

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МАНИЕЗОВА ГУЛНОЗА МУРОДОВНА

**АНТИФОСФОЛИПИД СИНДРОМИ ВА АНАМНЕЗИДА
РЕПРОДУКТИВ ЙЎҚОТИШЛАР МАВЖУД АЁЛЛАРДА ПЕРИНАТАЛ
АСОРАТЛАРНИНГ ПРОФИЛАКТИКАСИ ВА ДАВОСИ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ – 2017

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of the dissertation abstract of doctor of Philosophy (PhD)

Маниёзова Гулноза Муродовна

Антифосфолипид синдроми ва анамнезида репродуктив йўқотишлар
мавжуд аёлларда перинатал асоратлар профилактикаси ва давоси..... 3

Маниёзова Гулноза Муродовна

Профилактика и лечение перинатальных осложнений у женщин с
антифосфолипидным синдромом и репродуктивными потерями в
анамнезе..... 17

Maniyozova Gulnoza Murodovna

Prevention and treatment of perinatal complications in women with
antiphospholipid syndrome and reproductive losses in history..... 37

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 41

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МАНИЕЗОВА ГУЛНОЗА МУРОДОВНА

**АНТИФОСФОЛИПИД СИНДРОМИ ВА АНАМНЕЗИДА
РЕПРОДУКТИВ ЙЎҚОТИШЛАР МАВЖУД АЁЛЛАРДА ПЕРИНАТАЛ
АСОРАТЛАРНИНГ ПРОФИЛАКТИКАСИ ВА ДАВОСИ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ – 2017

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.1.PhD/Tib9 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус) www.tashpmi.uz веб-саҳифаси ҳамда «ZiyoNet» ахборот-таълим портали www.ziyo.net манзилига жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Нажмутдинова Дилбар Камариддиновна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Камалов Зайнитдин Сайфутдинович тиббиёт фанлари доктори, профессор Зуфарова Шахноза Алимджановна тиббиёт фанлари доктори, доцент
Етакчи ташкилот:	Тошкент врачлар малакасини ошириш институти

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг «__» _____ 2017 йил соат «__» даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил:100140, Тошкент ш, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй.Тел./факс: +99871-262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz.

Диссертация иши билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (-сон билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+99871)-2623314.

Диссертация автореферати 2017 йил «__» _____ да тарқатилди.
(2017 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 котиби,
тиббиёт фанлари доктори., профессор

А.М. Шарипов
Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш қошидаги илмий семинар
раиси, тиббиёт фанлари доктори., профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра кутилган ҳомиладорликларни йўқотиш кўрсаткичлари ҳамон юқорилиги нафақат тиббий, балки ижтимоий аҳамиятга моликдир. Акушерлик амалиётининг долзарб муаммоларидан бири ҳомила тушиши бўлиб, 10–25% ни ташкил қилади ва бу кўрсаткич юқорилигича қолмоқда¹. Бир қатор муаллифлар маълумотларига кўра ҳомила йўқотиш сабабларининг 55–62% ни коагуляция протеинлари ёки тромбоцитлар деформацияси ташкил қилиб, антифосфолипид синдроми (АФС) шулар жумласига киради.

Мустақиллик йилларида мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини мустаҳкамлаш, айниқса оналик ва болаликни муҳофаза қилишга давлатимиз томонидан алоҳида эътибор қаратилди. Соғлиқни сақлаш тизимида амалга оширилган кенг қамровли чора-тадбирлар натижасида салмоқли кўрсаткичларга эришилди. Жумладан охириги ўн йилда ўпка артерияси тромбоемболияси (ЎАТЭ) натижасида кузатилган оналар ўлими 8,2% қисқарган. Бугунги кунда аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини янада ошириш борасида «оналик ва болаликни муҳофаза қилиш, оналар ва болаларнинг сифатли тиббий хизматга эришишини кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, чақалоқлар ва болалар ўлимини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни янада амалга ошириш мақсадида ҳомиладор аёлларни оммавий барвақт перинатал скрининг текширувларни ўтказиш, акушерлик асоратларини эрта аниқлаш тадбирларини амалга ошириш зарур»².

Жаҳонда репродуктив йўқотишлар мавжуд аёлларда антифосфолипид синдромини эрта ташхислаш, даволаш ва асоратларини олдини олишга қаратилган тадбирларнинг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда, бу борада акушерлик асоратлари мавжуд фертил ёшидаги аёлларда тромботик асоратлари ва уларнинг рецидивини олдини олиш мақсадида антикоагулянтларни қўллаш асосланган, репродуктив ёшдаги аёлларни саломатлигини сақлаш мақсадида скрининг текширув тизимига жалб қилишни такомиллаштириш, репродуктив ёшдаги аёлларни скрининг йўлини оптимал тактикасини танлаш, репродуктив асоратларни келтирувчи хавф омилларини олдини олиш тизимини ишлаб чиқиш, АФС асоратларини камайтиришга қаратилган алгоритмни ишлаб чиқиш, фертил ёшидаги аёлларни соғлиғи ва ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган тадбирларни такомиллаштириш кабилар алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2016 йил 9 февралдаги ПҚ-2487-сон қарори билан тасдиқланган «Соғлом она ва бола йили» давлат дастурини ишлаб чиқиш ва амалга оширишнинг ташкилий чора-тадбирлари

¹Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему // Российский вестник акушера-гинеколога. 2007. №2. С. – 62-64;

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 07 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари Стратегияси» фармони.

тўғрисидаги қарорлари, 2016 йил 28 ноябрдаги ПҚ–1652-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чоралари ҳақида»ги қарори ва Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон Фармони билан тасдиқланган «Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари Стратегияси» ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишнинг асосий устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг V «Тиббиёт ва фармокология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунё олимлари томонидан АФСнинг анъанавий даво турлари самардорлигини, этиология механизмларини ўрганиш бўйича тадқиқотлар ўтказилган: Branch D.W., et al 2000, Triolo G., et al 2003, Ricard Cervera et al 2003, Roy G. Farquhars, et al 2003. Антифосфолипид синдромида перинатал асоратларнинг олдини олишда аспирин билан гепарин ва иммуноглобулинларнинг комплекс таъсири, ИЛ-10 кўрсаткичининг ахамияти ўрганилган: Giovanni Triolo 2000, Angelo Ferrante 2003, Francesco Ciccia 2003, Antonina Accardo-Palumbo 2000, Antonino Perino 2000, Antonio Castelli 2003, Antonio Giarratano 2003, Giuseppe Licata 2003.

Россиялик олимлар Аржанова О.Н. (2006) ҳаммуаллифлар билан биргаликда антифосфолипид синдроми аниқланган ҳомиладорларда йўлдош етишмовчилигини даволаш тактикасини ишлаб чиқишган. Володин Н.Н. (2000, Россия) ва ҳаммуалифлари томонидан иммун адаптацион жараёнида интерлейкинларнинг таъсири исботланди. Макацария А.Д. (2000, Россия) ва бошқа ҳаммуаллифлар антифосфолипид синдромида фраксипарин қўлланилганда акушерлик асоратлари профилактикасида юқори самардорлигини эътироф этган.

Антифосфолипид синдромнинг акушерликдаги аҳамиятини ўрганиш борасидаги тадқиқотлар Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт марказида олиб борилган (Курбанова М.Т., Курбанов Д.Д., 2003), кейинчалик 2009 йилда Парпиева Д.А., ва ҳаммуаллифлар томонидан антифосфолипид антитаначалар ва тромбофилиянинг ҳомила ташлашда таъсири ўрганилган.

Мамлакатимизда олиб борилаётган тадқиқотларда фертил ёшидаги аёллар саломатлигига эътибор қаратилиб, уларга давлатимиз томонидан кўрсатилаётган юксак эътибор масаласи тиббий ва ижтимоий жиҳатдан таҳлил этилган. Тадқиқотлар натижаси шуни курсатадики, репродуктив йўқотишлари мавжуд аёлларда АФСнинг учраши ҳамда унинг самарали ва иқтисодий қулай даво усуллари ўрганилмаган ва ушбу йўналишда тадқиқотларни амалга ошириш долзарб, илмий – амалий аҳамиятга эга ҳисобланган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Андижон давлат тиббиёт институти 01.970005260 илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Оналик ва болалик муҳофазаси» лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади антифосфолипид синдроми аниқланган аёлларда ҳомиладорликкача ва ҳомиладоролик даврини олиб бориш тактикасини такомиллаштиришга кўра даволаш алгоритмини ишлаб чиқиш.

Тадқиқот вазифалари:

антифосфолипид синдроми аниқланган аёлларда перинатал асоратлар профилактикасини барвақт бошлаш заруратини асослаш;

антифосфолипид синдроми аниқланган ҳомиладорларда ивиш тизими кўрсаткичлари, қондаги цитокинлар статуси ва она–йўлдош–ҳомила қон оқими кўрсаткичларининг корреляцион боғлиқлигини аниқлаш;

антифосфолипид синдроми аниқланган аёлларда лаборатор кўрсаткичларни таққослаш асосида ҳомиладорлик ва ҳомиладорликдан ташқари гемостазиологик ва цитокин синамаларини ўтказиш;

гемостаз тизими синамалари (ЭФМК, D-димер) ва яллиғланиш маркерлари (ИЛ-1, ИЛ-6 ва ФНО α) кўрсаткичлари асосида ҳомиладорликдан ташқари ва ҳомиладорликда таклиф қилинган даво самарадорлигининг ўрганиш;

антифосфолипид синдроми аниқланган аёлларда даво алгоритмини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти анамнезида репродуктив йўқотишлар мавжуд 1200 нафар аёлда антифосфолипид синдроми частотасини аниқлаш учун скрининг таҳлил ўтказилди ва шунингдек 45 соғлом аёл кузатилди.

Тадқиқотнинг предмети. Иммун ва гемостаз тизимларининг асосий кўрсаткичларини аниқлаш учун вена қони ва қон зардоби ҳамда доплерометрия тадқиқотлари маълумотлари.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда умумий клиник, функционал (она–йўлдош–ҳомила қон оқимини доплерометрик текшириш), ультратовуш, биокимёвий (гемостаз тизимини баҳолаш), иммунофермент таҳлил (D-димер, цитокинлар) ва статистик усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

антифосфолипид синдроми ва репродуктив йўқотишлар аниқланган ҳомиладорларда гемостаз мезонларининг скрининг синамалари D-димер ва ЭФМК кўрсаткичлари ортиши ва ҳомила нобуд бўлишига таъсир этиши, ҳужайра молекуласи адгезиясининг тўқима факторлари фаоллашуви остида тромблар ҳосил бўлиши моноцитлар ажралиши ортишига кўра аниқланган;

яллиғланишга хос маркерлар (ИЛ–1, ИЛ–6, ФНО α)нинг антифосфолипид синдроми ривожланишида, перинатал асоратлардан олдин ушбу цитокинлар ажралиши ортишининг патогенетик намоён бўлиши аниқланган;

перинатал асоратлар ривожланишида яллиғланишга хос цитокинларнинг апоптотик таъсири, коагуляция каскадини фаоллаштирувчи

медиаторларнинг индукциясига кўра скрининг тестлари (D-димер ва ЭФМК) кўрсаткичлари ортиши билан исботланган;

антифосфолипид синдроми аниқланган ҳомиладорларда ивиш тизими кўрсаткичлари, қондаги цитокинлар статуси ва она-йўлдош-ҳомила қон оқими кўрсаткичларининг корреляцион боғлиқлиги аниқланган;

антифосфолипид синдроми аниқланган аёлларда уларнинг репродуктив ва гемостаз тизими фаоллигини тиклашда Эссенциале форте Н ҳамда интерлейкинлар фаоллигини назорат қилиш учун Серрата ҳамда циклооксигеназа - 1назорати учун Кардиомагнил препаратларини қўллаган ҳолда комплекс даволаш алгоритмини ишлаб чиқилган;

анъанавий даволаш турига қараганда таклиф қилинган даволаш тактикаси самарали эканлиги аниқланган;

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

антифосфолипид синдроми аниқланган аёлларда акушерлик асоратларининг ташхис мезонлари таклиф қилинган;

антифосфолипид синдроми аниқланган аёлларни даволаш алгоритми ишлаб чиқилган ва таклиф қилинган;

антифосфолипид аниқланган аёлларни текшириш учун биохимик, гемостазиологик, цитокин ва функционал текшириш мезонлари ишлаб чиқилган, репродуктив йўқотишлар мавжуд аёлларда антифосфолипид синдроми асоратларининг дифференциалланган комплекс даволаш учун скрининг синамалар маркерлари таклиф қилинган;

перинатал асоратларни олдини олиш учун гемостазиологик ва цитокин маркерлари таклиф қилинган;

антифосфолипид синдромининг перинатал асоратлар профилактикаси ва давоси аёлларда таклиф этилган алгоритмга мувофиқ олиб борилиши керак, ушбу рационал ёндашув ҳомиладорликни яхши яқун топиши, перинатал асоратлар кўрсаткичларини камайтириши, фертилликни тезроқ тикланиши ва молиявий иқтисод қилинишига имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги илмий изланишда қўлланилган замонавий, бир бирини тўлдирувчи клиник, иммунологик, биокимёвий ва статистик усуллар билан тасдиқланган ҳамда етарли даражада беморларнинг сони, антифосфолипид синдроми бўлган аёлларда акушерлик ва перинатал асоратларни эрта ташхислаш ва олдини олишнинг ўзига хослигини такомиллаштириш билан изоҳланади. Шунингдек, барча олинган натижалар ва хулосалар далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига мос келади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот на тижаларининг илмий аҳамияти антифосфолипид синдроми асоратлари ривожланишининг патогенетик механизмлари ёритиб, коагуляцион бузилишлар ривожланишида цитокин статусининг аҳамияти ва қон томирдаги бузилишлар патогенезида яллиғланишга хос цитокинларнинг иштироки, шунингдек, перинатал асоратлар ривожланишида яллиғланишга хос цитокинларнинг апоптотик таъсири билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти цитокин ва функционал текшириш усулларини ўтказган ҳолда беморларни текшириш схемаси ишлаб чиқиш ҳамда перинатал йўқотишлар кўрсаткичини камайтиришга қаратилган антифосфолипид синдроми асоратларининг комплекс давосини олиб боришдан иборат. Эссенциале форте Н ва Серрата препаратларини ўз ичига олган антифосфолипид синдромининг перинатал асоратлари профилактикаси ва комплекс даволаш усули ишлаб чиқилганушбу ёндашув ҳомиладорликни яхши яқун топиши, перинатал асоратлар кўрсаткичларини камайтиришга ва молиявий иқтисод қилинишига хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Антифосфолипид синдроми ва анамнезида репродуктив йўқотишлар мавжуд аёлларда перинатал асоратларнинг профилактикаси ва давоси бўйича олинган илмий натижалар асосида:

ҳомиладорлик ва туғруқ жараёнида антифосфолипид синдромида акушерлик ва перинатология асоратларини олдини олиш ва патологиясиз туғруқни амалга ошириш бўйича олинган илмий натижалар «Антифосфолипид синдроми аниқланган аёлларда эссенциал фосфолипидларининг комплекс даволашда ўзига хослиги» услубий қўлланма ишлаб чиқилиб, соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 04 ноябрдаги 8д-3/84-сон маълумотномаси). Мазкур қўлланма беморларда антифосфолипид синдромининг ҳомиладорлик ривожланишида салбий оқибатларни пасайишига, ҳомиладор аёлларда иммун тизимини мустаҳкамлаш ва ҳомила сурфактант тизимининг етилишига имкон берган;

антифосфолипид синдроми аниқланган аёлларда эссенциал фосфолипидларини қўллаш натижасида комплекс даволаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Андижон вилоят перинатал марказида, Андижон шаҳар 2-сон туғруқ комплекси ва Тошкент шаҳридаги 44-оилавий поликлиника тиббиёт амалиётига татбиқ этилган (2016 йил 04ноябрдаги 8д-3/84-сонли маълумотномаси). Тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этилиши барча аёлларга амбулатор шароитда даволаниш имкониятини берган ва стационар давога бўлган эҳтиёжни камайтирган. Ишлаб чиқилган ва таклиф қилинган усул перинатал асоратлар кўрсаткичини 13,8%, акушерлик асоратлар кўрсаткичини 8,3% камайтиришга ёрдам берган, ўлик туғилиш ва илк перинатал ўлим ҳолатлари эса кузатилмаган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертация натижалари илмий-амалий анжуманда, жумладан, Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 3 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 18 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та

мақола, жумладан, 10 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўрта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертациянинг асосий матни 101 саҳифани ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги ва зарурияти асосланган, диссертация ишининг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган ҳамда диссертация ишининг янгилиги, амалий натижалари баён қилинган, тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти ифодаланган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр қилинган ишлар ва тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Антифосфолипид синдромининг ўзига хослиги ва уни ҳомиладорлик ва туғруқ кечишига таъсири**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи, антифосфолипид синдромининг (АФС) патогенези ва ҳомиладорлик кечишининг ўзига хослиги, даволашнинг замонавий аспекти масалалари ёритилган. Ушбу бобда репродуктив ёшдаги аёллар популяциясида АФС муаммосининг ҳозирги кундаги ҳолати; патогенезнинг иммунологик механизмлари ва перинатал асоратлардан олдин намоён бўлувчи цитокинлар иштироки; антиагренаг таъсирга эга замонавий фармакологик препаратлар таърифи келтирилган.

Диссертациянинг «**Текширилган аёлларнинг клиник таснифи, умуклиник, иммунологик, биохимик ва функционал текширув усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва усуллари ёритилган. Тадқиқотда қўйилган вазифалар қуйидаги тамойилларга амал қилган ҳолда таҳлил қилинди: 2009–2014 йиллар анамнезида репродуктив йўқотишлар мавжуд 1200 нафар аёллар скрининг таҳлили ўтказилган. Дастур Андижон шаҳар 2-туғруқ комплекси, Андижон давлат тиббиёт институти акушерлик ва гинекология кафедраси МИТЛ билан ҳамкорликда ўтказилган. Пациентлар танлови волчанка антикоагулянтини (ВА) аниқлаш асосида 2006 йили Сиднейдаги мезонларга кўра ўтказилган.

Текшириш Андижон вилоятида репродуктив йўқотишлар мавжуд аёлларда антифосфолипид синдромини МИТЛ шифокор мутахассислари билан бирга аниқлашни ўз ичига олган. АФС тахмин қилинганда ВА, коагулограмма каби умумий лаборатор ва инструментал таҳлиллар ўтказилган.

Чуқурлаштирилган текширувлар репродуктив йўқотишлар мавжуд ва текширув жараёнида АФС аниқланган 38 нафар ҳомиладор ва 131 нафар ҳомиладорликдан ташқари, 45 нафар соғлом аёлларда ўтказилган. Текширув жараёнида уларда коагулограмма, D-димер ва цитокин (ИЛ-1, ИЛ-6 ва ФНО α) тизими ўрганилган.

Специфик усуллардан қуйидагилар қўлланилган:
биокимёвий усул – волчанка антикоагулянтини аниқлаш (ВА);
коагулограмма – биокимёвий усул – гемостаз тизими текшируви;
иммунофермент таҳлил (ИФА) – цитокин статусини ўрганиш (ЗАО «Вектор–Бест», Россия);

D-димер – иммунофермент таҳлил (ИФА) – фибрин ивиқлари деградацияси текшируви (Agen, Australia).

функционал таҳлил – БПХК қон айланиши доплероетрик таҳлили (Христиан Доплер эффеќтига кўра В.В. Митьков классификацияси бўйича).

Статистик таҳлил Microsoft Office Excel 7,0, Statistica 6,0 пакети ёрдамида ўрта (M) ва нисбий (P) кўрсаткичлар, уларнинг ўрта статистик хатолари (m), t-Стъудентнинг параметрик ва нопараметрик усуллари орќали фарќлар аниқлигини текшириш ёрдамида амалга оширилди. Фарќлар $P < 0,05$ да статистик аҳамиятли бўлган. Спирмен бўйича ранг корреляцияси ўтказилган.

Диссертациянинг **«Антифосфолипид синдроми аниқланган аёлларда ҳомиладорлик кечишининг ўзига ҳос жиҳатлари»** деб номланган учинчи бобида АФС аниқланган ҳомиладорларда ивиш тизими лаборатор кўрсаткичлари, анамнез маълумотлари ва ёндош касалликлар структурасининг ўзига ҳос кечиши ёритилган. Гемостаз мезонлари ортиши кузатилиб, D-димер ва эрувчи фибрин мономер комплекс (ЭФМК) кўрсаткичларининг скрининг синамалари сифатида аниқланиши ва ҳомила нобуд бўлишига таъсир этиши ўрганилганлиги келтирилган. Яллиғланишга ҳос маркерлар (IL–1, IL–6, ФНО α)нинг антифосфолипид синдроми ривожланишида прогностик аҳамияти, перинатал асоратлардан олдин ушбу цитокинлар ажралиши ортишининг патогенетик намоён бўлиши, перинатал асоратлар профилактикасини барвақт бошлаш зарурати келтирилган.

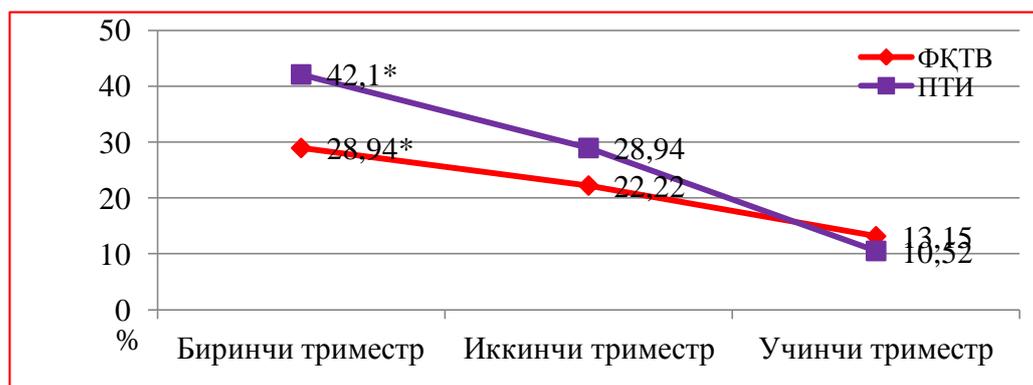
Текширув жараёнида АФС аниқланган репродуктив йўқотишлар мавжуд 38 нафар ҳомиладор аёллар текширилган ва кузатилган (1-кичик гуруҳ). Акушерлик ва перинатал патологиясини даволаш учун янги усуллар ишлаб чиқиш мақсадида уларда гемостаз, цитокин тизимлари ва доплероетрия кўрсаткичлари ўрганилган.

АФС аниқланган ва репродуктив йўқотишлар мавжуд аёллар ҳомила тушиши ва акушерлик патологиялари бўйича юқори хавф гуруҳини ташкил қилиши аниқланган.

1-кичик гуруҳ ҳомиладорларининг стационарга мурожат этган энг кўп ва асосий асоратларидан 55,26% ида ҳомила тушиши хавфи бўлган. Деярли ҳар бир ҳомиладорда ҳомиладорлик, ҳомилани сақлашга қаратилган муолажа ўтказилганлигига қарамай, ҳомила тушиши хавфи билан асоратланган.

Ҳомилани сақлашга қаратилган даво муолажаларини бир неча бор такрор ўтказилишига қарамай, ҳар иккинчи ҳомиладорда ҳомиладорлик давомида ҳомила тушиш хавфи кузатилган. Шунингдек, ушбу аёлларнинг олдинги муваффаќиятсиз яқун топган ҳомиладорликларида ҳам ҳомила тушиш хавфи кузатилган.

Ушбу гуруҳларда гемостаз тизимининг асосий звенолари ўрганиш натижалари 1-кичик гуруҳдагилар прокоагулянт тизимининг гиперкоагуляциясига мойиллигини кўрсатган. Прокоагулянт фаолликни ўрганганимизда фаоллашган қисман тромбин вақти (ФҚТВ)нинг ортиши 1-кичик гуруҳ 50%гача ортиши кузатилган. Протромбин индекси (ПТИ) кўрсаткичи ҳам асосий гуруҳ ҳомиладорларида назорат гуруҳига нисбатан сезиларли ортиши аниқланган ($P < 0,001$). ПТИ ортиши АФС мавжуд ҳомиладорларда 42%гача ортиши кузатилган (1-расм).



1-расм. Биринчи кичик гуруҳ гемостаз тизими кўрсаткичлари.

Эслатма: * – $P < 0,001$.

Шу билан бирга ҳам прокоагулянт, ҳам қон-томир-тромбоцитар тизими гиперкоагуляцияси аниқланган. Ҳомиладорлик муддатига хос бўлмаган гемостаз кўрсаткичларининг кескин ортиши аниқланган. Тадқиқот давомида ИЛ–1, ФНО кўрсаткичи 1-кичик гуруҳда биринчи триместрда иккинчи ва учинчи триместрларга нисбатан пастроқлиги аниқланган ($P < 0,001$), ИЛ–6 кўрсаткичлари эса триместрлар бўйича сезиларли ортмаган. Ваҳоланки, назоратгуруҳимизда цитокинлар ортиши триместрлар бўйича сезиларли фарқланмаган. 1-кичик гуруҳда ИЛ–1 кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан биринчи триместрда 6,8 бараварга, иккинчи ва учинчи триместрларда 4,4 ва 4,6 бараварга ортган. ИЛ–6 кўрсаткичлари эса биринчи триместрда 6,3 бараварга, иккинчи триместрда 3,9 ва учинчи триместрда 2,3 бараварига ортган. ФНО кўрсаткичлари ҳам назоратгуруҳига нисбатан 4,5; 4,3; 4,5 баравар ортиқ бўлган. 1-кичик гуруҳда цитокинлар кўрсаткичлари ҳар триместрда сезиларли фарқланган ($P < 0,001$).

АФС аниқланган аёлларда биринчи триместрда интерлейкинлар ИЛ–1 ва ИЛ–6 ($r=0,76$), иккинчи триместрда ИЛ–6 ва ФНО ($r=0,80$) ажралишида тўғри кучли корреляцион боғлиқлик кузатилиб, ҳомиладорлик кечиши интерлейкинлар ажралиши билан боғлиқ бўлиши мумкинлиги аниқланган. ИЛ–1 ва бачадон артериялари СДМ орасида 28–32 ҳафта муддатда ўрта кучдаги қарши корреляцион боғлиқлик ($r=-0,40$) аниқланиб, ушбу ҳолат ҳам АФСнинг ҳомиладорликка нојўя таъсири ва нобуд бўлган ҳомиладорликдаги патогенетик механизм кўриниши эҳтимолини белгилайди. Шунингдек, учинчи триместрда ҳам қарши корреляцион боғлиқлик бачадон

артерияларидаги СДМ ва ИЛ–1 орасида ўрта кучдаги ($r=-0,56$) ва кучли ($r=-0,70$) боғлиқликлар аниқланган. Ўтказилган корреляцион таҳлил биринчи триместрда ПРВ ва ИЛ–1 орасида ҳам ўрта кучдаги ($r=0,29$) тўғри корреляция ва иккинчи триместрда ўрта кучдаги қарши ($r=-0,45$) корреляция мавжудлигини аниқлаган.

Тадқиқотларимиз натижасида аниқланган мазкур корреляцион боғлиқликлар организмнинг турли жараёнларидаги ўзаро боғлиқлик мавжудлигини ва бу боғлиқлик хужайра, тўқима ва аъзолар миқёсида бўлиб, перинатал асоратлардаги патогенетик занжирнинг бир звенодаги ўзгаришлари бошқа звено ўзгаришларига олиб келишини кўрсатди. Шундай қилиб, ушбу боғлиқликдаги бузилишлар ҳомила ривожланишини тўхтаб қолишига олиб келади.

Кузатувдаги ҳомиладорларнинг бачадон–йўлдош–ҳомила қон айланиш (БЙХҚ) тизимида доплероетрик текширув олиб борилди, яъни қон-томир қаршилиги индекси (ҚҚИ): систолодиастолик муносабат (СДМ), резистентлик индекси (РИ), пульсацион индекс (ПИ) текширилди. Фетоплацентар комплексининг бачадон тизимидаги гемодинамика ҳолати иккала бачадон артериялар доплероетриясига кўра текширилди. Плацентар тизим ҳолати киндик артерияси ҳолатига кўра баҳоланди. Ҳомила гемодинамикаси ҳомила ўрта мия артериясида ўрганилди.

Физиологик ҳомиладорликда бачадон артериялари резистентлиги ҳомиладорликнинг 32-ҳафтасига бориб камайиши СДМ кўрсаткичлари билан белгиланган, ваҳоланки, 1-кичик гуруҳда ушбу кўрсаткич кескин ортади. 1-кичик гуруҳда қон айланиш тезлиги ҳомиладорлик сўнггида пасаймасдан сақланиб қолади ва бу бошқа индекслар кўрсаткичлари билан ҳам тасдиқланади. Натижалар шуни кўрсатдики, физиологик ҳомиладорликда қон айланиш ҳомила муддати ортиши билан кўтарилган. АФС аниқланган ҳомиладорларда эса қон айланиш ҳажми пасайган ва АФСнинг бачадон ва плацента тромбозларини ҳосил қилиб, плацента ишемиясига олиб келиши кузатилган.

Ҳомила–плацента қон айланиши ўрганилганда, 1-кичик гуруҳда доимий диастолик босим аниқланган, назорат гуруҳида ҳомила ривожланиши билан унинг ортиши кузатилмаган. Жумладан, физиологик ҳомиладорлик кечишида киндик артериясида қон айланиши кучайса, АФС аниқланган аёлларда ҳомила ривожланиши билан бачадон–йўлдош–ҳомила тизимида қон айланиши кучайиши кузатилмаган.

АФС давоси учун Эссенциале форте Н ва Серрата, базис препарати сифатида Кардиомагнил препаратларини таклиф қилдик.

Хулоса қилиб айтганда, антифосфолипид синдромининг самарали ва иқтисодий қулай даво усули, яъни ҳам перинатал асоратлар давоси, ҳам плацентар дисфункция профилактикаси, ҳам иқтисодий қулай бўлган даво усули ҳанузгача топилмаганлиги сабабли, АФС патогенези асосида гемостаз тизимидаги сезиларли ўзгаришлар ҳисобга олиниб, ушбу аёлларда Эссенциале форте Н, Серрата ва Кардиомагнил комплекс қўлланилиши мақсадли деб топилди.

Ишлаб чиқилган усулнинг юқори самарадорлиги шундан иборатки, улар нафақат микроциркуляция ва қоннинг реологик хусусиятларини яхшилайти, балки бачадон–плацента–хомила қон айланишини тиклайди.

Ишлаб чиқилган даволаш схемаси хомиладорлик муддатига кўра белгиланган. Биринчи триместрда мурожаат этган хомиладорларга Эссенциале форте Н кунига 2 капсуладан 3 марта, Серрата 1 таблеткадан 3 марта ва Кардиомагнил кунига 75 мгдан 1 ойгача берилди. Кейинги иккинчи ва учинчи триместрларда ушбу аёлларга Эссенциале форте Н нинг 5 кунлик инъекцион давоси ҳамда комплексда Кардиомагнил 75 мгдан хомиладорлик давомида қўлланилган.

Иккинчи ва учинчи триместрларда мурожаат этган хомиладорларга эса Эссенциале форте Н инъекция усулида 5,0 млдан 10 кунлик курс билан, сўнг перорал формасига ўтказилган ҳолда муддати индивидуал белгиланган. Серрата 1 таблеткадан кунига 3 марта ва Кардиомагнил кунига 75 мгдан 1 ойгача қўлланилган.

Комплекс даво самарадорлиги гемостаз тизими кўрсаткичларининг меъёрига етганлиги билан белгиланган. Бироқ айтиб ўтиш жоизки, тромбофилия маркерлари (ЭФМК) ва D-димер кўрсаткичлари хомиладорликнинг кеч муддатларида юқорилигича қолган. Хомиладорлик ва туғруқ таҳлили 1-кичик гуруҳда шуни кўрсатдики, хомиладорлик 21 нафар (55,1%) аёлда самарали яқун топди ва хориж маълумотларидан сезиларли фарқ қилмади. Ўз-ўзидан абортлар 7 нафар (18,5%), хомила нобуд бўлиши ва ўлик туғилиш 3 нафар (7,9%), илк неонатал ўлим 2 нафар (5,3%) ва ўсмай қолган хомиладорлик 5 нафар (13,2%)ни ташкил этди.

Шундай қилиб, ишлаб чиқилган усул 55,1% ҳолларда хомирани давом эттириш ва ривожланишида самарали таъсир кўрсатиб, хомила нобуд бўлишида юқори хавф гуруҳига кирувчи АФС аниқланган аёлларда гемостаз скринингини аниқлашда ёрдам берди.

Диссертациянинг **«Антифосфолипид синдроми аниқланган аёлларнинг прегравидар давоси ва хомиладорликнинг кечиши»** деб номланган тўртинчи боби антифосфолипид синдроми аниқланган хомиладор бўлмаган аёлларнинг лаборатор кўрсаткичларини таққослаш асосида хомиладорликдан ташқарида гемостазиологик ва цитокин скринингини ўтказиш, гемостаз скрининг синамалари (РФМК, D-димер) ва яллиғланиш маркерлари (ИЛ-1, ИЛ-6 ва ФНО α) кўрсаткичлари асосида антитромботик даво самарадорлигининг лаборатор мезонларини белгилашда олиб борилган тадқиқотлар натижаларини ёритишга бағишланган. Ушбу натижаларга кўра хомиладорликдан ташқари перинатал асоратлар профилактикаси ва дифференциал индивидуал комплекс даволаш мезонлари ишлаб иқилган, анъанавий даволаш усулига қараганда таклиф қилинган даволаш тактикаси самаралироқ эканлиги кузатилганлиги келтирилган.

АФС аниқланган ва репродуктив йўқотишлар мавжуд 131 нафар хомиладор бўлмаган аёллар (асосий гуруҳ) ўрганиб чиқилди. Текширувдаги аёллар ёши 19–35 оралиғида бўлган (ўртача ёш – 24,98 \pm 0,34). Улардан 56,49% уй бекаларидир.

Асосий гуруҳ аёллари анамнезида 422 нафар ҳомиладорлик бўлган. Ушбу ҳомиладорликларнинг биринчи триместрида ўз-ўзидан ҳомила тушиш ҳолатлари 44,08%, кеч ҳомила тушиши – 5,21%, ўсмай қолган ҳомиладорлик – 14,93%, ҳомила ўлик туғилиши – 10,43% ва илк неонатал ўлимлар – 12,56% ни ташкил қилган. Ушбу аёллар бир неча бор стационар шароитида ҳомила нобуд бўлишига қарши даволанишган, лекин ўтказилган текширувлар натижасида сабаблари аниқланмаган.

Асосий гуруҳ аёлларида ўтказилган текшириш жараёнида гемостазда кучли ўзгаришлар бўлмаса ҳам деярли барча бошқа кўрсаткичларнинг ортиши аниқланган: ПТИ – 57 (43,51%), АҚТВ 73 та (53,82%), ЭФМК – 106 та (80,92%), D-димер ортиши – 107 та (81,68%). Ушбу сезилмас ўзгаришлар келгусида ҳомиладорликни асоратлаб, ҳам плазма звеносида, ҳам фибринолитик звеноларда бузилишга олиб келиб, кейинчалик перинатал асоратлар ривожини билан кечган, ҳамда гемостаз тизими ўзгаришларининг аниқ тромбофилия омиллари ЭФМК ва D-димер кўрсаткичлари ҳатто ҳомиладорликдан ташқарида ҳам юқориликка қолганлиги кузатилган.

Шундай қилиб, бизнинг натижаларимизга кўра асосий гуруҳ беморларида гиперкоагуляция ҳолатининг ҳомиладорликкача ортиши аниқланган.

Цитокинлар концентрацияси ўрганилганда ИЛ–1 ва ФНОларнинг асосий гуруҳ аёлларида назорат гуруҳига нисбатан ($P < 0,001$) кучли ортиши аниқланган. ИЛ–6 деярли ортмаганлигига қарамай, унинг тромбоцитлар билан суст корреляцион ($r = 0,14$) боғлиқлиги аниқланган ва АФСда тромбоцитар звенонинг силжишида иштирок этиши кузатилган.

Асосий гуруҳ аёлларида ФНО кўрсаткичи назорат гуруҳига нисбатан деярли ортган ($p < 0,001$). АФС аниқланган барча аёлларда ФНОнинг зардобдаги концентрацияси ортганлиги кузатилган.

Режалаштирилган ҳомиладорликка тайёргарлик жараёни учун ишлаб чиқилган усул Эссенциале форте Н ва Серрата препаратини терапевтик қўллашни ўз ичига олган, шунингдек беморларни ҳомиладорликка тайёрлашдаги комплекс соғломлаштириш жараёнида асоси препаратини сифатида антиагрегант препаратларидан бири Кардиомагнил олинган.

Репродуктив йўқотишлар ва АФС аниқланган аёлларда комплекс даво-профилактик тадбирларини ўтказиш мақсадида, шунингдек, оптимал даволаш схемасини ишлаб чиқиш учун прегравидар даврида ушбу аёллар 2 ва 3-кичик гуруҳларга бўлинган:

2-кичик гуруҳ – 91 нафар аёлга прегравидар Эссенциале форте Н ва Серрата, ҳомиладорликда Эссенциале форте Н ва Кардиомагнил қўлланилган.

3-кичик гуруҳ – 40 нафар аёлга ҳомиладорлик даврида анъанавий усулда аспирин монотерапияси қўлланилган.

Ўтказилган даво самарадорлиги муолажа тугаганидан сўнг икки ҳафта ўтиб ивиш тизими параметрига ва цитокин каскади ҳолатига кўра баҳоланган.

Ивиш тизими параметри ва цитокин каскади ҳолати ўрганилганда, ушбу кўрсаткичларда бузилишлар аниқланган 2-кичик гуруҳдаги 91 нафар аёлдан даволаш муолажасидан сўнг 65 (71,4%) нафарида жараён меъёрига келган.

Цитокин статусидаги ижобий кўрсаткичлар ўтказилган даво самарадорлигини кўрсатди (1-жадвал).

1-жадвал

Яллиғланишга хос интерлейкинларнинг даволашгача ва даволашдан сўнг кўрсаткичи

Кўрсаткич	Даволашгача	Даволашдан сўнг	Ҳаққонийлик
ИЛ-1 пкг/мл	74,26±5,29	18,17±1,33	P<0,001
ИЛ-6 пкг/мл	36,78±1,23	17,77±1,14	P<0,001
ФНО α пкг/мл	54,82±1,39	22,35±0,76	P<0,001

Цитокин статуси даволаш ва даволашдан сўнг сезиларли фарқ қилган натижалар билан белгиланган. Барча беморларда даволашгача яллиғланиш цитокинлари (ИЛ–1,6 ва ФНО) ортиши билан кечган цитокин дисбаланси кузатилган. Лекин уларнинг максимал бузилиши АФСнинг клиник белгилари аниқланган беморларда учраган. Тавсия этилган давони қўллашнинг биринчи ойидаёқ 65 та аёлда цитокинларнинг меъёрлашуви кузатилган. 26 нафар (28,57%) беморда ўрганилган лаборатор кўрсаткичлар икки ой давом этган қайта даволаш курсидан сўнг тикланган.

2-кичик гуруҳ аёлларига ҳомиладорликнинг биринчи триместридан кейинги ҳар триместрда Эссенциале форте Н 5,0 млдан 5 кунлик курс билан вена ичига юборилган ва Кардиомагнил кунига 75 мгдан 20 кун давомида белгиланган.

3-кичик гуруҳ аёлларига ҳомиладорликда аспирин монотерапияси паст дозада берилган.

Гемостазиограмма кўрсаткичларини таҳлил қилиш натижасида ўрганилаётган беморларда бир қатор ўзгаришлар кузатилган, энг аввало, тромбоцитар звенода (P<0,001) намоён бўлган. Айтиб ўтиш жоизки, ушбу кўрсаткичлар 2-кичик гуруҳ ҳомиладорларида 3-кичик гуруҳ ҳомиладорларига нисбатан тезроқ тикланган.

Иккинчи кичик гуруҳда тромбофилия маркерлари соғлом ҳомиладорлар кўрсаткичларидан фарқ қилишига қарамасдан (P<0,05) барча триместрларда меъерий кўрсаткичларда бўлган.

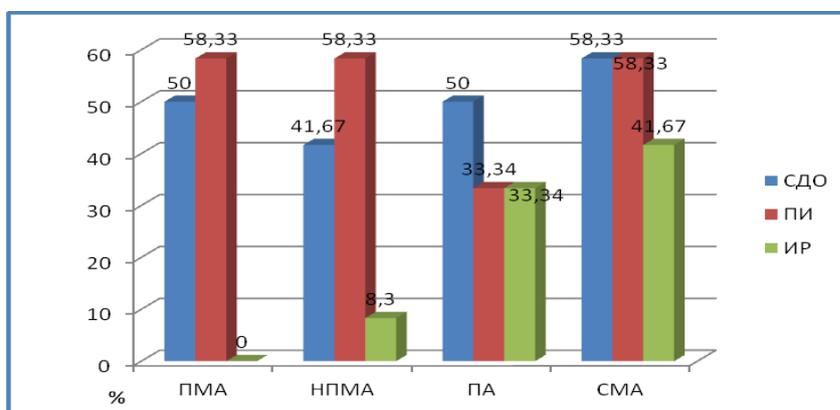
3-кичик гуруҳда ўтказилган анъанавий даволашга қарамасдан гемостаз тизими кўрсаткичларининг барча триместрларда прокоагулянт тизим гиперкоагуляциясига мойиллиги аниқланган. Тромбофилия маркерлари фаоллиги ўрганилганда D-димер ва ЭФМК 3-кичик гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан иккинчи триместрда 4,02 ва 2,66 баравар ортганлиги аниқланган.

Олинган индивидуал таҳлилларга кўра цитокинлар миқдорининг ортиши АФС аниқланган аёлларда ҳомиладорлик асоратлари фонида кечган.

Ҳомила тушиш хавфи ва эрта туғиш хавфи 3-кичик гуруҳ ҳомиладорларининг барчасида кузатилган ва плацентар бузилишлар билан кечган.

Допплерометрик кўрсаткич натижаларига кўра 3-кичик гуруҳ аёллари учинчи триместр охирига қуйидагича ажратилган (2-расм):

Она–плацента–ҳомила тизимидаги қон айланиш бузилиши 6 нафар (50%) беморда кузатилган. Бачадон артериясида қон айланиши бузилши – 5 нафар (41,67%) беморда кузатилган. Киндик артериясида қон айланиши бузилши – 6 нафар (50%) беморда кузатилган. Қон айланиши бузилишининг бачадон артерияси ва киндик артериясида биргаликда кузатилиши – 5 нафар (41,67%) беморда кузатилган. Қон айланиши бузилишининг бачадон–плацента ва ҳомила комплексида биргаликда кузатилиши – 4 нафар (33,33%) беморда кузатилган.



2-расм. Бачадон-йўлдош-ҳомила тизимида гестация муддатига кўра қон айланиш бузилиши частотаси ва даражаси.

Ҳомиладорлик ва туғруқ натижалари 2-кичик гуруҳдаги 91 нафар аёлдан 80 нафари ҳомиладор булиб, 72 нафариди (90%) ҳомиладорлик самарали яқун топганлигини кўрсатди. Ўз-ўзидан абортлар 6 нафар (6,6%), ҳомила ўсмай қолиши 13 нафар (14,3%) ҳомиладорларда кузатилган, ўлик туғилиш ва илк неонатал ўлим ҳолатлари кузатилмаган. Шунингдек, 3-кичик гуруҳдаги 40 нафар аёлдан барчаси ҳомиладор бўлишга муваффақ бўлиб, фақатгина 21 нафариди (52,5%) муддатига етган туғруқ содир бўлди, ундан бир нафари (4,7%) илк неонатал ўлим билан яқунланди. Ўз-ўзидан абортлар 11 нафар (27,5%), ҳомила ўсмай қолиши 8 нафар (20%) ҳомиладорларда кузатилган, ўлик туғилиш ҳолатлари кузатилмаган.

ХУЛОСАЛАР

1. Ҳомила ташлаш синдроми мавжуд 1200 нафар аёлдан антифосфолипид синдромини аниқлаш учун ўтказилган комплекс клиник лаборатор таҳлиллар натижасига кўра бирламчи АФС 169 (14,1%) нафар аёлда аниқланган, унинг натижасида ҳомила ташлаш 26,5%, ҳомила антенатал ўлими 15,0% ва ҳомила ривожланишининг тўхтаб қолиши 12,5%, НЖЙБК 18,4%, преэклампсия 14,3% аёлларда ривожланиши аниқланган.

2. Антифосфолипид синдроми аниқланган ҳомиладорларда коагуляцион потенциал белгилари қон томирлар патологик тромбогенезидаги тромбофилия маркерлари ортиши ва ҳомиладорликда келиб чиқадиган адаптацион гиперкоагуляция фонидаги оғирлашуви билан кечиши кузатилади. Прегравидар даво ўтказилмаганда биринчи триместрда ЭФМК $11,01 \pm 1,49$ гача, D-димер $907,52 \pm 66,38$ гача; иккинчи триместрда ЭФМК $9,75 \pm 1,79$ гача, D-димер $1157,32 \pm 96,76$ гача ва учинчи триместрда ЭФМК $8,23 \pm 3,79$ гача, D-димер до $1510,42 \pm 17,51$ гача ортиши билан кечади.

3. Антифосфолипид синдромида самарали перинатал яқун прегравидар даво ўтказилишига боғлиқ бўлиб, прегравидар тайёргарликсиз перинатал йўқотишлар хавфи 38 ҳомиладордан фақатгина 17 (44,74%) ташкил қилган.

4. Ҳомиладорларда ўрганилган маркерлар ва БПХТ орасида корреляцион боғлиқлик аниқланган. Бевосита кучли корреляцион боғлиқлик ФНО α ва ИЛ-6 ($r=+0,80$); ЭФМК ва ФНО α ($r=+0,85$); ўрта кучдаги корреляцион боғлиқлик ИЛ-1 ва ИЛ-6 ($r=+0,76$); бевосита кучли корреляцион боғлиқлик СДО ва ИЛ-1 ($r=0,70$); ўрта кучдаги қарши корреляцион боғлиқлик СДО ва ФНО α ($r=-0,40$) ораларида аниқланди.

5. Гемостаз синамалари (ЭФМК, D-димер) ҳомиладорларда репродуктив йўқотишлар ва ивиш тизими бузилиши даражаси орасидаги узвий боғлиқликни белгилайди.

6. Акушерлик ва перинатал асоратлар клиник кўринишидан олдин яллиғланишга ҳос цитокинлар ортиши билан кечади. Перинатал асоратлар ривожланишининг белгиловчи маркерлар қуйидагилардан иборат: ИЛ-1 кўрсаткичи $142,32 \pm 17,54$, ИЛ-6 кўрсаткичи $53,18 \pm 6,19$, ФНО α кўрсаткичи $123,92 \pm 18,08$ биринчи триместрда, ИЛ-1 кўрсаткичи $91,13 \pm 12,77$, ИЛ-6 кўрсаткичи $62,45 \pm 12,31$, ФНО α кўрсаткичи $98,36 \pm 16,46$ иккинчи триместрда ва ИЛ-1 кўрсаткичи $105,09 \pm 19,43$, ИЛ-6 кўрсаткичи $70,45 \pm 13,11$, ФНО α кўрсаткичи $107,33 \pm 19,67$ гача учинчи триместрда ортиши билан кечган.

7. Ҳомиладорликдан ташқари ва ҳомиладорликда гемостаз скрининг синамалари РФМК-4,01 мг/100мл; D-димер-581,5нг/млни ва яллиғланиш маркерлари ИЛ-1 – 59,4 пг/мл; ИЛ-6 – 31,5 пг/мл и ФНО – 51,0 пг/млни ташкил этганда ҳам даво натижасида самарадорликка эришилиши аниқланган.

8. Ишлаб чиқилган ва таклиф қилинган усул перинатал асоратлар частотасини 13,8%, акушерлик асоратлар кўрсаткичини 8,3% камайтиришга ёрдам берган, ўлик туғилиш ва илк перинатал ўлим ҳолатлари эса кузатилмаган. Антифосфолипид синдромида ишлаб чиқилган даво алгоритми даволашда молиявий ҳаражатларни камайтиришга ёрдам берган.

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

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

МАНИЁЗОВА ГУЛНОЗА МУРОДОВНА

**ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
У ЖЕНЩИН С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ
РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ В АНАМНЕЗЕ**

14.00.01– Акушерство и Гинекология

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

ТАШКЕНТ – 2017

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.1.PhD/Tib9

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

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

Научный руководитель: **Нажмутдинова Дилбар Камариддиновна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Камалов Зайнитдин Сайфутдинович**
доктор медицинских наук, профессор

Зуфарова Шахноза Алимджановна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Ташкентский институт усовершенствования врачей**

Защита диссертации состоится «__» _____ 2017 г. в «__» часов на заседании Научного совета DSc.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: mail@tashpmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирован за №__), по адресу: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, улица Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+99871) 2623314.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2017 года.
(Протокол рассылки № _____ от _____ 2017 г.).

А.В. Алимов

Председатель научного совета по присуждению
ученой степени, доктор медицинских наук, профессор

Э.А. Шамансурова

Ученый секретарь Научного совета по присуждению
ученой степени, доктор медицинских наук, профессор

А.М. Шарипов

Председатель научного семинара при Научном совете
по присуждению учёной степени,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) повышенный показатель потерь желанных беременностей обуславливает не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы невынашивания беременности. Одной из главных проблем акушерства является невынашивание беременности, частота которого составляет 10-25%, оставаясь высоким, по сей день¹. По данным ряда авторов среди множественных причин невынашивания около 55-62% являются дефекты коагуляционных протеинов или тромбоцитов, одним из проявлений которых является антифосфолипидный синдром (АФС).

За годы независимости в нашей стране особое внимание уделялось совершенствованию системы здравоохранения, особенно защите материнства и детства. В результате, проведенных мер в системе здравоохранения, за последние десять лет материнская смертность от тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) сократилась на 8,2%. На сегодняшний день по улучшению качества медицинской помощи, оказываемой населению, является необходимым проведение «укрепления материально-технической базы медицинских учреждений; дальнейшая реализация комплексных мер по укреплению здоровья семьи, охране материнства и детства, расширению доступа матерей и детей к качественным медицинским услугам, оказанию им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, снижению младенческой и детской смертности, проведение раннего скринингового обследования беременных женщин, проведение мер по раннему выявлению акушерских осложнений»².

Для повышения эффективности мероприятий по ранней диагностике, лечению и профилактике осложнений АФС в мире проводится широкий круг научных исследований, связи с этим, имеющие акушерские осложнения, обосновано применение антикоагулянтов с целью профилактики и понижения рецидивов тромботических осложнений у женщин фертильного возраста, имеющие акушерские осложнения, проводится усовершенствование оптимальных схем скрининговых мероприятий, выбор оптимальной тактики скринингового подхода, разработать систему предупреждения риска развития репродуктивных осложнений среди женщин репродуктивного возраста, разработать алгоритм, направленный снижению осложнений АФС, заслуживают отдельного внимания комплексные схемы профилактической работы среди женщин, направленные на улучшение качества их жизни и здоровья женщин фертильного возраста.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Государственной программе «Год здоровой матери и ребенка» утвержденной в Постановлениях Президента

¹Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему // Российский вестник акушера-гинеколога. 2007. №2. С. – 62-64;

²Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года №УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

Республики Узбекистан № ПП-2487 от 9 февраля 2016 г. и № ПП-1652 «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» от 28 ноября 2017 г. Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, поставленных Президентом Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года №УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики V «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Учёными мира проводились исследования об оценке эффективности комплексного применения традиционных препаратов при АФС: Branch D.W. et al, 2000; Triolo G. et al, 2003; Ricard Cervera et al, 2003; Roy G. Farquhar et al, 2003. Изучена эффективность комплексного применения аспирина, гепарина и иммуноглобулина в профилактике перинатальных осложнений, с учетом показателей интерлейкина-10: Giovanni Triolo, 2000, Angelo Ferrante, 2003, Francesco Ciccia 2003, Antonina Accardo-Palumbo, 2000, Antonino Perino 2000, Antonio Castelli, 2003, Antonio Giarratano. 2003, Giuseppe Licata, 2003.

Российскими учёными Аржановой О.Н., и соавт., в 2006 году была разработана лечебная тактика плацентарной недостаточности у беременных с антифосфолипидным синдромом. Володин Н.Н. (Россия, 2000г.) и соавт., доказали теорию воздействия на развитие иммунно-адаптационного процесса нарушений. В 2000 году Макацария А.Д., и соавт., отметили высокую эффективность применения фраксипарина в профилактике акушерских осложнений.

Исследования в области изучения роли АФС в акушерской практике были начаты в Республиканском центре акушерства и гинекологии: Курбанова М.Т., Курбанов Д.Д. (2003 г.). Позднее Парпиевой Д.А. и соавт. (2009 г.) были изучены влияние антифосфолипидных антител и тромбофилии на невынашивание беременности среди женщин с невынашиванием беременности.

Как показывает анализ данных исследований, уделяется особое внимание здоровью женщин фертильного возраста, выполняются работы по созданию условий по оздоровлению их, оказывающий со стороны государства. Но вместе с тем данные свидетельствуют об отсутствии работы изучения частоты антифосфолипидного синдрома у женщин с репродуктивными потерями, а так же разработки эффективных и экономически выгодных методов лечения. Осуществление исследований в этой сфере, являясь актуальным, имеет научно-практическое значение.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Данное исследование выполнено в соответствии с планом научно-

исследовательских работ 01.970005260 Андижанского государственного медицинского института «Охраны материнства и детства».

Целью исследования: разработать алгоритм лечения перинатальных осложнений, обусловленных антифосфолипидным синдромом, на основе усовершенствования тактики ведения женщин вне и во время беременности.

Задачи исследования:

обосновать необходимость раннего начала профилактики перинатальных осложнений у женщин с антифосфолипидным синдромом;

проанализировать корреляционные связи показателей свертывания, цитокинового статуса и маточно-плацентарно-плодового кровотока у беременных с АФС;

на основании сравнительного анализа лабораторных показателей у женщин с антифосфолипидным синдромом вне и во время беременности определить гемостазиологический и цитокиновый маркеры нарушений;

изучить эффективность предложенного способа лечения на основании показателей маркеров гемостаза (РКМФ, D-димер) и воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО α) вне и во время беременности;

разработать алгоритм лечения у женщин с антифосфолипидным синдромом;

Объектом исследования проведено скрининговое обследование 1200 женщин с репродуктивными потерями, для выявления частоты антифосфолипидного синдрома, а также 45 практически здоровых женщин.

Предмет исследования. Для изучения основных показателей иммунной и гемостазиологической системы были использованы образцы сыворотки крови больных, ультразвуковое исследование доплерометрическая оценка маточно-плацентарно-плодового кровотока.

Методы исследований. В процессе исследования были использованы общеклинические, функциональные ультразвуковые (доплерометрические исследования маточно-плацентарно-плодового кровотока), иммунологические, биохимические методы исследования (оценка системы гемостаза), иммуноферментный анализ (D-димер, цитокины) и широкий спектр статистических подходов анализа.

Научная новизна исследования состоит в следующем:

определены у беременных с антифосфолипидным синдромом, гемостазиологические критерии повышения показателей скрининг-тестов гемостаза D-димер и РКМФ и действие на прерывание беременности, на основании образования тромбов в результате повышения клеточно-молекулярной адгезии в результате активации тканевых факторов в результате повышения продукции моноцитов;

определены прогностические особенности продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО α и их патогенетическая информативность, предшествующая перинатальным осложнениям;

доказано апоптотическое воздействие провоспалительных цитокинов в развитии перинатальных осложнений на основании индукции медиаторов

активирующих коагуляционный каскад в зависимости от повышения показателей маркеров тромбофилии (D-димер и РКМФ);

определены корреляционные взаимосвязи между показателями свертывающей системы, цитокинового статуса в крови и показателями маточно-плацентарно-плодового кровотока у беременных с антифосфолипидным синдромом;

разработан алгоритм комплексного лечения у женщин с антифосфолипидным синдромом, включающий применение Эссенциале форте Н для восстановления репродуктивной функции и системы гемостаза, Серрата для контроля активности интерлейкинов, а также Кардиомагнил для контроля ингибирования циклооксигеназы-1;

определена эффективность разработанной тактики лечения по сравнению с традиционной тактикой лечения у женщин с антифосфолипидным синдромом;

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

предложены диагностические критерии акушерских осложнений у женщин с антифосфолипидным синдромом;

разработан и предложен алгоритм лечения женщин с антифосфолипидным синдромом;

предложены гемостазиологические и цитокиновые маркеры для прогнозирования развития перинатальных осложнений;

на основании исследования установлено, что маркерами, предшествующими развитию осложнений АФС являются ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО, а также D-димер и РКМФ;

ведение женщин с антифосфолипидным синдромом согласно предложенному алгоритму, способствовало профилактике перинатальных осложнений, улучшению исхода беременности, сократить показатели перинатальных осложнений, способствует более быстрому восстановлению фертильности и снижению экономических затрат.

Достоверность полученных результатов исследований подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, биохимических, иммунологических, статистических методов, а также достаточным количеством обследованных больных, совершенствованием диагностических и прогностических критериев акушерских и перинатальных осложнений АФС, обоснованным набором методов статистического анализа, а также их корректным применением; полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключение, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается на основании обоснованных выводов ранней диагностики антифосфолипидного синдрома, в выборе правильной усовершенствованной тактики лечения заболевания в начальных её этапах развития. Определена роль цитокинового статуса в развитии коагуляционных нарушений и участие провоспалительных

цитокинов в патогенезе сосудистых нарушений, а также доказано апоптотическое воздействие провоспалительных цитокинов в развитии перинатальных осложнений.

Практическая значимость результатов исследования заключается в усовершенствовании диагностики больных путем проведения цитокиновых и функциональных методов исследования, в правильном выборе комплексного лечения осложнений, позволившего снизить частоту перинатальных потерь, способствующих улучшению исхода беременности и снижению экономических затрат.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по профилактике и лечению перинатальных осложнений у женщин с антифосфолипидным синдромом и репродуктивными потерями в анамнезе:

создано методическое пособие: «Особенности профилактического применения эссенциальных фосфолипидов в комплексном лечении у женщин с антифосфолипидным синдромом», которое внедрено в практическое здравоохранение (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8д-3/84 от 04.11.2016 г.). Данное методическое пособие позволяет понизить перинатальные осложнения у женщин с АФС, укреплению иммунной системы беременных и способствует созреванию сурфактанта плода.

результаты научных исследований по комплексному применению эссенциальных фосфолипидов внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в Областной перинатальный центр и родильный комплекс №2 г. Андижан, а также 44-й семейной поликлинике г. Ташкента. (Заклучение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан 8д-3/84 от 04.11.2016 г.). Разработанный и предложенный алгоритм лечения женщин с АФС позволяет статистически значимо снизить частоту перинатальных осложнений на 13,8%, акушерских осложнений на 8,3%. А также вести больных с АФС под амбулаторным наблюдением, что позволяет достичь высокой экономической эффективности.

Апробации работы. Результаты данного исследования были представлены и доложены на научных 3 международных и 2 Республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 10 в республиканских и 2 в зарубежных научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Основной текст диссертации изложен на 101 страницах машинописи.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы, изложены цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научно-практическая значимость результатов, приводятся сведения о внедрении, апробации и опубликованности результатов работы, объеме и краткой структуре диссертации.

В первой главе **«Современный взгляд на антифосфолипидный синдром и его влияние на течение беременности и исход родов»** рассмотрен обзор литературных данных о патогенезе и особенности течения беременности при антифосфолипидном синдроме (АФС), современных аспектах лечения. Глава представляет обзор литературы, в которых приводятся сведения о современном состоянии проблемы АФС в популяции женщин репродуктивного возраста; иммунологических механизмах патогенеза и участии цитокинов, предшествующих развитию перинатальных осложнений; современных представлениях применения фармакопрепаратов с антиагрегантным эффектом при АФС.

Во второй главе диссертации **«Клиническая характеристика обследованных женщин с антифосфолипидным синдромом, общеклинические, иммунологические, биохимические и функциональные методы исследования»** описаны материал и методы исследования. В соответствии с целями и задачами работы проведено скрининговое обследование 1200 женщин с репродуктивными потерями в анамнезе за период с 2009 по 2014 гг. Программа научного поиска была осуществлена на базе Андиганского городского родильного комплекса №2, кафедры акушерства и гинекологии совместно с ЦНИЛ Андиганского государственного медицинского института. Отбор пациентов проводился на основании волчаночного антикоагулянта согласно пересмотренным в Сиднее критериям 2006 году (ВА).

Обследование включало анкетирование по выявлению распространенности антифосфолипидного синдрома среди женщин с репродуктивными потерями Андиганской области совместно с врачами-специалистами ЦНИЛ. При подозрении на АФС проводились общепринятые лабораторные и инструментальные методы диагностики, включающие выявление ВА, коагулограммы.

Углубленные исследования проводились на контингенте из 38 беременных и 131 женщин с РП, выявленных в ходе исследования антифосфолипидного синдрома и 45 практически здоровых женщин, у которых в ходе исследований изучены показатели коагулограммы, D-димера и цитокинового статуса (ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО α).

Из специфических методов исследования мы применяли:

– биохимический метод – для выявления волчаночного антикоагулянта (ВА) согласно критериям, предложенной в Сиднее 2006 году;

– коагулограмма – биохимическим методом – для исследования системы гемостаза основывалась на рекомендациях Международного Общества по тромбозу и гемостазу;

– иммуноферментный анализ (ИФА) – для исследования цитокинового статуса исследуемых групп (ЗАО «Вектор-Бест», Россия);

– D-димер – иммуноферментный анализ (ИФА) – для исследования деградации фибриновых сгустков (ЗАО «Вектор-Бест», Россия);

– функциональная диагностика – доплерометрическое исследование сосудов МППК на основе эффекта Х. Доплера по В.В. Митькову.

Статистическую обработку данных выполняли с применением программы Microsoft Office Excel 7.0, а также при помощи пакетов прикладных программ Statistica 6,0 с вычислением средних (M) и относительных (P) величин, их среднестатистических ошибок (m), с использованием параметрических и непараметрических методов, критерия достоверности t-Стьюдента с последующим определением уровня достоверности различий. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции по Спирмену.

В третьей главе **«Особенности течения беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом»** приводятся особенности лабораторных показателей свертывающей системы, данные анамнеза и сопутствующих заболеваний у беременных с антифосфолипидным синдромом. Приводятся наблюдения гемостазиологических критериев повышения показателей гемостаза, на основе которых были определены скрининг-тесты D-димер и РКМФ, способствующие угрозе прерывания беременности. Обосновано повышение показателей интерлейкинов (IL-1, IL-6, ФНО α) в зависимости от активности коагуляционной системы у женщин с антифосфолипидным синдромом в зависимости от показателей свертывающей системы, с обоснованием раннего начала лечения.

Нами было проведено обследование и наблюдение 38 беременных (1 подгруппа) с репродуктивными потерями в анамнезе, у которых при обследовании был выявлен АФС. Для разработки новых методов лечения акушерской и перинатальной патологии в обследуемой группе мы изучали состояние гемостаза, цитокинового статуса и показатели доплерометрии беременных.

Женщины с АФС и РП входят в группу высокого риска по невынашиванию и акушерской патологии.

Несмотря на неоднократно проведенную терапию, направленную на сохранение беременности у каждой второй женщины угроза прерывания отмечалась в периоде всего исследования. Также отмечено, что у этих пациенток при предыдущих беременностях, закончившихся неудачно, наблюдались явления угрозы прерывания.

Нами были обследованы основные звенья гемостаза – в периферической крови на базе ЦНИЛ Андиганского Государственного медицинского института.

Изучение системы гемостаза показывает общую тенденцию к гиперкоагуляции прокоагулянтного звена в первой подгруппе. При оценке прокоагулянтной активности плазмы отмечается тенденция к увеличению активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) до 50%. Параметры показателя протромбинового индекса ПТИ также были выше у основной группы пациенток по сравнению с контрольной ($P < 0,001$).

Повышение ПТИ первой подгруппы было до 42% (рис. 1).

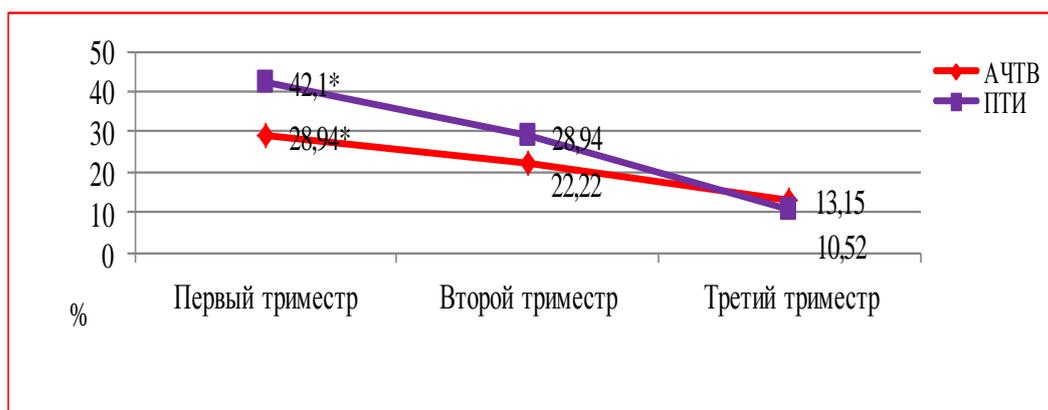


Рисунок 1. Показатели параметров гемостаза первой подгруппы

Примечание: * – $P < 0,001$.

При этом была обнаружена стойкая гиперкоагуляция как прокоагулянтного, так исосудисто-тромбоцитарного звена. Нами так же отмечается возрастание параметров свертывающей системы прокоагулянтной активности, которые не были к исследуемому сроку беременности.

В ходе исследования отмечается, что показатели ИЛ-1, ФНО в первой подгруппе в первом триместре ниже по сравнению со вторым и третьим триместрами ($p < 0,001$), а показатели ИЛ-6 существенно не были различимы по триместрам. Тогда как в контрольной группе тенденция к нарастанию в трёх триместрах существенно не отличается. Показатели ИЛ-1 были выше в первой подгруппе по сравнению с контрольной в первом триместре в 6,8 раз, во втором 4,4 и в третьем в 4,6 раз. Данные ИЛ-6 первой подгруппы превышает в 6,3 раз в I триместре, а во II и III триместрах был повышен в 3,9 и 2,3 раз по сравнению с контрольной группой. Показатели ФНО α в трех триместрах в исследуемой группе также превышает в 4,5; 4,3 и 4,5 раз. Показатели цитокинов первой группы достоверно различимы в течение каждого триместра соответственно ($p < 0,001$).

Заслуживает внимание полученная у женщин с АФС прямая корреляционная зависимость сильной связи между уровнем ИЛ-1 и ИЛ-6 ($r = 0,76$) в первом, ИЛ-6 и ФНО ($r = 0,80$) во втором, средней силы связь ($r = 0,61$) в первом и ($r = 0,51$) в третьем триместрах, что подтверждает

зависимость течения беременности от продукции интерлейкинов. Выявлена обратная корреляционная связь средней силы зависимости между уровнем ИЛ-1, ФНО и показателем СДО ($r=-0,40$) маточных артерий в сроках 28-32 недель беременности, которая также подтверждает отрицательное действие АФС на развитие беременности, что, очевидно, является одним из патогенетических механизмов несостоявшейся беременности. Также выявлена обратная корреляционная зависимость средней силы связи ($r=-0,56$) и сильной связи ($r=-0,70$) между показателем ИЛ-1 и СДО маточных артерий в третьем триместре.

Находившимся под наблюдением беременным было проведено доплерометрическое исследование маточно-плацентарно-плодового кровотока (МППК). Определяли индексы сосудистого сопротивления (ИСС): систолодиастолическое отношение (СДО), индекс резистентности (ИР), пульсационный индекс (ПИ). Состояние гемодинамики в маточном звене фетоплацентарного комплекса оценивали по результатам доплерометрии в обеих маточных артериях. По результатам доплерометрии в артерии пуповины делали выводы о состоянии кровотока в плацентарном звене. Изучение плодовой гемодинамики проводили в средней мозговой артерии плода.

При физиологически протекающей беременности было отмечено дальнейшее постепенное снижение резистентности маточных артерий к 32 неделям гестации, о которых свидетельствуют данные СДО, тогда как у первой подгруппы данный показатель резко возрастает.

Следовательно, в первой подгруппе скорость кровотока к концу беременности не снижается, а остается на том же уровне, которое подтверждается показателями и других индексов на обеих маточных артериях.

Данные полученные при физиологической беременности показывают повышение МПК с повышением срока беременности. А показатели гемодинамики МППК в основной группе дают основания судить о понижении объема кровотока в МППК, что свидетельствует о возможной роли АФС в развитии тромбозов маточных и плацентарных артерий, участвующих МППК и ишемии плаценты.

При оценке плодово-плацентарного кровотока было отмечено наличие постоянного диастолического давления в первой подгруппе, тогда как в контрольной группе его дальнейшее повышение с развитием беременности не отмечалось. Следовательно, в артерии пуповины, в течение физиологически протекающей беременности усиливался кровоток по мере прогрессирования беременности, а у женщин с АФС усиление МППК с развитием плода не отмечался. Для лечения АФС мы предлагаем использовать Эссенциале форте Н и Сerrата и в качестве базисного препарата Кардиомагнил. Учитывая существенные нарушения системы гемостаза, лежащие в основе патогенеза АФС, мы сочли целесообразным применить у этих беременных Эссенциале форте Н в комплексе с Сerrата и Кардиомагнилом.

Высокая эффективность разработанной методики характеризуется тем, что применяемые препараты обладают способностью не только улучшать микроциркуляцию и реологические свойства крови, но и предупреждения нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока.

Разработанная нами схема рассчитана с учетом срока беременности. Женщины, находящиеся в первом триместре гестации получали Эссенциале форте Н по 2 капсулы 3 раза в день, Серрата по 1 таблетке 3 раза в день в сочетании с Кардиомагнилом по 75 мг в сутки на протяжении всей беременности. Женщинам во втором и третьем триместрах планировалось проведение внутривенной терапии Эссенциале форте Н по 5 мл/сут 5 дней с последующим переходом в пероральную форму, кардиомагнил по 75 мг/сут до конца беременности, Серрата по 1 таблетке 3 раза в день до конца беременности.

Беременным, у которых АФС была диагностирована во втором и третьем триместрах, лечение проводилось 10 дневными курсами внутривенной инъекций по 5,0 мл раствора Эссенциале форте Н, с дальнейшим переходом в пероральную форму. Лечение проводилось комплексно в сочетании Серрата и кардиомагнил, по вышеуказанной схеме.

Таким образом, не смотря на некоторый эффект от проведенного лечения во время беременности, нарушения в системе маркеров тромбофилии всё же выявляются, что свидетельствует о необходимости начала терапии с момента выявления беременности и желательно до начала планируемой беременности.

Анализ исхода беременности и родов в первой подгруппе, что беременность завершилась благополучно у 21 (55,1%), исход беременности пациенток, которых не выявил существенных различий с исходом англоязычных авторов. Самопроизвольные аборт у 7 (18,5%), внутриутробная гибель плода и мертворождение у 3 (7,9%) и ранняя неонатальная смертность у 2 (5,3%) и неразвивающаяся беременность у 5 (13,2%) женщин.

Таким образом, разработанная терапия у беременных с АФС дал положительный эффект в сохранении и прогрессировании беременности у 55,1% женщин, входящих в группу высокого риска по невынашиванию и выявить гемостазиологический скрининг у больных с АФС.

Четвертая глава **«Особенности клинико-лабораторных показателей пациенток с антифосфолипидным синдромом вне беременности»**, посвящена описанию результатов исследования на основании сравнительного анализа лабораторных показателей. Изучаются гемостазиологический и цитокиновый статусы нарушений и их скрининг, а также лабораторные критерии эффективности антитромботической терапии на основании показателей скрининг тестов гемостаза (РКМФ и D-димер) и маркеров воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО α). На основании, которых разработаны методы профилактики и дифференцированного индивидуального лечения перинатальных осложнений вне беременности,

показана эффективность разработанной тактики лечения по сравнению с традиционной тактикой лечения.

Нами проведено обследование вне беременности 131 женщины с репродуктивными потерями (РП) и выявленными АФС (основная группа). Средний возраст обследуемых женщин составлял $24,98 \pm 0,34$. Надо отметить, что 56,49% обследуемых женщин были домохозяйками.

В анамнезе у женщин основной группы было 422 беременностей.

Частота самопроизвольных аборт в I триместре составила 44,08%, поздних выкидышей – 5,21%, неразвивающейся беременности – 14,93%, внутриутробной гибели и мертворождения – 10,43% и ранняя неонатальная смертность была отмечена у 12,56% исследуемых основной группы. Эти женщины неоднократно лечились в стационарных условиях, где на основании проведенных исследований причину недонашиваемости и других осложнений беременности выяснить не удавалось.

При изучении свертывающей системы нами отмечен сдвиг прокоагулянтного потенциала свертывающей системы. У женщин с АФС повышение всех параметров свертывающей системы выявляется практически у всех. Повышения ПТИ и АЧТВ, D-димера и РКМФ отмечались у всех женщин с АФС даже вне беременности, и это дает основание на то, что данные показатели могли бы выступить в качестве диагностических маркеров.

Изучение концентрации цитокинов показывает сильное увеличение параметров ИЛ-1 и ФНО у женщин основной группы, по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Не столь явно выраженное повышение ИЛ-6 даёт корреляционную связь слабой силы ($r = 0,14$) с количеством тромбоцитов у больных с АФС, что могло бы быть причиной тромбоцитарного нарушения системы свёртывания.

Уровень ФНО α в сыворотках больных с АФС значительно превышал таковой у женщин контрольной группы ($p < 0,001$). Увеличение сывороточной концентрации ФНО α отмечено у всех больных с АФС.

С целью разработки комплекса лечебно-профилактических мероприятий при подготовке к планируемой беременности, а также для разработки оптимальной схемы лечения пациентки с РП и АФС женщины на прегравидарном этапе были разделены на 2 и 3 подгруппы:

2 подгруппа – 91 женщин, получавших Эссенциале форте Н и Сerrата прегравидарно, Эссенциале форте Н и Кардиомагнил.

3 подгруппа – 40 женщин, которые будут получать традиционный метод лечения, вне и во время беременности - монотерапию аспирином.

Эффективность проведенной терапии оценивалась через две недели после завершения лечения по состоянию параметров свертывающей системы и цитокинового каскада.

При исследовании параметров свертывающей системы и цитокинового каскада выявлено, что из 91 женщин 2 подгруппы, у которых в крови определялись нарушения указанных выше звеньев после лечения, исчезли у

65(71,4%). Критерием эффективности проведенной терапии служили положительные данные в системе цитокинового статуса (табл.1).

Таблица 1.

Уровни интерлейкинов и ФНО α у женщин с АФС до и после лечения (n=131)

Показатель	До лечения	После лечения	Достоверность
ИЛ-1 пкг/мл	74,26 \pm 5,29	18,17 \pm 1,33	P<0,001
ИЛ-6 пкг/мл	36,78 \pm 1,23	17,77 \pm 1,14	P<0,001
ФНО α пкг/мл	54,82 \pm 1,39	22,35 \pm 0,76	P<0,001

Таким образом, цитокиновый профиль показывает достоверные различия до и после лечения. У всех больных выявлен цитокиновый дисбаланс с увеличением количества провоспалительных цитокинов (ИЛ-1,6 и ФНО α) до лечения. Но максимальные нарушения цитокинового статуса выявлены у пациентов с клиническими проявлениями АФС. Уже на первом месяце применения разработанного метода отмечается значительная нормализация показателей цитокинов у 65. У 26 (28,57%) пациенток исследуемые лабораторные показатели крови восстановились только после повторно проведенного курса лечения в течение двух месяцев.

Беременным 2 подгруппы с первого триместра на каждом триместре были назначены в/в инъекции Эссенциале форте Н по 5 мл курсом 5 дней и Кардиомагнил по 75 мг в день в зависимости от параметров лабораторных показателей. Беременным 3 подгруппы назначалась монотерапия низкими дозами аспирина.

Целью нашего исследования явилась профилактика и лечение перинатальных осложнений, а также оценка эффективности разработанного комплексного лечения в прегравидарной подготовке женщин с АФС. И с этих позиций нами были изучены течение беременности и родов у женщин 2 и 3 подгрупп в зависимости от метода лечения. Во второй подгруппе из 91 женщины забеременела 80 женщин, и беременность удалось донести до срока благополучно 72 женщинам, а в третьей подгруппе из числа 40 женщин забеременели все, и лишь 21 женщине удалось донести беременность до срока. В дальнейшем нами были изучены течение гестационного периода на примере 2 подгруппы n=72 и 3 подгруппы n=21, а так же контрольная группа, состоявшая из практически здоровых беременных.

Сравнительное изучение показателей системы гемостаза у беременных 3 подгруппы в зависимости от метода лечения показывает активацию тромбоцитарного и плазменного звеньев свёртывающей системы: достоверно значимое нарастание тромбоцитов по сравнению со второй и контрольной подгруппами группами. И при изучении параметров данных показателей у исследуемых подгрупп выявлен ряд отличий, прежде

всего в тромбоцитарном звене ($P < 0,001$). Несмотря на эти сдвиги, показатели тромбоцитов в исследуемых группах имели значения характерные для физиологической беременности.

РФМК и D-димер, хотя и отличаются от показателей здоровых беременных ($P < 0,05$), но остаются в пределах допустимых для нормы показателей во всех изучаемых триместрах. Изучение системы гемостаза показывает общую тенденцию к гиперкоагуляции прокоагулянтного звена в 3 подгруппе, не смотря на проводимую им стандартную терапию во всех триместрах беременности. При оценке активности маркеров тромбофилии отмечается тенденция к D-димера и РКМФ, по сравнению к контрольной в 4,02 и 2,66 раз во втором триместре беременности.

Данные исследования свидетельствуют, что проведенная терапия с включением Эссенциале форте Н и кардиомагнил существенным образом положительно влияет на показатели гемостаза во всех трех триместрах. Результаты данных нашего исследования показывают, что у беременных с АФС удалось предотвратить рецидив тромботических осложнений. Полученные нами данные даёт основание судить о том, что при проведение разработанной терапии с применением Эссенциале форте Н в комплексе с Кардиомагнил было отмечено нормализация показателей системы гемостаза и значительное снижение уровней маркеров тромбофилии.

Изучение цитокинового каскада показывает достоверное увеличение их в 3 подгруппе по сравнению с контрольной и со второй подгруппами в динамике беременности уже с первого триместра беременности.

При изучении показателей цитокинового статуса во втором триместре в ходе наших исследований выявлено, что с прогрессированием беременности отмечается повышение изучаемых цитокинов в 3 подгруппе, которое не определялось во 2 подгруппе и контрольной группах. При АФС с повышением уровня ФНО α происходит увеличение числа апоптотических клеток сосудистого эндотелия, что возможно ассоциируется с повышением данных клеток и в трофобласте, а это может быть одним из факторов, способствующих прерыванию беременности.

При изучении результатов доплерометрического исследования обследованные женщины 3 подгруппы были подразделены на следующие подгруппы (рис.2):

Нарушений кровотока в системе мать-плацента-плод выявлено – у 6(50%) пациенток; Снижение кровотока в маточной артерии (МА)– у 5 (41,67%); Снижение кровотока в пуповинной артерии (ПА) – у 6 (50%) беременных; Сочетанное снижение кровотока в МА и ПА – у 5 (41,67%), при этом нарушен и плодовой кровоток; Сочетанное снижение кровотока и в маточно-плацентарном и в плодовом комплексе (МППК) обнаружено у 4 (33,33%), которые сходятся с данными зарубежных авторов.

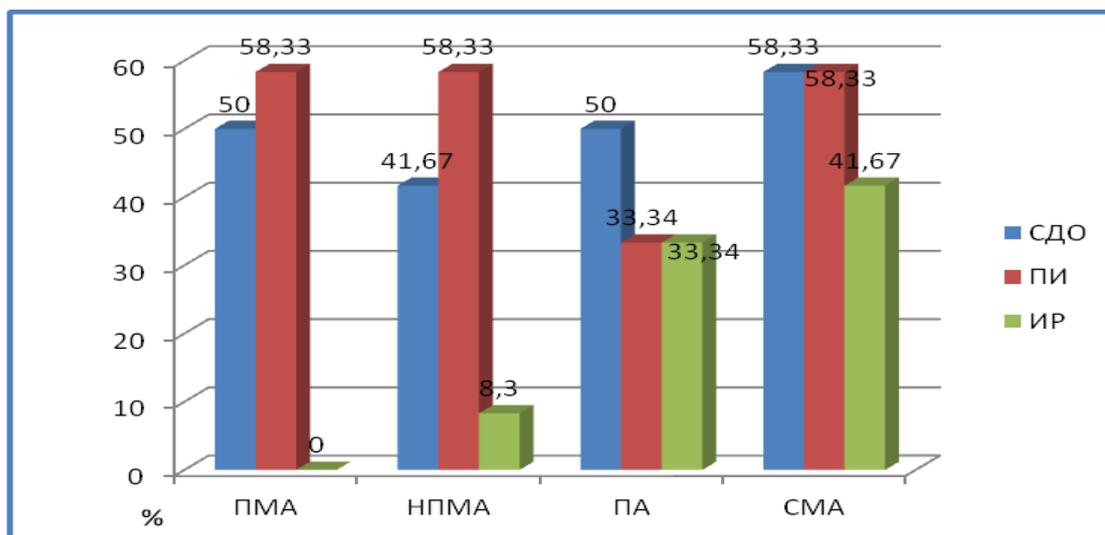


Рисунок 2. Частота и уровень нарушения кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе в зависимости от срока гестации

Изучение методов родоразрешения в исследуемых группах выявило, что во второй подгруппе самостоятельные роды без осложнений протекали у 88,2% беременных, тогда как в третьей подгруппе данный показатель составил лишь у 50% беременных. Случаи преэклампсии были отмечены в третьей подгруппе (33,3%) случаях, тогда как во второй подгруппе и в контрольной группе не наблюдались. ПОНРП отмечалась как во второй (1,8%), так и в третьей (41,6%) подгруппах, что явилось показанием к досрочному родоразрешению. Было так же отмечено у этих групп кровотечение в третьем периоде родов, где наибольший показатель был отмечен у рожениц третьей подгруппы (13,4%).

Анализ исхода беременности и родов во второй подгруппе показал, что беременность завершилась благополучно у 72 (90%). Самопроизвольные аборты 6 (6,6%), неразвивающаяся беременность у 6 (6,6%), внутриутробная гибель плода и мертворождение, и ранняя неонатальная смертность не были отмечены.

Анализ исхода беременности и родов в третьей подгруппе показал, что беременность завершилась в срок у 21 (52,5%) из их числа ранняя неонатальная смертность наблюдалась у 1 (4,7%) пациентки. Самопроизвольные аборты 11 (27,5%), неразвивающаяся беременность у 8 (20%), внутриутробная гибель плода и мертворождение, не были отмечены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Комплексное обследование на наличие антифосфолипидного синдрома у пациенток с синдромом потери плода позволило установить, что антифосфолипидный синдром выявлен в 14,1% случаев, в результате которого развилось невынашивание беременности (26,5%), антенатальная гибель плода (15,0%), неразвивающаяся беременность (12, 5%), ПОНРП (18,4%), преэклампсия (14,3%) случаев.

2. У беременных с антифосфолипидным синдромом отмечается усиление коагуляционного потенциала с признаками внутрисосудистого патологического тромбогенеза в сочетании с повышением маркеров тромбофилии, которое усугубляется во время беременности на фоне адаптационного повышения свертываемости без проведения прегравидарной терапии в первом триместре РКМФ до $11,01 \pm 1,49$, D-димер до $907,52 \pm 66,38$; во втором триместре РКМФ до $9,75 \pm 1,79$, D-димер до $1157,32 \pm 96,76$ и в третьем триместре РКМФ до $8,23 \pm 3,79$, D-димер до $1510,42 \pm 17,51$.

3. Благоприятный перинатальный исход при антифосфолипидном синдроме зависит от наличия прегравидарной терапии, без проведения которой риск перинатальных потерь составлял лишь 17 (44,74%) из числа 38 беременностей.

4. Установлены корреляционные взаимосвязи между изученными маркерами у беременных и МППК так, как определены прямые сильные корреляционные связи между ФНО α и ИЛ-6 ($r=+0,80$); РКМФ и ФНО α ($r=+0,85$); прямая связь средней силы между ИЛ-1 и ИЛ-6 ($r=+0,76$); прямая сильная корреляционная связь между СДО и ИЛ-1 ($r=0,70$); обратная корреляционная связь средней силы между СДО и ФНО α ($r=-0,40$).

5. Использование тестов гемостаза (РКМФ, D-димер) у беременных выявило прямую зависимость между репродуктивной потерей и степенью выраженности нарушения свертываемости.

6. Клинической картине акушерских и перинатальных осложнений предшествует нарушение продукции провоспалительных цитокинов. Маркерами прогноза развития перинатальных осложнений являются следующие показатели в крови у беременных: ИЛ-1 до $142,32 \pm 17,54$, ИЛ-6 до $53,18 \pm 6,19$, ФНО α до $123,92 \pm 18,08$ в первом триместре, ИЛ-1 до $91,13 \pm 12,77$, ИЛ-6 до $62,45 \pm 12,31$, ФНО α до $98,36 \pm 16,46$ во втором триместре и ИЛ-1 до $105,09 \pm 19,43$, ИЛ-6 до $70,45 \pm 13,11$, ФНО α до $107,33 \pm 19,67$ в третьем триместре.

7. Критериями эффективности лечения женщин с АФС вне и во время беременности определены при показателях скрининг-тестов гемостаза РКМФ-4,01 мг/100мл; D-димера-581,5нг/мл и маркеров воспаления ИЛ-1 – 59,4 пг/мл; ИЛ-6 – 31,5 пг/мл и ФНО α – 51,0 пг/мл.

8. Разработанный и предложенный алгоритм лечения женщин с АФС позволяет статистически значимо снизить частоту перинатальных осложнений на 13,8%, акушерских осложнений на 8,3%. Внедрение разработанных стандартов лечения больных с антифосфолипидным

синдромом позволило оптимизировать оценку лечения, сократить количество необходимых диагностических манипуляций, что обусловило снижение финансовых затрат на прегравидарном этапе подготовки женщин с антифосфолипидным синдромом.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING OF SCIENTIFIC
DEGREEDSc.27.06.2017.Tib.29.01 AT TASHKENT
PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

MANIYOZOVA GULNOZA MURODOVNA

**PREVENTION AND TREATMENT OF PERINATAL COMPLICATIONS
IN WOMEN WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND
REPRODUCTIVE LOSSES IN HISTORY**

14.00.01– Obstetrics and gynecology

**DISSERTATION ABSTRACT
OF DOCTOR OF PHILOSOPHY IN MEDICAL**

TASHKENT– 2017

The dissertation's subject is registered at the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2017.1.PhD/Tib9

The dissertation carried out in the Andizhan State Medical Institute.

The abstract of the dissertation is posted in two (Uzbek, Russian) languages on the website www.tashpmi.uz and on the website of "ZiyoNet" information and educational portal (www.ziyo.net).

Scientific consultant: **Najmutdinova Dilbar Kamariddinivna**
Doctor of Medicine sciences, professor

Official opponents: **Kamalov Zaynitdin Sayfutdinovich**
Doctor of Medicine sciences, professor

Zufarova Shahnoza Alimdjanovna
Doctor of Medicine sciences

Leading organization: **Tashkent institute of postgraduate medical education**

The defense of the dissertation will be held at _____ on " ____ " _____ 2017 at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.29.01 at the Tashkent pediatric medical institute (address: 100140, Tashkent, Bogishamol str., 223. Tel./Fax: +99871 262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

The dissertation is registered in registered in Informational-resource centre of Tashkent pediatric medical institute, registration number № _____, The text of the dissertation is available at the Information Research Center at the following address: 100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. Phone/fax : (99871) 262-33-14).

Abstract of dissertation sent out on « ____ » _____ 2017 year.
(mailing report № _____ on _____ 2017 year)

A.V. Alimov
Chairman of Scientific Council
on award of scientific degree,
Doctor of Medical Sciences, Professor

E.A. Shamansurova
Scientific secretary of scientific
council award of scientific degree,
Doctor of Medical Sciences, Professor

A.M. Sharipov
Chairman of scientific seminar under scientific
council on award of scientific degree,
Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research. Develop prevention and treatment of perinatal complications caused by antiphospholipid syndrome on the basis of improvements tactics is during pregnancy.

The object of the research was a retrospective analysis of 1200 women with reproductive losses, to identify the frequency of antiphospholipid syndrome and data of a prospective study of 169 women diagnosed with APS.

The scientific novelty of the research is as follows:

identified in pregnant women with antiphospholipid syndrome, hemostasiological criteria improve the performance of screening tests of hemostasis d-Dimer and SFMC and the effect on the termination of pregnancy on the basis of blood clots by increasing the cellular and molecular adhesion as a result of the activation of tissue factor by increasing the production of monocytes;

identified prognostic features of the production of proinflammatory cytokines IL-1, IL-6 and FNO α and pathogenetic descriptiveness, previous perinatal complications.

proven apoptotic effects of proinflammatory cytokines in the development of perinatal complications on the basis of induction mediators activating the coagulation cascade, depending on the increase of performance screening tests (d-Dimer and SFMC) hemostasis;

we developed a method of complex treatment of perinatal complications in women with antiphospholipid syndrome, which includes the use of Essentiale Forte N to restore reproductive function and hemostasis system, as well as Serrata to control the activity of interleukins;

developed methods of prevention and treatment of individual differentiated perinatal complications with the use of hepatic enzyme and drugs to control the activity of interleukins, proved the efficiency of the developed treatment strategy compared with the traditional tactics of treatment in women with antiphospholipid syndrome;

Implementation of the research results.

On the basis of scientific results on the prediction of improved treatment and prevention of perinatal complications in women with antiphospholipid syndrome:

decorated tutorials " Placental disorders, features of the prophylactic use of essential phospholipids in the complex treatment of women with antiphospholipid syndrome " guidelines implemented in practical public health (Ministry of Health of Uzbekistan conclusion number 8D-3/84 of 16.11.2016). The introduction of this algorithm reduced the incidence of perinatal losses (90%) in 2 times, miscarriage rate of 13.9 times the frequency of developing pregnancy 3 times.

these scientific findings on the modern approach of improved treatment and prevention of perinatal complications in women with antiphospholipid syndrome introduced into practical health care, including the activities of the Regional Perinatal Center and urban maternity complex number 2 Andijan and family clinic number 44 Tashkent (Ministry of Health of Uzbekistan conclusion number 8D-3/84 of 16.11.2016).

The structure and volume of the dissertations. Structure of the dissertations consists of an introduction, five chapters, conclusions, bibliography and appendices. The main thesis of the text is presented on 101 pages of typescript.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАРИ РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Нажмутдинова Д.К., Маниезова Г.М., Мухитдинова Т.К., Негматшаева Х.Н. Антифосфолипидный синдром в акушерстве // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2011 № 6. – С. 75-78. (14.00.00 №3)

2. Бабич С.М., Маниезова Г.М., Негматшаева Х.Н. Содержание провоспалительных цитокинов в крови при антитело – опосредованном тромбозе // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2013 № 3. – С. 39-41. (14.00.00 №3)

3. Маниезова Г.М. Развитие фетоплацентарной недостаточности при антитело – опосредованном тромбозе // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2013 № 3. – С.122-124. (14.00.00 №3)

4. Маниезова Г.М., Нажмутдинова Д.К. Влияние экстрагенитальной патологии на течение антифосфолипидного синдрома // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2013 №3. – С. 47-49. (14.00.00 №13)

5. Нажмутдинова Д.К., Маниезова Г.М., Парпиева Д.А. Показатели системы гемостаза при антифосфолипидном синдроме // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2013 №3. – С. 53-55. (14.00.00 №13)

6. Маниезова Г.М., Нажмутдинова Д.К., Парпиева Д.А. Особенности изменения системы гемостаза у больных с антифосфолипидным синдромом // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2013 № 5. – С.120-122. (14.00.00 №3)

7. Нажмутдинова Д.К., Маниезова Г.М., Негматшаева Х.Н. Аутоиммунные нарушения и роль цитокинового дисбаланса в развитии антифосфолипидного синдрома // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2013 № 6. – С.102-104. (14.00.00 №3)

8. Нажмутдинова Д.К., Маниезова Г.М. Опыт применения серрата при лечении антифосфолипидного синдрома // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья - Ташкент, 2013 №3-В. – С.86-87. (14.00.00 №14)

9. Maniyozova G., Negmatshaeva H., Yuldasheva O., Turaeva G., Parpieva D. Use of enzymes in complex treatment of antiphospholipid syndrome in women with reproductive losses of Andijan state // European medical Heals and Pharmaceutical Journal. – Chechiya, 2014 V7, I2. – pp. 1-2. (14.00.00, 2014г. №2)

10. Нажмутдинова Д.К., Маниезова Г.М., Тураева Г.Ю., Бабич С.М. Содержание цитокинов у беременных с антифосфолипидным синдромом // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2015 № 3. – С.85-87. (14.00.00 №3)

11. Маниезова Г.М., Бабич С.М., Тураева Г.Ю. Показатели доплерометрии у беременных с антифосфолипидным синдромом на фоне комплексного лечения Эссенциале форте Н // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2015 № 3. – С.79-82. (14.00.00 №3)

12. Maniyozova G. M., Negmatshaeva H. N. Use of Essentiale Forte N in Complex Treatment of Antiphospholipid Syndrome in Women // European Science Review. – Austria, 2016, Vol. 9/10, pp. 103-105. (14.00.00 №19)

II бўлим (II часть; II part)

13. Маниёзова Г.М., Парпиева Д.А., Тураева Г.Ю. Свидетельство №DGU 20140038 от 24.07.2014г. «Программа для определения степени тяжести антифосфолипидного синдрома».

14. Маниезова Г.М. Прегравидарная терапия и ведение беременности при АФС // Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя», V съезд акушеров-гинекологов России. – Россия, 2013 сентябрь – С.119-120.

15. Маниезова Г.М. Антифосфолипидный синдром и беременность // Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя», V съезд акушеров-гинекологов России. – Россия, 2013 сентябрь – С. 120-121.

16. Маниезова Г.М., Нажмутдинова Д.К., Алейник В.А., Бабич С.М., Асранкулова Д.Б., Негматшаева Х.Н. Тромбоз плацентарных артерий и развитие фетоплацентарной недостаточности у беременных с антифосфолипидным синдромом // The 2nd European Conference on Innovations in Technical and Natural Sciences. «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH. Vienna. 2014. P. 112-117. Австрия, Вена. Май 2014г.

17. Маниезова Г.М., Исмаилова З.У. Изучение системы гемостаза беременных с антифосфолипидным синдромом в зависимости от метода лечения // Международный научный журнал «Молодой учёный». – Москва, 2017 № 24 (158). – С. 55-57.

18. Исмаилова З.У., Маниезова Г.М. Некоторые параметры цитокинового статуса у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом и антифосфолипидным синдромом // Международный научный журнал «Молодой учёный». – Москва, 2017 № 24 (158). – С.62-64.

Автореферат “Тил ва адабиёт таълими” журнали таҳририятида
ўзбек, рус ва инглиз тилларида таҳрирдан ўтказилди
(12.09.2017 йил).

Босишга рухсат этилди: 13.09.2017 йил
Бичими 60x44 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 2,7. Адади: 100. Буюртма: № 191.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.