

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАРНИ БЕРУВЧИ
DSC.04/30.12.2019.ТІВ.29.01. РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

ИСМОИЛОВА ШОИРА ТОЛКУНОВНА

**ТЕМИР ТАНҚИСЛИГИ КАМҚОНЛИГИ ВА ПРЕЭКЛАМПСИЯ БИЛАН
КАСАЛЛАНГАН ҲОМИЛАДОРЛАРНИ ОЛИБ БОРИШНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 - Акушерлик ва гинекология

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

Тошкент – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Исмоилова Шоира Толкуновна

Темир танқислиги камқонлиги ва преэклампсия билан оғриган
хониладорларни даволанишини такомиллаштириш.....3

Исмоилова Шоира Толкуновна

Совершенствование ведения беременных, страдающих железодефицитной
анемией и преэклампсией.....19

Ismoilova Shoira Tolkunovna

Improvement of management of pregnant women
suffering with iron deficiency anemia and preenclampsia.....35

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works.....39

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАРНИ БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.ТІВ.29.01. РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

ИСМОИЛОВА ШОИРА ТОЛКУНОВНА

**ТЕМИР ТАНҚИСЛИГИ КАМҚОНЛИГИ ВА ПРЕЭКЛАМПСИЯ БИЛАН
КАСАЛЛАНГАН ҲОМИЛАДОРЛАРНИ ОЛИБ БОРИШНИ
ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 - Акушерлик ва гинекология

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

Тошкент – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.2.PhD/ТІВ813 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.tashpmi.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган

Илмий раҳбар:

Джаббарова Юлдуз Касимовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Каримова Дэля Фахритдиновна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлигини Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳар, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14.

Диссертация автореферати 2020 йил «___» _____ кунлари тарқатилди.

(2020 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В.Алимов

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

К.Н. Хаитов

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

Д.И.Ахмедова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясига аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Преэклампсия (ПЭ) ҳомиладорликнинг энг жиддий патологияларидан бири ҳисобланади. У 3% дан 24% гача ҳолларда учрайди ва камайишга мойиллиги йук. Перинатал ўлим ва касалланишнинг асосий сабаби бўлган ПЭ оналик ўлимининг сабаблари тузилмаси ичида барқарор 2-3-ўринни эгаллаб келмоқда. [Абдуллаева Н.К.,2014; Демченко О.Б., 2018]. ПЭ 6-12% соғлом ҳомиладорларда, 20-40% экстрагенитал патологияси бор ҳомиладорларда ривожланади [Ержан З.Е. ва ҳаммуаллиф., 2018]. Ҳомиладорларда учрайдиган барча соматик касалликлар орасида ПЭ кўпроқ даражада темир танқислиги камқонлиги (ТТК) мавжуд бўлганда ривожланади.

Бутун дунёда ҳомиладорликнинг ПЭ билан жиддий асоратланиш муаммоси бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда. Ушбу мураккаб патологияни таснифлаш, ташхис ва даволаш масалалари ЖССТ мутахассислари, экспертлари томонидан мунтазам равишда кўриб чиқилди. Сўнгги йилларда ПЭ нинг ривожланишидаги бошқа сабаб-оқибат омиллари билан бир қаторда, она-йўлдош-ҳомила тизимидаги иммунопатологик жараёнларнинг ўрни эътиборга олинмоқда. Кўплаб изланишларга қарамасдан, ҳозирги кунга қадар ПЭ нинг патогенези (пайдо бўлиш ва ривожланиш жараёни) охиригача аниқланмаган. Ушбу патология ривожланишининг олдини олиш имкониятлари ва унинг асоратлари жадал ўрганилмоқда. Шубҳасиз, ПЭ ривожланиш хавфи юқори бўлган ҳомиладор аёлларни эрта аниқлаш ва самарали профилактик чора-тадбирлар ўтказиш катта тиббий-ижтимоий аҳамиятга эга [Ходжаева З.С. ва ҳаммуаллиф., 2018]. Буларнинг ҳаммаси ўрганилаётган патологиянинг олдини олиш учун янги ёндашувларни излаш зарурлигини кўрсатади.

2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантириш стратегиясига мувофиқ бешта устувор йўналиш бўйича мамлакатимизда аҳолига тиббий хизмат кўрсатишни янги босқичга кўтариш мақсадида чора-тадбирлар ишлаб чиқилган, улар «... ихтисослаштирилган тиббий ёрдамнинг қулайлиги ва сифатини ошириш, унинг бирламчи қисми, шошилинич ва тез иббий ёрдам тизимини, янада ислоҳ қилиш, оналик ва болаликни ҳимоя қилиш...»га¹, аҳолига тиббий хизмат кўрсатишни яхшилашга қаратилган. Афсуски, берилган муаммога бағишланган ишларнинг жуда кўплигига қарамай, ПЭ ва ТТК ҳомиладорлик ва туғруқ жараёни кечишига бир қатор номувофиқ (салбий) таъсир кўрсатиши, ҳомиланинг муддатидан олдин нобуд бўлиши, ҳомила-йўлдош етишмовчилиги, нормал жойлашган йўлдошнинг барвакт кўчиши (НЖЙБК) ва туғруқдан кейинги қон кетишлар [Narayan B., 2016], жарроҳлик амалиётларининг кўпайишига сабаб бўлиши аниқ бўлсада, бизнинг минтақамизда ҳомиладорликнинг ПЭ ва ТТК билан қўшма асоратланиш патогенези ва даволаш масалалари охиригача ҳал қилинмасдан қолмоқда.

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги УП-4947 сонли “Ўзбекистон Республикасини 2017-2021 йилларда янада ривожлантириш стратегияси тўғрисидаги” қарори

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ–4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кенгайтириш тўғрисида»ги ва 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожлантиришнинг VI “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Соматик касаллиги мавжуд беморларни акушерлик ва перинатал асоратлар ривожлани юқори ҳавф гуруҳига киритилиши лозим, уларни ичида 36,4% ҳомиладорларда ПЭ ривожланишини муаллифлар таъкидлаб ўтишган [Асранкулова Д.Б. ва ҳаммуаллиф., 2017; Галина Т.В. ва ҳаммуаллиф., 2017; Саидова Ф.И., Тагиева И.И., 2017]. Физиологик кечаётган ҳомиладорликда иммуносупрессив Th-2 (IL-4, IL-10, TNF β) цитокинларнинг, доминантлик этиши, уларнинг хужайра иммунитет реакциясини тўхтатиб, плацентар (прогестерон, ХГ) синтезини рағбатлантириши, Th-1 нинг фаоллашуви эса мувозанатни бузилишига ва ҳомиладорликни тўхтатишига олиб келади. Шу боис, иммунологик ҳолат нактаи назардан ҳомиладорликни меърада кечиши «Th-2 феномени» деб каралади [Абдуллаева Н.К., 2014]. Ондаги иммун жавобни бузилиши ҳомила ва йўлдош учун ярималлогенликнинг ривожланиши ва ПЭ ривожланишида муҳим ўрин тутади [Венцковский Б.М., Венцковская И.Б., 2010; Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2017; Grill S. et al., 2009]. Ота махсус (фетал) HLA-C-G полиморфизми ПЭ ривожланишида ҳавф гуруҳи бўлиб хисобланиши кўрсатиб ўтилган [Сухих Г.Т., Ванько Л.В, 2010; Larsen M.H. et al., 2010].

Шуни таъкидлаш керакки, ушбу муаммолар доирасида тадқиқотчиларнинг аксарияти хужайравий иммунитет ҳолатини ўрганишган, цитокинга оид томони эса етарлича ўрганилмаган. Цитокинлар Th-1 ва Th-2 турларида турли хил индукторларга жавобан улар томонидан синтез қилинадиган цитокинлар профили билан фарқланадиган Т-ёрдамчилар фарқланишини (дифференциациясини) аниқлайди. Иммун тизимининг ҳолатини текшириш ҳамда тўқима ва хужайра босқичида ушбу жараёнларни тартибга солувчи механизмларни аниқлаш ҳомила анте- ва интранатал химоясининг рационал йўллари патогенетик асослаб беришга ва ҳамроҳ патология ҳолатидаги туғруқнинг асоратларини олдини олишга имкон яратиши мумкин.

Иммунологиянинг ривожланиши ва иммунитет тизимининг маркерларини аниқлашнинг янги усуллари пайдо бўлиши билан, шунингдек, текширилаётган патологиянинг ташхисга оид мезонларини клиник амалиётга жорий қилиш билан, далилларга асосланган тиббиётнинг халқаро тавсияларини² ҳисобга олган ҳолда ушбу муаммони ҳал қилиш учун янги тадқиқотларни ўтказишга объектив эҳтиёж мавжуд. Илмий-тиббий ва патентга оид ҳужжатларнинг таҳлили шуни кўрсатадики, бизда мавжуд бўлган адабиётларда камқонлик ва преэклампсия билан касалланган ҳомиладор аёлларда иммун тизимининг ҳолати тўғрисида тўлиқ маълумотар йўқ. Ўзбекистоннинг ҳомиладор аёлларида сурункали ТТК касаллиги асосида преэклампсия ривожланиш муаммосининг долзарблиги, етарлича очилмаганлиги, назарий ва амалий аҳамияти диссертация ишининг мавзусини танлаш, мақсади ва унинг вазифаларини белгилаб берди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент Педиатрия Тиббиёт Институтининг илмий-тадқиқот ишлари режаси доирасида 01.980006703 рақамли давлат рўйхатига олинган “Аёлларда репродуктив саломатликни яхшилаш” илмий-тадқиқот ишлари тематик режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ҳомиладорда преэклампсиянинг профилактикасида темир танқислиги камқонлигини комплекс даволашда гормон терапияни қўлланилишини асослаш ва самарадорлигини баҳолашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

ТТК касаллигига чалинган ҳомиладор аёлларда преэклампсия ривожланишининг учраш сонини ва Фарғона вилоятидаги туғруқхона ва тиббий ёрдам бирламчи қисми маълумотларига кўра ҳомиладорлик ва туғруқлар натижасиларини аниқлаш;

преэклампсияси бўлган ҳомиладор аёлларда камқонлик табиатини аниқлаш учун феррокинетиканинг баъзи параметрларини исботлаш ва ўтказилаётган антианемик терапия натижаларини баҳолаш;

преэклампсияси бўлган темир танқислиги камқонлигидан азият чекаётган ҳомиладор аёллар қон зардобидида ва шундай патологияси бор туғруқдаги аёллар йўлдошининг децидуал тўқимасидаги цитокин ҳолатининг баъзи кўрсаткичларини исботлаш ва прогестерон терапия зарурлигини асослаб бериш;

ТТК ҳомиладорларда гормонал терапияни самарадорлигини, қон зардобидида прогестерон миқдорини динамикада (4-6, 25-28 ва 32-36 ҳафталикларда) қўлланиладиган терапияни даволашгача ва ундан кейин аниқлаб, ҳомиладорлик ва туғруқ кечиши натижалари буйича баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти. Фарғона марказий поликлиникаси, Фарғона ш. 6-сонли оилавий поликлиника ва Фарғона вилояти перинатал

²World Health Organization (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, 2011. 1-6p. <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin>. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. MMWR Recomm Rep. 1998 Apr 3;47 (RR-3):1-29.

маркази(ФВПМ) назорати остидаги 402 та камқонликдан азият чекаётган ҳомиладор аёлларда преэклампсия билан касалланиш ҳолатларини аниқлаш бўйича ретроспектив таҳлилий тадқиқот ўтказилган ва Фарғона шаҳар тиббиёт бирлашмасининг акушерлик бўлимида ва ФВПМдаги 107 нафар ҳомиладор аёллар проспектив текширувдан ўтказилган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида вена қони ва зардоби феррокинетика, иммунологик ва гормонал таҳлиллар учун ҳамда йўлдош иммунологик тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Умумклиник-лаборатор, иммунологик, гормонал, феррокинетикани аниқлаш ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ҳомиладорларда темир танқислиги камқонлигининг преэклампсия патогенезидаги ўрни илк бор эпидемиологик и иммунологик тадқиқотлар асосида тасдиқланган;

феррокинетикани текшириш натижалари преэклампсия кузатилган ва кузатилмаган ҳомиладор аёлларда камқонлик этиологиясини аниқлашга имкон берган, зардоб ферритинининг миқдорини ТТКда дифференциал диагностика маркери сифатида қўлланилган;

преэклампсия патогенезида ТТК касаллиги бўлган ҳомиладор аёлларда тизимли ва маҳаллий яллиғланиш цитокинларнинг (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α ва лактоферрин) ўрни илк бор аниқланган ва преэклампсияни профилактикаси учун ТТК касаллигида ҳомиладорликнинг эрта даврларидаёқ гестаген зарурлиги исботланган ва қўлланилган;

ТТК касаллигида илк бор ҳомиладорликнинг эрта босқичларида ва давомий кечишида оғир преэклампсия ривожланишини олдини олиш ҳамда она ва ҳомилада ҳомиладорликнинг муваффақиятли яқунланиши учун микронизацияланган прогестерондан фойдаланиш самарадорлиги тасдиқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ҳомиладор аёлларда темир танқислиги камқонлигини преэклампсия учун хавф омили деб клиник стандартлари ва протоколларига киритиш исботланган;

темир танқислиги камқонлигини дифференциал даволашнинг муҳимлигини ҳисобга олган ҳолда ҳомиладорларда темир захираси миқдорини диагностикасида қон ферритинини аниқлашни акушерлик амалиётида кенг доирада қўллаш таклифи киритилган;

оғир преэклампсия ривожланишининг олдини олиш учун ҳомиладор аёлларда ТТК касаллигини асосий даволашнинг комплексига микронизацияланган прогестеронни киритиш таклиф қилинган ва патогенетик терапиянинг самарадорлиги кўрсатилган. Иккита услубий тавсиялар ишлаб чиқилган. Амалга оширилган тадқиқот натижалари республиканинг барча перинатал марказлари амалиётига киритилган. Тадқиқот натижаларини дипломдан кейинги таълимда (магистратура, клиник

ординатура, акушер-гинекологларнинг малакасини ошириш) ўқитиш жараёнида фойдаланиш таклиф этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги етарли миқдордаги беморлар сони билан, шунингдек клиник, лаборатор, биокимёвий, иммунологик, гормонал ва статистик тадқиқот усуллари билан фойдаланган ҳолда назарий ёндашув ва усуллари қўллаш билан тасдиқланади. Олинган тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган; чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ҳомиладор аёлларда анемия ва преэклампсиянинг сабаби, оғирлик даражасини баҳолашда халқаро ёндашувларни қўллашни, ТТК касаллигидаги тизимли ва маҳаллий иммунологик жавобнинг преэклампсия патогенезидаги ўрнини ойдинлаштириш ва преэклампсия ривожланишининг олдини олиш учун ҳомиладорликнинг эрта даврларидан бошлаб микронизацияланган прогестеронни қўллаш зарурлигини асослаб берилган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ҳомиладор аёл организмида захира темир (ферритин) таркибий миқдорини баҳолаш орқали ТТК касаллигини даволашда дифференциациялаштирилган ёндашувга асосланган. Ҳомиладор аёлларда преэклампсияни олдини олиш учун микронизацияланган прогестерондан фойдаланиш натижалари келтирилган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ҳомиладор аёлларда ТТК касаллигини диагностика қилиш, даволашни оптималлаштириш ва преэклампсия профилактикаси бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Камқонлик билан хасталанган ҳомиладор аёлларда преэклампсия патогенезидаги иммунологик бузилишлар ва уларни тузатиш йўллари» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғликни сақлаш вазирлигида 2018 йил 16 ноябрдаги №8 н-р/1307- сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма камқонлик билан хасталанган ҳомиладор аёлларда преэклампсия олдини олиш учун гормон терапиясини қўллашга имконини берган.

“Сурункали темир танқислиги камқонлигидан азият чекувчи ҳомиладор аёлларда преэклампсиянинг профилактикаси усуллари” номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғликни сақлаш вазирлигида 2019 йил 22 октябрдаги №8 н-р/440-сон маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиялар ТТК касаллиги бор ҳомиладор аёлларни аниқлаш, уларда ПЭ ривожланишининг эрта профилактикасини, ҳамда она ва бола учун муваффақиятли натижани таъминлаш имконини яратган.

Олинган натижаларнинг амалиётда ТТКни дифференциал таъхислаш ва даволаш, преэклампсиянинг эрта профилактикасини қўллаш бўйича олинган илмий натижалар соғликни сақлаш тизимида, жумладан, Республика перинатал маркази, Фарғона вилоят перинатал маркази ва Андижон 1-шаҳар туғруқхонаси, Фарғона шаҳридаги 6-сонли оилавий поликлиника, Фарғона туманидаги кўп тармоқли марказий поликлиникаси клиник амалиётига татбиқ этилган (Соғликни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 5 ноябрдаги 8н-

д/256-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар ҳомиладорларда ТТКни тасхислаш имкониятини оширган, оғир преэклампсия ва унинг асоратларини 90% камайтиган, она ва бола учун туғруқнинг ижобий яқунланишини таъминланган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқотнинг натижалари 2 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича умумий ҳисобда 12 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўрта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 114бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва замон талабига жавоб бериши асослаб берилган; мақсад ва вазифалар, шунинг деб тадқиқотларнинг объекти ва предмети тавсифланган, илмий тадқиқот ЎЗР фан ва технологияларининг илғор йўналишларига мувофиқлаштирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалий тиббиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар берилган.

Диссертациянинг **“Преэклампсиянинг ривожланиши ва унинг камқонлик билан ҳамроҳлиги тўғрисидаги замонавий тасаввурлар”** деб номланган биринчи бобида преэклампсия патогенезига, ҳомиладорларда темир танқислиги камқонлиги ва унинг преэклампсия билан ҳамроҳликда келишига бағишланган назарий жиҳатлар таҳлил қилинган ва изланишлар тизимлаштирилган, шунингдек асоратланмаган ҳомиладорлик иммунобиологияси ва преэклампсия ривожланишининг иммунологик моҳияти ҳақидаги замонавий тасаввурлар тизимлаштирилган.

Диссертациянинг **“Клиник материалларнинг умумий тавсифлари, тадқиқотлар ва даволаш усуллари”** деб номланган иккинчи бобида ўрганилаётган аёлларнинг клиник жиҳатлари, тадқиқотнинг босқичлари тавсифи билан ишланманинг услуби, шунингдек темир танқислиги камқонлиги билан касалланган 509 ҳомиладор аёлларда клиник-инструментал, лаборатор ва статистик тадқиқот ва қўлланилган даволаш усуллари келтирилган.

Илмий тадқиқот 2017 йилдан 2019 йилгача Фарғона шаҳар тиббиёт бирлашмасининг акушерлик бўлими, Фарғона вилояти Марказий поликлиникаси, Фарғона шаҳридаги 6-сонли оилавий поликлиника, Фарғона вилояти перинатал маркази ва Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академиясининг (ФА) Иммунология ва инсон геномикаси институтида

бажарилди ва 2 босқичдан иборат эди. 1 босқич – бирламчи тиббий ёрдам қисми ва акушерлик стационари, ҳамда ФВПМ туғруқ бўлимининг (n=402) маълумотларига кўра ҳомиладорларнинг ретроспектив таҳлилини ўз ичига олганди: шаҳар ва қишлоқда истиқомат қилувчи поликлиникадаги умумий амалиёт шифокорида рўйхатда турадиган ҳомиладор аёллар орасида ТТК ва преэклампсия ривожланишининг учраш сонини аниқлаш учун; сўнг кейинги 2-босқичда биз проспектив кузатувни (n=107), ҳомиладорларда иммунологик ҳолатни ва камқонликнинг табиатини ўрганишни амалга оширдик, ва ТТК бўлган ҳомиладорларда ПЭнинг олдини олиш мақсадида ўтказилган прогестеронтерапиянинг натижаларини баҳоладик. Барча ҳомиладор аёллар акушерлик шифохоналарида умумий қабул қилинган клиник ва лаборатор текширувдан ўтказилди. Лаборатория тадқиқот усуллари темир танқислиги жиҳатларини аниқлаш, цитокин ҳолати ва лактоферрин миқдори периферик қон зардобидаги ва йўлдошнинг децидуал қобиғидаги, қондаги прогестерон миқдорини аниқлашни ўз ичига олганди.

Қон зардобидаги темир миқдорини Hospitex Diagnostics "Mini screen" (Италия) апаратида “Темир-Витал” реактиви ёрдамида оксилсизлантормасдан (депротеинезацияламасдан) колометрик усул билан аниқлаган эдик. Қон зардобидаги ферритин миқдорини ИФТ усули ёрдамида “Бест” реактивини (Россия) ишлатган ҳолда “Human Single” (Германияда ишлаб чиқарилган) апаратда аниқлаган эдик. Қон зардобидаги темир кўрсаткичлари (темир ва ферритиннинг таркибий миқдори) 63 та камқонлиги бор ҳомиладор аёлларда антианемик (камқонликка қарши) даволанишдан олдин ва кейин ўрганилди.

Қон зардоби ва йўлдошнинг децидуал тўқимасидаги интерлейкинларни (IL): 1β, 6, 8, TNFα қаттиқ фазали иммунофермент таҳлили орқали аниқлаган эдик. Тест тўплам “Цитокин”дан (СПб, Россия) фойдаланилган. Лактоферрин даражасини икки сайтли қаттиқ фазали иммунофермент таҳлили орқали аниқлаган эдик. Ҳомиладорлар қонидаги прогестерон миқдорини ИФТ усули билан “Human” (Германия) тўплами ёрдамида «Human Single» (Германия) ускунасида аниқлаган эди.

Таркибида темир моддаси бор дори воситаси қўлланилган даво усуллари келтирилган: таркибида карбонил темир Fe⁺², фолий кислотаси, В₁₂ витамини, Е витамини, рух, селен бўлган комплекс дори воситаси (Карбовир) перорал қабул қилиш учун ва темир (III) гидроксидли сахароза мажмуини (Ировир-С) вена ичига юбориш учун, шунингдек, иммуносупрессор сифатида микронизированланган прогестерон (Утрожестан).

Олинган натижалар «Excel» амалий дастурлар пакети ёрдамида статистик жиҳатдан ишланди. Гуруҳларга ажратишнинг тўғрилиги аввалдан баҳолангандан кейин параметрик вариантларни қиёслаш хатолар эҳтимолини (p) ҳисобга олган ҳолда Стьюдент (t) мезони асосида ўтказилди.

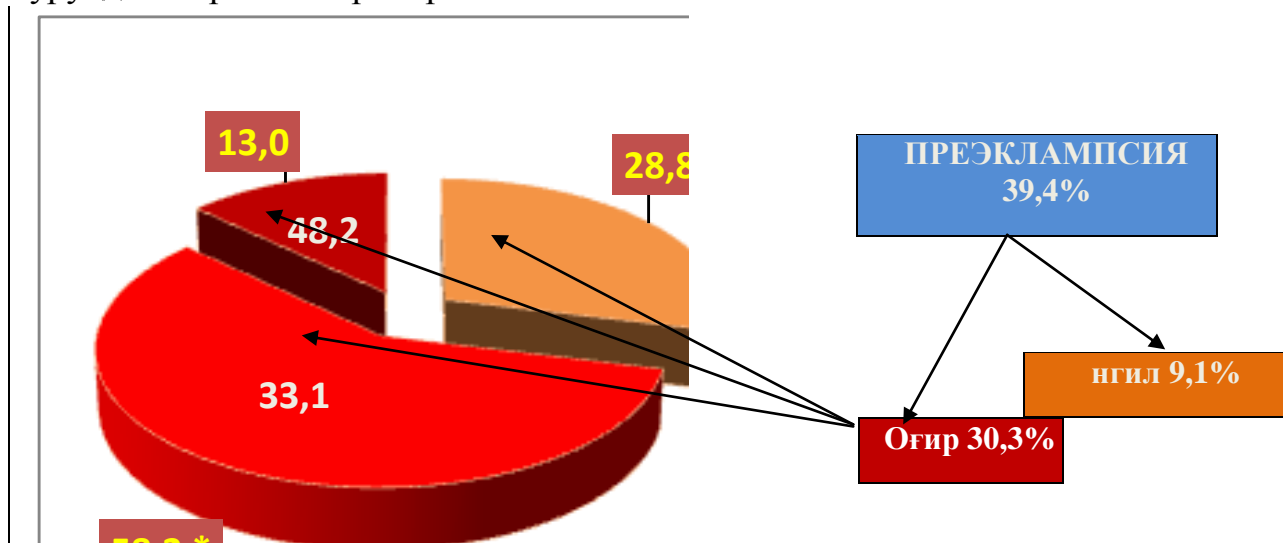
Диссертациянинг **“Ҳомиладор аёлларда темир танқислиги камқонлиги преэклампсия ривожланишининг хавф омили сифатида”** деб номланган учинчи бобида ТТК бўлган ҳомиладор аёлларда преэклампсия ривожланишининг учраш сонини аниқлаш учун 194 нафар аёлларда

хомиладорлик ва туғишнинг кечиши клиник-статистик таҳлили ўтказилди, шу жумладан Фарғона туман кишлоғида умумий амалиёт шифокоридан рўйхатдан ўтганлар орасида (94) ва Фарғона ш. оилавий поликлиникада рўйхатда турган аёлларда (100). Бирламчи тиббий ёрдам маълумотларига кўра хомиладор аёллар асосан 20 ёшдан 29 ёшгача бўлганлардир – 82% ва 63%, кишлоқда истиқомат қилувчи хомиладор аёллар орасида биринчи мартта ва қайта туғадиганлар сони бир хил эди, шаҳарлик хомиладорлар орасида эса қайта туғадиганлар сони кўпроқ эди - 74%. Шунини таъкидлаш керакки, I триместрида рўйхатга олинган барча хомиладор аёлларнинг 100% да ТТК аниқланган. Олинган натижалар таҳлили шунини кўрсатдики, кишлоқ аёлларида ТТК энгил даражаси 69% ни ташкил қилди, шаҳарлик хомиладорларда эса кўпроқ ТТК ўрта даражаси ташхис қилинган – 73%, бу эса кишлоқ аёлларидан 2,4 марттага кўпроқ. Бу қайта хомиладор аёллар сони кўпроқ бўлганлиги билан боғлиқ бўлса керак, жумладан қон кетишни ўтказганлар (абортлар, туғруқ, кесар кесиш жарроҳлик) ва соматик патологияси бўлганлар (сурункали пиелонефрит – 22%). ТТК фонида хомиладорликнинг энг кўп учрайдиган асоратлари хомилани тушиш хавфи бўлган (49% дан 59% гача). Амбулатор шароитда ўтказилаётган камқонликни даволаш самарасиз, бу ҳақида туғруқдан олдинги маълумотлар далолат беради: барча хомиладор аёлларда ТТК сақланиб қолган ва деярли ижобий ўзгаришга эга эмас. Текширувдан ўтказилган 17 ва 18% аёлларда ПЭ ривожланган.

ФВПМ туғруқ жараёнига келаётганлар орасида ўрта оғир даражадаги ТТК кўпроқ эди (58,2%). Камқонлиги бор хомиладорларнинг 39,4%да ПЭ ташхисланган, асосан унинг оғир тури – 30,3%, бунда ўтказилган мукамал таҳлил шунини белгилашга имкон бердики, оғир ПЭ учраш сони камқонлик даражасининг оғирлашиши билан кўпаяди: шунда камқонликнинг энгил даражаси бўлганда, бу патология 16,7% хомиладорларда, ўрта даражадаги камқонликда - 33,1% (OR=2,5, RR=2) ва оғир даражадаги камқонлик бўлганда - 48,2% (OR=5,4, RR=2,8) хомиладорларда учрайди (расм 1). Ҳамроҳ патологияга хос бўлган асорат бўлиб муддатидан олдин туғруқ (57,7%) ва кесарево жарроҳлик амалиётининг фоизи юқорилиги (36,6%) бўлди. Шундай қилиб олинган натижалар хомиладор аёлларда ТТК касаллиги уни оғир преэклампсия ва унинг асоратларининг хавф омилига киритилишига имкон берди, шунинг учун хомиладорликнинг ҳамроҳ асоратлари ривожланишининг сабабларини аниқлаш ва патогенетик олдини олиш йўлини топиш кейинги изланишлар олиб боришнинг шарти бўлди.

Диссертациянинг Ҳомиладорлигининг темир танқислиги камқонлиги ва преэклампсия билан ҳамроҳ асоратланишида феррокинетик кўрсаткичлар ва цитокин ҳолати хусусиятлари. ТТК бўлган хомиладор аёлларда преэклампсия ва унинг асоратларини олдини олиш учун иммуносупрессив терапиянинг самарадорлиги” деб номланган тўртинчи бобда 4 гуруҳга бўлинган 63 нафар хомиладор ТТК бўлган аёлларнинг қон, зардоб ва захира темир кўрсаткичлари жиҳатлари келтирилган. 1-гуруҳни энгил даражадаги камқонлиги бўлган 16та хомиладорлар ташкил қилди, 2-ни - ўрта даражадаги камқонлиги бор 16та аёл, 3-ни – 19та ўрта оғир даражадаги

камқонлиги ва ПЭ бўлган ҳомиладорлар ва 4-гуруҳни 12 нафар камқонлиги яллиғланиш асосидаги соматик касаллик (сурункали пиелонефрит ва ЎРИ) билан ҳамроҳ келган ҳомиладорлар ташкил қилди. 1-гуруҳдаги ҳомиладорлар камқонликнинг енгил даражасида Карбовир қабул қилишган, қолган 3та гуруҳдагилар эса – Ировир-С.



Расм 1. Стационарда преэклампсия учраш сони

Маълумотларга кўра (1-жадвал) анемияга қарши даволанишдан сўнг барча даво ўтказилган гуруҳларда Нв даражаси 3,6-6,5 г/л га, қизил қон таначалари $0,15-0,25 \times 10^{12}$ ва рангли кўрсаткич 0,07-0,06 га ошган. Шунингдек, даволаниш динамикасида зардоб темирининг кўпайиши қайд этилганди. Аммо, қондаги ферритиннинг миқдори кўпроқ маълумотли аҳамиятга эга. Биздаги маълумотларга кўра, дастлабки учта гуруҳда ферритин даражаси паст бўлган, бу текширилган ҳомиладорларда анемиянинг темир танқислилигига хослигини кўрсатган.

Даволаш жараёнида қон зардобидида темирнинг 2,6-3,3-4,1 мкмол/л га кўпайиши қайд этилади, бироқ барча гуруҳлар беморларининг қонидаги ферритин даражаси бироз пасайиши шифохонадан чиққандан кейин ҳам темир моддаси дори воситаларини қабул қилишни давом эттириш зарурлигини кўрсатди. Шундай қилиб, натижалар таҳлили шуни кўрсатдики, ҳамма текширувдан ўтказилган ҳомиладорларда камқонлик темир танқислиги билан боғлиқ бўлган. Даво турини тўғри танлаш, дифференциал ташхислаш ва яллиғланиш асосидаги темир танқислигини аниқлаш учун ҳомиладорларнинг қон зардобидидаги ферритин миқдорини аниқлаш кўпроқ маълумот беради. Темир моддаси дори воситаларини қабул қилиш ўрганилган кўрсаткичларга ижобий таъсир кўрсатади: таркибида карбонил темир Fe^{+2} , фолий кислотаси, витамин B_{12} , витамин Е, рух, селен бўлган комплекс дори воситаси (Кабовир) бир кеча-кундузда гемоглобин миқдорини 0,51 г/л га оширади, темир миқдорини эса 0,47 мкмол/л га. Темир (III) гидроксидли сахароза комплексини (Ировир-С) парентерал юбориш гемоглобиннинг суткалик концентрациясини 1,3 г/л га ва қон зардобидидаги темир миқдорини 0,62 мкмол/л га оширади.

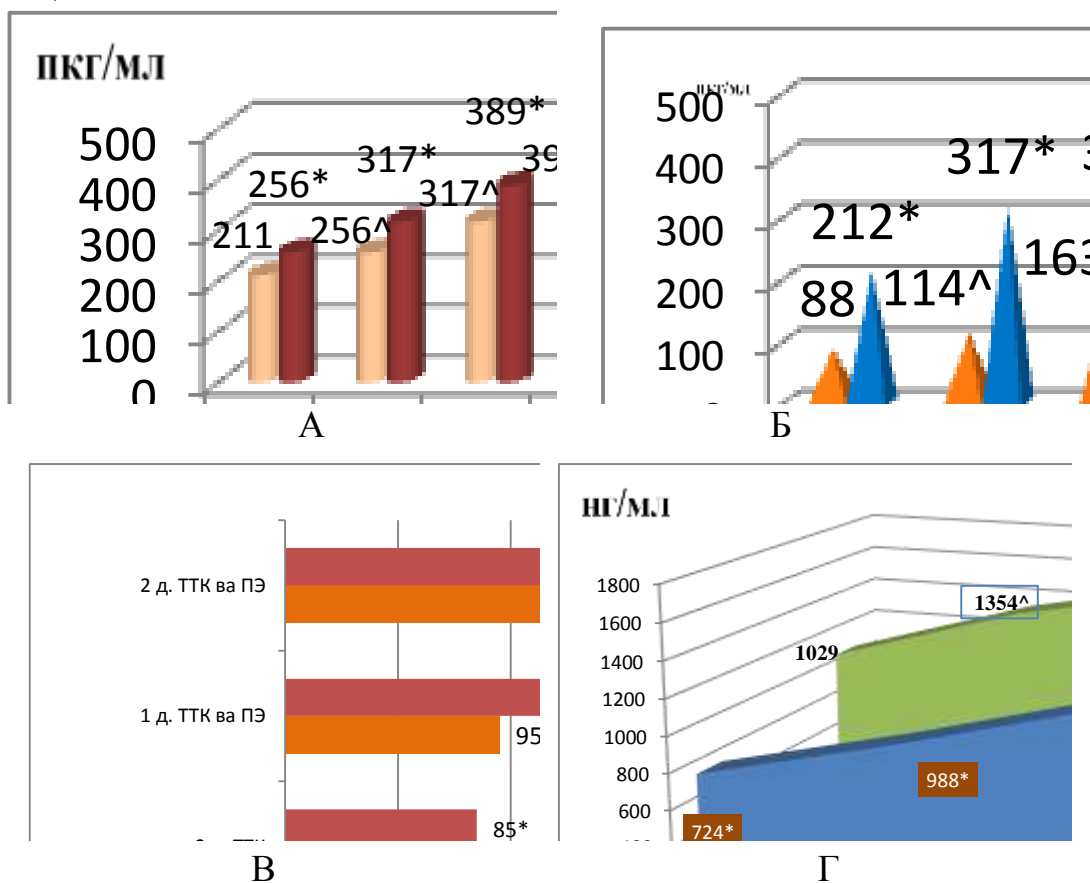
Камқонлик ва преэклампсия билан касалланган ҳомиладор аёлларнинг қон ва феррокинетиқаси кўрсаткичлари

Ҳомиладорлар гуруҳлари, беморлар сони		Енгил даражадаги камқонлик, n= 16	Ўрта оғир камқонлик, n=16	Ўрта оғир камқонлик ва преэклампсия, n=19	Анемия ва яллиғланиш асосидаги ЭГК, n=12
Гемоглобин, г/л	Даводан олдин	94,6±1,1	84,1±1,4	83,3±2,2	90,2±2,9
	Даводан сўнг	98,2±1,4	91,4±1,1*	89,6±2,1*	95,3±2,6
Эритроцитлар сони, x10 ¹²	Даводан олдин	3,16±0,05	3,18±0,06	3,0±0,08	3,13±0,02
	Даводан сўнг	3,41±0,01*	3,33±0,06*	3,25±0,07*	3,31±0,06*
Рангли кўрсаткич	Даводан олдин	0,79±0,07	0,78±0,01	0,73±0,004	0,79±0,06
	Даводан сўнг	0,86±0,02	0,84±0,05	0,79±0,01*	0,86±0,02
Қон зардобидаги умумий оксил, г/л	Даводан олдин	59,1±0,9	60,6±0,8	58,9±0,9	60,8±0,6
	Даводан сўнг	61,1±0,85	61,0±0,77	59,9±1,05	61,6±1,0
С-реактивли оксил	Даводан олдин	11,6±5,9	31,1±10,8	12,0±3,2	28,7±10,7
	Даводан сўнг	13,9± 6,2	19,1±5,1	6,6± 0,5	20,5± 8,8
Қон зардобидаги темир, мкмоль/л	Даво-дан олдин	15,3±1,8	14,3±0,9	16,0±1,2	20,9±2,0
	Даводан сўнг	18,6±1,4	17,4±1,2*	18,6±1,8	25,0±2,2
Қон зардобидаги ферритин, нг/мл	Даводан олдин	12,1± 1,5	11,9± 1,5	16,2± 1,5	40,2± 4,3
	Даводан сўнг	12,1±1,5	11,9±1,5	16,2±1,5	40,2±4,3

Эслатма: *- p<0,05 фарқ аналогик кўрсаткичнинг даволашдан олдингисига нисбатан аниқ

Соматик патология мавжуд бўлганда, кўрсаткич 30 нг/л дан ошиқ эди, бу организмда яллиғланиш жараёни мавжудлигини ва даволаш жараёнига рЭПО (рекомбинант эритропоэтин) қўшиш муҳимлигини кўрсатди [Репина М. А, Бобров С. А., 2010]. Ҳомиладор аёлларнинг ушбу гуруҳи кейинги тадқиқот ишларидан чиқариб ташланди.

ТТКда иммунологик бузилишларнинг ПЭ келиб чиқишидаги ўрнини аниқлаш учун биз ТТК ва ПЭ бўлган ҳомиладор аёлларнинг қон зардоби ва йўлдошининг децидуал тўқимасидаги цитокин ҳолатини ўргандик. Барча теширилган беморларда децидуал тўқимада ИЛ - 1β даражаси қон зардобидога нисбатан қараганда аниқ 1,2-1,9 мартта юқори эди (p < 0,05) (расм 2 а).



*- p<0,05 - фарқ қон зардобидога кўрсаткичга нисбатан катта аҳамиятга эга; [^]-p<0,05 – фарқ аввалдаги гуруҳ кўрсаткичига нисбатан катта аҳамиятга эга

Расм. 2. Қон зардоби ва йўлдошнинг децидуал тўқимасидаги (ДТ) цитокинлар ва лактоферриннинг даражалари; а - ИЛ-1β; б - ИЛ-6; в - ИЛ-8; г - Лактоферрин

Бундан ташқари, ушбу ўзгаришлар максимал даражада (1,9 мартта) ўрта оғирликдаги ТТК асосида ПЭ бўлган аёлларда белгиланган (p < 0,05).

Камқонлик даражаси ортиб бориши билан ИЛ – 6 миқдори сезиларли даражада ортган эди ва ПЭ билан ҳамроҳ келган ҳолда ўртача 2 марттага назорат кўрсаткичидан юқори эди (расм. 2 б). Назорат қийматлари ва тизимли қийматга нисбатан ИЛ-6 нинг энг юқори кўрсаткичлари йўлдошнинг децидуал

тўқимасида қайд қилинган, бу патологиянинг оғирлик даражаси билан боғлиқ ёрқин маҳаллий яллиғланиш жараёни билвосита кўрсатади.

IL-1 β ва IL-8 ларнинг кўпайиши тўғрисидаги олинган маълумотлар яллиғланиш жараёни фаоллигини акс эттирувчи ҳисобланади. TNF- α концентрациясининг шу каби ўзгаришлари текширувдан ўтган барча гуруҳ беморларнинг қон зардобиди ва йўлдош намуналарида кузатилган. Презкламписия бўлган йўлдош намуналарида TNF- α даражаси назорат гуруҳига қараганда 1,4 баравар юқори эди.

Бундан ташқари, ушбу ўзгаришлар максимал даражада (1,9 мартта) ўрта оғирликдаги ТТК асосида ПЭ бўлган аёлларда белгиланган ($p < 0,05$).

Камқонлик даражаси ортиб бориши билан IL – 6 миқдори сезиларли даражада ортган эди ва ПЭ билан ҳамроҳ келган ҳолда ўртача 2 марттага назорат кўрсаткичидан юқори эди. Назорат қийматлари ва тизимли қийматга нисбатан IL-6 нинг энг юқори кўрсаткичлари йўлдошнинг децидуал тўқимасида қайд қилинган, бу патологиянинг оғирлик даражаси билан боғлиқ ёрқин маҳаллий яллиғланиш жараёни билвосита кўрсатади.

IL-1 β ва IL-8 ларнинг кўпайиши тўғрисидаги олинган маълумотлар яллиғланиш жараёни фаоллигини акс эттирувчи ҳисобланади (расм. 2в). TNF - α концентрациясининг шу каби ўзгаришлари текширувдан ўтган барча гуруҳ беморларнинг қон зардобиди ва йўлдош намуналарида кузатилган.

Презкламписия бўлган йўлдош намуналарида TNF - α даражаси назорат гуруҳига қараганда 1,4 баравар юқори эди.

Камқонлик оғирлик даражаси ошиши билан ПЭ да лактоферрин концентрациясининг ортиши кузатилганди (расм. 2г): қон зардобидидаги концентрация ПЭ бўлмаган аёллардан 1,5 баравар кўпроқ эди ва ТТК ўрта оғир даражаси асосидаги ПЭ да 1,7 мартта юқори эди, йўлдошнинг децидуал тўқимасидаги унинг маҳаллий даражаси норматив кўрсаткичлардан аниқ 1,8 ва 1,9 мартта юқори бўлганди ($p < 0,05$).

Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, ТТК ва ПЭ бўлган ҳомиладорларда яллиғланишга қарши цитокинларнинг бутун тизмаси ишга туширилади, уларнинг юқори концентрацияси патологик жараённинг фаоллиги ва оғирлик даражасини акс эттирувчи ноижобий омилдир.

Биз томондан олинган тадқиқот натижалари шуни таъкидлашга имкон берадики, лимфоцитларнинг периферик Th1 клонларининг фаоллиги ошиши натижасида маҳаллий ва тизимли гуморал иммун жавобнинг меъёрдан ортик кучайиши сурункали ТТК фонида презкламписия ривожланиши асосида ётган фундаментал механизмлардан бири ҳисобланади. Шундан келиб чиқиб, ПЭ профилактикаси учун иммуносупрессорлардан фойдаланиш имкониятини кўриб чиқиш зарурлиги маълум бўлди. Шундай дори воситаси сифатида биз прогестеронни танладик, у иммуносупрессив таъсирга эга ва ҳомиладорликни сақлаб қолишда ва ёрдамчи репродуктив технологияларда кенг қўлланилади. Ўтказилган тадқиқотлар ва адабиётдаги маълумотлар асосида [Сельков С. А., Соколов Д. И..2010; Goldman-Wohl D, Yagel S.,2008] прогестерон етишмовчилиги ПЭ патогенезида алоҳида ўрин тутади деб ҳисоблаймиз. Бунда келиб чиқаётган прогестерон таъсиридаги блокловчи омилнинг

етишмовчилиги онанинг ҳомилалик тухумига иммун жавобига таъсир ўтказди. Иммун жавоб 1-турдаги Т-ёрдамчилар орқали яллиғланиш цитокинлари (TNF α , IL- 1, IL – 6, IL - 8) ишлаб чиқарилиши билан янада фаолроқ жавоб томонга сурилади.

Шундай қилиб, тизимли даражада яллиғланиш цитокинларининг меъёрдан ортиқ ишлаб чиқарилиши ҳақидаги олган маълумотларимиз онанинг ҳомила тухумига эндокрин тизиминининг қайта қурилиши ва ТТК асосида иммун жавобининг тўлиқ бўлмаганлигини кўрсатади, бу эса ПЭ ривожланишининг асосий сабабларидан бири ҳисобланади. Йўлдош бириккан жойда яллиғланиш цитокинларининг юқори даражада фаолланиши клиник НЖЙБК/муддатдан олдинги туғруқ билан намоён бўладиган аллотрансплантатнинг кўчиш хавфи сифатида қаралиши мумкин.

Юқорида келтирилган маълумотларлар сурункали ТТК бор ҳомиладор аёлларда – ПЭ ривожланиш хавфи бор гуруҳлар - ПЭ ривожланишини олдини олиш мақсадида микронизацияланган прогестеронни киритиш учун асос бўлди.

Ҳомиладорликнинг кечишида ва гормонал даволаш фонида прогестерон даражасини ўрганиш шуни кўрсатдики, энгил даражадаги ТТК бўлган ҳомиладор аёлларда ҳаттоки энгил ПЭ қўшилиб келганда ҳам прогестерон даражасининг 50 ва 25 пкмол/л дан 64-68 пкмол/л гача кўтарилиши юз беради. Профилактик иммуносупрессив гормонини олмаган ўрта оғир даражадаги ТТК ва оғир ПЭ бор ҳомиладор аёлларда ҳомиладорликнинг 28-35 ҳафталик даврида қон зардобида прогестероннинг аниқ паст миқдори ва муддатига етмаган болаларнинг туғилиш сони юқорилиги (70%) қайд этилган, бу гормон олган ҳомиладорларнинг шундай кўрсаткичларидан 10 барабар юқори. Комплекс стандарт терапияда микронизацияланган прогестероннинг ёзиб берилиши энгил даражадаги ТТК бор ҳомиладор аёлларда ПЭ ривожланишининг олдини олишга, энгил даражадаги камқонлик билан ҳамроҳ бўлиб келган энгил ПЭ нинг жадаллашишини тўхтатишга (93,3% ҳолда) (OR=0, 07, RR=0,07) имкон беради ва муддатидан олдинги туғруқлар сонини камайтиради (6,7% гача) (OR=0,03, RR=0,10).

Юқорида айтилганларнинг барчаси сурункали темир танқислиги камқонлиги бўлган ҳомиладорларда преэклампсия профилактикаси учун микронлаштирилган прогестерон фойдаланишининг юқори самарадорлигидан далолат беради.

ХУЛОСА

1. Тиббий ёрдам бирламчи қисми маълумотларига кўра преэклампсия 17,5%, 3-даражадаги акушерлик стационари маълумотларига кўра эса 39,4% туғадиган ҳомиладорларнинг темир танқислиги камқонлиги фонидаги туғруқининг кечишини оғирлаштиради, бунда оғир преэклампсиянинг учраш сони камқонлик даражасининг ошиши билан кўпаяди: шунда камқонликнинг энгил даражаси бўлганда, бу патология 16,7% ҳомиладорларда, ўрта даражадаги камқонликда - 33,1% (OR=2,5, RR=2) ва оғир даражадаги камқонлик бўлганда- 48,2% (OR=5,4, RR=2,8) ҳомиладорларда учрайди.

Олинган маълумотлар ҳомиладорлардаги сурункали ТТК преэклампсия ривожланишининг хавф омилларига киритишга имкон берди.

2. Феррокинетик кўрсаткичларни аниқлашнинг натижалари текширилган ҳомиладорларда камқонликнинг келиб чиқишида темир етишмовчилигининг 3-оғир даражаси асосий ўринни эгаллайди, бу соматик яллиғланиш патология сабаби билан боғланган бўлиши мумкин. Камқонлик табиатини ташхис қилишда дифференциал маркер бўлиб ҳомиладорларнинг қонидаги ферритин миқдори хизмат қилди, у ТТК билан касалланган беморларни даволашда индивидуаллаштириш имконини берадиган.

3. Ҳомиладор аёлларда ўрта оғир даражадаги камқонлик тизимли ҳамда маҳаллий даражада энгил даражадаги анемияси бор аёлларнинг ўхшаш кўрсаткичларига нисбатан IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α ва лактоферрин концентрациясининг сезиларли даражада ошиши билан тавсифланди ($P < 0,05$). Темир танқислиги фонидаги преэклампсия тизимли ва кўп даражада йўлдош цитокин ихтисосининг (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) намойишли вазифалар бузилиши (манифестли дисфункцияси) билан ҳамроҳликда келди.

4. Яллиғланиш цитокинларининг тизимли ва маҳаллий даражадаги устунлиги онанинг темир танқислиги камқонлиги ва прогестерон етишмовчилиги фонида ҳомилалик тухум антигенларига тўлиқ бўлмаган иммун жавобини кўрсатди, бу преэклампсия ривожланишининг фундаментал сабаларидан бири ҳисобланиб преэклампсия ривожланишининг хавфи юқори бўлган ҳомиладорликда гестоген профилактикасининг янги стратегиясини асослаб беришга имкон берди.

5. Сурункали темир танқислиги камқонлиги бўлган аёлларда прогестерон ҳолатини нормаллаштириш туфайли 93,3% ҳолларда оғир преэклампсия ва муддатдан олдин туғиш ҳолатлари камайиши кузатилди, бундан она ва янги туғилган чақалоқ учун ижобий натижа келиб чиқди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc. 04/30.12.2019.ТІВ.29.01.ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ИСМОИЛОВА ШОИРА ТОЛКУНОВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ, СТРАДАЮЩИХ
ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ И ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ**

14.00.01 - Акушерство и гинекология

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

Ташкент – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2019.2.PhD/ТІВ813

Докторская диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета www/tashpmi.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziynet.uz

Научный руководитель: **Джаббарова Юлдуз Касымовна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна**
доктор медицинских наук, профессор

Каримова Дэля Фахритдиновна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии министерства здравоохранения Республики Узбекистан**

Защита состоится «___» _____ 2020г в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте.(Адрес: 100140 г.Ташкент Юнусабадский район улица Богишамол 223. Тел./факс: (+99871)262-33-14, e-mail: mail@tashpmi/uz)

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

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2020 года
(реестр протокола рассылки №___ от «___» _____ 2020 года)

А.В. Алимов
Председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук,
профессор

К.Н. Хаитов
Ученый секретарь Научного совета по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, профессор

Д.И. Ахмедова
Председатель научного семинара при Научном совете
по присуждению ученых степеней
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Одной из серьезнейших осложнений беременности является преэклампсия (ПЭ), которая регистрируется у 3% - 24% женщин и не имеет тенденции к снижению. В структуре причин материнской смертности ПЭ занимает ведущее место и является одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности [Абдуллаева Н.К., 2014; Демченко О.Б., 2018]. ПЭ диагностируется у здоровых беременных от 6 до 12% и страдающих экстрагенитальной патологией – у 20-40% беременных [Ержан З.Е. и соавт., 2018] Из всех соматических заболеваний ПЭ у беременных чаще всего развивается при наличии железодефицитной анемии (ЖДА).

Во всем мире на протяжении многих лет ведутся всесторонние исследования по проблеме сложной патологии беременности - ПЭ. Регулярно рассматриваются экспертами ВОЗ классификация, аспекты лечения и диагностики данной акушерской нозологии. В последние годы наряду с другими причинно-следственными факторами в патогенезе ПЭ рассматривается роль иммунопатологических нарушений во взаимоотношениях организма матери и плода. На сегодняшний день, несмотря на проведенные многочисленные исследования, до конца не уточнен патогенез ПЭ. Проводится интенсивный поиск путей предупреждения развития изучаемой патологии и ее последствий. По мнению ряда авторов, выявление беременных с факторами высокого риска по развитию ПЭ и проведение эффективных превентивных вмешательств, несомненно, имеют большое медицинское и социальное значение [Ходжаева З.С. и соавт., 2018]. Всё это указывает на актуальность разработки новых способов профилактики изучаемой патологии.

В нашей стране, чтобы улучшить оказание медицинской помощи населению согласно Стратегии действий по развитию Республики Узбекистан в 2017–2021 годы по пяти приоритетным направлениям утвержден комплекс мер, предусматривающих «... повышение удобства и качества оказания специализированной медицинской помощи, дальнейшую реформу его первичного звена, систему неотложной и скорой помощи, защиту материнства и детства...»³. К сожалению, несмотря на обилие работ, посвященных данной проблеме, в нашем регионе остаются до конца нерешенными вопросы патогенеза, терапии и профилактики сочетанного осложнения беременности ПЭ и ЖДА, хотя известно, что они в свою очередь обуславливают развитие целого ряда осложнений: недонашивание беременности, фетоплацентарную недостаточность, преждевременную отслойку плаценты и кровотечения после родоразрешения [Narayan B., 2016], а также повышение хирургических вмешательств.

Данное исследование способствует реализации целей, изложенных в Указе Президента Республики Узбекистан от 8 ноября 2019 года № ПП-4513

³ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

«Об улучшении и расширении качества медицинской помощи женщинам, беременным женщинам и детям репродуктивного возраста» и в Указе № ПП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах коренного совершенствования системы здравоохранения Республики Узбекистан», в Указе № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» и в других нормативных актах в этой области.

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

Степень изученности проблемы. Многие авторы рекомендуют пациенток с экстрагенитальными заболеваниями относить к группе высокого риска акушерской патологии и перинатальных осложнений, среди которых отмечают ПЭ у 36% [Асранкулова Д.Б. и соавт. 2017; Галина Т.В. и соавт., 2017; Саидова Ф.И., Тагиева И.И., 2017]. Известно, что при нормально протекающей беременности доминируют иммуносупрессивные Th-2 цитокины (IL-4, IL-10, TNF β), которые подавляют реакции клеточного иммунитета и стимулируют синтез плацентарных гормонов (ХГ, прогестерон), активация же Th-1 приводит к прерыванию беременности - срыву толерантности. В связи с этим с иммунологических позиций Н.К. Абдуллаева [2014] нормальное развитие беременности рассматривает «как феномен Th-2». Некоторые исследователи считают, что существенным фактором развития преэклампсии является нарушение иммунного ответа матери на формирование полуаллогенного для нее плода и плаценты [Венцковский Б.М., Венцковская И.Б., 2010; Сидорова И.С., Никитина Н.А., 2017; Grill S. et al., 2009]. В работах других авторов показано, что специфический отцовский (фетальный) HLA-C-G полиморфизм является фактором развития преэклампсии [Сухих Г.Т., Ванько Л.В., 2010; Larsen M.H. et al., 2010].

Однако следует отметить, что в рамках указанных проблем большинство исследователей изучали клеточное звено иммунитета, а цитокиновый профиль остался мало изученным. Благодаря цитокинам происходит дифференцировка Т-хелперов в Th-1 и Th 2-типы, которые различаются профилем синтезируемых ими цитокинов в ответ на разные индукторы.

Изучение иммунной системы и выяснение механизмов, регулирующих эти процессы на тканевом и клеточном уровнях, может способствовать разработке патогенетически обоснованной профилактике осложнений беременности, включая ПЭ, при железодефицитной анемии.

В настоящее время с развитием иммунологии и появлением новых методов исследования иммунной системы, а также с внедрением в клиническую практику диагностических критериев изучаемой патологии с учетом международных рекомендаций⁴ основанных на доказательной

⁴ World Health Organization (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, 2011. 1-6p. <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin>; Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. MMWR Recomm Rep. 1998 Apr 3;47 (RR-3):1-29.

медицине, появилась объективная возможность осуществления нового исследования для решения данной проблемы. Анализ научной медицинской и патентной документации свидетельствует, что за последние годы в доступной литературе отсутствуют исчерпывающие данные о состоянии иммунной системы у беременных, страдающих ЖДА и ПЭ. Научная и практическая значимость проблемы развития ПЭ на фоне ЖДА у беременных Узбекистана и недостаточная изученность определили выбор темы, определение цели и задач диссертационного исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института в соответствии с тематическим планом НИР, номер гос. регистрации 01.980006703.

Цель исследования: обосновать применение гормонотерапии и оценить её эффективность в комплексном лечении железодефицитной анемии у беременных для профилактики преэклампсии.

Задачи исследования:

определить частоту развития ПЭ у беременных, страдающих ЖДА, и исход беременности и родов по данным первичного звена и акушерского стационара Ферганской области;

исследовать некоторые параметры феррокинетики для определения характера анемии у беременных с ПЭ и оценить результаты проводимой антианемической терапии;

изучить некоторые показатели провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у беременных и в децидуальной ткани плаценты у рожениц с ПЭ, страдающих ЖДА, и обосновать необходимость проведения прогестерон терапии;

оценить эффективность гормональной терапии беременных с ЖДА под динамическим контролем определения содержания прогестерона в сыворотке крови (в сроки 4-6, 25-28 и 32-36 недель) до и после проводимого лечения по результатам течения беременности и исхода родов для женщины и новорожденного.

Объект исследования. 402 беременных, страдающих анемией, находившихся под наблюдением Центральной поликлиники Ферганского района, семейной поликлинике №6 г. Фергана и Ферганского областного перинатального центра (ФОПЦ) и 107 беременных, находившихся в ФОПЦ и в акушерском отделении Ферганского городского медицинского объединения.

Предметом исследования явились сыворотка крови беременных женщин для феррокинетических, иммунологических и гормональных исследований, а также плацента для иммунологических исследований.

Методы исследования. Использованы общеклинико-лабораторные, иммунологические, гормональные, методы определения феррокинетики а также статистические методы исследования с применением методов доказательной медицины.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

роль ЖДА в патогенезе ПЭ у беременных женщин была впервые подтверждена на основе эпидемиологических и иммунологических исследований;

результаты феррокинетического исследования позволили определить этиологию анемии у беременных с ПЭ и без нее, количество сывороточного ферритина было использовано в качестве дифференциально-диагностического маркера при ЖДА;

впервые была выявлена роль системных и локальных провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α и лактоферрина) в патогенезе ПЭ у беременных с ЖДА, а также научно доказана необходимость и использован гестаген при ЖДА с ранних сроков гестации для профилактики ПЭ;

впервые была установлена эффективность применения микронизированного прогестерона для профилактики развития тяжелой ПЭ при ЖДА на ранних стадиях и в динамике беременности, а также и для успешного завершения беременности для матери и плода.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

показана необходимость оценивать ЖДА у беременных как фактор высокого риска развития ПЭ, что внести в клинические протоколы и стандарты;

учитывая важность дифференцированного лечения ЖДА у беременных широко использовать в акушерской практике определение ферритина в крови;

для профилактики тяжелой ПЭ предложено использовать микронизированный прогестерон в общепринятой базисной терапии ЖДА у беременных, что обеспечивает эффективность патогенетической терапии и физиологический исход родов. В результате проведенного исследования разработаны две методические рекомендации, которые внедрены в практику работы перинатальных центров республики. Результаты работы предложены использовать в учебном процессе постдипломного образования (магистратура, клиническая ординатура, при повышении квалификации врачей акушеров-гинекологов).

Достоверность результатов исследования определяется применением апробированных теоретических и практических подходов и методов, достаточным объемом выборки беременных, достоверность результатов подтверждена использованием современных методов биохимических, иммунологических, гормональных и статистических методов исследования. Результаты исследования были сопоставлены с зарубежными и отечественными исследованиями; выводы вытекают из собственных результатов, обоснованы и подтверждают достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Теоретическая значимость результатов исследования определяется обоснованием использования международных подходов по оценке этиологии, степени тяжести анемии и ПЭ у беременных, уточнения роли системного и локального иммунологического ответа при ЖДА в патогенезе ПЭ и

необходимости использования микронизированного прогестерона у данного контингента беременных с ранних сроков гестации для профилактики развития ПЭ.

Практическая значимость результатов исследования заключается в дифференцированном подходе при лечении ЖДА с помощью оценки содержания запасного железа (ферритина) в организме беременной. Показаны положительные результаты использования микронизированного прогестерона для профилактики ПЭ при ЖДА у беременных.

Внедрение результатов исследования. . На основе полученных научных результатов по оптимизации диагностики и лечения ЖДА у беременных для профилактики ПЭ:

разработаны методические рекомендации «Иммунологические нарушения в патогенезе преэклампсии у беременных, страдающих анемией, и пути их коррекции» (заключение №8 н-р/1307 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 16.11.2018). Методические рекомендации позволили внедрить в практику использование гормонотерапии в целях профилактики ПЭ у беременных, страдающих ЖДА.

разработаны методические рекомендации «Метод профилактики преэклампсии у беременных, страдающих хронической железодефицитной анемией» (заключение №8 н-р/440 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 22.10.2019). Методические рекомендации позволили улучшить диагностику ЖДА и эффективность проводимой терапии с включением прогестерона, обеспечить у них профилактику развития ПЭ и улучшить исход родов для матери и ребенка.

Полученные научные результаты проведенного исследования по дифференцированной диагностике и терапии ЖДА у беременных, профилактике ПЭ внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в клиническую работу Республиканского перинатального центра, Ферганского областного перинатального центра и Андижанского 1-го городского родильного комплекса, семейной поликлиники №6 г.Фергана, многопрофильной центральной поликлиники Ферганского района (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/320 24.12.19 г). Внедрение полученных данных позволило выявлять беременных с ЖДА, снизить частоту развития тяжелой ПЭ и ее осложнений на 90 %, что обусловило благополучный исход для женщины и новорожденного.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 12 научных работ, в том числе 5 журнальных статей, 3 из которых в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы. Объем текстового материала диссертации составляет 114 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** изложены актуальность и востребованность научного исследования, отражены цель и задачи, объект и предмет исследования, взаимосвязь с основными приоритетными направлениями развития науки и технологий республики, представлены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику, сведения по опубликованным работам, структуре и объему диссертации.

В первой главе **«Современные представления о развитии преэклампсии и сочетании ее с анемией»** проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные патогенезу ПЭ, ЖДА у беременных и её сочетанию с ПЭ, кроме того изложены современные данные об иммунобиологии физиологической беременности и иммунологическая концепция развития ПЭ, а также определены нерешенные или требующие некоторого уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Общая характеристика клинического материала, методы исследования и лечения»** приведены сведения по клиническому материалу, дизайну исследования с описанием этапов исследования, а также представлены клинические, лабораторные и статистические методы исследования у 509 беременных с железодефицитной анемией (ЖДА) и использованные методы лечения.

Научное исследование проводилось с 2017 по 2019 годы на базе акушерского отделения Ферганского городского медицинского объединения, Центральной поликлиники Ферганского района, семейной поликлиники №6 г.Фергана, Ферганского областного перинатального центра (ФОПЦ), в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз и состояло из 2 этапов. 1 этап – включал ретроспективный анализ документов беременных по данным первичного звена и акушерского стационара: для выяснения частоты развития ЖДА и ПЭ среди городских и сельских жительниц (n=194), состоявших на учете у врача общей практики в амбулаторном звене, а также данных родильного отделения ФОПЦ (n=208); далее на 2 этапе мы осуществили проспективное наблюдение (n=107), изучение характера анемии и иммунологического статуса у беременных и оценили результаты проведенной прогестероновой терапии с целью профилактики ПЭ у беременных с ЖДА. Всем беременным проводилось клиническое и лабораторное обследование, общепринятое в акушерских стационарах. Методы исследования включали определение параметров железодефицита, цитокинового статуса и уровня лактоферрина в сыворотке периферической крови и в децидуальной ткани плаценты, уровня прогестерона в крови.

Содержание железа сыворотке крови определяли колориметрическим методом без депротеинизации с помощью реактива фирмы " Железо-Витал" на

аппарате Hospitex Diagnostics "Mini screen" (Италия). Уровень ферритина в сыворотке крови определяли методом ИФА с использованием реактива "Бест"(Россия) на аппарате «Human Single» (производство Германия) Показатели железа (содержание железа и ферритина) в сыворотке крови изучены у 63 беременных с анемией до и после антеанемического лечения.

Интерлейкины (IL): 1 β , 6, 8, TNF α определяли в сыворотке крови и в децидуальной ткани плаценты методом ИФА. Использован тест набор «Цитокин» (СПб, Россия). Уровень лактоферрина в сыворотке крови и в децидуальной ткани плаценты определяли методом двух-сайтового твердофазного ИФА. Уровень прогестерона в крови беременных определяли методом ИФА с помощью набора фирмы "Human" (Германия) на аппарате «Human Single» (Германия).

Представлены использованные методы лечения, включавшие железосодержащие препараты: комплексный препарат, содержащий карбонильное железо Fe+2, фолиевую кислоту, витамин B12, витамин E, цинк, селен (Карборив) для перорального приема и железо (III) гидроксид сахарозный комплекс (Ировир-С) для внутривенного введения, а также в качестве иммуносупрессора микронизированный прогестерон (Утрожестан).

Полученные результаты подвергали статистической обработке с помощью пакета прикладных программ «Excell». Сравнение параметрических вариантов после предварительной оценки правильности распределения выборок проводилось на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибок (p).

В третьей главе диссертации **«Железодефицитная анемия у беременных как фактор риска развития преэклампсии»** для установления частоты развития преэклампсии у беременных с ЖДА проведен клинико-статистический анализ течения беременности и родов у 194 женщин, в том числе у жительниц села Ферганского района, состоявших на учете у врача общей практики (94), и у женщин, состоявших на учете в семейной поликлинике г. Фергана (100).

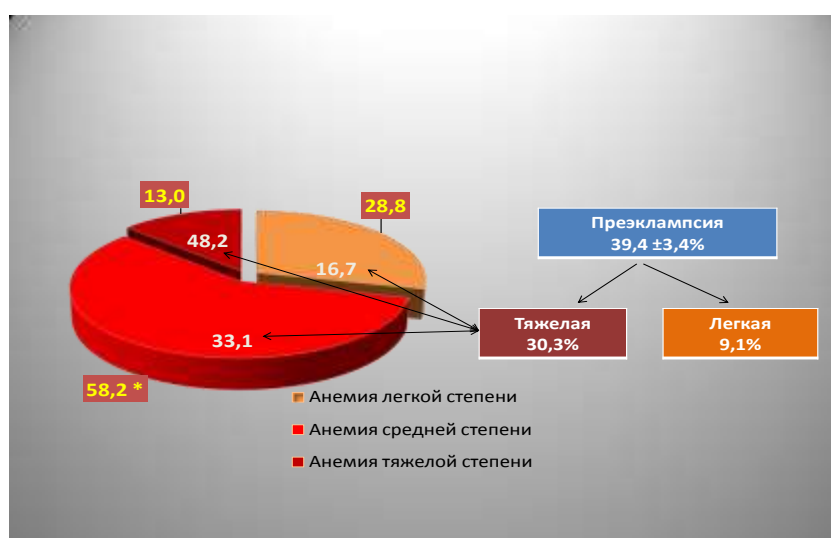
По данным первичного звена беременные преимущественно были в возрасте от 20 до 29 лет - 82 и 63%, среди жительниц села частота перво- и повторнородящих была одинаковой, а среди городских беременных преобладали повторнородящие - 74%. Следует отметить, что у всех беременных женщин, вставших на учет в I триместре, выявлена исходная ЖДА в 100% случаев.

Анализ полученных результатов показал, что у сельских жительниц ЖДА легкой степени составила 69%, в то время как у городских беременных чаще диагностировали ЖДА средней степени тяжести - 73%, что в 2,4 раза чаще, чем у жительниц села, что, видимо, связано с тем, что преобладали повторнородящие, в том числе перенесшие кровопотерю (аборты, роды, кесарево сечение) и имевшие соматическую патологию (хронический пиелонефрит-22%). На фоне ЖДА наиболее частым осложнением беременности была угроза прерывания (от 49 до 59%).

Проводимая терапия анемии в амбулаторном звене была малоэффективной, о чем свидетельствовали данные перед родами: у всех беременных ЖДА сохранилась и была практически без положительной динамики.

ПЭ развилась у 17 и 18 % обследованных беременных села и города соответственно. Среди поступающих в ФОПЦ на родоразрешение женщин превалировала ЖДА средней степени тяжести (58,2%).

Среди беременных с анемией ПЭ была диагностирована у 39,4%, в основном - тяжелая (30%) при этом проведенный детальный анализ позволил установить, что частота тяжелой ПЭ увеличивалась с нарастанием тяжести анемии: так, при анемии легкой степени эту патологию отмечали у 16,7% беременных, при анемии средней степени – у 33,1% (OR=2,5, RR=2) и при ЖДА тяжелой степени – у 48,2% (OR=5,4, RR=2,8) (Рис.1).



Преэклампсия при ЖДА средней степени - 33,1% (OR= 2,5, RR=2); при ЖДА тяжелой степени – у 48,2% (OR=5,4, RR=2,8); * - $p < 0,05$, разница достоверна по отношению показателя ЖДА легкой и тяжелой степени

Рис.1. Частота преэклампсии в стационаре

При сочетанной патологии характерным осложнением являлись преждевременные роды (57,7%) и высокий процент кесарева сечения (36,6%).

Таким образом, полученные результаты позволили отнести исходную ЖДА у беременных к фактору высокого риска развития тяжелой ПЭ и её осложнений, поэтому выяснение причин развития ПЭ на фоне ЖДА у беременных и поиск совершенствования патогенетической профилактики обусловили проведение дальнейшего научного исследования.

В четвертой главе «**Характеристика феррокинетиических показателей и цитокинового статуса при сочетанном осложнении беременности железодефицитной анемией и преэклампсией. Эффективность иммуносупрессивной терапии у беременных с ЖДА в профилактике преэклампсии и её осложнений**» представлены результаты исследования показателей сывороточного и запасного железа в крови у 63 беременных, страдающих анемией в 4 группах. 1 группу составили 16 беременных с

анемией легкой степени, 2-ую - 16 беременных с анемией средней степени, 3-ью – 19 беременных с анемией средней степени тяжести и ПЭ и 4-ую группу – 12 беременных, у которых анемия сочеталась с соматическими заболеваниями воспалительного генеза (хронический пиелонфрит, ОРИ). Беременные 1-ой группы с анемией легкой степени получали Карборив, в остальных трех группах - Ировир-С.

Как свидетельствуют данные, представленные в таблице 1, после антианемического лечения происходило повышение уровня Нв на 3,6-6,5г/л, эритроцитов на $0,15-0,25 \times 10^{12}$ и цветового показателя на 0,07-0,06 во всех группах леченных.

Также в динамике лечения отмечали повышение содержания железа в сыворотке крови. Однако, наиболее информативным показателем оказался уровень ферритина в крови. По нашим данным в первых трех группах уровень ферритина был низким, что указывало на железодефицитный характер анемии у обследованных беременных. В процессе лечения отмечали повышение содержания железа в сыворотке крови на 2,6-3,3-4,1 мкмоль/л, однако небольшое снижение уровня ферритина в крови во всех группах свидетельствовало о необходимости продолжить прием ферропрепаратов после выписки из стационара.

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что анемия у всех обследованных беременных носила железодефицитный характер. Для правильного выбора лечения, дифференциальной диагностики и выявления железодефицита воспалительного генеза информативным было определение уровня ферритина в сыворотке крови беременных. Прием препаратов железа положительно влиял на изученные показатели: комплексный препарат, содержащий карбонильное железо Fe⁺², фолиевую кислоту, витамин В12, витамин Е, цинк, селен, (Карборив) повышал уровень гемоглобина на 0,51 г/л в сутки и содержание железа на 0,47 мкмоль/л. Парентеральное введение железа (III) гидроксид сахарозного комплекса (Ировир-С) увеличивал суточную концентрацию гемоглобина на 1,3 г/л и железа в сыворотке крови на 0,62 мкмоль/л. При наличии соматической патологии показатель ферритина превышал 30 нг/мл, что свидетельствовало о наличии воспалительного процесса в организме и необходимости к лечению добавить РЭПО [Репина М. А, Бобров С. А., 2010]. Эта группа беременных была исключена из дальнейшего исследования.

Для уточнения роли иммунологических нарушений при ЖДА в генезе ПЭ мы изучили состояние провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и в децидуальной ткани плаценты у беременных с ЖДА и ПЭ. Установлено, что у всех обследованных уровень IL-1 β в децидуальной ткани (ДТ) был в 1,2-1,9 раз достоверно выше, чем в сыворотке крови ($p < 0,05$) (рис. 2а).

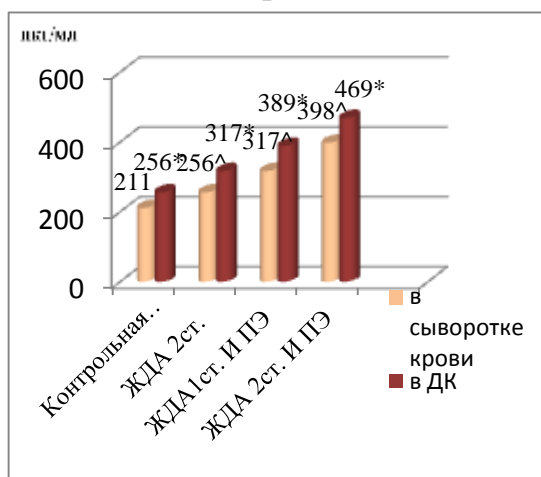
Причем у женщин с ПЭ на фоне ЖДА средней степени тяжести эти изменения отмечены в максимальной степени (в 1,9 раза) ($p < 0,05$). Уровень IL - 6 достоверно повышался с нарастанием тяжести анемии и при сочетании с ПЭ в среднем в 2 раза превышал показатель контроля (рис. 2б).

Показатели крови и феррокинетики у беременных, страдающих анемией и преэклампсией

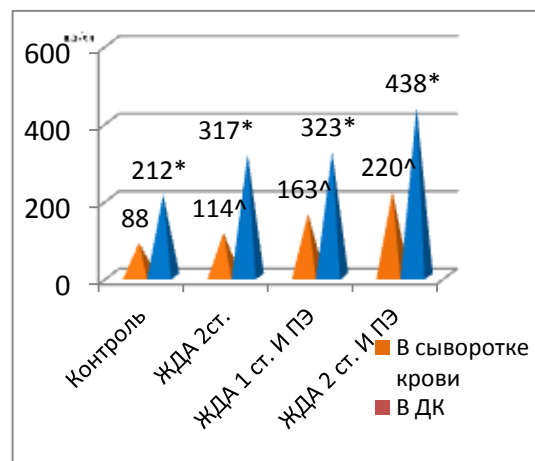
Показатели	Сроки	Анемия легкой степени, n= 16	Анемия средней степени, n=16	Анемия средней степени и преэклампсия, n=19	Анемия и ЭГЗ воспалительного генеза, n=12
Гемоглобин, г/л	до лечения	94,6±1,1	84,1±1,4	83,3±2,2	90,2±2,9
	после лечения	98,2±1,4	91,4±1,1*	89,6±2,1*	95,3±2,6
Число эритроцитов, $\times 10^{12}$	до лечения	3,16±0,05	3,18± 0,06	3,0± 0,08	3,13± 0,02
	после лечения	3,41±0,01*	3,33±0,06*	3,25±0,07*	3,31±0,06*
Цветовой показатель	до лечения	0,79±0,07	0,78±0,01	0,73±0,004	0,79±0,06
	после лечения	0,86±0,02	0,84±0,05	0,79±0,01*	0,86±0,02
Общий белок сыворотки крови, г/л	до лечения	59,1±0,9	60,6±0,8	58,9±0,9	60,8±0,6
	после лечения	61,1±0,85	61,0±0,77	59,9±1,05	61,6±1,0
С-реактивный белок	до лечения	11,6±5,9	31,1±10,8	12,0±3,2	28,7±10,7
	после лечения	13,9±6,2	19,1±5,1	6,6±0,5	20,5±8,8
Железо сыворотки крови, мкмоль/л	до лечения	15,3±1,8	14,3±0,9	16,0±1,2	20,9±2,0
	после лечения	18,6±1,4	17,4±1,2*	18,6±1,8	25,0±2,2
Ферритин сыротки крови, нг/мл	до лечения	12,1±1,5	11,9±1,5	16,2±1,5	40,2±4,3
	после лечения	12,1±1,5	11,9±1,5	16,2±1,5	40,2±4,3

Примечание: *- $p < 0,05$ разница достоверна по отношению аналогичного показателя до лечения

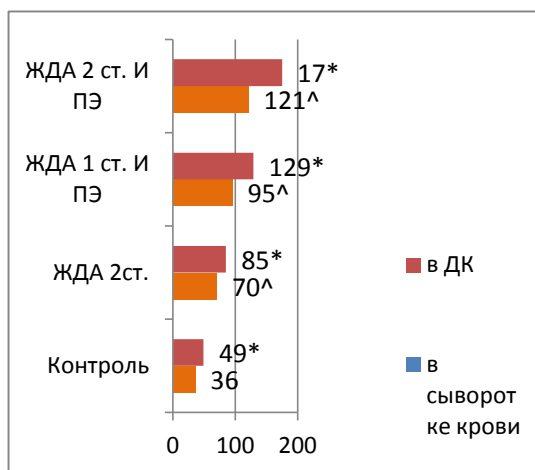
Наиболее высокие значения IL-6 зарегистрированы в децидуальной ткани плаценты по отношению контрольных значений и системного значения, что косвенно свидетельствует о выраженном локальном воспалительном процессе, связанного с тяжестью патологии. При анемии средней степени концентрация IL-8 в крови превышала аналогичный показатель контрольной группы (в 1,9 раза), а при сочетанной патологии отмечено достоверное усиление продукции как сывороточного, так и локального IL-8 в 2,6-3,6 раза (рис.2в). Полученные данные о повышении IL-1 β и IL-8 являются отражением активности воспалительного процесса.



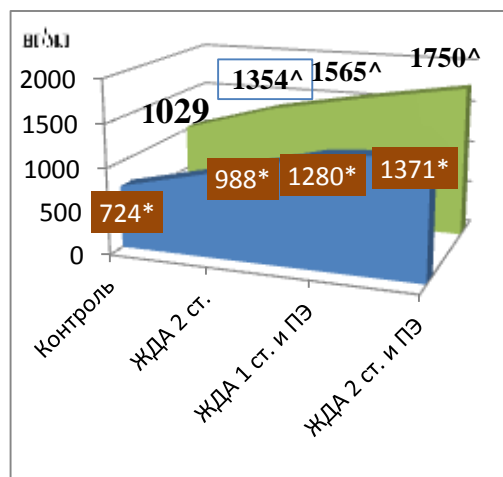
А



Б



В



Г

* - $p < 0,05$, разница достоверна по отношению показателя в сыворотке крови; \wedge - $p < 0,05$, разница достоверна по отношению показателя предыдущей группы

Рис. 2. Уровень цитокинов и лактоферрина в сыворотке крови и децидуальной ткани (ДК) плаценты; а - IL-1 β ; б - IL-6; в - IL-8; г - Лактоферрин

Аналогичные изменения концентрации TNF-а в сыворотке крови и в образцах плаценты отмечены во всех группах обследованных. В образцах плаценты при ПЭ уровень TNF-а в 1,4 раза превышал аналогичные показатели контрольной группы.

При ПЭ с нарастанием тяжести анемии наблюдали повышенную концентрацию лактоферрина (рис. 2г): в сыворотке крови она была в 1,5 раза выше, чем у женщин без ПЭ и выше в 1,7 раза при ПЭ на фоне ЖДА средней степени тяжести, в децидуальной ткани плаценты уровень его достоверно превышал нормативные показатели в 1,8 и 1,9 раз ($p < 0,05$).

Как видно из полученных данных, у беременных с ЖДА и ПЭ запускается весь каскад провоспалительных цитокинов, высокая концентрация которых оценивается как неблагоприятный фактор, отражающий активность и тяжесть патологического процесса.

Полученные нами результаты исследования позволяют предположить, что в результате повышения активности периферических Th1 клонов лимфоцитов происходящая чрезмерная стимуляция системного и локального гуморального иммунного ответа является одним из фундаментальных механизмов, лежащих в основе развития ПЭ на фоне ЖДА. Исходя из вышеизложенного, следует, что, возможно, следует рассмотреть использование иммуносупрессоров для профилактики ПЭ. Таким препаратом мы выбрали прогестерон, обладающий иммуносупрессивным действием, широко используемый в акушерстве при угрозе прерывания беременности и при вспомогательных репродуктивных технологиях.

На основании результатов проведенных нами исследований и данных ряда авторов [Сельков С. А., Соколов Д. И..2010; Goldman-Wohl D, Yagel S., 2008] считаем, что определенная роль в патогенезе ПЭ принадлежит дефициту прогестерона. При этом возникающий недостаток прогестерон-индуцированного блокирующего фактора отрицательно влияет на иммунный ответ матери на плодное яйцо, стимулируя Т-хелперы 1 типа с продукцией провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1, IL-6, IL-8).

Таким образом, полученные нами данные о гиперсекреции провоспалительных цитокинов на системном уровне свидетельствуют об активизации иммунного ответа матери на антигены плодного яйца на фоне перестройки эндокринной системы и ЖДА, что является одной из основных причин развития ПЭ. Высокую экспрессию провоспалительных цитокинов в децидуальной оболочке плаценты можно рассматривать как угрозу отторжения аллотрансплантата, клинически проявляющейся ПОНРП/преждевременными родами.

Полученные результаты, явились основанием для включения микронизированного прогестерона с целью предупреждения развития ПЭ у беременных, больных ЖДА - группы риска на развитие ПЭ.

Анализ результатов исследования содержания прогестерона в крови в динамике беременности показал, что после гормонального лечения у беременных с легкой ЖДА и даже при легкой ПЭ происходит повышение уровня прогестерона с 50 и 25 пкмоль/л до 64-68 пкмоль/л.

У беременных с ЖДА средней степени тяжести и тяжелой ПЭ, не получавших превентивную гормонотерапию, происходило достоверное снижение уровня прогестерона в сыворотке крови в сроки 28-35 недель и

наблюдалась высокая частота рождения недоношенных детей (70%), в 10 раз превышающая таковую у беременных, получавших прогестерон.

Назначение микронизированного прогестерона в комплексной стандартной терапии позволило предупредить развитие ПЭ у беременных с легкой ЖДА, купировать прогрессирование легкой ПЭ при ее сочетании с анемией легкой степени тяжести (у 93,3% беременных) (OR=0,07, RR=0,07) и снизило число случаев преждевременных родов (до 6,7%) (OR=0,03, RR=0,10).

Все вышеуказанное свидетельствует о высокой эффективности использования микронизированного прогестерона для профилактики ПЭ при ЖДА анемии у беременных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено по данным первичного звена, что преэклампсия отягощает роды на фоне железодефицитной анемии у 17,5% женщин, а по данным акушерского стационара 3-его уровня - у 39,4% рожениц, при этом частота тяжелой ПЭ прямо пропорционально увеличивается с нарастанием тяжести анемии: при ЖДА средней степени она отмечается у 33,1% (OR=2,5, RR=2) и при тяжелой анемии - у 48,2% (OR=5,4, RR=2,8). Полученные данные позволили отнести ЖДА у беременных к факторам высокого риска развития преэклампсии.

2. Результаты определения феррокинетических показателей свидетельствовали, что в генезе анемии у обследованных беременных основная роль принадлежит дефициту железа 3-ей степени тяжести, который может быть обусловлен наличием соматической патологии воспалительного генеза. Дифференциальным маркером в диагностике характера анемии является уровень ферритина в крови беременных, позволяющий индивидуализировать лечение больных ЖДА.

3. Анемия средней степени тяжести у беременных характеризовалась достоверным повышением концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α), и лактоферрина по сравнению с аналогичными показателями беременных женщин с анемией легкой степени, как на системном так и на локальном уровне ($p < 0,05$). На фоне ЖДА преэклампсия сопровождалась манифестной дисфункцией системного и в большей степени плацентарного цитокинового профиля, наиболее информативным являлся уровень провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8.

4. Выявлено, что на фоне железодефицитной анемии и прогестероновой недостаточности преобладали провоспалительные цитокины на системном и локальном уровне, которые обусловили активизацию иммунного ответа матери на антигены плодного яйца. Это позволило рассматривать обнаруженные иммунологические нарушения как одну из фундаментальных причин развития ПЭ и обосновать новую стратегию гестогенпрофилактики у беременных с высоким риском развития преэклампсии.

5. Установлено, что у женщин с ЖДА, благодаря включению гестогена в стандартную антианемическую терапию с ранних сроков и на протяжении беременности, наблюдалось уменьшение частоты развития тяжелой преэклампсии и преждевременных родов в 93,3% случаев, что в свою очередь обусловило в большинстве случаев физиологический исход беременности для женщины и новорожденного.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc. 04/30.12.2019.Tib.29.01. ON AWARDS OF
SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES AT THE
TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE
TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

ISMOILOVA SHOIRA TOLKUNOVNA

**IMPROVEMENT OF MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN
SUFFERING WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA AND
PREENCLAMPSIA**

14.00.01 - Obstetrics and gynecology

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

Tashkent - 2020

The theme of the doctoral (PhD) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No.B2019.2.PHD/TIB813

The doctoral (PhD) dissertation was carried out at the Tashkent Pediatric Medical Institute.

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

Scientific chiefs

Djabbarova Yulduz Kasimovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents

Kattakhodzhayeva Mahmouda Hamdamovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Karimova Delya Fakhritdinovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

Republican Specialized Scientific- Practical Medical Center of Obstetrics and Gynaecology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

The defence of the doctoral dissertation will be held on “___” _____ 2020, at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city. Tel./Fax: (+998) 71-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

The doctoral 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 city; Tel./fax: (+998) 71-262-33-14.

The abstract of the dissertation was distributed on “___” _____ 2020.
(Registry record No. _____ dated “___” _____ 2020)

A.V. Alimov
Chairman of the Scientific Council on
Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

K.N. Khaitov
Scientific Secretary of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

D.I. Akhmedova
Chairwoman of the Scientific Seminar of the
Scientific Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (Annotation of (PhD) dissertation)

The aim of the research. To substantiate the use of hormonotherapy and evaluate its effectiveness in the complex treatment of iron deficiency anemia in pregnant women for the prevention of preeclampsia (PE).

The object of the research. 402 pregnant women suffering from anaemia under the supervision of the Central Polyclinic of the Ferghana district, the family polyclinic No. 6 of Ferghana and the Ferghana Regional Perinatal Center (FRPC) and 107 pregnant women in the FRPC and in the obstetric department of the Ferghana city medical hospital association.

Scientific novelty of the research consists of the following:

the role of iron deficiency anemia in the pathogenesis of PE in pregnant women was first confirmed through epidemiological and immunological studies;

the results of a ferrokinetical study made it possible to determine the etiology of anemia in pregnant women with and without PE, the amount of serum ferritin was used as a differential diagnostic marker for IDA;

the role of systemic and local inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α and lactoferrin) in the pathogenesis of PE in pregnant women with IDA was first revealed, and the established the need and use of gestagen in IDA from the early gestation dates for the prevention of PE;

for the first time, the effectiveness of micronized progesterone for the prevention of severe preeclampsia in the early stages and the continuation of pregnancy and for the successful completion of pregnancy for the mother and fetus was confirmed.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on optimization of diagnosis and, treatment of IDA in pregnant women for prevention of preeclampsia:

the methodological recommendations titled as “Immunological disorders in the pathogenesis of preeclampsia in pregnant women suffering from anemia and ways to correct them” (certificate No.8 n-r / 1307 of the Ministry of Health of 16.11.2018) have been developed. These methodological recommendations made it possible to use hormone therapy to prevent preeclampsia in pregnant women suffering from IDA;

the methodological recommendations titled as “Method for the prevention of preeclampsia in pregnant women suffering from chronic iron deficiency anemia” have been developed (certificate No. 8 n-r / 440 of the Ministry of Health of October 22.10. 2019). The methodological recommendations made it possible to improve the diagnosis of IDA and the effectiveness of the therapy carried out with the inclusion of progesterone, provide them with early prevention of the development of PE and a prosperous outcome of childbirth for mother and child.

The obtained scientific results of dissertation work on differentiated diagnosis and treatment of IDA at pregnant women, early prevention of preeclampsia were introduced into practical health care, in particular, it is used in the work of the Republican Perinatal Center, Ferghana Regional Perinatal Center and Andijan 1st city maternity complex, family policlinic No.6 of Fergana, the Central policlinic of

the Ferghana district (the conclusion No. 8 n-d / 320 of the Ministry of Health of 24/12/2019). The introduction of the obtained data made it possible to identify pregnant women with IDA, reduce the incidence of severe preeclampsia and its complications by 90%, which led to a prosperous outcome for the woman and newborn.

Structure and volume of the dissertation. The thesis consists of an introduction, 4 chapters, conclusion, a list of references.. The volume of the thesis is 114 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

LIST OF PUBLISHED WORKS

Ї бўлим (Ї часть, part I)

1. Джаббарова Ю.К., Исмоилова Ш.Т. Иммунологическое обоснование использования прогестерона у беременных женщин в комплексном лечении преэклампсии, сочетанной с анемией // Журнал теоретической и практической медицины. - Ташкент, 2018. - №4. - С.98-101. (14.00.00. №3).
2. Джаббарова Ю.К., Исмоилова Ш.Т. Особенности течения беременности и исход родов у городских жительниц, страдающих железодефицитной анемией (по данным первичного звена) // Узбекистон тиббиёт журнали. – Ташкент, 2018. - №5. - С.11-14 (14.00.00. №8).
3. Джаббарова Ю.К., Исмоилова Ш.Т. Частота преэклампсии и исход родов у сельских жительниц, страдающих железодефицитной анемией // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. - Ташкент, 2018. - № 6. - С.73-76. (14.00.00. №13)
4. Джаббарова Ю.К., Исмоилова Ш.Т., Мусаходжаева Д.А. Значение цитокинов в патогенезе преэклампсии у беременных с железодефицитной анемией // Журнал акушерства и женских болезней. - Санкт-Петербург, 2019. - № 5. - С. 34-38 (14.00.00. №47)
5. Djabbarova YK, Ismoilova ShT, Musakhodzhayeva DA. Role of cytokines in pregnant women with chronic iron deficiency anemia in preeclampsia pathogenesis. *Obstet Gynecol Int J.* 2020; 11(3): 163–167. DOI: 10.15406/ogij.2020.11.00504 (Google Scholar)

Ї бўлим (Ї часть, part II)

6. Джаббарова Ю.К., Исмоилова Ш.Т. Иммунологические нарушения в патогенезе преэклампсии у беременных, страдающих анемией, и пути их коррекции: методические рекомендации. - Ташкент, 2019. – 16 с.
7. Исмоилова Ш.Т., Джаббарова Ю.К. Метод профилактики преэклампсии у беременных, страдающих хронической железодефицитной анемией: методические рекомендации. - Ташкент, 2019. – 16 с.
8. Исмоилова Ш.Т., Джаббарова Ю.К., Суяркулова М.Э. Железодефицитная анемия у беременных как фактор риска развития преэклампсии // Журнал теоретической и практической медицины. – Ташкент, 2019. - №5. - С. 52-53.
9. Исмоилова Ш.Т., Джаббарова Ю.К. Хроническая железодефицитная анемия - фактор высокого риска развития преэклампсии // Сборник материалов Республиканской научно-практ. конф. «Актуальные проблемы охраны здоровья матери и ребёнка. Достижения и перспективы». - Бухара, 2018. - С.33.
10. Исмоилова Ш.Т., Джаббарова Ю.К. Опыт использования прогестерона как иммуносупрессора для профилактики преэклампсии у беременных // VIII Міжнародна науково-практична конференція Сучасні досягнення

фармацевтичної технології та біотехнології modern achievements of pharmaceutical technology and biotechnology: збірник наукових праць. - Харків, 2019. - Випуск 6. - С.205-206.

11. Ismoilova Sh.T., Dzhabbarova Yu.K. Results of use of hestogen for prevention of pre-clampsia in pregnant women // European Gynecology and Obstetrics Congress. Hosting Organization Pulsus.Supporting Journals: Journal of Reproductive Biology and Endocrinology, Journal of Sexual & Reproductive Medicine, Journal of Pediatric health care and medicine. - Paris, 2020. - France. 44p.

12. Djabbarova Yu. K., Ismoilova ShT, Musakhodzhayeva DA. Pro-inflammatory cytokines in the genesis of pre-clampsia of pregnant women with irondeficiency anemia. // European Gynecology and Obstetrics Congress. Hosting Organization Pulsus.Supporting Journals: Journal of Reproductive Biology and Endocrinology, Journal of Sexual & Reproductive Medicine, Journal of Pediatric health care and medicine. - Paris, 2020. - 43p.