патология терапияси ва олдини олишининг янги патогенетик асосланган усулларини ишлаб чиқиш ушбу соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммо ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2016 йил 2 ноябрдаги «Ўзбекистонда 2016-2020 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилиш тизимини такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-2650-сон Қарори, 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасининг янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони, 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3071-сон Қарори ва бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги.** Тадқиқот иши республикамизда фан ва технологияларни ривожлантиришнинг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишлари доирасида бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи<sup>3</sup>.** Одатий ҳомила тушишининг ривожланиш механизмларини ўрганиш, репродуктив ёшдаги аёллар орасида одатий ҳомила тушишини прогнозлаш, ташхислаш ва профилактик даволашнинг самарали дастурини яратиш муаммолари йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари жумладан, University of Colorado Denver; University of Florida (АҚШ); University of Oxford (Англия); University of Rome Sapienza (Италия); Institute for Quality and Efficiency in Health Care, Germany (Германия); Universidade Nova de Lisboa (Португалия); Jiao Tong University, Shandong University (Китай); Tzu-Chi University, National Yang-Ming University, National Chiao-Tung University, Fong-Yuan Hospital (Тайван); Comenius University (Словакия); University of Oulu, Tampere University (Финландия); University Montreal, University of Calgary (Канада).

Бутун дунёда ҳомила тушишининг хавф омилларини аниқлашга, ҳомила тушиш хавфи ёки унинг продромал белгиларини эрта аниқлаш ҳамда репродуктив ёшдаги аёлларда ҳомила тушишининг олдини олишга қаратилган тадқиқотлар бўйича қатор, жумладан куйдаги илмий натижалар олинган: гестациянинг эрта жараёнларида эндометрийнинг етакчи аҳамияти кўрсатилган (Odense University (Дания)); иммунологик кўрсаткичлар, яллиғланиш омиллари, эндокрин таъсир батафсил ўрганилди, уларнинг ҳомила тушиши патогенезидаги роли очиб берилди (University of Rome Sapienza (Италия)); имплантация ва плацентация жараёнида фибринолизнинг жалб этилганлиги кўрсатилди (Universidade Nova de Lisboa (Португалия));

<sup>3</sup> [www.ucdenver.edu](http://www.ucdenver.edu), [www.ufl.edu](http://www.ufl.edu), [www.unl.pt](http://www.unl.pt), [www.en.sjtu.edu.cn](http://www.en.sjtu.edu.cn), [www.cu.edu](http://www.cu.edu), [www.ufl.edu](http://www.ufl.edu), [www.eng.tcu.edu.tw](http://www.eng.tcu.edu.tw), [www.nymu-e.web.ym.edu.tw](http://www.nymu-e.web.ym.edu.tw), [www.nctu.edu.tw](http://www.nctu.edu.tw), [www oulu.fi](http://www oulu.fi), [www.ox.ac.uk](http://www.ox.ac.uk), [www.en.sdu.edu.cn](http://www.en.sdu.edu.cn), [www.fyh.mohw.gov.tw](http://www.fyh.mohw.gov.tw), [www.uniba.sk](http://www.uniba.sk), [www.pshp.fi](http://www.pshp.fi)

акушерлик амалиётида антифосфолипид синдромининг таъсири исботланди (Tzu-Chi University (Тайван)); организмда метаболик ўзгаришлар, қонда липидлар концентрациясининг ошиши, семириш, гипертоник касалликлар бевосита ҳомила тушиши ва бепуштликка олиб келиши исботланди (University of Oulu (Финляндия), National Institute of Endocrinology (Куба), Institute for Quality and Efficiency in Health Care Germany (Германия)).

Бугунги кунда, бутун дунёда ҳомиланинг одатий тушиши ривожланишининг механизмларини аниқлаш бўйича қатор, жумладан куйдаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: эндотелиал дисфункциянинг роли, гематологик кўрсаткичлар ва ушбу патология патогенезида бошқа механизмларни ўрганиш, хавф омилларни аниқлаш, одатий ҳомила тушишини прогнозлаш, ташхислаш ва профилактик даволаш учун самарали дастур яратишга йўналтирилган тадқиқотлар, олиб бориш тизимини такомиллаштириш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ҳозирги вақтда асосий тадқиқотлар муддатдан аввал туғруқ предикторларини ўрганишга, шу даврда перинатал йўқотишларни пасайтиришга қаратилган дастурлар ишлаб чиқишга йўналтирилган. Бироқ, бутун дунёда олиб борилаётган кўплаб тадқиқотларга қарамай (генетик, иммунологик, биокимёвий, гистологик ва бошқалар), ҳомила тушишини прогнозлаш ва муддатдан аввал туғруқ долзарб муаммо бўлиб қолмоқда.

Хавф омиллари ва муддатдан аввал туғруқ механизмлари ҳақидаги билимлар такомиллашаётганига қарамай, муддатдан аввал туғилган болаларнинг частотаси узлуксиз ошиб бормоқда ва турли мамлакатларда перинатал касалликлар ҳамда чақалоқлар ўлимида етакчи сабаб бўлмоқда. March of Dimes (АҚШ) жамғармаси экспертларининг ҳисоблашларича, 2005 йилда сайёрада 13 миллион бола муддатдан аввал туғилган, бу умумий туғруқларнинг 10%ини ташкил этади. Тахминан бир миллион чақалоқнинг ўлими муддатдан аввал туғруқ билан боғлиқ, туғилишнинг биринчи ойидаги ўлим кўрсаткичлари янги туғилган чақалоқлар умумий ўлимининг 28%ини ташкил этади. Sather M. et al. (2010). Буларнинг барчаси олимларнинг ҳомилани кўтара олмаслик сабабларига диққат билан эътибор қаратишларини талаб этади.

Ҳозирги вақтда муддатдан аввалги туғруқларга синдром сифатида қаралмоқда, бунга эса инфекция, яллиғланиш, бачадон-йўлдош қон айланишининг пасайиши ёки йўлдошга қон қуйилиши, бачадоннинг қайта шикастланиши, стресс ва иммун тизими орқали намоён бўладиган турли жараёнлар механизми таъсир кўрсатади. Аскарова С.В, Султанов С.Н. (2009), Айламазян Э.К, Кузьминых Т.У (2013). Она организми ва ҳомила ўртасида иммун реакцияларнинг олдини олишда Т-лимфоцитлар ва табиий киллерлар (NK) каби ҳомилага қарши онадаги лимфоцитлар таъсирини йўқ қиладиган махсус оксиллар ҳимоя вазифасини бажаради. Она ва ҳомила ўртасида иммунологик зиддият ривожланишини олдини олишда кўмаклашувчи маҳаллий механизмлар фетоплацентар комплекс босқичида амалга оширилади. Бунда асосий вазифа йўлдош макрофагларига юкланади, улар

ўзлари бир қатор цитокинларни ишлаб чиқаради (ўсма некроз омили ФНО-б, интерлейкин 1б ва 1в). Grenache D.G., Hankins K., Parvin C.A., Gronowski A.M. (2004). Турли гематологик касалликлар камдан кам ҳолатда бўлса одатий ҳомила тушишига сабаб бўлиши мумкин. Энг кўп, асосан, гиперкоагуляция типига кўра қон ивиш тизимининг бузилиши кузатилади. Бу антифосфолипид синдром, туғма коагулопатия, антикоагуляция механизмида III антитромбини, C протеини ва S протеини етишмовчилиги ва фибринолитик тизимда бузилиши натижасида келиб чиқиши мумкин. Қонда эндотелиоцитларнинг кўпайиши ва айланиши, ҳужайравий адгезия молекулалар микдорининг ортиши, шунингдек, плазма омилларининг ортиб боровчи танқислиги микроциркулятор ўзанинг шикастланишига олиб келади, бу эса гемостазнинг тромبوцитар ва плазма бўғимларининг тромбоген потенциали ортиши натижасида бузилиши билан кузатилади. Zawiejska A., Wender-Ozegowska E. et al. (2016). Фақатгина кўплаб омилларнинг ўзаро таъсири бачадонни тинч ҳолатдан чиқариши ва туғруқ бошланишига сабаб бўлади.

Шундай экан, адабиётларда келтирилган маълумотлар келажакда ушбу йўналишдаги тадқиқотларнинг муҳим ролини кўрсатади, бу эса анамнезда ҳомиладорликнинг беихтиёр тушишининг янги механизмларни аниқлаш ва ушбу патология терапияси ва олдини олишнинг патогенетик асосланган янги усуллари ишлаб чиқиш имконини беради.

**Диссертация мавзусининг илмий-тадқиқот ишлари режаси билан боғлиқлиги.** Диссертация иши акушерлик ва гинекология Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббий марказининг «Тромбофилитик ҳолат ва гестацион даврда ҳомила тушишининг асоратларини ташхислаш, фармокинетика асосида уларнинг олдини олиш ҳамда даволаш тамойилларининг комплекс дастурини ишлаб чиқиш» режасига мувофиқ, шунингдек, «Ҳомиладор аёлларда муддатдан аввал туғруқ хавфини белгилаш ва уларни прогностлаш» ИСС 2014-4 инновацион грант лойиҳаси доирасида (2014-2015 йй.) амалга оширилди.

**Тадқиқотнинг мақсади** ҳомила тушиши патогенезида эндотелиоцитларнинг функционал бузилиш роли ва аҳамиятини белгилаш, репродуктив йўқотишни пасайтириш мақсадида уни прогностлаш, ташхислаш, олдини олиш ва даволаш усуллари ишлаб чиқишдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

ретроспектив ва проспектив таҳлил қилиш билан турли уч ойликларда ҳомиладорликнинг тушиш хавфи билан кечиш частотаси ва клиник хусусиятларини аниқлаш;

ҳомиласи тушган ҳомиладорлар эндотелий дисфункцияси кўрсаткичларининг диагностик ва прогностик аҳамиятини белгилаш;

эндотелиоцит ва ҳомиладорлик кечиши орасида ўзаро боғлиқликни аниқлаш;

эритроцит ва тромбоцитларнинг функционал ҳолатини, шунингдек, периферик қондаги лейкоцитлар, лимфоцитлар, моноцитлар микдорини,

уларнинг одатий ҳомила ташлаш ва муддатдан аввал туғруқ билан ўзаро боғлиқлигини баҳолаш;

ҳомила ташлаш ва муддатдан аввал туғруқда азот оксиди ва антиоксидант тизимидаги ўзгаришларни аниқлаш;

одатий ҳомила ташлашда эндотелиал дисфункцияни тавсифловчи омилларни тромбоцитларнинг функционал имконияти ва бачадон ва йўлдошда қон айланиши параметрлари билан ўзаро боғлиқлигини тадқиқ этиш;

ҳомила ташлашни прогнозлашда ва даволаш тактикасини ишлаб чиқишда ультратовушли цервикометрия ва бачадон-йўлдошда қон айланиши хусусиятларининг ролини аниқлаш;

тақдим этилган ҳомила ташлаш ва муддатдан аввал туғруқ хавфи диагностик-тактик алгоритмининг прогностик аҳамиятини баҳолаш;

цервикометрия параметрлари, эндотелий дисфункцияси ва бачадон-йўлдош ҳомиладан қон кетиши ҳолатини ҳисобга олиб тақдим этилган усулнинг ҳомила ташлашни прогнозлашда, унинг олдини олиш ва даволашда самарадорлигини белгилаш;

ҳомиладорлиги патологик кечадиган ва тушиш хавфи бўлган аёлларни текшириш алгоритмини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида ҳомила ташлаш хавфининг оғир ва оғир бўлмаган акушерлик анамнезига эга 622 нафар ҳомиладор аёл ташкил этди. Назорат гуруҳини 36 та соғлом ҳомиладор аёл ташкил этди.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида умумклиник ва иммунологик текшириш учун вена томиридан қон ва қон зардоби ташкил этди.

**Тадқиқотнинг методлари** умумклиник, биокимёвий, УТТ, кўп каналли сканерлаш, доплеромертик ва статистик тадқиқот методларидан фойдаланилди.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

ҳомила тушиш хавфи бўлган ҳомиладорлар қонида эритроцитар ва лейкоцитар компонентлар ҳолати билан эндотелий тизимининг ҳолати солиштирма аниқлаш афзаллиги ўзаро исботланган;

эндотелий дисфункцияси маркерларини белгилаш хавф гуруҳидаги ҳомиладорларда эндотелий яллиғланиши ва қон-томирлар бузилиши даражаси аниқланган;

тромбоцит ва лейкоцитларнинг морфофункционал ҳолатини белгилаш гемостаз тизимида ўзгаришларни ўз вақтида аниқлашга ёрдам бериши аниқланган;

ҳомила ташлашда десквамацияланган эндотелиоцитлар сонининг ошиши эндотелий жароҳатланишини маркери ҳисобланган, бу гестация бузилишининг асосий хавфи деб исботланган;

биринчи ҳомила ташлаш бўлган аёлларда перинатал йўқотишларни пасайтириш мақсадида ишлаб чиқилган алгоритмга мувофиқ муддатдан аввал туғруқларни прогнозлаш ва репродуктив йўқотмаларни олдини олиш имконияти исботланган;

азот оксиди тизими, гемостазнинг тромбоцитар бўғими ва эритроцитларнинг метаболизми ҳолатини бачадон ва йўлдошда қон айланишини аниқлаш билан биргаликда комплекс баҳолаш ҳомила ташлаш хавфи бўлган аёлларда йўлдошда қон айланишининг бузилиш даражасини белгилашга имкон берувчи деб исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** куйдагилардан иборат:

акушерлик амалиёти учун ҳомиладорларни текшириш алгоритми ишлаб чиқилган;

патогенетик даволаш ва перинатал патология олдини олиш учун ҳомила ташлаш хавфини аниқлаш ва прогнозлашнинг маркерлари ишлаб чиқилган;

ҳомила ташлаш хавфи бўлган ҳомиладорларни текшириш ва даволаш учун ишлаб чиқилган дастур самарали ва ўз вақтида олиб бориладиган профилактик даволаш ишларини ишлаб чиқишга, ҳомила тушиш, репродуктив йўқотиш частотасини пасайтиришга имкон берилган; юқори хавф гуруҳидаги ҳомиладорларда муддатдан аввал туғруқни эрта аниқлаш ва унинг олдини олиш чора-тадбирлари перинатал касалликлар, ногиронлик ва чала туғилган болалар ўлими сонини пасайтиришга ёрдам бериши исботланган;

ҳомиладорлиги патологик кечадиган ҳомиладор ва хавф гуруҳи аёлларини текшириш алгоритми тақлиф қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** тадқиқотда замонавий, бир-бирини тўлдирувчи клиник, лабораториявий ва инструментал, статистик усуллар билан апробация қилинганлиги, беморларнинг етарлича сони, олинган натижаларнинг назарий ва амалий асослар билан бир хиллиги, олинган натижаларнинг хорижий ва маҳаллий тадқиқотлар, хулосалар билан мувофиқлиги, олинган натижаларнинг ваколатли структуралар билан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот ишининг илмий натижалари аёлларда ҳомила ташлаш ривожланишининг патогенетик механизмларини очиб бериши билан тиббиёт назариясида муҳим аҳамиятга эга. Биокимёвий тадқиқотдан олинган маълумотлар ҳомила ташлаш патогенезида эндотелий дисфункциясининг ролини белгилашга имкон беради. Олиб борилган тадқиқотлар бачадон деворида гипоксия ривожланиши, бачадон тонуси ошиши, бачадон бўйни релаксация ва очилишига олиб келувчи белгиларни аниқлашга имкон берди.

Тадқиқот натижалари амалий аҳамиятга ҳам эга, яъни фетоплацентар қон кетиши ва муддатдан аввал ҳомила тушиши хавфини белгилаш ҳамда ҳомила муддатидан келиб чиқиб профилактик даволаш ишларини олиб боришга имкон берадиган бачадон бўйни узунлигини ўлчаш билан доплерометрияли ультратовуш текшируви комплекс текширув олиб бориш тақдим этилган. Ҳомиладор аёлларда эндотелий дисфункциясини ҳомила ташлаш хавфи билан аниқлаш ва бачадон бўйни узунлигининг қисқаришини ультратовушли текширувда белгилаш ҳомилани сақлаш терапияси фонида ҳомиланинг сурфактант тизимини тайёрлаш, перинатал касалликлар ва ўлим кўрсаткичларини пасайтиришга имкон беради.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Одатий ҳомила ташлаш ва муддатдан аввал ҳомила тушиши бўлган аёлларда ўтказилган илмий натижалар асосида:

«Одатий ҳомила ташлаш бўлган аёлларда ҳомиладорликни сақлаш усули» услубий тавсияси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 07 июндаги 8н-р/165-сон хулосаси). Ушбу услубий тавсия бачадон тонусини анъанавий баҳолашга нисбатан муддатдан аввал туғруқларни ультратовушли текширишда 3 карра аниқроқ прогнозлашни оширишга имкон беради. Бу муддатидан аввал туғруқларни ўз вақтида ташхислашга имкон беради ва ўз навбатида ҳомила муддатидан келиб чиқиб профилактик даволаш ишларини олиб боришга ёрдам беради.

«Эндотелий дисфункцияси – ҳомила ташлашнинг сабаби ва асорати» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 14 ноябрдаги 8н-д/52-сон хулосаси). Ушбу қўлланма шифокорлар учун муддатдан аввал туғруқлар патогенези ҳақидаги билимларини оширишга имкон беради, ҳомилани сақлаш терапияларини ўз вақтида олиб бориш ва ҳомиладорлик муддатини узайтириш, шунингдек, перинатал ўлимларни камайтириш учун сурфактант тизимни тайёрлаш зарурлигини исботлайди;

тадқиқотдан олинган натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан акушер ва гинекология Республика ихтислослаштирилган илмий-амалий тиббий акушерлик ва гинекология марказининг акушерлик стационарлари амалиётига, Республика ва шаҳар перинатал марказларига, Андижон вилояти перинатал марказига жорий этилди. Тадқиқот натижаларини жорий этишнинг иқтисодий самарадорлиги одатий ҳомила ташлашни прогнозлаш ва даволаш учун ихтислослаштитилган тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини сезиларли яхшиланишига олиб келди: перинатал касалликлар частотасини 22%га ва муддатдан аввал туғруқларда ўлим кўрсаткичларини 18%га пасайтиришга олиб келди.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Ушбу тадқиқот ишининг натижалари 7 та халқаро ва 9 та Республика илмий-амалий конференцияларда маъруза қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича 32 та илмий ишлар чоп этилган, жумладан, 11 таси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси диссертация мавзуси бўйича илмий-тадқиқот ишларининг асосий натижаларини нашр этиш учун тавсия қилган журналларда, 3 таси хорижий журналда нашр қилинган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш, олти боб, хулоса, илова ва фойдаланилган адабийтлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертация ҳажми 200 саҳифадан иборат.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, мақсад ва вазифалари, шунингдек тадқиқотнинг объект ва предмети шакллантирилган, тадқиқот ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгиликлар ва тадқиқотнинг амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини жорий қилиш, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Ҳомила тушиши этиологияси ва патогенези ҳақида замонавий қарашлар ва репродуктив функциянинг хусусиятлари**» деб номланувчи биринчи бобда гестациянинг турли муддатларида одатий ҳомила ташлаш частотаси, этиологияси, патогенези ва ташхиси ҳақида замонавий маълумотлар таҳлил қилинган адабиётлар шарҳи келтирилган. Ҳомила ташлашда организмнинг турли тизимларининг функционал ҳолати ҳақида маълумотлар кўрсатилган. Фетоплацентар комплекснинг ультра-товушли ва доплероетрик текширувини ўрганиш баҳоси акс эттирилган. Одатий ҳомила ташлашда ҳомиладорларни анъанавий даволаш тактикаси келтирилган.

Диссертациянинг «**Одатий ҳомила тушиши бўлган аёлларни текшириш ва даволаш усуллари таҳлил қилиш**» деб номланувчи иккинчи бобда тадқиқотнинг материал ва методлари тасвирланган. Тадқиқотнинг биринчи босқичида 622 нафар стационар даволанишга ҳомила тушиш хавфи клиникаси бўлган ҳомиладор аёлларнинг анамнез маълумотлари ўрганилди ва ҳомиладорлик кечиши ва унинг натижалари таҳлил қилинди, беморлар 2 гуруҳга бўлинишди: 1 гуруҳ – 201 та асоратланган акушерлик анамнези (ААА) ва репродуктив йўқотиш билан такрорий ҳомиладор бўлган аёллар, 2-гуруҳ – анамнезда репродуктив йўқотишлар бўлмаган 421 нафар аёл. Назорат гуруҳини гестациянинг худди шу муддатларида ҳомиладорлик физиологик кечган 36 нафар аёл ташкил этди. Тадқиқот 2009-2016 йиллар мобайнида олиб борилди. 1- ва 2-гуруҳдаги барча аёллар стационар даволанишга келган вақтлари гестация муддатининг ҳисобга олиниши билан текширилишган (гестациянинг I- II- и III- уч ойликлари). Биокимёвий текширув олиб боришда ҳомила тушиш хавфи бўлган 56 та ҳомиладор ва 18 нафар назорат гуруҳидаги аёлнинг қон таҳлилини ўргандик. Шунингдек, таққослаш учун тадқиқотда ихтиёрий иштирок этган 12 та ҳомиладор бўлмаган аёл қони ҳам олинди.

Тадқиқотнинг биринчи босқичида муддатдан аввал туғруқларнинг сабабларини, кечиш хусусиятларини чуқурроқ ўрганиш ва унинг оқибатларини прогнозлаш учун 2013 йилдан 2016 йилгача республика перинатал марказида муддатдан аввал туғруқ хавфи билан даволанган 423 та аёлда ҳомиладорликнинг кечиши босқичма-босқич ўрганилди. Бундан ташқари, АААли ҳомила ташлаш хавфи бўлмаган (таққослаш гуруҳи) РПМнинг маслаҳат поликлиникасида назоратда бўлган 43 та ҳомиладор

аёллар ҳам текширилди. Текширилган аёлларнинг ёши 17-42 ёш оралиғида бўлди. Беморларнинг ижтимоий аҳволи ўрганилганда уларнинг кўпчилиги уй бекаси эканлиги аниқланди (50,7дан 72,3%гача). Тадқиқотдан ташқари анамнезда ўткир ва оғир касалликлар ва ҳолатлар, шунингдек, ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши кузатилган ҳомиладорларнинг мавжудлиги ҳомила тушишига сабаб бўладиган мезон ҳисобланади. Органик истмик-цервикал танқислиги ташхиси бўлган ҳомиладорлар тадқиқ қилинмади.

Клиник теширувга ўтказилган касалликлар, ҳайз ва репродуктив функция, аввалги ҳомиладорлик кечгани ва натижаси ҳақидаги анамнез маълумотлари асос бўлди. ва гемостазнинг биокимёвий кўрсаткичларини ўз ичига олган стандарт клиник-лабораториявий тадқиқотлар ўтказилди. Ёндош касалликлар аниқланганда ҳомиладорларга тор мутахассислар томонидан консултация берилди.

Муддатдан аввал туғруқ хавфи ривожланишини аниқлаш учун бачадон бўйинчаси узунлиги баҳолаш билан трансвагинал ультратовушли текширув ўтказилди (цервикометрия). УТТ ўтказиш учун «Siemens» аппарати 6,5 МГц қин датчиги ва 3,5 МГц чизикли датчикдан фойдаланилди. Қон айланишини бачадоннинг спирал артерияларида рангли доплер картирлашдан фойдаланиб белгиладик. Бачадон-ҳои́ла-йўлдошда қон айланиши (БХҲҚА) таҳлил қилиш учун систолик-диастологик нисбат (СДН), резистентлик кўрсаткичини (РК) ҳисобладик. Тадқиқотга РПМда трансабдоминал ёки трансвагинал текширувда белгиланган бачадон бўйинчаси 18мм ва кўпроқ узунликдаги ҳомиладорлар қамраб олинди (т.ф.д. Ходжаева М.Б.).

Тромбоцитларнинг агрегацион фаоллиги баҳолаш Born G.V.R. усулига ва O'Brayen модификациясига кўра оптик агрегометр «Chronolog-440» (USA)да амалга оширилди. NOни белгилаш Green L.C. et al бўйича амалга оширилди. Нитратредуктаза (НР) фаоллиги Вавилова Т. П. ва ҳаммуаллифлар усули бўйича белгиланди. НАДФН-диафораз фаолликни Норе V.T. усули ва Комарин А.С. ва ҳаммуаллифлар модификацияси бўйича баҳоланди. Биокимёвий тадқиқот ТТАнинг 3-клиникасининг марказий клиник-диагностик лабораториясида олиб борилди (лаборатория мудираси Мухамедова М.Х.).

Оғир анамнезли ва репродуктив йўқотиш бўлган барча беморларга ҳои́ла ташлашга инфекциянинг аҳамиятини белгилаш учун акушерлик ва гинекология республика ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббий маркази лабораториясида иммунфермент таҳлил қилиш йўли билан сурункали инфекция ташувчилар тадқиқ қилинди. Организмнинг ўзига хос бўлмаган иммун реактивлиги периферик қонда лейкоцитларнинг миқдори ва популяцион таркибини таҳлил қилиш йўли билан баҳоланди. Интоксикация даражаси ва ҳои́ла тушиш хавфида терапия самарадорлигини баҳолаш учун қуйидаги интеграл кўрсаткичлар: интоксикациянинг лейкоцитар кўрсаткичи, лейкоцитлар силжиши кўрсаткичи, лимфоцитар-гранулоцитар кўрсаткич, нейтрофил ва лимфоцитлар ўзаро нисбати, нейтрофил ва моноцитларнинг ўзаро нисбати индекси, лимфоцит ва эозинофилларнинг ўзаро нисбати белгиланиб лейкограммлар кўрсаткичларидан фойдаланилди.

АТФга боғлиқ  $\text{HCO}_3$ ни Е.В. Макаренко усулига кўра белгиладик (1987). Эритроцитларда 2,3-дифосфоглицератнинг миқдори Beutler усули бўйича белгиланди (1975). Қон плазмасида церулоплазмин ва альфа- $\gamma$ -макроглобулин миқдори «Cobas Emira» биокимёвий анализаторида тадқиқ қилинди. Супероксидисмутаза фаоллиги Y.Zun et al бўйича (1988), каталаза Л.П.Галактионова ва ҳаммуаллифлар усули бўйича белгиланди (1988). Қоннинг кислотали асосий ҳолати «Микро-Аструп» қон газоанализаторида тадқиқ қилинди.

Ҳомила тушиш хавфи бўлган ҳомиладорларни кузатиш ва даволаш стационар шароитдаги протоколларга мувофиқ олиб борилди. Олиб бориладиган даволаш ишларига кўра ҳар бир гуруҳ А ва Б гуруҳостиларга бўлинди, бунда А гуруҳости беморлари анъанавий терапия, Б гуруҳости беморлари эса комплекс терапия олишди. Анъанавий терапия I-уч ойликда тоза гестоген, спазмолитиклар, қон кетишида қонни тўхтатадиган препаратлар, II- ва III-уч ойликда токолотик терапия учун кальций каналлар блокаторлари, қинга бачадон бўйни очилишини секинлаштирувчи микронизирланган прогестерон препарати тайинлашни ўз ичига олади. Комплекс терапия анъанавий терапия билан бир қаторда эндотелий дисфункциясини коррекциялаш учун дори воситаси - дезагрегант курантил ва II- уч ойликда - метаболик терапияни ўз ичига олади. Қоннинг ивиш тизими кўрсаткичлари ошганда ва БҲЙҚА бузилишида лаборатория таҳлиллари назорати остида паст молекулярли гепарин воситалари тайинланди. Олиб борилган даволаш ишларининг самара кўрсаткичлари ҳомиладорлик муддатини узайтириш ва уни натижасини кўриш бўлди. Муддатдан аввал туғруқ хавфи ташхиси тасдиқлангандан сўнг бачадон бўйинчаси қисқаришига асосланиб янги туғилган чақалоқ респиратор дистресс синдром (РДС) профилактикаси учун глюкокортикостероидларни қўлладик.

Олинган маълумотларни Statistica 6,0 статистик дастурнинг стандарт пакети билан тасдиқладик. Фарқлардаги ишончлилиқ  $P < 0,05$ ,  $P < 0,01$ ,  $P < 0,001$  билан акс эттирилди. Шунингдек, ўртача арифметика (M) ва стандарт оғишма (y) ва ўртача квадрати хатолар (m), Стьюдент мезони (t), хатолар эҳтимоли (P) билан ҳисобладик. Олинган кўрсаткичлар ўртасида ўзаро боғлиқликни белгилаш учун Пирсоннинг (r) чизикли алоқа коэффициентларини ҳисоблаш ва кейинчалик унинг аҳмиятини t мезонига кўра белгилаш билан корреляцион таҳлил ўтказилди. Ташхис мезонлари информативлиги (сезувчанлик, ўзига хослик, ижобий ва салбий прогностик кўрсаткич) ва нисбий хавфни (RR) Р.Флетчер усули бўйича амалга оширилди.

Диссертациянинг «**Ҳомила ташлаш риволанишининг клиник ҳолати ва хавф омиллари**» деб номланувчи учинчи бобида беморлар анамнезининг ретропектив ва проспектив тадқиқоти маълумотлари келтирилган. Ҳомиладорликнинг патологик кечиш частотасини ўрганиш учун 2008-2013 йилларда турли ташхислар билан стационарда даволанган 3147 нафар ҳомиладорларнинг касаллик тарихи ретроспектив таҳлил қилинди. Таҳлиллар беморларнинг тўртдан уч қисми (2361 – 75,0%) стационарда беихтиёрий ҳомила тушиши хавфи ташхиси билан даволанишганини

кўрсатди. Уларнинг орасида беморларнинг ярмидан кўпи (55,7%) I-уч ойлик, қолганлари иккинчи уч ойлик муддатда бўлишган. Бу ҳомила тушиш хавфининг, айниқса 1-уч ойликда юқори частотасини кўрсатади ва келгусида унинг сабабларини ўрганишни талаб этади.

Ҳомила тушиш хавфи бўлган 4 ҳафталикдан 37 ҳафталикгача бўлган 622 нафар беморда ҳомиладорлик кечиши, туғруқлар ва уларнинг натижалари батафсил ўрганилди (проспектив тадқиқот), улар 2 гуруҳга бўлинишди: 1-гуруҳ – ААА ва анамнезда репродуктив йўқотиш бўлган 201 та ҳомиладор аёл, 2 гуруҳ – репродуктив йўқотиш бўлмаган 421 нафар ҳомиладорлар. Назорат гуруҳини худди шу муддатлардаги гестация физиологик кечган 36 ҳомиладорлар ташкил этди.

Ҳомиладорларнинг бир қисми (7,9%) ушбу ҳомиладорликнинг такроран ҳомила тушиш хавфи билан касалхонага қайта ётқизилган, учинчи марта эса барча текширилганларнинг 4,0%и касалхонага ётқизилди. Текширилган аёлларнинг ёши 17 ёшдан 42 ёшгача бўлди ва ўртача  $24,7 \pm 0,24$  ёшни ташкил этди. Тадқиқот натижалари ҳомиладорликнинг барча уч ойлигида патологик кечиши кўпинча 20-29 ёшлилар гуруҳида кузатилишини кўрсатди (76,6%), иккинчи ўринда 30-34 ёш оралиғидаги, давомида 20 ёшдан кичик ва камдан-кам 35 ва ундан юқори ёш ҳомиладорлар туради.

I-уч ойликда такроран ҳомиладор бўлганлар орасида, аёлларнинг ярмидан кўпи (64 - 52,9%) анамнезда репродуктив йўқотишнинг турли шакллари (1-гуруҳ) эга бўлишган, иккала гуруҳда ҳам кўпинча 9-13 ҳафталик муддатларидаги ҳомиладорлар билан таққослаганда 9 ҳафта муддатгача бўлган ҳомиладорлар (53,8%) касалхонага ётқизилган. Ҳомиладорликнинг патологияси I-уч ойликда қорин оғриғи ёки қориннинг пастки қисми, бел ёки думғаза атрофида тўлғоқсимон оғриқлар, жинсий аъзолардан қонли ажратма кетиши каби клиник белгилар пайдо бўлиши билан намоён бўлади. Беморларнинг ҳомиладорликнинг II-уч ойликда асосий шикоятлари қорин пасткида оғриқ, тез-тез пешоб ҳайдалиши, жинсий аъзолардан қонли ажратма келиши, камдан-кам ҳолатда ҳомила қоғонок сувларнинг кетиб қолиши ва қорин пасткида тўлғоқсимон оғриқлар бўлган.

Текширилганларнинг соматик анамнезини ўрганиш барча гуруҳларда энг кўп нафас олиш органларида шамоллаш касалликлари кузатилганини кўрсатди, бунда ЛОР органлари касалликлари (тез-тез ангина ва сурункали тонзиллит билан оғриши) АААли 1-гуруҳда кўпроқ учради. Бу гуруҳда кўпинча назорат гуруҳи билан таққослаганда инфекцияли гепатит, шунингдек, буйрак ва сийдик йўллари касалликлари назорат гуруҳига қараганда 2,3 марта ва 2-гуруҳга нисбатан 1,3 марта кўпроқ кузатилди. Умуман олганда, битта беморда ўртача касаллик частотасини кўрсатувчи касалланиш кўрсаткичи 1-гуруҳда энг юқори бўлган (3,7), 2-гуруҳда бир мунча пастроқ (2,7) назорат гуруҳи билан таққослаганда (2,2)ни ташкил этди. Буларнинг барчаси репродуктив ёшдаги аёллар соматик саломатлиги ҳомиладорликнинг патологик кечиши частотасига таъсир этишини ва анамнезда репродуктив йўқотиш билан боғлиқлигини кўрсатади.

Паритетга кўра 1-гурухдаги ҳомиладорлар орасида репродуктив йўқотиш бўлган аёллар анамнезда 2-3 марта ҳомиладор бўлишгани (ярмидан кўпи 55,7%), қолганлари - 4 ва ундан кўпроқ ҳомиладор (44,3%) бўлишгани белгиланган. 2- гуруҳда биринчи марта ҳомиладор бўлганлар ярмидан кўпини ташкил этди (58,3%), қолганлари такроран ҳомиладор бўлишган. Бу ҳомиладорлик патологияси ривожланишида одатий ҳомила ташлашнинг аҳамиятини кўрсатади.

Муддатдан аввал тугрук хавфи билан ҳомиладорликнинг III уч ойлигида ётқизилган беморлар орасида учдан кўп қисми (35,9%) ҳомиладорликнинг ўта эрта муддатларида 22дан 27 ҳафталикгача ётқизилган. Муддатдан аввал тугрукнинг бундай муддатларда бошланиши ҳомиланинг ўта чала туғилганлиги сабабли перинатал касалликларни ва ўлимлар сонини оширади. Ушбу ҳомиладорларнинг кўпчилиги биринчи марта ҳомиладор бўлишган (41,4%), қолганлари – такрорий ҳомиладор бўлишган, бунда репродуктив йўқотиш уларнинг ҳар бешинчисининг анамнезида бўлган (19,4%). Муддатдан аввал тугрук 28дан 33 ҳафталиккача кўп ҳолларда репродуктив йўқотиш билан яқунланади, бунда яшаб кетиши учун янги туғилган чақалоқнинг вазни муҳим аҳамиятга эга. Ушбу муддатда стационар даволанишга жами 91та (41,9%) ҳомиладор келган, улардан биринчи ҳомиладорлик учдан бир қисмидан кўпроқ бўлган (35,2%), такроран ҳомиладор бўлганлар орасида 74,6% аёллар анамнезида қандайдир репродуктив йўқотиш бўлган. Ҳомиладорликнинг 33дан 37 ҳафтали муддатида келганган беморлар барча текширилганларнинг тахминан бешдан бир қисмини ташкил этишди (22,1%). Улардан биринчи марта ҳомиладор бўлганлар жами 18 тани (37,5%) ташкил этди, қолганлари анамнезда репродуктив йўқотишлар билан такрорий ҳомиладор бўлганлар (39,6%). Шундай қилиб, стационарда энг кўп биринчи марта ҳомиладор бўлган аёллар даволанишга ётқизилган.

Соматик патология каби деярли худди шундай частота билан ушбу контингентдаги аёлларда гинекологик касалликлар кузатилди. Ҳар бешинчи бемор анамнезида тухумдонлар ва бачадон бўйни сурункали яллиғланиш касалликлари бўлган. Частотасига кўра ҳайз циклининг бузилиши биринчи ўринни эгаллади, бу жараёни аёллар яллиғланиш касалликлари, аборт ва беихтиёрий ҳомила тушиши билан боғлашди.

Ҳомиладорликнинг физиологик кечиши гормонал фон билан боғлиқ. Шу муносабат билан менархенинг ҳақидаги маълумотлар қизиқиш уйғотди. Шундай қилиб, назорат гуруҳида аёллар анамнезида менархенинг бошланиши ўз вақтида бўлган, шунингдек, 1-2 гуруҳ беморларида - 80,5% ҳолатни ташкил этди. Менархенинг кечроқ бошланиши ҳомиладорлик патологияси бўлган 19,5% аёлда аниқланди, бунда 1-гуруҳдаги ҳомиладорларда 2-гуруҳдагиларга нисбатан 1,9 марта ва назорат гуруҳидагиларга қараганда 3,6 марта кўпроқ. Биз томонимиздан, контрацептивларни қабул қилиш ва айниқса улардан узоқ вақт фойдаланишнинг ҳомила ташлаш билан боғлиқлиги аниқланди. Ушбу хавф омили ҳомила тушиши бўлган аёллар анамнезида кўпроқ учради: назорат гуруҳига нисбатан 3,2 марта ва таққослаш гуруҳига нисбатан 2,2 марта юқори.

Ҳайз функцияси ҳақидаги маълумотларни таҳлил қилиш 1 гуруҳ беморлар анамнезида кўп ҳолларда беихтиёрий ҳомила тушиши ёки муддатдан аввал туғруқ, камдан-кам гипоменструал синдром билан боғлиқ гиперменорея шаклида ҳайз бузилиши борлигини кўрсатди. 2-гуруҳ аёлларида ҳайз бузилиши ишончли пастроқ белгиланди ( $p < 0,05$ ). Шунингдек, ҳомиладор бўлгунча жинсий тизим аъзолари яллиғланиш касалликлари ва сурункали инфекцияларнинг мавжудлиги ҳам ҳомила ташлаш хавф омиллари сирасига киради. Уларнинг энг юқори фоизи назорат ва иккинчи гуруҳ билан таққослаганда 1-гуруҳда (22,4%) аниқланди ( $p < 0,05$ ). 1 ва 2- гуруҳ беморлар анамнезида бачадон миомаси, эндометриоз ва тухумдон кистаси бўлган, кўпроқ 1-гуруҳ беморларида аниқланди. Беморларнинг бир қисми ҳомиладор бўлгунча узоқ давр 2 йилдан 7 йилгача давом этган бепуштликдан даволанишган (5,0 ва 3,3% мос равишда). Бу маълумотлар гормонал бузилишлар, жинсий тизим аъзоларнинг яллиғланиш жараёнлари, ўсма ва ўсмасимон касалликлар, жарроҳлик аралашувларининг ҳомиладорликка, айниқса репродуктив йўқотиш бўлган беморларга таъсирини кўрсатади.

Текширилган аёлларнинг акушерлик анамнезини ўрганиш 1-гуруҳда сунъий абортлар назорат гуруҳига нисбатан уч баробар юқори бўлганлигини, 2-гуруҳда эса сунъий абортлар частотаси барча ҳомиладор аёлларнинг тўртдан бир қисмидан ортиқ, бу аёлларнинг оилада фарзанд кўришни режалаштирилмаганда абортни қўллашларини кўрсатди. Бу шунингдек, туғруқлар частотасида ҳам акс этган. Шундай қилиб, назорат гуруҳида барча ҳомиладорларнинг 88,4%и шошилиш туғруқлар билан яқунланган бўлса 1-гуруҳда фақат 33,7%, 2-гуруҳда - 62,4%ни ташкил этди. Муддатдан аввал туғруқ 1- (11,1%) ва 2 - (12,2%) гуруҳ аёлларида назорат гуруҳи билан таққослаганда 6 баробар кўп. АААли 1-гуруҳ аёлларида анамнезда 7,9% ҳолатда перинатал ўлим кузатилган. Ҳомиладорликнинг 1 та текширилган аёлга ўртача миқдори анамнезда репродуктив йўқотиш борлиги ҳисобига назорат гуруҳида – 1,44, 2-гуруҳда – 1,33, 1-гуруҳда эса-3,0ни ташкил этган.

Шундай экан, олиб борилган таҳлиллар асосий гуруҳдаги барча аёллар оғир соматик ва акушерли анамнезга, бепуштлик билан тавсифланувчи ҳайз цикли ва репродуктив функция бузилишининг юқори частотасига, ҳомиладорлик патологиясига, шунингдек, жинсий аъзолар яллиғланиш жараёнларига эга эканликларини кўрсатди. Касаллик сабабини аниқлаш нафақат даволаш усулини танлаш учун, балки эрта ташхислаш, прогнозлаш ва асоратларининг олдини олиш учун ҳам зарур. Анамнезда ҳомиладорликнинг патологик кечиши ва туғруқнинг гормонал бузилишлар билан боғлиқлиги, репродуктив йўқотишлар одатий ҳомила ташлаш ривожланишида муҳим аҳамиятга эга.

Диссертациянинг «**Ҳомила тушишида клиник-функционал ва лабораториявий кўрсаткичларнинг хусусиятлари**» деб номланувчи тўртинчи бобда ҳомила тушишида клиник-функционал ва лабораториявий тадқиқот натижаларининг кўрсаткичлари келтирилган. Эндотелиал ҳужайралар дисфункцияси турли омиллар, жумладан, фаоллашган лейкоцитлар, тромбоцитлар, йўлдош мембранасининг микро қисмлари ва

ҳоказолар таъсири натижаси бўлиши мумкин. Яна бир тизимли яллиғланиш жавобини шаклланишини кўрсатувчи факт ҳомиладорлар организмида циркуляциядаги лейкоцитлар фаоллашуви ҳисобланади. Лейкоцитлар фаоллашуви ва эндотелиал дисфункция ҳомиладорликда патологик жараёнлар ривожланишини кучайтиришга бевосита боғлиқ жараёнлар бўлиб, ҳомила тушишининг сабабларидан бири ҳисобланади.

Қонда десквамацияланган эндотелиоцитлар ва церулоплазмин миқдорини текшириш учун гестацион даврнинг I ва II уч ойликдаги физиологик кечаётган ҳомиладорлик даври текширилди. Тадқиқотдан олинган натижалар I уч ойликда ҳомиладорликнинг физиологик кечишида 16% беморлар кон плазмасида десквамацияланган эндотелиоцитларнинг меъёрий кўрсаткичлари, 48% ҳолатда – ўртача юқори кўрсаткичлар ва 36% текширилганларда юқори кўрсаткичларини кўрсатди. Ҳомиладорликнинг II уч ойлигида ўрганилаётган кўрсаткич фоизи 14% текширилаётганларда нормал кўрсаткич, 37% ҳомиладорларда – ўртача юқори ва 49% беморда юқори кўрсаткичлар белгиланди. Худди шундай динамика қонда церулоплазмин миқдорига нисбатан ҳам кузатилди. Шундай қилиб, ҳомиладорликда турли шикастловчи омиллар таъсири остида (инфекцион, моддалар алмашинуви, иммун ва ҳоказо) эндотелий дисфункцияси шаклланади. Сурункали касалликлар кўринишида эндотелиоцитларнинг структуравий-метаболик ўзгариши рўй беради. Келтирилган тадқиқот натижаларидан кўриниб турибдики (1-жадвал), соғлом ҳомиладорларда десквамацияланган эндотелиоцитлар миқдори соғлом ҳомиладор бўлмаган аёлларга нисбатан ўртача 1,6 марта юқори ( $p < 0,05$ ).

**1-жадвал.**

**Ҳомила тушишида қонда десквамацияланган эндотелиоцитлар кўрсаткичи ва церулоплазмин миқдори**

Кўрсаткич	Соғлом шахслар n =12	Ҳомиладорлиги физиологик кечган аёллар n =18	Ҳомила тушиш хавфи бўлган аёллар	
			I уч ойлик n =23	II уч ойлик n =33
Қонда десквамацияланган эндотелиоцитлар миқдори $10^4/л$	$2,0 \pm 0,25$	$3,11 \pm 0,2^*$	$4,57 \pm 0,29^*$	$4,03 \pm 0,25^*$
Қонда церулоплазмин миқдори мг/дл	$24,15 \pm 1,4$	$27,4 \pm 0,54$	$38,1 \pm 1,96^*$	$32,6 \pm 1,49^{*, \&}$

Изоҳ: \* - назорат гуруҳига нисбатан таққослаганда ишончли ( $p < 0,05$ ) & - физиологик ҳомиладорлик билан таққослаганда ишончли ( $p < 0,05$ )

Аёлларда гестациянинг I уч ойлигида ҳомила тушишида эндотелиоцитларнинг дисфункцияси кучаяди ва қонда десквамацияланган эндотелиоцит миқдори  $4,57 \pm 0,29 \times 10^4/л$  кўрсаткичгача ошади, бу физиологик ҳомиладор аёлларга нисбатан 2,3 марта юқори ( $p < 0,05$ ). Ҳомиладор аёлларда

гестация муддати ортиши билан қонда десквамацияланган эндотелиоцитлар миқдори юқори бўлиб қолади ва  $4,03 \pm 0,25 \times 10^4$ /лни ташкил этди, бу соғлом ҳомиладор аёлларга нисбатан 1,3 марта ва соғлом шахсларга 2 марта юқори ( $p < 0,05$ ). Ҳомила тушиш хавфи клиникаси пайдо бўлишида қонда десквамацияланган ҳужайралар миқдорининг ошиши ва эндотелиоцитлар дисфункциясини кўрсатади.

Церулоплазмин миқдори динамикасига нисбатан олинган маълумотларни таҳлил қилиш десквамацияланган эндотелиоцитлар миқдorigа кўра олинган натижаларга ўхшашлигини кўрсатди. Шундай қилиб, ҳомиладорликда церулоплазмин миқдори ошиш динамикасига эга ва  $27,4 \pm 0,54$  мг/длни ташкил этди. Ҳомила тушиш хавфи бўлган ҳомиладорларда қонда церулоплазминнинг миқдори соғлом шахсларга нисбатан I уч ойликда 1,6 марта ва II уч ойликда 1,4 марта ишончли юқори эканлиги белгиланди ( $p < 0,05$ ). Юқорида келтирилганларнинг барчаси ҳомила тушишида томирлар интимасида эндотелий қаватини шикастланиши пайдо бўлиш хавфи мавжудлигини кўрсатди. Шундай экан, қонда десквамацияланган эндотелиоцитлар миқдори қон-томирлар шикастланиш даражасини акс эттиради, бу эса ушбу кўрсаткичнинг ҳомиладорликда ва ҳомиладор бўлмаганда, айниқса унинг ўсмай қолиш хавфи асоратларида юқори эканлигини исботлайди.

Қоннинг оқ қисмини миқдорий ва популяцион таҳлил қилиш организмнинг ўзига хос бўлмаган иммун реактивлигини баҳолаш усуллари орасида энг оддий ҳисобланади. Қоннинг интеграл кўрсаткичлари периферик қон лейкограммасига организм ҳолати ўзига хослигининг таъсирини аниқлашга имкон беради, шунингдек, ҳомиладорликда асосий рол ўйнайдиган нейрогуморал тизим ва иммун омиллари таъсири ҳам бундан мустасно эмас, бу эса қоннинг интеграл кўрсаткичлари организмнинг меъёрда ва ҳомиладорлик натижасида ўзига хос бўлмаган ҳолати ҳақида маълумотга эга бўлиш имконини беради.

Тадқиқотлар ҳомиладорликда лейкоцитар интоксикация индексининг (ЛИИ) ўртача 2 мартага ишончли пасайганини кўрсатди ва соғлом шахслар гуруҳига қарши  $0,94 \pm 0,04$  ни ташкил этди. Ҳомила тушиш хавфида ўрганилаётган кўрсаткич 10 мартадан кўпроқ пасайди. Ушбу интеграл кўрсаткич бошқа қон ҳужайраларининг миқдорий алмашинуви билан чамбарчас боғлиқлигини ҳисобга олсак, ҳомила тушиши хавфида турли ҳужайраларнинг функционал ўзаро нисбати ўзгариши ЛИИ кўрсаткичларида акс этади. Ҳомиладорликда нейтрофил ва моноцитлар нисбатининг индекси сезилмас ошди, бироқ ҳомила тушиш хавфида ушбу гематологик индекс 2 мартадан кўпроқ пасайди ва  $9,14 \pm 0,30$ ни ташкил этди, назорат гуруҳида эса  $21,3 \pm 0,62$ ни ташкил этди, бу макрофагал тизим фаоллашувини кўрсатади. Худди шундай динамика лимфоцит ва моноцитлар нисбатининг индексида белгиланади (ЛМНИ), бунда ўрганилаётган кўрсаткич соғлом ҳомиладор аёлларга нисбатан 2,2 марта пасайди.

Лимфоцит ва эозинофиллар ўзаро нисбати индексининг кўрсаткичи (ЛЭНИ) тезкор ва секин типдаги гиперсезувчанлик жараёнлари нисбатини тахминан акс эттиради. Ҳомила тушиши хавфи бўлган ҳомиладорларда

ЛЭНИ белгилаш ҳомиладорликнинг физиологик кечишига қараганда 10 марта паст эканлигини кўрсатди. Ҳомила тушиши хавфида ушбу кўрсаткичнинг паст миқдори текширилган ҳомиладор аёлларда тезкор типдаги гиперсезувчан жараёнлар устунлигини кўрсатади.

Шундай экан, ҳомила тушиши хавфида интеграл гематологик индекларни таҳлил қилиш организмнинг ўзига хос бўлмаган иммунологик реактивлиги худди шундай физиологик ҳомиладорликдан сезиларли фарқланишини кўрсатди. Ҳомиланинг эрта муддатларда тушиш хавфи ядровий сегментли нейтрофиллар ошиши билан тавсифланувчи марофагал тизим ва яллиғланиш жараёнлари фаоллашуви билан кузатилади. Шундай экан, ҳомила тушишида фаоллашган лейкоцитларнинг эндотелиал хужайралар билан ўзаро таъсирининг натижаси – эндотелиал дисфункция ҳисобланади. Текшири-лаётган шахсларда лейкоцитларнинг фаоллашишида эндотелиоцитларнинг дисфункцияси, айниқса одатий ҳомила тушишида юзага келтиради.

Диссертациянинг «**Ҳомила ташлашда гемостаз тизими бузилишида эндотелиоцитлар дисфункциясини баҳолаш**» деб номланувчи бешинчи бобида эритроцит функционал ҳолатининг эндотелиоцит дисфункциясига таъсирини ўрганиш натижалари келтирилган. Ҳомила тушишида гемостаз тизими кўрсаткичлари бузилишида эндотелиоцитларнинг ролини баҳолаш учун биз Па (тромбин) омилига аутоантитанача миқдорини ўргандик. Тадқиқотдан олинган натижалар ҳомила тушишида тромбинга G синфининг аутоантитаначалар миқдори I уч ойликда  $1,58 \pm 0,04$  МЕ/мл миқдоргача ва II уч ойликда  $1,56 \pm 0,04$  МЕ/мл миқдоргача ошгани белгиланди, бу бошланғич ҳажмдан 11% юқори. Текширилган миқдор ошишига жавобан эндотелиоцитлар антитромбин III ишлаб чиқаришни кучайтиради. Келтирилган тадқиқот натижаларидан кўриниб турибдики, табиий антикоагулянт - антитромбин III миқдори ҳомиладорлик нормал кечишида пасаяди ва ўртача  $0,27 \pm 0,01$  г/лни ташкил этади.

Ҳомила ташлашда антитромбин III кўрсаткичи I уч ойликда  $0,23 \pm 0,01$  г/л гача ва II уч ойликда  $0,22 \pm 0,01$  г/л гача пасаяди, бу эса меъёрдан 19% паст ( $p < 0,05$ ). Шундай қилиб, ҳомила ташлашда антитромбина III пасайиши шаклида тромбин миқдори ортиши кузатилади. Тромбиннинг юқори миқдори тромбинга қарши куп миқдорда аутоантитанача ишлаб чиқарилиши кузатилади ва антисерин протеазалар, хусусан, альфа-г-макроглобулин синтезини фаоллаштиради. Жигарда синтезланадиган серин антипротеазаларнинг максимал миқдори ҳомила тушиши хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда II уч ойликда белгиланди ва ўртача  $277,6 \pm 2,7$  мг/длни ташкил қилди, бу эса бошланғич ҳажмдан 68%га юқори. Бу вазиятда жигарда кучли стрессорли оксил – фибриноген  $3,87 \pm 0,15$  г/л миқдоргача ишлаб чиқарилади, бу эса фибрин ҳосил булиши ва уни вақтинчалик томирлар интима юзасини қоплаш учун кучли эҳтиёжини кўрсатади.

Текширилган шахсларда қоннинг бикарбонат буфер тизимини ўрганиш ҳомила тушиш хавфи парциал босим  $pCO_2$   $34,0 \pm 1,44$  мм. рт. ст.пасайиши билан акс этадиган нафас олиш алколози ҳолати, яъни бошланғич ҳажмдан 16% паст, қон плазмасида бикарбонат миқдори (SB) I- уч ойликда  $20,4 \pm 0,15$

мМоль/лгача ва II уч ойликда  $19,3 \pm 0,5$  гача, меъёрда  $23,8 \pm 1,1$  мМоль/лгача пасайиши билан кузатилади. Қон плазмасида биокарбонат миқдорининг пасайиши қон эритроцитларида АТФазага боғлиқ мембран ферменти фаоллиги компенсаторли ошишига олиб келади. Келтирилган тадқиқот натижаларидан кўриниб турибдики, физиологик ҳомиладорлик вақтида  $\text{HCO}_3^-$ - АТФаза фаоллиги 36%га, ҳомила тушишида эса  $\text{HCO}_3^-$ - АТФаза кўрсаткичлари I уч ойликда 2,9 марта, II уч ойликда – бошланғич кўрсаткичлардан 3 мартадан кўп ошади.

Ҳомила тушишида қонда NO-эргик тизим ҳолатини баҳолаш учун NOx-, NO – синтаза (NOS) ва нитратредуктаза (НР) ферментлар фаоллигини белгиладик. Текширилган шахслар қонида NO-эргик тизим кўрсаткичларида сезиларли ўзгаришлар юз беради. Бунда, агар ҳомила тушиш хавфи бўлган аёлларда I уч ойликда қонда NOx миқдори назорат гуруҳи билан таққослаганда 27,2%га пасайса, II уч ойликда бу маҳсулот миқдори таққослаш гуруҳига нисбатан янада 54,9%га пасаяди. Шундай қилиб, ҳомила тушиш хавфи шароитида, айниқса II уч ойликда тромбоцитларда NOx миқдори соғлом шахсларга нисбатан бир оз паст бўлади.

Қонда супероксидисмутаза ва глутатионпероксидаза миқдорини ўрганиш уларнинг ҳомила тушиши хавфида I-уч ойликда 15%га, II уч ойликда 23%га ошганини кўрсатди. Антиоксидант химоя (АОХ) тизими ферментлари фаоллиги ошиши ҳомила ташлашда салбий прогноз маркери бўлиши мумкин. Шундай қилиб, қонда азот оксидининг танқислиги фақат тромбоцитларни эмас, балки қоннинг бошқа шаклли элементларининг агрегацион фаоллигини тартибга солишга йўналтирилган механизмларнинг етарлича фаолият кўрсатмаслиги билан ёндош эндотелиал механизмларнинг қарама-қарши алоқа тамойили бўйича ишга туширишга ёрдам беради, бу эса ҳомиладорликни патологик кечишига сабаб бўлади.

**Диссертациянинг «Эндотелиал дисфункция муддатдан аввал туғруқ сабаби сифатида, уларни прогнозлаш ва ҳомиладорликни олиб боришнинг замонавий усуллари»** деб номланувчи олтинчи бобида ҳомиладорлик давридаги кузатувлар натижалари ва муддатдан аввал туғруқ билан даволанган аёлларда унинг оқибатлари акс эттирилган. Муддатдан аввал туғруқлар хавфида ҳомиладорлик даврини узайтиришга йўналтирилган даволаш ишларини олиб бориш кўп ҳолларда уларнинг яқин муддатларда бошланиш хавфининг олдини олмайди. Шунинг учун муддатдан аввал туғруқ бошланиш муддати ва хавфини ўз вақтида прогнозлашга имкон берадиган информатив маркерларни излаш долзарб муаммо ҳисобланади.

Муддатдан аввал туғруқ бошланишини прогнозлаш учун биз эрта туғруқ хавфини анъанавий усул билан ташхислашга нисбатан цервикометрия – ультратовушли текширувда (УТТ) бачадон бўйни узунлиги ва ички бўғиз диаметрини ўлчаш методикасидан фойдаландик. «Муддатдан аввал туғруқлар хавфини аниқлаш ва ҳомиладор аёлларда уларни прогнозлаш» ИСС-2014-4 давлат инновацион грант лойиҳасини амалга ошириш доирасида 2014-2015 йилларда биз РПМда очик, қиёсий назорат тадқиқоти олиб бордик. Бир вақтнинг ўзида иккита мустақил муассаса: Республика ихтисослаштирилган

илмий-амалий акушерлик ва гинекология тиббий маркази ва шаҳар перинатал маркази референс-бўлимларида ўхшаш тадқиқотлар олиб борилди.

Муддатдан аввал тугрукнинг сабабларини чуқурроқ ўрганиш учун биз ҳомиладорлик кечишининг ўзига хосликлари, эрта туғрук бошланишини прогнозлаш ва уларнинг асоратларини турли даражада ҳомила тушиши хавфи бўлган 423 та аёлда босқичли текширувлар ўтказдик. Стационар даволанишга ётқизилганда гестация муддатларини туғиш мезонларини ҳисобга олиб белгиладик: ҳомиладорликнинг 22-27 ҳафталари, 28-33 ҳафталари, 34-36 ҳафталари. Барча текширилган аёллар 2 гуруҳга бўлинишди: 1-гуруҳ – муддатдан аввал тугрук хавфи ва асоратланган акушерлик анамнези (ААА) бўлган 181 нафар бемор, 2-гуруҳ – 242 та муддатдан аввал тугрук хавфи бўлган АААсиз ҳомиладорлар. Бундан ташқари, таққослаш гуруҳида (3 гуруҳ) 43 та АААли ҳомила тушиш хавфи бўлмаган, РПМ поликлиникаси маслаҳатхонасида назоратда бўлган ҳомиладорлар текширилди. Назорат гуруҳини ўхшаш муддатлардаги 36 та соғлом ҳомиладорлар ташкил этди. Муддатдан аввал тугрук бошланиши хавфини прогнозлаш ва УТТ цервикометрия усулида текшириш учун 1- ва 2-гуруҳ беморлари гуруҳостиларга бўлинишди: 1а ва 2а –УТТ цервикометрия қўлланган, 1б ва 2б – цервикометриясиз анъанавий усулда текширилган, бунда шикоятларга кўра, ташқи акушерлик кўригида бачадон тонусини ошганини белгилар билан ташхисланган.

УТТда бачадон бўйни узунлиги меъёрий ўлчамига қараганда 40%дан кўпроқ калталашишида, бироқ ҳомила тушиш хавфи белгилари йўқлигида муддатдан аввал тугрук ривожланиши хавфини аниқлаш имконини беради (2-жадвал). Бундай муддатдан аввал тугрук хавфи бўлган беморларда ҳомила дистресс синдромининг даволаш ва профилактикаси учун ҳомиладорларни бошқариш стандартларга мувофиқ кортикостероидлар билан даволанди.

Аёлларда ҳомиладорликнинг 34-36 ҳафтасида ички бўғиз диаметри 1а-гуруҳда ўртача  $9,7 \pm 3,8$ мм, 2а –гуруҳда эса ўртача  $8,3 \pm 3,2$ ммни ташкил этди, яъни 22-33 ҳафталик муддатдаги маълумотлар билан таққослаганда бир мунча катталашган, бу эса муддатдан аввал туғрук бошланиш хавфини кўрсатади. 3- ва назорат гуруҳида ички бўғиз диаметри худди шундай бир оз катталашган, бироқ 1- ва 2- гуруҳларга қараганда кичикроқ бўлган.

Тадқиқот натижалари муддатдан аввал туғрук хавфига нисбатан энг хавфлиги бачадон бўйни узунлигининг 25 ммга қисқариши, шунингдек, цервикал канал ички бўғизининг 10 мм ва ундан кўпроқ кенгайиши эканлигини кўрсатди. Бу ультратовушли цервикометрияда 1а-гуруҳда 18та (41,9%), 2а гуруҳда – 17 та (27,9%) ва 3 гуруҳда 4та (22,2%) ҳолатда аниқланди. Бу беморларда муддатдан аввал туғруклар 2-5 кун давомида ривожланган. Муддатдан аввал тугрук бошланишини прогнозлаш усулига сезувчанликни аниқлаш одатий ҳомила тушиши бўлган ҳомиладорларда яримдан кўп ҳолатларга қараганда қисқариш эртароқ бошланади. Ижобий прогностик кўрсаткич, айниқса 33-36 ҳафталикдан юқори муддатларда 1-гуруҳда 48-62% ва 2-гуруҳда 48-70%ни ташкил этди. Бироқ, туғрукгача ва муддатдан аввал клиник белгиларсиз, яъни тўлғоқ оғриқлари бўлмаганда

ҳомила қоғонок пардаларини тургукдан аввал ва эрта ёрилишида бачадон бўйни узунлиги ҳар доим қисқармайди. Бу кўрсаткичлар салбий прогностик кўрсаткични ташкил этди.

## 2-жадвал.

### Гестациянинг турли муддатларида муддатдан аввал туғруқ хавфи бўлган ҳомиладорларда цервикометрия кўрсаткичлари

Келгандаги ҳомила муддати	Бачадон бўйни узунлиги ммда			
	1а-гурух туғруқ хавфи +ААА	2а-гурух туғруқ хавфи АААсиз	3 гурух ААА туғруқ хавфисиз	Назорат гурухи
22-27 хафта	26,5±4,02*	31,6±0,32*	40,1 ±4,2	43,8±0,45
28-32 хафта	29,1±0,64*	32,2±3,7*	36,4 ±4,2	39,4±4,2
33-36 хафта	28,8±0,75*	31,8±0,65*	3,6±4,1	42,6±4,3

\*- назорат гурухи билан таққослаганда ишончли

УТТ орқали муддатдан аввал туғруқларни прогнослаш ва кальций каналлари блокаторлари ва микронизирланган прогестерон дорилари билан токолитик даволашни ўз вақтида тайинлаш муайян ижобий натижаларга эришишга имкон берди. 37-39 хафтада муддатдаги туғруқлар 1а гурухдаги 45 та (59,2%) аёлда ва 2а гурухдаги 69 та (55,6%) аёлда бошланди. Цервикометрияни қўллаш ва даволашнинг тўғри тактикаси 220 нафар аёлнинг 114 тасида ҳомилани сақлашга ва уни муддатини узайтиришга ёрдам берди. Шундай қилиб, 51,8% ҳолатда ижобий натижа олинди. Жами 28-36 хафталик муддатдан аввал туғруқ 1а ва 2а гурухдаги 220 та аёлдан 106 нафарида (48,2%) содир булди. 1а ва 2а гурухларда УТТ ёрдамида бачадон бўйни узунлигининг 25дан 19ммгача қисқаришини аниқлаш муддатдан аввал туғруқнинг яқин кунларда ривожланиш хавфини прогнослашга имкон берди. Стандарт бўйича кортикостероидларни тайинлаш билан даволаш муддатдан аввал туғилган болаларда дистресснинг олдини олишга ёрдам берди, бу эса ўз навбатида ҳомиладорлик муддатини 3-4 кундан 2-3 хафтагача узайтиришга ёрдам берди. Демак, 29,6% ҳолатда яхши натижаларга эришилди.

Стационар даволанишга қорин пастиди оғриқ шикоят ва УТТда аниқланган бачадон бўйни узунлиги 18ммдан паст кўрсаткич билан келган беморларда туғруқ 1-2-сутка мобайнида бошланди. Ҳомила дистрессини стандартга кўра дексаметазон билан олдини олиш бу беморларда ётқизилган пайтданок бошланди. Натижада, 18,6% (цервикометрияли 220 нафар аёлдан 41 тасида) ҳолатда ўртача самарага эришилди. 16 ва 26 гурухдаги цервикометрия қилинмаган, муддатдан аввал туғруқнинг юқори хавфи белгиланмаган ҳомиладорларда сақловчи терапия олиб борилди ва туғруқ бошланишига қадар сурфактант тизими кортикостероидлар билан тайёрланди. Бу гурухда муддатдан аввал туғруқ 1а ва 2а гурухдагиларга нисбатан деярли 2 марта кўпроқ кузатилди.

Фетоплацентар комплекда қон айланиш сифатини белгилаш ва унинг муддатдан аввал туғруқ ривожланишидаги ролини аниқлаш учун биз

доплерометрик текширув ўтказдик. Бачадон-йўлдош-хомила орасида қон айланишининг (БЙХҚА) бузилиши 1а ва 2а гуруҳда турли частота билан қайд этилди ва биринчи гуруҳда бачадон йўлдош ҳомилада қон айланиши бузилиши 10 та беморда (26,3%) 1А ёки 1Б даражада, 3та (7,9%) ҳолатда қон айланишининг бузилишининг 2-даражаси қайд этилди. БЙХҚАнинг 1-даражаси 2 гуруҳда 7 та (15,9%) ҳолатда, 2-даражада қон айланишининг бузилиши 3 та (6,8%) ҳолатда қайд этилди. 3 гуруҳда 2 та (6,9%) ҳолатда БЙХҚАнинг 1А даражаси аниқланди. Назорат гуруҳида доплерометрияда қон айланишининг бузилиши аниқланмади.

Қон айланиш сифатининг доплерометрик кўрсаткичлари (СДН ва РИ) даволашдан кейин 1а ва 2а гуруҳларда даволашгача бўлган маълумотлар билан таққослаганда ишончли яхшиланди ( $P < 0,05$ ). Токолитикларни тайинлаш бачадон бўйни узунлигининг ўзгаришига олиб келмади. Шунинг билан бирга, ҳомиладорлик муддатини узайтириш учун олиб борилган даволаш ишларининг муваффақияти бачадон бўйнининг дастлабки узунлигига боғлиқ. Шундай қилиб, БЙХҚАнинг ёмонлашуви, бачадон артерияларида резистентлик индексининг (РИ) ошиши бўйни атрофида гипоксия ривожланишига, эндотелиал дисфункция ривожланишига ва бачадон тонуси ошишига, бачадон бўйни қисқаришига ва ички бўғиз очилишига олиб келди. Бу муддатдан аввал тугруқ ривожланиши хавфини оширади.

Даволаш кийматини камайитиришдан келиб чикиб иктисодий самарадорлик ҳисобланди (беморнинг стационар даволаниш муддатининг қисқариши).

Ҳисоблаш Искандаров Т.И. формуласи асосида амалга оширилди (2005):

$E_v = (C_1 - C_2) \times \text{кунлар сони}$ ,  $C_1 - C_2$  – стационар ҳомила патология бўлимида (ХПБ) беморнинг 1 кун даволаниш сарф ҳаражати фарқи;  $C_1$  – стационарда анъанавий усулда текширилган ва даволанган гуруҳнинг сарф ҳаражати,  $C_2$  – стационарда цервикометрия ва комплекс усулда текширилган ва даволанган гуруҳнинг сарф ҳаражати.

Анъанавий усулда текширилган ва даволанган гуруҳда бир кунлик стационар сарф ҳаражати ( $C_1$ ): перинатал марказда 1 кун даволаниш сарф ҳаражати (60000сум ХПБда) + ҳомила дистресси олдини олиш (6 мг - 2 ампула дексаметазон 803 сўм  $\times$  2ампула  $\times$  кунига 2 маҳал = 3212 сум) + токолитиклар (нифедипин 10 мг –250 сўм  $\times$  4 марта = 1000 сум + микронизирланган прогестерон 200 мг 1 табл қинга (12800 сўм) = 77012 сўм. Янги туғилган чақалоқни ўпкаси тайёрланмаганда - интрабронхиал сурфактантни юборилиши – 2,5 млн сўм. Жами 77012 сўм + 2500000 сўм = 2577012 сўм.

Беморнинг стационарда цервикометрия ( $C_2$ ) ва комплекс текшириш ва даволаш (1а ва 2а гуруҳда) = перинатал марказда 1 кун даволаниш сарф ҳаражати (60000сум в ХПБ) + РДСни олдини олиш (6 мг - 2 ампула дексамезатон 803 сўм  $\times$  2ампула  $\times$  кунига 2 маҳал = 3212 сўм) + токолитиклар (нифедипин 10 мг –250 сўм  $\times$  2-4 марта = 1000 сўм + микронизирланган прогестерон 200 мг 1 табл қинга (12800 сўм) = 74906 сўм муддатдан аввал туғруқ хавфи бўлган ҳомиладорларни ташхислаш ва даволаш усулини қўллашдаги сарф ҳаражатлари. Бачадон бўйни узунлиги 35 мм ва кўпроқ бўлганда динамикада ўзгармаганда дексаметазон ва

микронизирланган прогестерон тайинланмади. Ёлғон тўлғоқларни тўхтатиш учун нифедипин тайинланди. Бундай ҳолатда бир кунлик даволаниш сарф харажати 61000 сўмни ташкил этди. Шундай қилиб, цервикометрия билан комплекс текширишда дори воситаларига харажатлар турлича, яъни бачадон бўйни узунлиги ва стационарда даволаниш муддатига боғлиқ. Олинган маълумотлар натижасида тақдим этилган усулда муддатдан аввал туғруқ хавфи бўлган ҳомиладорларни текшириш ва даволашнинг иқтисодий самараси белгиланди. Тақдим этилган усулнинг ўртача иқтисодий самараси битта беморга бир кун учун анъанавий усул билан таққослаганда 2502106 сўмни ташкил этди. Дори воситалари бўйича тежамкорлик битта бемор учун бир кунга ўртача 2442106 сўм, сурфактант қўлланмаганда эса – ўртача 77000 (77012 - 61000) сўмни ташкил этди. Олиб борилган тадқиқот асосида биз стационар даволанишга ётқизилган ҳомила тушиш хавфи бўлган ҳомиладорни текшириш алгоритмини тақдим этдик.

## ХУЛОСАЛАР

1. Ҳомиладорларни гестациянинг I ва II- уч ойликларида стационарга ётқизиш учун 75% ҳолатда, кўпинча I-уч ойликда (55,7%) ҳомила тушиш хавфи сабаб бўлмоқда. Стационарга ётқизилган аёллар орасида биринчи ҳомиладорлик кўпчиликини ташкил этди (63,7%). Ҳомиладорликнинг патологик кечиши анамнезда ҳомиладорликнинг паритети, репродуктив йўқотиш, оғирлашган соматик анамнез билан боғлиқ.

2. Турли таъсир этувчи (механик, инфекцион, модда алмашинуви, иммун комплекслар ва ҳоказо) омиллар таъсирида ҳомиладорлик вақтида эндотелий дисфункцияси ва қон-томирлар интимасида эндотелий шикастланиш хавфи пайдо бўлади. Ҳомила тушиш хавфида десквамацияланган эндотелиоцитлар миқдори физиологик кечадиган ҳомиладорликка нисбатан I-уч ойликда 1,4 баробар, II-уч ойликда эса –2 баробар юқори бўлади.

3. Интеграл гематологик кўрсаткичларни ҳисоблаш ҳомила тушишида ўзига хос бўлмаган иммунологик реактивлик физиологик кечадиган ҳомиладорликдан сезиларли фарқ қилишини кўрсатди. Ҳомила тушиши хавфида макрофагал тизим фаоллашуви (НМНИнинг 2 мартадан кўп пасайиши) ва гиперсезувчан жараёнларнинг тезкор типнинг устунлиги (ЛЭНИ 10 баробар пасайиши) муҳим аҳамиятга эга, бу эса фетоплацентар комплекда, айниқса одатий ҳомила тушиши бўлган аёлларда яллиғланиш жараёни натижаси ҳисобланади.

4. Одатий ҳомила тушиши қонда азот оксиди танқислиги, тромбоцитлар агрегацион қобилияти ва эритроцитлар метаболизмининг ўзгариши, лейкоцитар кўрсаткичлар ўзгариши ва десквамацияланган эндотелиоцитлар миқдори ошиши билан кузатилади, бу эндотелиал дисфункция ва тромбогенликнинг ортганини кўрсатади.

5. Ҳомила тушишида NO-эргик тизимда бузилиш азот оксиди миқдори пасайиши, NOSнинг паст фаоллиги, АОХ босими фонида нитрат-

редуктазанинг юқори фаоллиги билан тавсифланади, бу микроциркуляция бузилиши, эндотелиал дисфункция мураккаблашуви асос бўлади ва бачадон-йўлдошда қон айланишининг ишончли пасайишига олиб келади.

6. Муддатидан аввал туғруқ ва ҳомила коғон сувининг туқруқча кетиши бўлган аёлларда кўпинча NO-тизим дисбаланси белгиланди, бу бачадон танаси тонуси ошиши, бачадон бўйни муддатдан аввал бўшашиши, қисқариши, очилиши ва туғруқ жараёни бошланишига сабаб бўлади.

7. Ультратовушли цервикометрия бачадон бўйни узунлигини динамикада баҳолашга имкон беради ва гестациянинг 23дан 37 ҳафталиккача бўлган муддатларида ўз-ўзидан муддатдан аввал туғруқ ривожланишини прогнозлашда диагностик аҳамиятга эга. Муддатдан аввал туғруқ хавфи белгилари ва бачадон бўйни узунлиги қисқариши бўлган ҳомиладорларда доплерометрия кўрсаткичлари бачадон-йўлдош ва/ёки ҳомила-йўлдошда қон айланишининг бир вақтда бузилишини, яъни турли даражадаги фетоплацентар етишмовчилигини кўрсатади (корреляция коэффициенти 0,6ни ташил этади).

8. Ўз-ўзидан муддатдан аввал туғруқ хавфи бўлган беморларда ультратовушли цервикометрия ҳомиладорликнинг 23 ҳафталигидан бошлаб муҳим прогностик маркер ҳисобланади. Бачадон бўйни узунлиги 25 ммга тенг бўлса, хавfli ҳисобланади, узунлик 18 мм ва камроқ бўлса 30 ҳафтадан камроқ муддатда вақтидан олдин туғруқ хавфи баландлигини ва перинатал ёрдамни регионализациялаш тамойили бўйича перинатал марказга ётқизиш талаб этилади (усулнинг сезувчанлиги гестация муддатида келиб чиқиб 57-70%).

9. Токолитикларни тайинлаш бачадон бўйни узунлигини ўзгартирмайди. Шу билан бир вақтда ҳомиладорлик муддатини узайтиришга қаратилган даволаш самарадорлиги бачадон бўйни узунлигига боғлиқ. Стандартларга мувофиқ муддатдан аввал туғруқ хавфи бўлган ҳомиладорларни даволаш она-йўлдош-ҳомила тизимида қон айланишини яхшилаш ва NO-тизимда балансни тиклаш, ҳомиланинг сурфантант тизимини тайёрлаш учун туғруқни кечиктириш (1,7 марта) йўли билан ҳомиладорлик даврини узайтиришга имкон берди, бу эса асосан 28-36 ҳафталик муддатда перинатал патологияни ўртача 22%га ва ўлимни 18%га пасайтиришга имкон берди. Ҳомиладорлик даврини узайтириш комплекс текшириш ва даволашнинг юқори самарадорлиги кўрсаткичи ҳисобланади.

10. Туғишда ҳомила дистерссини олдини олиш учун ҳомиладорни ўз вақтида стационарга ётқизиш ва даволаш перинатал касалликлар ва ўлим частотасини пасайтиришга, ногирон бола учун қиммат дори воситалари (битта бола учун 2,5 миллион сўм) харажатларини пасайтириш шаклида иқтисодий самарага эришиш ва аёллар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

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

---

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА И  
ГИНЕКОЛОГИИ**

**УРИНБАЕВА НИЛУФАР АБДУЖАББАРОВНА**

**НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ  
ФОРМИРОВАНИЯ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ  
БЕРЕМЕННОСТИ**

**14.00.01 – Акушерство и гинекология**

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

**ТАШКЕНТ – 2018**

**Тема докторской (DSc) диссертации зарегистрирована за B2017.1.DSc/Tib.127 в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан.**

Докторская диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре акушерства и гинекологии.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

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

**Официальные оппоненты:** Пахомова Жанна Евгеньевна  
доктор медицинских наук, профессор

Каримов Заур Джавдатович  
доктор медицинских наук, профессор

Арипов Абдумалик Нигматович  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** 1-Московский Государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_\_ часов на заседании научного совета 27.06.2017.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223.Тел./факс: (+99871) 262-33-14; e-mail: [tashpmi@gmail.com](mailto:tashpmi@gmail.com)).

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

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года.

(Реестр протокола рассылки № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2018 года).

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

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

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

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Невынашивание беременности как один из вариантов нарушений репродуктивной функции остается одной из самых актуальных проблем современного акушерства. По данным ВОЗ «частота первичного невынашивания не имеет тенденции к снижению и составляет 2–5% от всех беременностей»<sup>1</sup>. Привычный выкидыш составляет от 5 до 20% в структуре невынашивания беременности. Риск потери повторной беременности после первого выкидыша составляет 13-17% (соответствует частоте спорадического выкидыша в популяции), тогда как после 2 предшествующих самопроизвольных прерываний риск потери желанной беременности возрастает более чем в 2 раза и составляет 36-38%, вероятность 3-го самопроизвольного выкидыша достигает 40-45%. Несмотря на разработку различных методов лечения преждевременного прерывания беременности в результате изменений репродуктивной функции, частота прерывания беременности в ранние сроки нарастает.

В мировой практике акушерские и гинекологические заболевания, и в частности, встречающиеся у женщин репродуктивного возраста нарушения детородной функции, появление риска преждевременных родов, развитие бесплодия в результате повторяющихся самопроизвольных выкидышей, возрастание нарушения здоровья и ухудшение качества жизни являются актуальными вопросами акушерства, что требует проведения современных информативных исследований. Преждевременные роды определяют один из главных показателей благосостояния и качества медицинского обслуживания страны – младенческую смертность. Погибающие в течение первых 7 суток новорожденные (ранняя неонатальная смертность) составляют 67% умерших на первом году жизни. В свою очередь, 80% от их числа составляют недоношенные дети. На долю недоношенных детей приходится 60-70% ранней неонатальной смертности, что неблагоприятно отражается на деятельности репродуктивной системы женщины, на ее психологическом состоянии, что представляет собой еще одну грань этой важной социальной проблемы, так как входит в число главных причин перинатальной смертности. Все выше изложенное является основанием для изучения механизмов развития преждевременных родов, факторов, способствующих повышению перинатальных потерь, разработки тактики ведения этих пациентов.

На сегодняшний день в нашей стране проводятся широкомасштабные программные мероприятия по ранней диагностике и снижению осложнений различных заболеваний среди женщин репродуктивного возраста. В этой связи повышение качества оказания медицинской помощи населению, создание здоровой среды, особенно уточнение новых моментов в генезе самопроизвольного прерывания беременности и разработка новых патогенетически обоснованных методов терапии и профилактики этой патологии, являются наиболее актуальными проблемами, стоящими перед специалистами данной области.

Данное диссертационное исследование в определённой степени способствует решению задач, отмеченных в Указе Президента Республики Узбекистан «О мерах по усовершенствованию системы защиты материнства и детства в Узбекистане на период 2016-2020 гг.» подтвержденных УП-№ 2650 от 2 ноября 2016 года, в Постановлении Президента «О стратегических мерах для развития Республики Узбекистан», подтвержденных ПП-№4947 от 7 февраля 2017 года и Указе Президента Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на период 2017-2021гг» подтвержденного УП-№3071 от 20 июня 2017 года и других нормативно-правовых документах.

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

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>1</sup>.** Проблемам изучения механизмов развития привычного невынашивания беременности, созданию эффективных программ для прогнозирования, диагностики и профилактического лечения привычного невынашивания среди женщин репродуктивного возраста посвящены научные исследования ведущих научных центров и высших учебных заведений в мире, в частности: University of Colorado Denver; University of Florida (США); University of Oxford (Англия); University of Rome Sapienza (Италия); Institute for Quality and Efficiency in Health Care, Germany (Германия); Universidade Nova de Lisboa (Португалия); Jiao Tong University, Shandong University (Китай); Tzu-Chi University, National Yang-Ming University, National Chiao-Tung University, Fong-Yuan Hospital (Тайван); Comenius University (Словакия); University of Oulu, Tampere University (Финландия); University Montreal, University of Calgary (Канада).

Во всем мире проводятся научные исследования, направленные на выявление факторов риска невынашивания беременности, раннее выявление угрозы прерывания или ее продромальных признаков и предотвращение невынашивания беременности у женщин репродуктивного возраста: показана ведущая роль эндометрия в ранних процессах гестации (Odense University (Дания)); детально изучены иммунологические показатели, воспалительные факторы, эндокринные влияния, представлена их роль в патогенезе невынашивания (University of Rome Sapienza (Италия)); показана вовлеченность фибринолиза в процессы имплантации и плацентации (Universidade Nova de Lisboa (Португалия)); доказано, влияние антифосфолипидного синдрома в акушерской практике (Tzu-Chi University (Тайван)); доказано, что метаболические изменения в организме, повышение концентрации липидов крови, ожирение, гипертоническая болезнь

---

<sup>1</sup> /www.ucdenver.edu, www.ufl.edu, www.unl.pt, www.en.sjtu.edu.cn, www.cu.edu, www.ufl.edu, www.eng.tcu.edu.tw, www.nymu-e.web.ym.edu.tw, www.nctu.edu.tw, www oulu.fi, www.ox.ac.uk, www.en.sdu.edu.cn, www.fyh.mohw.gov.tw, www.uniba.sk, www.pshp.fi

непосредственно приводят к невынашиванию и бесплодию (University of Oulu (Финляндия), National Institute of Endocrinology (Куба), Institute for Quality and Efficiency in Health Care Germany (Германия)).

На сегодняшний день во всем мире продолжают исследования, направленные на изучение механизмов развития привычного невынашивания беременности, роли эндотелиальной дисфункции, гематологических показателей и других механизмов в патогенезе этой патологии, созданию эффективных программ для прогнозирования, диагностики и профилактического лечения привычного невынашивания.

**Степень изученности проблемы.** В настоящее время основные исследования направлены на изучение предикторов наступления преждевременных родов, разработке программ, направленных на снижение перинатальных потерь при преждевременных родах. Однако, несмотря на многочисленные исследования, проводимые во всем мире (генетические, иммунологические, биохимические, гистологические и др.), прогнозирование невынашивания беременности и наступления преждевременных родов продолжает оставаться актуальной проблемой.

Несмотря на совершенствование знаний о факторах риска и механизмах преждевременных родов, частота рождения недоношенных детей неуклонно растет и является ведущей причиной перинатальной заболеваемости и младенческой смертности в развитых странах. Эксперты фонда March of Dimes (США) подсчитали, что в 2005 году на планете родилось 13 миллионов недоношенных младенцев, что составило 10% от общего числа родов. Около миллиона смертей, обусловленных преждевременными родами, произошли на первом месяце жизни, что составило 28% от общей смертности новорожденных. Sather M. et al. (2010). Все это требует пристального внимания ученых для изучения причин невынашивания.

В настоящее время преждевременные роды принято рассматривать как синдром, в реализации которого участвуют такие механизмы как инфекция, воспаление, снижение маточно-плацентарного кровотока или плацентарные кровоизлияния, перерастяжение матки, стресс и различные процессы, опосредованные иммунной системой Аскарова С.В., Султанов С.Н. (2009), Айламазян Э.К., Кузьминых Т.У. (2013). Защитную роль в превращении иммунных реакций между организмом матери и плода играют специальные белки, которые подавляют эффект материнских лимфоцитов против плода, таких как Т-лимфоциты и натуральные киллеры (NK). Локальные механизмы способствующие предотвращению развития иммунологического конфликта между матерью и плодом осуществляются на уровне фетоплацентарного комплекса. При этом важная роль отводится плацентарным макрофагам, которые сами продуцируют ряд цитокинов (фактор некроза опухоли ФНО-б, интерлейкин 1б и 1в). Grenache D.G., Hankins K., Parvin C.A., Gronowski A.M. (2004). Различные гематологические заболевания, хоть и редко, могут приводить к привычному невынашиванию беременности. Чаще всего встречаются нарушения свёртывающей системы крови, преимущественно по типу гиперкоагуляции. Это может быть следствием антифосфолипидного

синдрома, врожденных коагулопатий, дефектов в антикоагуляционном механизме, таких как дефицит антитромбина III, протеина C и протеина S и нарушений в фибринолитической системе. Отторжение и циркулирование в крови эндотелиоцитов, нарастание уровня молекул клеточной адгезии, а также нарастающий дефицит плазменных факторов приводит к повреждению микроциркуляторного русла, что сопровождается нарушениями тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза с нарастанием тромбогенного потенциала. Zawiejska A., Wender-Ozegowska E. et al. (2016). Принято считать, что только взаимодействие множественных факторов способно вызвать выход матки из состояния покоя и начало родовой деятельности.

Таким образом, приведенные данные литературы убедительно свидетельствуют о важной роли дальнейших исследований в этом направлении, что позволит уточнить новые моменты в генезе самопроизвольного прерывания беременности и разработать новые патогенетически обоснованные методы терапии и профилактики этой патологии.

**Связь темы диссертации с планами научно-исследовательских работ учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии, номер Гос.регистрации ИТСС-3-1 «Разработка комплексной программы диагностики тромбофилических состояний и их осложнений в гестационном периоде, принципы профилактики и лечения на основы фармакинетики», а также в рамках инновационного грантового проекта ИСС 2014-4 «Определение риска преждевременных родов и их прогнозирование у беременных женщин» (2014-2015 гг.)

**Целью исследования** явилось определение роли и значения функциональных нарушений эндотелиоцитов в патогенезе невынашивания беременности и разработка методов его прогнозирования, диагностики, профилактики и лечения для снижения репродуктивных потерь.

**Задачи исследования:**

изучить частоту и клинические особенности течения беременности с угрозой прерывания в различных триместрах беременности путем ретроспективного и проспективного анализа;

определить диагностическую и прогностическую значимость показателей эндотелиальной дисфункции беременных с невынашиванием;

выявить наличие взаимосвязи между функциональным состоянием эндотелиоцитов и течением беременности;

оценить функциональное состояние эритроцитов и тромбоцитов, а также содержание лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов периферической крови и их соотношения при привычном невынашивании и преждевременных родах;

изучить состояние системы оксида азота и антиоксидантной системы при невынашивании беременности и преждевременных родах;

исследовать во взаимосвязи факторы, характеризующие эндотелиальную дисфункцию, функциональную способность тромбоцитов и параметры

маточно-плацентарного кровотока при привычном невынашивании беременности;

определить роль ультразвуковой цервикометрии и характера маточно-плацентарного кровотока в прогнозировании невынашивания беременности и разработке тактики лечения;

оценить прогностическую значимость предложенного диагностически-тактического алгоритма риска невынашивания и преждевременных родов;

определить эффективность предлагаемого метода прогнозирования, профилактики и лечения привычного невынашивания беременности, учитывающего параметры цервикометрии, эндотелиальной дисфункции и состояние маточно-плацентарно-плодового кровотока;

разработать и внедрить в практическое здравоохранение алгоритм обследования женщин с патологическим течением беременности и риском на невынашивание беременности.

**Объектом исследования** явились 622 беременные женщины с угрозой невынашивания беременности с отягощенным и неотягощенным акушерским анамнезом. Контрольную группу составили 36 здоровых беременных женщин.

**Предмет исследования** явились венозная кровь и сыворотка крови для общеклинических и иммунологических исследований.

**Методы исследования.** Использованы общеклинические, биохимические, УЗИ, многоканальное сканирование, доплерометрические и статические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

проведено изучение состояния эндотелиальной системы в сочетании с состоянием эритроцитарных и лейкоцитарных компонентов крови у беременных с угрозой ее прерывания;

доказано, что определение маркеров дисфункции эндотелия позволяет установить факт повреждения эндотелия и степень выраженности сосудистых расстройств у беременных из групп риска;

доказано, что определение морфофункционального состояния тромбоцитов и лейкоцитов способствует своевременному выявлению изменений в системе гемостаза;

установлено, что при невынашивании беременности увеличивается количество десквамированных эндотелиоцитов, усугубляющих нарушения регуляции сосудистого тонуса и микроциркуляции, что является риском нарушения гестации;

доказана возможность прогнозировать преждевременные роды и проводить профилактику их согласно разработанному алгоритму с целью снижения перинатальных потерь у женщин с привычным невынашиванием;

доказано, что комплексная оценка состояния системы оксида азота, тромбоцитарного звена гемостаза и метаболизма эритроцитов в совокупности с определением маточно-плацентарного кровотока позволяет установить степень выраженности сосудистых расстройств у женщин с риском невынашивания беременности/

### **Практические результаты исследования:**

для практического акушерства разработан и апробирован алгоритм обследования беременных;

предложены маркеры определения риска и прогнозирования невынашивания беременности для проведения патогенетического лечения и профилактики перинатальной патологии;

разработанная программа обследования и лечения беременных с риском на невынашивание позволяет выработать эффективное и своевременное профилактическое лечение, снизить частоту прерываний беременности, снизить частоту репродуктивных потерь;

доказано, что раннее выявление и проведение профилактического лечения у беременных группы высокого риска на преждевременные роды способствует снижению перинатальной заболеваемости, инвалидности и смертности недоношенных детей;

предложен и внедрен алгоритм обследования женщин группы риска и беременных с патологическим течением беременности.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается использованными в исследовании современными, апробированными взаимодополняющими клиническими, лабораторно-инструментальными и статистическими методами, достаточным количеством больных, адекватностью полученных результатов теоретическим и практическим выкладкам, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Результаты работы имеют значение для теоретической медицины, поскольку раскрывают существенные патогенетические механизмы развития невынашивания беременности у женщин. Полученные данные биохимических исследований позволяют определить роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе невынашивания беременности. Проведенные исследования позволили определить развитие гипоксии в стенке матки, приводящее к повышению тонуса матки, релаксации и раскрытию шейки матки.

Результаты исследования имеют практическое значение, т.к. предложено проведение комплексного ультразвукового исследования с доплерометрией фетоплацентарного кровотока и измерением длины шейки матки, позволяющее определить риск преждевременного прерывания беременности и проведения профилактического лечения в зависимости от срока беременности. Выявление эндотелиальной дисфункции у беременных с риском на невынашивание и ультразвуковое определение укорочения длины шейки матки позволяет проводить на фоне сохраняющей терапии подготовку сурфактантной системы легких плода, снизить частоту перинатальной заболеваемости и смертности.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов, проведенных у женщин с привычным невынашиванием беременности и преждевременными родами:

внедрены методические рекомендации «Тактика ведения беременности у женщин с привычным невынашиванием беременности» (заключение Министерства здравоохранения №8н-р/165 от 07 июня 2018 г.). Данные методические рекомендации позволяют повысить точность прогноза наступления преждевременных родов в 3 раза относительно традиционной оценки тонуса матки ультразвуковым методом, который позволяет своевременно диагностировать наступление преждевременных родов, что в свою очередь способствует проведению профилактического лечения в зависимости от срока беременности.

внедрено методическое пособие «Дисфункция эндотелия – причина и следствие невынашивания беременности» (заключение Министерства Здравоохранения 8н-д/52 от 14 ноября 2017 г.). Данное пособие для врачей позволяет повысить знания о патогенезе преждевременных родов, доказывает необходимость своевременного проведения сохраняющей терапии и пролонгирования беременности, а так же подготовки сурфактантной системы для снижения перинатальной смертности.

Полученные результаты исследования внедрены в практическое здравоохранение, в том числе и в практику акушерских стационаров Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии, Республиканского и городского перинатальных центров, Андижанского областного перинатального центра. Экономическая эффективность внедрения результатов исследования обусловлена: значительным улучшением качества оказания специализированной медицинской помощи, создающей основу для прогнозирования и лечения привычного невынашивания; снижением частоты перинатальной заболеваемости на 22% и смертности на 18% при преждевременных родах.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на научно-практических конференциях, в том числе, 7 международных и 9 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 32 научных работ из них: 11 журнальных статей, в том числе 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, приложения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 200 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, а также объект и предмет исследования, указано соответствие исследований приоритетным направлениям науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практику, опубликованным работам и по структуре диссертации.

В первой главе «**Современные представления об этиологии и патогенезе невынашивания беременности и особенности репродуктивной функции**» диссертации приводится обзор литературы, где проанализированы современные данные о частоте, этиологии, патогенезе и диагностике привычного невынашивания беременности в различные сроки гестации. Приведены данные о функциональном состоянии различных систем организма при невынашивании беременности. Дается оценка изучения ультразвуковых и доплерометрических исследований фетоплацентарного комплекса. Представлена традиционная тактика ведения беременных при привычном невынашивании беременности.

Во второй главе «**Анализ методов обследования и лечения женщин с привычным невынашиванием**» диссертации описаны материалы и методы исследования. На первом этапе исследований: изучены данные анамнеза и проведен анализ течения беременностей и их исхода у 622 беременных женщин, поступавших в стационар с клиникой угрозы прерывания беременности, которые были разделены на 2 группы: 1 группа - 201 повторнобеременные женщины с отягощенным акушерским анамнезом (ОАА) и репродуктивными потерями, 2 группа - 421 беременные женщины без репродуктивных потерь в анамнезе. Контрольную группу составили 36 женщины с физиологическим течением беременности в аналогичные сроки гестации. Исследования проводились за период 2009-2016гг. Все беременные 1 и 2 групп были обследованы с учетом срока гестации на момент поступления в стационар (I- II- и III-триместры гестации). При проведении биохимических исследований изучали кровь 56 беременных с угрозой прерывания гестации и 18 женщин контрольной группы. Для сравнения брали также кровь 12 здоровых небеременных женщин, добровольно принявших участие в исследовании.

Для более глубокого изучения причин, особенностей течения, прогнозирования наступления преждевременных родов (ПР) и их исходов нами проспективно изучено течение беременности у 423 женщин, поступавших с угрозой преждевременных родов в Республиканский перинатальный центр (РПЦ) с 2013 по 2016 гг. Кроме того, были обследованы 43 беременные женщины (группа сравнения) с ОАА без признаков угрозы прерывания беременности, которые наблюдались в консультативной поликлинике РПЦ. Возраст обследованных женщин колебался от 17 до 42 лет. Изучение социального состава пациенток

показало, что подавляющее большинство из них были домохозяйками (от 50,7 до 72,3%). Критериями исключения из исследований явилось наличие в анамнезе острых или тяжелых заболеваний и состояний, которые являлись показанием для прерывания беременности, а также беременные с антенатальной гибелью плода. Из исследования были исключены беременные с диагнозом органическая истмико-цервикальная недостаточность.

Основой клинического исследования являлись данные анамнеза о перенесенных заболеваниях, сведения о менструальной и репродуктивной функции, течение и исходе предыдущих беременностей. Проводились стандартные клинико-лабораторные исследования, включая биохимические показатели крови и гемостаза. При выявлении сопутствующих заболеваний беременные консультировались узкими специалистами.

Для выявления риска развития ПР беременным проводились трансвагинальное ультразвуковое исследование с оценкой длины шейки матки (цервикометрия). Для проведения УЗИ использовали аппарат «Siemens» с влагалищным датчиком 6,5 МГц и линейным датчиком 3,5 МГц. Кровоток определяли в дуговых артериях матки, визуализация которых осуществлялась с применением цветного доплеровского картирования. Для анализа маточно-плодово-плацентарного кровотока (МППК) рассчитывалось систоло-диастолическое отношение (СДО), индекс резистентности (ИР). В исследование были включены беременные с длиной шейки матки 18 мм и более, установленной при трансабдоминальном или трансвагинальном исследовании в РПЦ (к.м.н. Ходжаева М.Б.).

Оценка агрегационной активности тромбоцитов (ААТ) проводилась по методу Born G.V.R. в модификации O'Brayen на оптическом агрегометре «Chronolog-440» (USA). Определение NO проводили по Green L.C. et al. Активность нитратредуктазы (НР) - по методу Вавиловой Т.П. и соавт. Оценка НАДФН-диафоразной активности определяли по методу Норе V.T. в модификации Комарина А.С. и соавт. Биохимические исследования проводились в центральной клинико-диагностической лаборатории 3-клиники ТМА (зав. лабораторией Мухамедова М.Х.).

Для определения роли инфекции на невынашивание всем пациенткам с отягощенным акушерским анамнезом и репродуктивными потерями проводили исследования на носительство хронических инфекций путем иммуноферментного анализа в лаборатории РСНПЦ АиГ. Оценка неспецифической иммунореактивности организма проводилась путем анализа количественного и популяционного состава лейкоцитов периферической крови. Для оценки степени интоксикации и эффективности терапии при угрозе прерывания беременности использованы показатели лейкограммы с определением следующих интегральных индексов: лейкоцитарный индекс интоксикации, индекс сдвига лейкоцитов, лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс, индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов, индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов, индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов.

Активность  $\text{HCO}_3$ -зависимой АТФазы определяли по методу Е.В. Макаренко (1987). Содержание 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах - методом Beutler (1975). Содержание церулоплазмينا и альфа-г-макроглобулина в плазме крови исследовали на биохимическом анализаторе «Cobas Emira». Активность супероксидсмутазы определяли по Y.Zun et al (1988), каталазу по Л.П.Галактионова и соав. (1988). Кислотно-основное состояние крови исследовали на газоанализаторе крови «Микро-Аструп».

Наблюдение и лечение беременных с угрозой ее прерывания велись согласно протоколу в условиях стационара. В зависимости от проводимого обследования и лечения каждая группа была разделена на подгруппы а и б, при этом пациентки а-подгрупп обследовались путем ультразвуковой цервикометрии и получали комплексную терапию, а пациентки б-подгрупп обследовались и получали традиционную терапию. Традиционная терапия включала в I-триместре назначение чистых гестагенов, спазмолитиков, при кровянистых выделениях – кровоостанавливающих препаратов, во II- и III-триместре для токолитической терапии – блокаторы кальциевых каналов, препарат микронизированного прогестерона вагинально для замедления раскрытия шейки матки. Комплексная терапия включала, наряду с традиционной терапией, препараты для коррекции эндотелиальной дисфункции - дезагрегант курантил и во II-триместре – метаболическая терапия. При повышенных показателях свертывающей системы крови и нарушениях МППК назначали препараты низкомолекулярных гепаринов под контролем лабораторных анализов. Показателем эффективности проведенного лечения были пролонгирование беременности и исходы беременностей. После подтверждения диагноза угрозы ПР на основании укорочения шейки матки проводили профилактику РДС новорождённого глюкокортикостероидами.

Полученные данные подвергли статистической обработке стандартным пакетом статистических программ Statistica 6,0. Достоверными различия принимались при  $P < 0,05$ ,  $P < 0,01$ ,  $P < 0,001$ . Также вычисляли среднюю арифметическую (M) и стандартное отклонение (y) и среднеквадратические ошибки (m), критерий Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P). Для установления взаимосвязи между полученными показателями проведен корреляционный анализ с вычислением коэффициента линейной связи Пирсона (r) и последующим установлением его значимости по критерию t. Оценку информативности диагностических критериев (чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая значимость) и относительного риска (RR) осуществляли по Р.Флетчер.

В третьей главе «**Клиническая картина и факторы риска развития невынашивания беременности**» диссертации приведены данные ретроспективного и проспективного исследования анамнеза пациенток. Для изучения частоты патологического течения беременности нами проведен ретроспективный анализ 3147 историй болезни беременных, поступавших на стационарное лечение с различными диагнозами за период 2008-2013 годы. Анализ показал, что три четверти пациенток (2361 – 75,0%) поступали в стационар с диагнозом угрожающий самопроизвольный выкидыш. Среди

них более половины (55,7%) пациенток были в I-триместре, остальные во втором. Это свидетельствует о высокой частоте угрозы прерывания беременности, особенно в 1-триместре, и требует дальнейшего изучения ее причин.

Более подробно изучены течение беременности, родов и их исходы у 622 пациенток (проспективное исследование), поступавших с угрозой прерывания беременности в сроках от 4 до 37 недель беременности, которые были разделены на 2 группы: 1 группа – 201 беременная женщина с ОАА и репродуктивными потерями в анамнезе, 2 группа - 421 беременная - без репродуктивных потерь. Кроме того, обследованы 43 беременные женщины (группа сравнения) с ОАА без угрозы прерывания. Контрольную группу составили 36 беременных в аналогичных сроках с физиологическим течением гестации.

Часть беременных (7,9%) поступили повторно по поводу угрозы прерывания данной беременности, а третий раз госпитализированы 4,0% от числа всех обследованных. Возраст обследованных женщин колебался от 17 до 42 лет и составлял в среднем  $24,7 \pm 0,24$  лет. Результаты исследования показали, что наиболее часто патологическое течение беременности во всех трех триместрах наблюдалось в возрастной группе 20-29 лет (76,6%), на втором месте возрастной интервал 30-34, далее беременные в возрасте до 20 лет и реже - 35 лет и старше.

Среди повторнобеременных в I-триместре, более половины женщин (64 - 52,9%) имели в анамнезе различные виды репродуктивных потерь (1 группа), в обеих группах чаще госпитализированы беременные в сроках до 9 недель (53,8%) по сравнению с беременными в сроках 9-13 недель. Клиническими проявлениями патологического течения беременности в I-триместре являлись ноющие или схваткообразные боли внизу живота, поясничной или крестцовой области, мажущиеся кровянистые выделения из половых путей. Основными жалобами пациентов во II-триместре беременности были боли внизу живота, частые мочеиспускания, мажущиеся кровянистые выделения из половых путей, редко – подтекание околоплодных вод и схваткообразные боли внизу живота.

Изучение соматического анамнеза обследованных показало, что во всех группах наиболее частыми были простудные заболевания органов дыхания, при этом, заболевания ЛОР органов (частые ангины и хронический тонзиллит) чаще встречались в 1 группе с ОАА. В этой группе чаще отмечался и инфекционный гепатит по сравнению с контрольной группой, а также заболевания почек и органов мочевыделительной системы: в 2,3 раза чаще ( $p < 0,05$ ), чем в контрольной и в 1,3 раза чаще, чем во 2 группе. В целом же индекс заболеваемости, показывающий частоту заболеваний в среднем на одного пациента, был наиболее высоким в 1 группе (3,7), несколько ниже во 2 группе (2,7) по сравнению с контрольной группой (2,2). Все это свидетельствует о влиянии соматического здоровья женщин репродуктивного возраста на частоту патологического течения беременности и имеет связь с репродуктивными потерями в анамнезе.

По паритету среди беременных 1 группы с репродуктивными потерями женщины имели 2-3 беременности в анамнезе (более половины 55,7%),

остальные - с 4 и более беременностями (44,3%). Во 2 группе первобеременные составили более половины (58,3%), остальные были повторнобеременными. Это свидетельствует о значимости привычного невынашивания в развитии патологического течения беременности.

Среди пациенток, поступивших с угрозой ПР в III-триместре беременности, более трети (35,9%) поступали в очень ранние сроки беременности от 22 до 27 недель. Наступление ПР в такие сроки часто осложняется перинатальной заболеваемостью и смертностью в связи с глубокой недоношенностью плода. Большинство этих беременных были первобеременными (41,4%), остальные - повторнобеременными, при этом репродуктивные потери в анамнезе были у каждой пятой (19,4%) из них. ПР в сроках от 28 до 33 недель часто завершаются репродуктивными потерями, при этом для жизнеспособности имеет значение вес родившегося новорожденного. Всего в этом сроке поступили на стационарное лечение 91 (41,9%) беременная, из них первобеременные составили более одной трети (35,2%). Среди повторнобеременных у 74,6% женщин в анамнезе имели место какие-либо репродуктивные потери. Беременные, поступавшие в сроках от 33 до 37 недель, составили около одной пятой (22,1%) всех обследованных. Из них первобеременные составили всего 18 (37,5%), остальные были повторнобеременными с репродуктивными потерями в анамнезе (39,6%). Следовательно, наиболее часто на стационарное лечение были госпитализированы первобеременные женщины.

Почти с такой же частотой, как и соматическая патология, у данного контингента женщин встречались гинекологические заболевания. У каждой пятой пациентки в анамнезе были хронические воспалительные заболевания придатков и шейки матки. Первое место по частоте занимали нарушения менструального цикла, которые женщины связывали с воспалительными заболеваниями, с абортами и самопроизвольными выкидышами.

Физиологическое течение беременности обусловлено гормональным фоном. В этой связи интерес представляли сведения о наступлении менархе. Так в контрольной группе из анамнеза женщин наступление менархе было своевременным, в то время как у пациенток 1 и 2 групп - в 80,5% случаев. Позднее наступление менархе выявлено у 19,5% женщин с патологическим течением беременности, при этом в 1 группе беременных в 1,9 раза чаще, чем во 2 группе и в 3,6 раза чаще, чем в группе контроля. Нами была выявлена связь приема контрацептивов и, особенно, длительного приема контрацептивов с невынашиванием беременности. Этот фактор риска чаще присутствовал в анамнезе у женщин с невынашиванием беременности: в 3,2 раза выше по сравнению с контрольной группой и в 2,2 раза выше, чем в группе сравнения.

Анализ сведений о менструальной функции показал, что у пациенток 1 группы в анамнезе часто имели место нарушения цикла, в виде гиперменореи, связанные с перенесенными самопроизвольными выкидышами или преждевременными родами, реже гипоменструальным синдромом. Во 2 группе женщин частота нарушения цикла отмечалась достоверно ниже ( $p < 0,05$ ). Воспалительные заболевания гениталий и наличие

хронической инфекции, перенесенные до наступления данной беременности, также являются фактором риска развития невынашивания. Наиболее высокий процент их выявлен в 1 группе (22,4%) по сравнению с контролем и 2 группой ( $p < 0,05$ ). У пациенток 1 и 2 групп в анамнезе имели место миома матки, эндометриоз и кисты яичников, но несколько чаще в 1 группе. Часть пациенток до беременности лечились от бесплодия, длительность которого колебалась от 2-х до 7 лет (5,0 и 3,3% соответственно). Эти данные свидетельствуют о влиянии гормональных нарушений, воспалительных процессов гениталий, опухолей и опухолевидных заболеваний, оперативных вмешательств на течение беременности, особенно у пациенток с репродуктивными потерями.

Изучение акушерского анамнеза обследованных женщин показало, что частота искусственных аборт в 1 группе была в три раза выше, чем в контрольной группе, а во 2 группе частота искусственных абортов превысила четверть всех беременностей, что подтверждает применение женщинами абортов для планирования семьи. Частота самопроизвольных выкидышей в 1 группе была в 7 раз выше, чем в контрольной группе, а во 2 группе - составила чуть больше четверти всех беременностей. Это отразилось и на частоте родов. Так если в контрольной группе срочными родами завершились 88,4% всех беременностей, то в 1 группе только 33,7%, во 2 - 62,4%. Преждевременные роды в 6 раз чаще наступали у женщин 1 (11,1%) и 2 (12,2%) групп по сравнению с контрольной группой. В 1 группе у женщин с ОАА в 7,9% случаев в анамнезе наблюдалась перинатальная смертность. Среднее число беременностей на одну обследованную женщину составляло в контрольной группе - 1,44, во 2 группе - 1,33, а в 1 группе составило 3,0 за счет репродуктивных потерь в анамнезе.

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о том, что все женщины основной группы имели отягощенный соматический и акушерский анамнез, высокую частоту нарушений МОЦ и репродуктивной функции, характеризующихся бесплодием, патологическим течением беременности, а также воспалительных процессов гениталий. Выяснение причин заболевания необходимо не только для выбора метода лечения, но и для ранней диагностики, прогноза и профилактики осложнений. Взаимосвязь патологического течения беременности и родов с гормональными нарушениями, репродуктивные потери в анамнезе имеют значение в развитии привычного невынашивания беременности.

В четвертой главе **«Особенности изменений клинко-функциональных и лабораторных показателей при невынашивании беременности»** диссертации приведены результаты исследований клинко-функциональных и лабораторных показателей при невынашивании беременности. Дисфункция эндотелиальных клеток может быть результатом действия различных факторов, в том числе активированных лейкоцитов, тромбоцитов, микрочастиц плацентарной мембраны и т.д. Еще одним фактом, свидетельствующим в пользу формирования системного воспалительного ответа, является активация циркулирующих лейкоцитов в организме беременной. Активация лейкоцитов и эндотелиальная дисфункция

(ЭД) являются непосредственно связанными процессами, способствующими прогрессированию патологического процесса во время беременности и являться одной из причин невынашивания.

Для исследования содержания десквамированных эндотелиоцитов и церулоплазмينا в крови нами обследованы с физиологическим течением беременности в I и во II триместрах гестационного периода. Анализ полученных результатов исследования показал, что при физиологическом течении беременности в I триместре у 16% отмечены нормальные значения, у 48% – умеренно высокие значения и у 36% обследуемых лиц отмечены высокие значения десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови. Во II триместре беременности процент изучаемого показателя составил нормальные значения у 14% обследуемых, умеренно высокие - у 37% и высокие значения - у 49% пациенток, беременных женщин. Схожая динамика наблюдалась относительно уровня церулоплазмينا в крови. Следовательно, при наступлении беременности под воздействием различных повреждающих факторов (инфекционных, обменных, иммунных и т.п.) формируется состояние, определяемое как дисфункция эндотелия. На фоне хронических заболеваний происходит структурно-метаболическое изменение эндотелиоцитов. Как видно из представленных результатов исследования (табл.1), содержание десквамированных эндотелиоцитов у здоровых беременных в среднем в 1,6 раза выше ( $p < 0,05$ ), чем у здоровых небеременных женщин.

**Таблица 1.**

**Показатели десквамированных эндотелиоцитов и содержание церулоплазмينا в крови при невынашивании беременности**

Показатель	Здоровые лица n =12	Женщины с физиологическим течением беременности n =18	Женщины с угрозой прерывания беременности	
			I триместр n =23	II триместр n =33
Содержание десквамированных эндотелиоцитов в крови $\times 10^4/\text{л}$	2,0 $\pm$ 0,25	3,11 $\pm$ 0,2*	4,57 $\pm$ 0,29*	4,03 $\pm$ 0,25*
Содержание церулоплазмينا в крови мг/дл	24,15 $\pm$ 1,4	27,4 $\pm$ 0,54	38,1 $\pm$ 1,96*	32,6 $\pm$ 1,49*.&

Примечание: \* - достоверно по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), & - достоверно по сравнению с физиологической беременностью ( $p < 0,05$ )

У женщин с невынашиванием беременности в I триместре гестации усиливается дисфункция эндотелиоцитов и увеличивается в крови содержание десквамированных эндотелиоцитов до значений 4,57 $\pm$ 0,29  $\times 10^4/\text{л}$ , что в 2,3 раза выше ( $p < 0,05$ ), чем у женщин с физиологическим течением беременности. С увеличением срока гестации у беременных женщин содержание десквамированных эндотелиоцитов в крови остается повышенным и составляет 4,03 $\pm$ 0,25  $\times 10^4/\text{л}$ , что в 1,3 раза выше, чем у

здоровых беременных женщин и в 2 раза больше ( $p < 0,05$ ), чем у здоровых лиц. Последнее указывает на дисфункцию эндотелиоцитов и повышение количества десквамированных клеток в крови при появлении клиники угрозы прерывания беременности.

Анализ полученных данных относительно динамики уровня церулоплазмينا свидетельствует о схожей картине полученных результатов с уровнем десквамированных эндотелиоцитов. Так, при наступлении беременности, содержание церулоплазмينا имеет динамику повышения и составило  $27,4 \pm 0,54$  мг/дл. У беременных с угрозой прерывания отмечено достоверное повышение ( $p < 0,05$ ) содержания церулоплазмينا в крови в I триместре в 1,6 раза и во II триместре в 1,4 раза по сравнению со здоровыми лицами. Все вышеизложенное свидетельствует о том, что при невынашивании беременности имеется риск появления в интимах участков, лишенных эндотелиальной выстилки. Таким образом, содержание десквамированных эндотелиоцитов в крови отражает степень повреждения сосудов, что доказывает более высокое значение этого показателя вне и во время беременности, особенно при осложнении ее угрозой прерывания.

Анализ количественного и популяционного состава белой части крови является наиболее простым среди методов оценки неспецифической иммунореактивности организма. Интегральные показатели крови позволяют выявить влияние особенностей состояния организма на лейкограмму периферической крови, а также влияние нейрогуморальной системы и иммунных факторов, играющих ключевую роль в течение беременности, не исключено, что интегральные показатели крови позволяют получить информацию о состоянии неспецифической иммунореактивности организма в норме и при осложнении беременности.

Исследования показали, что при наступлении беременности наблюдается достоверное снижение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) в среднем в 2 раза и составляет  $0,94 \pm 0,04$  против группы здоровых лиц. При угрозе прерывания беременности изучаемый показатель снизился более чем в 10 раз. Учитывая, что данный интегральный показатель тесным образом взаимосвязан с количественным сдвигом других клеток крови, то изменение соотношения функционально различных клеток отражается на показателях ЛИИ при угрозе прерывания беременности. Индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ) при наступлении беременности повышался незначительно, но при угрозе прерывания беременности данный гематологический индекс уменьшился более чем в 2 раза и был равен  $9,14 \pm 0,30$ , тогда как в контрольной группе он составлял  $21,3 \pm 0,62$ , что указывает на активацию макрофагальной системы. Схожая динамика отмечена и в отношении индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), где изучаемый показатель снизился в 2,2 раза при сравнении со здоровыми беременными женщинами.

Показатель индекса соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ) ориентировочно отражает соотношение процессов гиперчувствительности немедленного и замедленного типа. Определение ИСЛЭ у беременных с угрозой прерывания показал, что он был в 10 раз ниже, чем при

физиологическом течение беременности. Низкие значения данного показателя при угрозе прерывания беременности указывают на преобладание процессов гиперчувствительности немедленного типа у обследуемых беременных женщин.

Таким образом, анализ интегральных гематологических индексов при угрозе невынашивания беременности показал, что неспецифическая иммунологическая реактивность организма существенно отличается от таковой при физиологической беременности. Угроза прерывания беременности в ранние сроки сопровождается активацией макрофагальной системы и воспалительного процесса, характеризующегося увеличением сегментоядерных нейтрофилов. Таким образом, результатом взаимодействия активированных лейкоцитов с эндотелиальными клетками при невынашивании беременности является эндотелиальная дисфункция. Дисфункция эндотелиоцитов при активации лейкоцитов у обследуемых лиц может способствовать появлению признаков угрозы прерывания беременности, особенно при привычном невынашивании.

В пятой главе **«Оценка дисфункции эндотелиоцитов в нарушениях системы гемостаза при невынашивании»** диссертации представлены результаты изучения влияния функционального состояния эритрона на дисфункцию эндотелиоцитов. Для оценки роли дисфункции эндотелиоцитов в нарушении показателей системы гемостаза при невынашивании беременности нами изучено содержание аутоантител к фактору IIa (тромбин). Как показывают полученные результаты исследования, при невынашивании беременности отмечено повышение уровня аутоантител класса G к тромбину до значений  $1,58 \pm 0,04$  МЕ/мл в I триместре и  $1,56 \pm 0,04$  МЕ/мл во II триместре беременности, что на 11% выше исходных величин. В ответ на повышение уровня тромбина в плазме крови обследуемых лиц, эндотелиоциты усиливают выработку антитромбина III. Как видно из приведенных результатов исследования, содержание естественного антикоагулянта – антитромбина III во время нормально протекающей беременности понижается и в среднем составляет  $0,27 \pm 0,01$  г/л.

При невынашивании беременности показатель антитромбина III снижается до  $0,23 \pm 0,01$  г/л в I триместре и до  $0,22 \pm 0,01$  г/л во II триместре, что на 19% ( $p < 0,05$ ) ниже нормы. Следовательно, при невынашивании беременности наблюдается рост уровня тромбина, на фоне снижения антитромбина III. Высокие значения тромбина сопровождаются усиленной выработкой аутоантител к тромбину и активируют синтез антисериновых протеаз, в частности альфа-г-макроглобулина. Максимальные значения сериновой антипротеазы, синтезируемой печенью, отмечены во II триместре беременных женщин с угрозой прерывания гестации и в среднем составили  $277,6 \pm 2,7$  мг/дл, что на 68% выше исходных величин. В данной ситуации, печенью усиленно вырабатывается стрессорный белок – фибриноген до значений  $3,87 \pm 0,15$  г/л, что указывает на усиленное потребление его тромбином, направленное на образование фибрина, который действует для покрытия временно поверхности интимы лишенной эндотелиальной выстилки.

Изучение показателей бикарбонатной буферной системы крови у обследуемых лиц показано, что угроза прерывания беременности сопровождается состоянием дыхательного алколоза, выражающегося в снижении парциального давления  $p\text{CO}_2$  до  $34,0 \pm 1,44$  мм. рт. ст., т.е. на 16% ниже исходных величин, снижением уровня бикарбоната в плазме крови (SB), до величин  $20,4 \pm 0,15$  ммоль/л в I-триместре и  $19,3 \pm 0,5$  – во II-триместре при норме  $23,8 \pm 1,1$  ммоль/л. Снижение уровня бикарбоната в плазме крови приводит к компенсаторному повышению активности мембранного фермента  $\text{HCO}_3^-$ -зависимой АТФазы в эритроцитах крови. Как видно из представленных результатов исследования, активность  $\text{HCO}_3^-$ -АТФазы во время физиологической беременности повышается на 36%, а при невынашивании беременности показатели  $\text{HCO}_3^-$ -АТФазы достоверно повышаются в I триместре в 2,9 раз, во II триместре - более чем в 3 раза против исходных величин.

Для оценки состояния NO-эргической системы в крови при невынашивании беременности определяли уровень NOx-, активность ферментов NO – синтазы (NOS) и нитратредуктазы (НР). В крови обследуемых лиц происходят заметные сдвиги в показателях NO-эргической системы. При этом, если в I триместре у женщин с угрозой прерывания беременности уровень NOx в крови снижается по сравнению с группой контроля на 27,2%, то во II триместре уровень этого продукта снижается еще больше на 54,9% по сравнению с группой сравнения. Следовательно, в условиях угрозы прерывания беременности, особенно во II триместре, уровень NOx в тромбоцитах становится более низким, чем у здоровых лиц.

Изучение содержания в крови супероксидсмутазы и глутатионпероксидазы показало их повышение при угрозе невынашивания в I-триместре на 15%, во II на 23%. Повышение активности ферментов системы АОЗ может быть маркером неблагоприятного прогноза при невынашивании беременности. Следовательно, дефицит оксида азота в крови сопровождается неполноценным функционированием механизмов, направленных на регулирование агрегационной активности не только тромбоцитов, но и других форменных элементов крови, способствуют запуску соответствующих эндотелиальных механизмов по принципу обратной связи, что обуславливает патологическое течение беременности.

В шестой главе «**Эндотелиальная дисфункция как причина преждевременных родов, их прогнозирование и современная тактика ведения беременности**» диссертации представлены результаты наблюдений за течением беременности и ее исхода у женщин, поступавших с угрозой преждевременных родов (ПР). Проведение лечения, направленного на пролонгирование беременности при угрозе ПР, часто не исключает риска их наступления в ближайшие сроки. Поэтому актуальными являются поиск наиболее информативных маркеров, позволяющих своевременно прогнозировать риск и сроки наступления ПР.

Для прогнозирования наступления ПР нами использована методика цервикометрии - ультразвукового изменения длины шейки матки и диаметра внутреннего зева по сравнению с традиционным способом диагностики

угрозы ПР. В рамках выполнения государственного инновационного грантового проекта ИСС-2014-4 «Определение риска преждевременных родов и их прогнозирование у беременных женщин» 2014-2015гг. нами было проведено открытое, сравнительное контролируемое исследование в РПЦ. Одновременно проведены аналогичные исследования в 2-х независимых учреждениях референс-подразделениях: Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре акушерства и гинекологии и городском перинатальном центре.

Для более глубокого изучения причин ПР, нами проведено проспективное исследование особенностей течения беременности, прогнозирования наступления ПР и их исходов 423 женщин с различной степенью угрозы прерывания беременности. Сроки гестации обследованных женщин при поступлении в стационар определяли с учетом критериев живорождения: 22-27 недель (нед), 28-33 нед, 34-36 нед беременности. Все обследованные женщины были разделены на 2 группы: 1 группа - 181 пациентка с угрозой ПР и отягощенным акушерским анамнезом (ОАА), 2 группа - 242 пациентки с угрозой ПР без ОАА. Кроме того, была обследована группа сравнения (3 группа) 43 беременные женщины с ОАА без клиники признаков угрозы прерывания беременности, наблюдавшиеся в консультативной поликлинике РПЦ. Контрольную группу составили 36 здоровых беременных в аналогичных сроках.

Для прогнозирования риска наступления ПР пациентки и в зависимости от применения для обследования метода УЗ цервикометрии, 1 и 2 группы были разделены на подгруппы: 1а и 2а – с УЗ цервикометрией, 1б и 2б – традиционные методы обследования без цервикометрии, при этом, диагноз устанавливали по жалобам, при наружном акушерском осмотре с определением повышенного тонуса матки.

Выявление укорочения длины шейки матки при УЗИ более чем на 40% от нормальных размеров шейки матки в соответствующий срок беременности, но без симптоматики угрозы прерывания, позволяло устанавливать риск на развитие ПР (табл. 2). Таким пациенткам проводилось лечение и профилактика дистресс-синдрома плода кортикостероидами в соответствии со стандартом ведения беременных с угрожающими ПР.

Диаметр внутреннего зева у женщин в сроках 34-36 нед беременности в 1а-группе составил в среднем  $9,7 \pm 3,8$  мм, а во 2а - в среднем  $8,3 \pm 3,2$  мм, т.е. несколько увеличился по сравнению с данными при сроке беременности 22-33 нед, что указывало на риск наступления преждевременных родов. В 3 и в контрольной группах диаметр внутреннего зева также несколько увеличился, но был меньше, чем в 1 и 2 группах.

Результаты исследований показали, что наиболее неблагоприятным в отношении риска преждевременных родов является укорочение длины шейки матки менее 25мм, а также выраженное расширение внутреннего зева цервикального канала до 10 и более мм.

Это было выявлено при ультразвуковой цервикометрии в 1а-группе в 18 (41,9%), во 2а - в 17 (27,9%) и в 3 группе в 4 (22,2%) случаях. У этих пациентов преждевременные роды развились в течение 2-5 дней.

Определение чувствительности метода прогнозирования наступления преждевременных родов показало, что у беременных с привычным невынашиванием укорочение наступает раньше, более чем в половине случаев. Положительная прогностическая значимость составила 48-62% в 1 группе и 48-70% - во 2 группе, особенно выше в сроках 33-36 нед. Однако при дородовом и преждевременном разрыве плодных оболочек без клинических признаков, т.е. без схваткообразных болей, длина шейки матки не всегда укорачивается. Эти показатели составили отрицательную прогностическую значимость.

**Таблица 2.**

**Показатели цервикометрии у беременных с угрозой преждевременных родов в различные сроки гестации**

Сроки беременности при поступлении	Длина шейки матки в мм			
	1а-группа Угроза ПР +ОАА	2а-группа Угроза ПР без ОАА	3 группа ОАА без угрозы ПР	Контрольная группа
22-27 нед	26,5±4,02*	31,6±0,32*	40,1 ±4,2	43,8±0,45
28-32 нед	29,1±0,64*	32,2±3,7*	36,4 ±4,2	39,4±4,2
33-36 нед	28,8±0,75*	31,8±0,65*	3,6±4,1	42,6±4,3

\*- достоверно по сравнению с контрольной группой

Прогнозирование преждевременных родов путем УЗИ и своевременное назначение токолитического лечения препаратами блокаторов кальциевых каналов и микронизированного прогестерона позволило достичь определенных положительных результатов. Срочные роды в сроках 37-39 нед наступили у 45 (59,2%) женщин 1а и у 69 (55,6%) женщин 2а групп. Применение цервикометрии и правильная тактика ведения способствовало сохранению беременности и ее пролонгированию у 114 из 220 женщин. Следовательно, получена отличная эффективность в 51,8% случаев. Всего ПР в сроках 28-36 нед наступили у 106 из 220 женщин (48,2%) 1а и 2а групп. В 1а и 2а группах выявление укорочения длины шейки матки от 25 до 19 мм позволило прогнозировать риск развития ПР в ближайшие дни, провести лечение по стандарту с назначением кортикостероидов способствовало профилактике дистресса у недоношенных детей при рождении, что способствовало пролонгированию беременности от 3-4-х дней до 2-3-х недель. Следовательно, в 29,6% случаев достигнута хорошая эффективность.

У пациенток, поступивших в стационар с жалобами на боли внизу живота и длиной шейки матки менее 18 мм, выявленной на УЗИ, роды наступили в течение 1-2х суток. Профилактика дистресса плода дексаметазоном по стандарту проведена у этих пациенток с момента поступления. Следовательно, в 18,6% (у 41 из 220 женщин с цервикометрией) случаев достигнута средняя эффективность. У беременных 1б и 2б групп, которым не была проведена цервикометрия, не установлен высокий риск на развитие ПР, проведена сохраняющая терапия и подготовка

сурфактантной системы к родам с началом родовой деятельности. В этих группах ПР наступали почти в 2 раза чаще по сравнению с 1а и 2а группами.

Для определения качества кровотока в фетоплацентарном комплексе и определения его роли в развитии ПР нами были проведены доплерометрические исследования. Нарушения кровотока зарегистрированы в 1а и 2а группе с различной частотой и составили в первой группе 10 (26,3%) с нарушением маточно плацентарного плодового кровотока (МППК) 1а или 1б степени, в 3 (7,9%) случаях зарегистрированы нарушение кровотока 2 степени. Во 2 группе МППК 1 степени зарегистрированы 7 (15,9%) случаях, нарушение кровотока 2 степени в 3 (6,8%) случаях. В 3 группе были выявлены 2 (6,9%) случая нарушения МППК 1а степени. В контрольной группе нарушений кровотока при доплерометрии МППК не было выявлено.

Допплерометрические показатели качества кровотока (СДО и ИР) в 1а и во 2а группе после лечения стали достоверно лучше ( $P < 0,05$ ), по сравнению с данными до лечения. Назначение токолитиков не приводило к изменению шейки матки. В то же время, успех проводимого лечения направленного на пролонгирование беременности зависел от первоначальной длины шейки матки. Следовательно, ухудшение МППК, повышение индекса резистентности в маточных артериях способствовало развитию гипоксии в области перешейка, к развитию эндотелиальной дисфункции, и повышению тонуса матки, вызывало релаксацию и приводило к укорочению шейки матки и раскрытию внутреннего зева. Это повышает риск развития ПР.

Расчёт экономической эффективности от снижения стоимости лечения (сокращения сроков пребывания больного в стационаре)

Расчёт производился по формуле Искандарова Т.И. (2005):

$E = (C1 - C2) \times \text{кол-во дней}$ , где C1- C2 – разница в стоимости 1 дня пребывания больного в стационаре; C1 - стоимость пребывания в стационаре в группе с традиционным методом обследования и лечения, C2 - стоимость пребывания в стационаре в группе с ультразвуковой цервикометрией и комплексным методом обследования и лечения.

Стоимость пребывания в стационаре (C1) в группе с традиционным методом обследования и лечения: стоимость 1 дня лечения в перинатальном центре (60000 сум в ОПБ) + профилактика дистресса плода (6 мг - 2 ампулы дексамезатона 803 сум x 2 ампулы x 2 раза в день = 3212 сум) + токолитики (нифедипин 10 мг - 250 сум x 4 раза = 1000 сум + микронизированный прогестерон 200 мг 1 табл вагинально (12800 сум) = 77012 сум. При неподготовленности легких плода - введение интрабронхиально сурфактанта - 2,5 млн сум. Всего 77012 сум + 2500000 сум = 2577012 сум.

Стоимость пребывания в стационаре больной при ультразвуковой цервикометрии (C2) и комплексном обследовании и лечении (в 1а и 2а группы) = стоимость 1 дня лечения в перинатальном центре (60000 сум в ОПБ) + профилактика СДР (6 мг - 2 ампулы дексамезатона 803 сум x 2 ампулы x 2 раза в день = 3212 сум) + токолитики (нифедипин 10 мг - 250 сум x 2-4 раза = 1000 сум + микронизированный прогестерон 200 мг 1 табл вагинально (12800 сум) = 74906 сум затраты при применении предложенного

метода диагностики и лечения беременных с угрозой преждевременных родов. В тех случаях, когда длина шейки была 35 мм и более и в динамике не изменялась, дексаметазон и микронизированный прогестерон не назначали. Для снятия ложных схваток назначали нифедипин. В таких случаях стоимость одного дня лечения составляла 61000 сум. Следовательно, при использовании комплексного обследования с цервикометрией затраты на медикаментозное лечение различно, зависит от длины шейки матки и от длительности пребывания в стационаре.

В результате полученных данных была установлена экономическая эффективность предложенного метода обследования и лечения беременных с угрозой преждевременных родов. В среднем экономическая эффективность предложенного метода составила на одну больную 2502106 сум за один день по сравнению с традиционным методом. Экономия по медикаментам составила в среднем 2442106 сум, а без применения сурфактанта – в среднем 77000 (77012 - 61000) сум на один день и на одну больную. На основании проведенных исследований нами предложен алгоритм обследования беременных с угрозой прерывания беременности при поступлении на стационарное лечение.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Показанием для госпитализации беременных в I и II- триместрах гестации в 75% является угроза прерывания беременности, чаще в I-триместре (55,7%). Среди госпитализированных женщин первобеременные составляли большинство (63,7%). Патологическое течение беременности связано с паритетом беременности, репродуктивными потерями в анамнезе, отягощенным соматическим анамнезом.

2. Под воздействием различных повреждающих факторов (механических, инфекционных, обменных, иммунных комплексов и т.п.) во время беременности развивается дисфункция эндотелия и риск появления в интиме сосудов участков, лишенных эндотелиоцитов. При угрозе прерывания беременности уровень десквамированных эндотелиоцитов в I-триместре в 1,4 раза, а во II-триместре – в 2 раза выше, чем при физиологически протекающей беременности.

3. Расчет интегральных гематологических индексов показал, что неспецифическая иммунологическая реактивность при невынашивании беременности существенно отличается от таковой при физиологически протекающей беременности. При угрозе прерывания беременности, имеют место активация макрофагальной системы (снижение ИСНМ более чем в 2 раза) и преобладание процессов гиперчувствительности немедленного типа (снижение ИСЛЭ в 10 раз), что является результатом воспалительного процесса в фетоплацентарном комплексе, особенно у беременных с привычным невынашиванием.

4. Привычное невынашивание беременности сопровождается дефицитом оксида азота в крови, изменением агрегационной способности тромбоцитов и метаболизма эритроцитов, изменением лейкоцитарных индексов и

увеличением количества десквамированных эндотелиоцитов, что указывает на эндотелиальную дисфункцию и повышение тромбогенности.

5. Нарушения в NO-эргической системе при невынашивании беременности характеризуются снижением уровня оксида азота, низкой активностью NOS, высокой активностью нитрат-редуктазы на фоне напряжения АОС, что является предпосылками к нарушению микроциркуляции, усугублению эндотелиальной дисфункции и ведет к достоверному снижению маточно-плацентарного кровотока,

6. У женщин с преждевременными родами и дородовым излитием околоплодных вод достоверно чаще отмечался дисбаланс в NO-системе, что может быть предпосылкой для повышения тонуса матки, преждевременного расслабления, укорочения и раскрытия ее шейки, инициируя родовую деятельность.

7. Ультразвуковая цервикометрия позволяет оценивать в динамике длину шейки матки и имеет диагностическую ценность в прогнозировании развития спонтанных преждевременных родов при сроках гестации от 23 до 37 недель. У беременных с признаками угрожающих преждевременных родов и укорочением длины шейки матки данные доплерометрии свидетельствуют об одновременном нарушении маточно-плацентарного и/или плодово-плацентарного кровотока, т.е. фетоплацентарной недостаточности различной степени (коэффициент корреляции составляет 0,6).

8. У пациенток с угрозой спонтанных преждевременных родов ультразвуковая цервикометрия, начиная с 23 недель беременности, является важным прогностическим маркером. Длина шейки матки, равная 25 мм, является фактором риска, а длина 18 мм и менее - критической угрозой развития преждевременных родов при сроке менее 30 недель и требует госпитализации по принципу регионализации перинатальной помощи (чувствительность метода 57-70% в зависимости от срока гестации).

9. Назначение токолитиков не приводит к изменению длины шейки матки. В то же время, эффективность лечения, направленного на пролонгирование беременности, зависит от длины шейки матки. Ведение беременных с угрожающими преждевременными родами в соответствии со стандартом позволяет пролонгировать беременность путем улучшения кровотока в системе мать-плацента-плод и восстановления баланса в NO-системе, отсрочить наступление родовой деятельности (в 1,7 раза) для подготовки сурфактантной системы плода, что позволило снизить перинатальную патологию в среднем на 22% и смертность на 18% преимущественно в сроках 28-36 нед. Пролонгирование беременности является показателем высокой эффективности комплексного обследования и лечения.

10. Своевременная госпитализация беременной и лечение, направленное на профилактику дистресса плода при рождении, позволяет снизить частоту перинатальной заболеваемости и смертности, получить экономическую эффективность в виде снижения расходов на дорогостоящие медикаменты по выхаживанию недоношенного ребенка (в среднем на 2,5 млн сум на одного) и улучшить качество жизни женщин.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06. 2017.Tib.29.01  
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES  
AT TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

---

**THE REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC - PRACTICAL  
MEDICAL CENTRE OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

**URINBAEVA NILUFAR ABDUJABBAROVNA**

**SOME PATHOGENETIC MECHANISMS OF FORMATION  
HABITUAL MISCARRIAGE**

**14.00.01 - Obstetrics and gynecology**

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSc)  
ON MEDICAL SCIENCE**

**TASHKENT – 2018**

**The theme of doctoral (DSc) dissertation was registered at the Supreme Attestation Committee at the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan under number B2017.1.DSc.Tib.27.**

The dissertation has been prepared at the the republican specialized scientific - practical medical centre of obstetrics and gynecology.

The abstract of the dissertation was posted in two (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) and on the website of «ZiyoNet» information-educational portal at ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific consultant:**

**Sultanov Saidazim Nasirovich**  
Doctor of medicine, professor

**Official opponents:**

**Pahomova Janna Evgenevna**  
Doctor of medicine, professor

**Karimov Zaur Djavdatovich**  
Doctor of medicine, professor

**Aripov Abdumalik Nigmatovich**  
Doctor of medicine, professor

**Leading organization:**

**1-Moskow State medical university named Sechenov I.M., Russian Federation**

The defence of the dissertation will be held on «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018, at \_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 262-33-14), e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No.\_\_\_\_). Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 262-33-14.

The abstract of dissertation was distributed on «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 y.

(Registry record No. \_\_\_\_ dated «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 y.)

**A.V. Alimov**

Chairman of the Scientific Council for the award of the degree of Doctor of Science, Doctor of Medical Sciences, Professor

**E. A. Shamansurova**

Scientific Secretary of the Scientific Council for the award of the degree of Doctor of Science, Doctor of Medical Sciences, Professor

**D. I. Akhmedova**

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council for the award of the degree of Doctor of Science, Doctor of Medical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of doctoral (DSc) dissertation)

**The aim of the study** was to determine the role and significance of functional disorders of endotheliocytes in the pathogenesis of miscarriages and to develop methods for predicting it, diagnosing, preventing, treating it to reduce reproductive losses.

**The object of the research:** were 622 pregnant women with the threat of miscarriage with a burdened and uncomplicated obstetrical anamnesis. The control group consisted of 36 healthy pregnant women.

**The scientific novelty of the study is as follows:**

the first study of the state of the endothelial system in pregnant women with the threat of abortion and the role of its disorders in the development of miscarriage at various stages of pregnancy;

the diagnostic and prognostic significance of the definition of endothelial dysfunction in pregnant women at risk has been established;

It was established that the definition of a marker of endothelial dysfunction in norm and in pathology allows not only to establish the fact of endothelium damage, but also to clarify the severity of vascular disorders;

it is proved that the determination of the morphofunctional state of circulating platelets and leukocytes contributes to the timely detection of changes in the hemostasis system;

it was found that with miscarriage, there is a risk of manifestation in the intima of the vessels of sites lacking endothelial cells, which leads to activation and release of vasoactive substances, leading to tissue hypoxia;

the possibility to predict premature births and prevent them according to the developed algorithm with the purpose of reducing perinatal losses in women with habitual miscarriage is proved;

It has been established that the provision of preventive treatment in pregnant women at high risk for PR contributes to reducing the perinatal morbidity, disability and mortality of premature infants;

**Introduction of research results.** Based on the scientific results obtained:

Methodical recommendations «Tactics of conducting pregnancy in women with habitual miscarriage of pregnancy» (the conclusion of the Ministry of Health No. 8n-p / 165 of 07 June 2018) was introduced. These methodological recommendations make it possible to increase the accuracy of the prognosis of the onset of premature births by a factor of 3 with respect to the traditional evaluation of tonus by the uterus ultrasound method. This software product allows you to timely diagnose the onset of premature birth, which in turn contributes to preventive treatment, depending on the period of pregnancy.

The methodical manual «Dysfunction of the endothelium - the cause and effect of miscarriage» was introduced. This manual allows you to temporarily hold preserving therapy and pregnancy prolonging, as well as preparing a surfactant system to reduce perinatal mortality (Conclusion of the Ministry of Health 8n-d /52 of 14 November 2017). The obtained results of the study, devoted to the study of pathogenesis of miscarriages, diagnosis and determination of risk for the

development of preterm labor, were issued in the form of a methodical manual and introduced into practical public health services, including the practice of obstetric institutes of RSMPSM A & G, Republican and urban perinatal centers, Andijan regional perinatal center. The economic effectiveness of the implementation of the results of the study is determined by: significant improvement in the quality of specialized medical care providing the basis for forecasting and treating primary miscarriage; a decrease in the incidence of perinatal morbidity by 22% and mortality in preterm labor by 18%.

**Structure and scope of the dissertation.** The thesis consists of an introduction, 6 chapters, conclusion, list of used literature. The volume of the thesis is 200 pages.

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

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Уринбаева Н.А. Значение конденсата выдыхаемого воздуха в оценке нарушений метаболизма бронхолегочной системы у беременных // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2005. - №2. - С. 78-80 (14.00.00. №8)

2. Уринбаева Н.А. Параметры окислительного метаболизма в мембранах лимфоцитов у беременных // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2005. - №4. - С. 78-80 (14.00.00. №8)

3. Уринбаева Н.А. Содержание циркулирующих эндотелиоцитов в крови у беременных // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2006. - №1. - С. 25-27 (14.00.00. №8)

4. Уринбаева Н.А., Рузиева Н.Х., Асатова М.М., Турбанова У.В. Основные аспекты повышенного гемолиза эритроцитов у беременных с анемией // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2007. - №1. - С. 52-54 (14.00.00. №8).

5. Уринбаева Н.А. Асатова М.М., Рузиева Н.Х., Мавлянова Ш.К. Эритроциты и буферная система крови у беременных с анемией // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2007. - № 1. - С. 76-78 (14.00.00. №3)

6. Уринбаева Н.А., Султанов С.С., Сирожиддинова С.С. Дисфункция эндотелиоцитов и состояние эритрона при ранней потере беременности // Вестник Санкт - Петербургской Государственной Медицинской Академии им. И.И.Мечникова. – СПб., 2009. - № 3. - С. 43-46.

7. Urinbaeva N.A., Sultanov S., Sirojiddinova S. Changes in functional and structure of erythrocytes increase the possibility of early pregnancy termination in women in Uzbekistan // WHP (World Healthcare Providers). – США, 2011.- Vol. 2. - No 6. P. 10-13. (14.00.00. №13)

8. Urinbaeva N.A., Babadjanova G.S., Suyarkulova M.E. The use of surfactant in the treatment of out stationary pneumonia pregnant and its influence on the development of distress in preterm infants // Giornale Italiano di ostetricia e ginecologia. – 2014. – Vol. XXXVI.-№6. – С. 587-589. (14.00.00 №41 SCImago IF 0,108)

9. Urinbaeva N.A., Babadjanova G.S., Abdullaeva L.M. Suyarkulova M.A. The role of treatment of infection generic ways of pregnant women in the prevention of preterm birth // Giornale Italiano di ostetricia e ginecologia. – 2014. – Vol. XXXVI.-№6. – С. 596-598. (14.00.00 №41 SCImago IF 0,108)

10. Уринбаева Н.А. Роль эндотелиальной дисфункции и гуморального иммунитета в развитии репродуктивных потерь у женщин // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2011. - №6. - С. 27-28 (14.00.00. №8)

11. Уринбаева Н.А. Характер изменений реактивных белков и антител в сыворотке крови у женщин с риском прерывания беременности // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2012. - №1. - С. 26-28 (14.00.00. №8)

12. Уринбаева Н.А., Икрамова Л.Ш., Рузиева Н.Х. Инфекционные факторы как причина невынашивания беременности //Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2012. - № 1. - С. 35-37. (14.00.00. №14).

## **II бўлим (II часть; part II)**

13. Уринбаева Н.А. Показатели сывороточного орозомукоида и ретинола у беременных женщин //«Назарий ва клиник тиббиетнинг долзарб муаммолари» (Еш олимлар анжуманининг маърузалар туплами). Ташкент, июнь, 2004, С. 330-333

14. Уринбаева Н.А., Ходжиметов А.А. Особенности показателей крови во время менструального цикла //«Назарий ва клиник тиббиетнинг долзарб муаммолари» (Еш олимлар анжуманининг маърузалар туплами). Ташкент, июнь, 2004, С. 333-338

15. Уринбаева Н.А., Рузиева Н.Х., Асатова М.М., Турбанова У.В. Соғлом хомиладорларда ва анемияли аелларда эритроцитлар ичи метаболизми холати //Патология, 2007, № 1, С. 59-61

16. Уринбаева Н.А., Султанов С.С., Сирожиддинова С.С. Оценка функционального состояния эндотелиоцитов и тромбоцитов при угрозе прерывания беременности //Профилактическая и клиническая медицина. М. № 1 (34), 2010, С. 32-34

17. Urinbaeva N.A. Free radical oxidation and antioxidant protection of erythrocytes in pregnant women //Avicenna. Science and education in and about Uzbekistan. Vol 5, 2011, P. 42-47

18. Уринбаева Н.А., Султанов С.Н., Сиражитдинова С.С. Программа для ЭВМ «Определение риска преждевременных родов и их прогнозирование у беременных женщин». Агентство по интеллектуальной собственности РУз. Удостоверение DGU № 2013 0026 от 18.02.2013

19. Уринбаева Н.А., Ходжиметов А.А. Функциональная активность тромбоцитов у беременных в норме и при патологии //Материалы конференции «Современные вопросы оптимизации диагностики, лечения и профилактики заболеваний», Ташкент, 2005, 142-143

20. Уринбаева Н.А., Ходжиметов А.А. Значение исследования церулоплазмينا в крови у беременных в норме и при патологии //Материалы конференции «Современные вопросы оптимизации диагностики, лечения и профилактики заболеваний», Ташкент, 2005, 141-142

21. Уринбаева Н.А., Рузиева Н.Х., Турбанова У.В. Состояние газотранспортной системы крови у беременных с анемией //Материалы научно- практической конференции аспирантов, соискателей и резидентов, посвященной памяти академика У.А.Арипова. 16-17 апреля 2007, С. 128-129

22. Уринбаева Н.А., Рузиева Н.Х., Турбанова У.В. Особенности метаболизма эритроцитов крови на основе изучения пиридиновых нуклеотидов у беременных с анемией //Материалы научно- практической конференции аспирантов, соискателей и резидентов, посвященной памяти академика У.А.Арипова. 16-17 апреля 2007, С. 123-124

23. Уринбаева Н.А., Султанов С.Н. Эндотелиальная дисфункция и состояние гуморального иммунитета при невынашивании беременности //Международный симпозиум «Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане «Здоровая мать – здоровый ребенок». Сборник тезисов. Ташкент, 2011, С. 128-129

24. Уринбаева Н.А. Динамика показателей антиоксидантной защиты эритроцитов у здоровых беременных течение гестации //Акушерлик ва гинекологиянинг долзарб муаммолари Республика илмий – амалий анжумани материаллари, 18-19 ноябр 2011, С. 102

25. Уринбаева Н.А. Состояние антиоксидантной защиты эритроцитов и свободно-радикального окисления у здоровых беременных женщин //Акушерлик ва гинекологиянинг долзарб муаммолари Республика илмий – амалий анжумани материаллари, 18-19 ноябр 2011, С. 103

26. Urinbaeva N.A., S.Irgasheva, L.Ikramova, S.Sultanov, N.Ruzieva. Diagnostic and prognostic value of detection of infectious markers in miscarriage //World Congress on «Building consensus in gynecology, infertility and perinatology», Barcelona, Spain, May 3-6, 2012. P. 53

27. Urinbaeva N.A., Babadjanova G.S., Khodjaeva K., Mavlonov O. Endothelial dysfunction of the fetoplacental complex as causes of premature birth and its correction //The World Congress on building consensus out of controversies in gynecology, infertility and perinatology, Turkey, Istanbul, May 30-June, 2013, P.43

28. Urinbaeva N.A., Babadjanova G.S. Nature of changes endotheliocytes of miscarriage //10 Congress of the European Society of Gynecology. Square – Brussels Meeting Centre 18-21 Sept, 2013, P. 656-658

29. Уринбаева Н.А., Бабаджанова Г.С., Суяркулова М.Э. Современные технологии в профилактике преждевременных родов //Матер. Междунар. конференции «Мать и дитя, 2014», Москва, сент.2014г.

30. Urinbaeva N.A., Suyarkulova M.E., Babadjanova G.S. The use of surfactant in the treatment of out stationary pneumonia pregnant and its influence on the development of distress in preterm infants //16th World congress on human reproduction, 18-21 march, 2015, Germany, Berlin, P.195

31. Urinbaeva N.A., Babadjanova G.S., Abdullaeva L.M., Suyarkulova M.E. The role of treatment of infection generic ways of pregnant women in the prevention of preterm birth //16th World congress on human reproduction, Germany, Berlin, 18-21 march, 2015, P.196

32. Urinbaeva N.A., Babadjanova G.S. Importance of cervicometrics in predicting of spotaneus premature deliveries //25<sup>th</sup> European Congress of Obstetrics and Gynecology, Antalya, Turkey, 17-21 May 2017

Автореферат «\_\_\_\_\_» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди  
(\_\_\_\_\_2018 йил).

Босишга рухсат этилди: \_\_\_\_\_2018 йил  
Бичими 60x45 <sup>1</sup>/<sub>8</sub>, «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табағи 3,7. Адади: 100. Буюртма: № \_\_\_\_\_.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,  
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»  
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.