

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

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**ДЖУМАНОВ БАХТИЁР АБДУРАЗАКОВИЧ**

**ҲОМИЛАДОРЛИК АСОРАТЛАРИНИНГ РИВОЖЛАНИШИНИ  
ПРОГНОЗЛАШ ВА ОЛДИНИ ОЛИШ Д ВИТАМИНИНИНГ  
ПАТОГЕНЕТИК АҲАМИЯТИ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

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

**ТОШКЕНТ – 2021**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**

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

**Джуманов Бахтиёр Абдуразакович**

Ҳомиладорлик асоратларининг ривожланишини прогностлаш  
ва олдини олиш Д витаминининг патогенетик аҳамияти ..... 3

**Джуманов Бахтиёр Абдуразакович**

Патогенетическое значение витамина Д в прогнозе и профилактике  
развития осложнений беременности ..... 35

**Djumanov Bakhtiyor Abdurazakovich**

Pathogenetic significance of vitamin D in the prognosis and prevention  
of the development of pregnancy complications ..... 63

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works..... 67

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

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**ДЖУМАНОВ БАХТИЁР АБДУРАЗАКОВИЧ**

**ҲОМИЛАДОРЛИК АСОРАТЛАРИНИНГ РИВОЖЛАНИШИНИ**  
**ПРОГНОЗЛАШ ВА ОЛДИНИ ОЛИШ Д ВИТАМИНИНИНГ**  
**ПАТОГЕНЕТИК АҲАМИЯТИ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

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

**ТОШКЕНТ – 2021**

Фан доктори (DSc) диссертацияси манзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В 2019.2.DSc/Tib 356 рақам билан руйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган

Диссертация аятореферати уч тилда (узбек, рус, инглиз (резюме)) веб-саҳифанинг [www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталининг [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz) манзилларига жойлаштирилган

**Илмий маслаҳатчи:** Зуфарова Шахноза Алимжановна  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Расмий оппонентлар:** Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Алиева Дилфуза Абдуллаевна  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Хайбуллина Зарина Руслановна  
тиббиёт фанлари доктори


**Ўтказиш ташкилот:** Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини  
ривожлантириш маркази


Диссертация химояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил 19.06.2021 кунги соат 11.00 даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail@tashpi.uz).

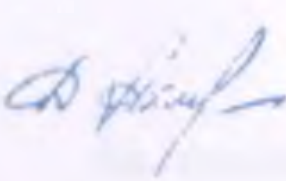
Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида таништириш мумкин (№333 рақам билан руйхатга олинган). Манзил 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14).

Диссертация аятореферати 2021 йил 19.06.2021 кунги таркатилди.  
(2021 йил «19» 07 даги 103 рақамли реестр баённомаси)



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

  
К. Н. Хантов  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

  
Д. Н. Аҳмедова  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
кошидаги илмий семинар раиси,  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

## КИРИШ (докторлик диссертацияси (DSc) аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Дунёда она ва бола саломатлигини сақлашга жаҳон олимлари алоҳида аҳамият қаратмоқда. Жаҳон статистикасига мувофиқ, хомиладор аёлларнинг D витамини билан таъминланганлигини коррекциялаш бутун дунё соғлиқни сақлаш тузилмаларининг долзарб вазифаларидан бири саналади<sup>1</sup>. D витаминига рецепторлар барча репродуктив тўқималарда, жумладан тухумдонлар, бачадон, плацента, мойжлар ва гипофизда аниқланиши сабабли репродуктив саломатлик ҳолатидаги кўпгина кўрсаткичларнинг D витамини билан боғлиқлиги ўз-ўзидан юзага келади. Хомиладорлик даврида D витаминининг етарли миқдорини ушлаб туриш муҳим аҳамиятга эга. D витамини танқислиги вақтидан олдин кечадиган туғруқлар, гестацион диабет, преэклампсия, Кесарча кесиш хавфини ортиши ҳал қилиниши зарур бўлган долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда хомиладорликдаги асоратларни эрта ташхислаш, даволаш ва профилактика усуллари такомиллаштириш мақсадида бир қанча илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада тиббиётнинг янги даволаш ва профилактика ўтказиш усуллари такомиллаштириш ва самаравий қўллаш замонавий даволашнинг устувор йўналишидир. Ишнинг натижадорлигида хомиладорликнинг кечиши витамин D миқдorigа боғлиқлиги шубҳасиз бўлиб, бунда репродуктив босқичида қон зардобидаги D витамин миқдорининг оптимал меъёри айниқса хомиладорлик даврида ноаниқлигича қолмоқда. D витаминига боғлиқ бўлган касалликларни келиб чиқиш омилларига боғлиқ хавф асоратларини аниқлаш усуллари такомиллаштириш долзарб илмий муаммоларидан бири бўлиб ҳисобланади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий хизматни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан хомиладор аёлларда перинатал ёрдамни такомиллаштириш D витамини танқислигида даволашнинг ва олдини олишнинг самарали усуллари ишлаб чиқиш борасида кенг қамровли ишлар олиб борилмоқда. Бу борада «... хомиладор аёлни комплекс кузатуви бўйича чора-тадбирларни назарда тутувчи ўзаро ҳамкорлик ва мувофиқлаштирилишини таъминловчи ягона тизимни жорий этиш...»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Шулардан келиб чиқиб, хомиладорларга тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, хомиладорлар орасида профилактика ишларини олиб бориш ва хомиладорлик вақтида юзага келиши мумкин бўлган касалликларни олдини олиш, соғлом муҳит яратиш, айниқса, турмушга чиқгунгача бўлган қизларда ва хомиладорлик вақтида юзага келиши мумкин бўлган асоратлар хавфини эрта ташхислаш, олдини олиш ва даволаш каби тадқиқотларни устувор амалга ошириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан

<sup>1</sup> <http://www.euro.who.int/Improving-quality-of-antenatal-and-postpartum-careand-referral-system-Rus.pdf>.

<sup>2</sup> ЎзР Президентининг 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори.

такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш 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 технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи<sup>3</sup>.** D витаминининг одам организмидаги ролини аниқлаш, шунингдек ҳомиладорликни режалаштиришда ушбу витамин танқислигини ташхислаш ва коррекциялаш, ҳамда ҳомиладорлик пайтидаги асоратлар ривожланишини олдини олишга доир ёндошувларни ишлаб чиқишга йўналтирилган тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказларида ва олий таълим муассасалари, жумладан: University of British Columbia (Канада); Zhejiang University (Хитой); Warsaw University (Польша); University of Cincinnati, Stanford University (АҚШ); Harvard Medical School (Буюк Британия); University of Budapest (Венгрия); Simon Fraser University Burnaby Canada (Канада); Chonbuk National University (Жанубий Корея); University Federico II, Naples (Италия); University of Debrecen (Венгрия); Leiden University (Нидерландия); Tel-Aviv University (Исроил); Federal University of Santa Catarina (Бразилия); Болалар саломатлиги илмий маркази ФДБМ ва РТФА Овқатланиш институти ФДБМ (Россия) ва Тошкент педиатрия тиббиёт институти (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Жаҳонда ҳомила ривожланишида D витаминининг аҳамияти, витамин танқислигини олдини олиш ва даволашга оид илмий-тадқиқотлар асосида қатор, жумладан куйидаги илмий натижалар олинган: D витамини миқдорининг етарлича бўлмаслиги TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TGF- $\beta$ , IL-17A ва IL-17F яллиғланишга қарши пептидлар ҳамда микробга қарши омил REG3 $\gamma$  нинг миқдорини ошириши исботланган (University of British Columbia, Канада); D витамини етишмаслиги кўпроқ баҳор ва қиш мавсумларида кузатилиши ва унинг танқислиги суяклар ва буйрақлардаги физиологик ўзгаришларга ҳамда минерал гомеостаз кўрсаткичларининг бузилишига олиб келиши аниқланган (Warsaw University, Польша); D витамини танқислиги онкологик, инфекцион, аутоиммун, юрак-қон томир касалликлари, метаболик ва нейрокогнитив бузилишлар ривожланишига ёрдам бериши исботланган (Medical University of Vienna, Австрия); (University of Helsinki, Финляндия); (University of California,

---

<sup>3</sup>www. Pubmed; www.Hindawi; www.BMJ Open; www.LibDex - Library Index; www.The British Library

АҚШ); (Leuven Belgium, Бельгия); хомиладорлик даврида қон зардобиди D витамини миқдори паст бўлган оналардан туғилган болалар кўпроқ сурункали касалликлар: астма, тарқоқ склероз, қандли диабетнинг 1-тури, шизофрения ва бошқалар билан оғриши аниқланган (Zhejiang University, Хитой); D витамини танқислигини олдини олиш ва даволаш мезонлари такомиллаштирилган (Россия дипломдан кейинги таълим университети, Россия).

Дунё D витамини етишмовчилиги ва танқислигини ўрганиш, хомиладорлик пайтидаги асоратлар ривожланишини даволаш ва олдини олишга доир ёндошувларни ишлаб чиқиш бўйича катор, жумладан қуйидаги устивор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: D витамини танқислигининг хомиладорлик пайтидаги асоратлар ривожланишига таъсирини аниқлаш; базис терапия фониди D витамини танқислигини коррекциялашга доир ёндашувлар; хомиладорларда профилактик ва даволаш меёрларини тўғри танлаш; D витамини препаратларинг алохида формаларини танлаш ; хомиладорлик даври касалликларни олдини олиш ва даволашда қўлланиладиган замонавий усулларни такомиллаштириш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Бугунги кунда тадқиқотчилар D витамини ҳамда хомиладорликнинг нохуш асоратлари ўртасида боғлиқлик мавжудлигини аниқлашди. Vodnar L.M. ва бошқалар тадқиқотларида преэклампсияли аёлларда нормал артериал босимга эга бўлган хомиладор аёлларга нисбатан 25(OH)D3 нинг циркуляцияланувчи миқдори паст эканлиги исботланган. Хомиладорлик пайтида 25 (OH) D3 миқдорининг 20 нг/мл дан кам бўлиши оғир ПЭ нинг деярли 4 баробар ортиши билан боғлиқ, метаболит миқдорининг 15 нг/мл дан паст бўлиши ПЭ ривожланишининг 5 баробар ортиш хавфи билан боғлиқ. ПЭ ни келтириб чиқарувчи патофизиологик жараёнларга D витамини танқислиги қандай қилиб кўшилиши ноаниқлигича қолмоқда. Бу D витаминининг кальцийни бошқариш функцияси билан боғлиқ бўлиши мумкин. Тадқиқотчи Liu N.Q. она ва плацентанинг иммунологик ҳамда яллиғланиш реакцияларини бошқаришни ПЭнинг шаклланиш механизмларидан бири сифатида баҳолашни таклиф этган. Плацентанинг ўзи фаол метаболит- 1 $\alpha$ , 25(OH)2D3 ишлаб чиқаради. Преэклампсияли хомиладорларда синцитиотрофобластада 1 $\alpha$ -гидроксилаза эксперссияси ва фаоллиги чегараланган. D витамини имплантация, трофобласт инвазияси билан боғлиқ таянч ген-нишонларни бошқариши ҳақида далиллар мавжуд. Имплантация толерантлигига келсак, Th2 хужайралар индукцияси нормал хомиладорликни бир маромда ушлаб туриш учун зарур бўлган кадамлардан бири бўлса, ПЭда хомила метаболизмига онанинг салбий реакцияси ва имплантациянинг бузилиши Th1-цитокинлар билан боғлиқ. Shand A.W. ва ҳаммуаллифлари ПЭда плацентар қон оқимининг камайишига онанинг жавоби D витамини концентрациясига боғлиқ бўлиши мумкин. D витамини танқислиги яллиғланиш реакциясига, шунингдек ангиогенез транскрипцияси генига, шу жумладан қон томирлар эндотелийсининг ўсиш омилига (VEGF) бевосита таъсир кўрсатиш орқали эндотелиал дисфункцияга олиб келиши мумкин. M. Naugen ва ҳаммуаллифлари (2009) томонидан Норвегияда биринчи марта туккан 23423нафар аёлда ўтказилган тадқиқотқунига D3

витаминами 400-600 МЕ да қабул қилган аёлларда, қўшимча олмаган аёлларга нисбатан, ПЭ ривожланиш хавфи 27%га камайишини кўрсатди. Vodnar et al. томонидан яқинда ўтказилган тадқиқот D витамини миқдори  $D < 15 \text{ нг/мл}$  бўлган ва хориоамнионитсиз аёллар ўртасида вақтидан илгари туғруқлар сони 17% га кўпайишини кўрсатди. 82 213 нафар бир ҳомилали чақалокларда ўтказилган тадқиқотларда Vodnar L.M. et al. D витамини ва Қуёш нурунинг мавсумий таъсирлари вақтидан илгари туғишга таъсир этишини асослаб беришган. Ёз ва кузда ҳомиладор бўлган аёлларда вақтидан илгари туғруқлар (ВИТ) кузатилиш частотаси энг паст, ва қиш ҳамда кузда ҳомиладор бўлган аёлларда эса анча юқори бўлиши аниқланган. Hollis B.W. et al. томонидан ўтказилган тадқиқот D витаминининг етарли миқдорда бўлиши вақтидан олдинги туғруқлардан ҳимоя қилиши мумкинли даволашдаги энг замонавий профилактика ва даволаш усули сифатида қаралади.

Илмий изланувчи олимлар томонидан ўтказилган ретроспектив тадқиқот ҳомиладорликнинг учинчи триместри бошланишида вақтидан илгари туғруқлар сабабли касалхонага ётқизилган аёллар ўртасида 25(OH)D миқдорининг анча пастлигини аниқлаб даволашдаги аҳамияти исботланган. Дорофейков В.В. ва ҳаммуаллифлари (2017) D витаминининг туғма иммунитет, тизим параметрларига муҳим таъсир этиши ҳамда хужайравий иммунитет фаоллигини бошқариш ВИТ хавфини камайтиришда мустақил аҳамиятга эга бўлиши мумкинлиги аниқлашган. D витамини миометрия фаоллигини пасайтириб ВИТ хавфини камайтириши мумкинлиги ҳам истисно эмас.

Merewood ва ҳаммуаллифлари (2009) 253 нафар аёлда кесар кесиш ҳолатлари сони билан D витамини ўртасида тескари алоқа мавжудлигини кўрсатишган. 25(OH)D3 даражаси 15 нг/мл дан кам бўлган аёлларда кесар кесиш ёрдамида туғиш ҳолатлари деярли тўрт баробар кўп кузатилган, бироқ ушбу касалликларни олдини олишда ва даволашда D витаминининг самарадорлигини баҳолаш борасида тадқиқотлар олиб имконини беради.

Яна шуни ҳам таъкидлаш лозимки, D витамини иммунитетнинг туғма ва адаптив турларини ушлаб туради. Организмнинг кўплаб бошқа хужайра ва тўқималари каби иммун хужайралар ҳам D витамини биотрансформацияси ферментларини экспрессиялайди ва D витаминининг натив циркуляцияланувчи шаклини фаол шакл-кальцитриолга маҳаллий ауто- ва паракрин ўзгаришининг биологик эҳтимолий механизмини таъминлайди. Хазова Е.Л., ва ҳаммуаллифлари (2017) бу жараёнда эҳтимол, нормал иммун функцияни амалга ошириш учун зарурдир ва демак, метаболизмнинг издан чиқиши ёки D витаминининг етарли миқдорда бўлмаслиги иммун жавобнинг дисрегуляциясига олиб келиши мумкинлигини таъкидлашган, аммо бизлар оммавий адабиёт манбаларида айнан турмушга чиқгунгача ва ҳомиладорлик вақтида маҳаллий иқлим шароитидан келиб чиқган ҳолда ўзгаришларга бағишланган илмий ишлар топмадик ва айни вақтда илмий давраларда мунозараларнинг долзарб мавзуси бўлиб қолмоқда.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий - тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан**



**боғлиқлиги.** Диссертация иши Тошкент педиатрия тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режаси доирасида №01.980006703 “Болаларда тугма ва орттирилган касалликларнинг олдини олиш, ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш” (2020–2023) мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** акушерлик асоратларининг ривожланиши, уларни прогнозлаш ва олдини олишда D витамини ахамиятининг патогенетик хусусиятларини аниқлаш йўли билан ҳомиладорлик асоратлари частотасини камайтириш орқали хомиладорлик кечиши натижаларини яхшилашдан иборатдир .

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

турмуш курадиган 20 ёшдаги қизларда D витамини даражасини миқдорий баҳолаш;

хомиладорларда D витамини етишмовчилиги ва танқислигига таъсир кўрсатувчи хавф омилларини аниқлаш;

D витамини етишмовчилиги ва танқислиги қайд этилган аёлларда хомиладорлик , туғруқ, туғруқдан кейинги даврнинг клиник кечиш хусусиятлари ва чақалоқларининг ҳолатини баҳолаш;

D витамини билан таъминланиш даражаси турлича бўлган хомиладор аёллардаги иммунологик статус ўзгаришларини аниқлаш;

D витамини етишмовчилиги ва танқислиги қайд этилган аёлларда прегравидар тайёргарлик ўтказиш йўли билан хомиладорлик ва туғруқлар натижаларини оптималлаштиришга йўналтирилган хомиладорликни олиб бориш ёндашувларини такомиллаштириш;

хомиладор аёл организмнинг хомиладорлик тугагунига қадар D витамини билан тўйиниш даражасига кўра гестацион асоратлар ривожланиш частотасини аниқлаш;

организмнинг D витамини билан тўйиниш даражасига кўра “она-хомила” функционал тизими контекстида хомиладорлик якунини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2016-2018 йилларда Самарқанд шаҳри №1 оилавий поликлиникаси ва вилоят перинатал марказидаги хомиладорликнинг эрта муддатларида ҳамда унинг якун топишигача назоратда бўлган 503 нафар хомиладор аёл ва 120 нафар турмушга чиқадиган қизлар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида лаборатория кўрсаткичларини ўрганиш учун периферик қон намуналари тадқиқотлар учун олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда клиник, хомила ультратовуш, Допплер ва цитокин ва циркуляр иммун комплекслар тахлили, статистик таҳлил усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор Ўзбекистонда турмушга чиқадиган 20 ёшли қизларда D витамини миқдори хомиладорликга таёрлаш босқичида текширилган ва 23% ҳолатда асоратли хомиладорлик ривожланишининг пасайиши аниқланган;

хомиладор аёлларда D витамини миқдори баҳоланган ва 75,5% асоратлар юзага келувчи хавфли груҳга киритилган хомиладор аёлларда D витамини танқислиги фонида асоратлар ривожланиши исботланган;

ўтказилган тадқиқотлар D витамини танқислигига мос келувчи даражасининг (20нг/мл дан кам) ҳомиладорлик кечишига кўпроқ салбий таъсир кўрсатиши исботланган;

D витамини танқислиги (30 нг/мл паст) бўйича хавф гуруҳига кирувчи ҳомиладор аёлларга оптимал меъёр (4000 МЕ) тайинланиб мақсадли равишда эрта даволаш усуллари (бунда витамин D дозасини қондаги витамин D миқдорига қараб белгиланган, 30 нг/мл паст бўлса 4000МЕ, меъёрга етгач 1000-2000МЕ қабул қилиниши давом эттирилган) такомиллаштирилган;

ҳомиладор аёлларда қон ва цервикал канал ҳужайраларида иммунитет кўрсаткичлари ҳамда D витамини миқдори коррелятив боғлиқлиги исботланган;

ҳомиладор аёлларда ҳомиладорликнинг 3-триместрида D витамини танқислиги ва етишмовчилигининг сақланиши уларда камқонлик ривожланишига олиб келиши исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

ўтказилган тадқиқотлар асосида D витамини танқислиги бўйича хавф гуруҳлари ажратиб олинган, бу гуруҳларга анамнезида ошқозон-ичак йўли, таянч –ҳаракат аппарати касалликлари, ёғ алмашинуви бузилишлари, тез-тез қайталанадиган юқумли касалликлар ва гениталийларида инфекциял-яллиғланиш касалликлари мавжудлиги аёлларда исботланган;

ҳомиладор аёлларда D витамини танқислиги ва етишмовчилигини олдини олиш ҳамда даволаш бўйича тавсия қилинган;

хавф гуруҳига кирувчи аёлларга ҳомиладорликни режалаштиришдан олдин D витамини миқдорини текширтириш тавсия қилинган;

ўтказилган тадқиқотлар D витамини танқислигига мос келувчи даражасининг ( 20нг/мл дан кам) ҳомиладорлик кечишига кўпроқ салбий таъсир кўрсатиши исботланган;

D витамини миқдори 30 нг/млдан кам бўлган ҳомиладорлар учун гестацион асоратларни камайтириш ва чақалоқларда D гиповитаминозини коррекциялаш учун D витаминининг бир кунлик 2000-4000 МЕ дозаси тавсия қилинган;

D витамини танқислигини ўз вақтида аниқлаш ва уни коррекциялаш ҳомиладорликдаги асоратлар хавфини камайтириш тизими такомиллаштирилган;

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қулланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жихатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан такқосланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти асоратлар ривожланишига D витамини танқислигининг таъсир этиш механизмларини аниқлаш ва олдини олиш ҳамда

коррекциялашнинг асосли усулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалари акушерлик ва гинекология соҳасидаги илмий тадқиқотларни тақомиллаштирилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ҳомиладор аёлларда D витамини етишмовчилиги ва танқислигини ўз вақтида аниқлаш ва коррекциялашда самарали натижаларга эришиш имконини беради, бу гестация бузилишлари ва яқунлари ривожланиш хавфини камайтиради, чакалоқларнинг яшаб қолиш даражасини оширади ҳамда гўдақлар ўлими кўрсаткичларини қисқартириш ва даволаш самарадорлигини ошириши ҳамда бемларлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини бериши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши.** D витамини етишмовчилиги ва танқислигида ҳомиладорлик кечишидаги асоратларни олдини олиш бўйича олинган натижалар асосида:

D витамини етишмовчилиги ва танқислигида ҳомиладорлик кечишидаги асоратларни олдини олиш бўйича илмий тадқиқотнинг натижалари асосида ишлаб чиқилган “D витамини етишмовчилиги ва танқислигида ҳомиладорлик кечишидаги асоратларни олдини олиш усули” номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 24 декабрдаги 8н-р/602-сон маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиянома ҳомиладорлик яқунларини яхшилаш ва болалар саломатлигини сақлашга хизмат қилган;

Ҳомиладорлик кечишидаги асоратларни олдини олишда D витаминини қўллаш бўйича илмий тадқиқотнинг натижалари асосида ишлаб чиқилган “Ҳомиладорлик кечишидаги асоратларни олдини олиш мақсадида ҳомиладорликга тайёргарлик кўришда D витаминини қўллаш” номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 24 декабрдаги 8н-р/603-сон маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиянома ҳомиладорлик кечишини яхшилаш ва асоратлар сонини қисқартириш орқали даволаш самарадорлигини оширишга хизмат қилган;

D витамини етишмовчилиги ва танқислиги қайд этилган аёлларда профилактика ва даволаш самарадорлигини оширишга йўналтирилган тадқиқотдан олинган натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Республика аҳоли репродуктив саломатлик маркази, Пасдарғом тиббиёт бирлашмаси, Самарқанд шаҳар 2-сон туғруқ комплекси амалий фаолиятига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 29 январдаги 8н-д/9-сон маълумотномаси). Тадқиқот натижаларининг татбиқ этилиши асоратлар сонини 19%га қисқартириш ва оналар ҳамда перинатал ўлим ҳолатларини олдини олиш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 2 халқаро ва 2 та Республика миқёсидаги илмий амалий анжуманларда муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан 8 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг умумий ҳажми 179 бетни ташкил этган.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

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

Диссертациянинг **“Ҳомиладорликда Д витамини етишмовчилигининг замонавий масалалари”** деб номланган биринчи бобида ҳомиладорлик асоратларининг ривожланишини прогнозлаш ва профилактикасида Д витаминининг ролига бағишланган тадқиқотнинг назарий жиҳатлари таҳлил қилинган ва тизимлаштирилган, мавжуд диагностика ва профилактика усулларининг афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинган, шунингдек, ушбу муаммонинг ҳал қилинмаган ва аниқлик киритишни талаб этувчи жиҳатлари аниқланган.

Диссертациянинг **“Тадқиқотнинг клиник материали ва усуллари умумий тавсифи”** деб номланган иккинчи бобида клиник материал ватадқиқот усулларига умумий характеристика берилган. Ушбу илмий-тадқиқот иши Самарқанд перинатал маркази базасида 2016 йилдан 2018 йилгача бўлган давр мобайнида бажарилган. Асосий клиник тадқиқотлар Самарқанд шаҳар акушерлик комплекслари базасида, шунингдек 1- ва 4-сонли оилавий поликлиникалари базасида олиб борилган.

Тадқиқотда 120 нафар турмушга чиқмаган қиз ва 503 нафар ҳомиладор аёллар иштирок этишган. Текширилган аёлларнинг барчаси бир хил иқлим-шароитида - асосан Самарқанд шаҳри ва вилоятида истиқомат қилишган, ўрта, ўрта махсус ва олий маълумот олишган.

Ҳомиладор аёллар ўртасида касбий фаолият зарарлилиги аниқланмаган. Аммо, инфицирланиш даражаси юқори касб эгалари (сотувчи, ўқитувчи, тиббиёт ходими) ҳомиладор аёлларнинг 21,1%ни (106/503) ва турмушга чиқмаган қизларнинг 16,7%ни (20/120) ташкил қилди. Барча текширилган аёлларнинг ёши 18 ёшдан 40 ёшгача бўлди, ўртача  $26,4 \pm 0,6$  ёшни ташкил этди.

Илмий ишда белгиланган вазифалар ечимини топиш учун барча тадқиқотлар уч босқичда амалга оширилди:

I босқич– ишнинг бошланғич босқичи, профилактик кўрик мақсадида тиббиёт муассасасига мурожаат қилган фертил ёшдаги ва турмушга чиқмаган 120 нафар қиз (18-20 ёш) текширилди. Текширилганларнинг ўртача ёши  $20 \pm 1,62$  йилни ташкил қилди, анамнезида ҳомиладорлик бўлмаган. Клиник-лаборатор текширувлар ўз ичига: анамнез йиғиш, D витамини миқдорини аниқлашни олди. Инструментал текшириш усулларида кичик чанок аъзоларининг ультратовуш текшируви (УТТ) қўлланилди.

Ҳомиладор аёллар организмининг D витамини билан тўйинганлик даражасини баҳолаш учун Халқаро Эндокринология Жамияти мезонларига мувофиқ Россия Эндокринологлари Уюшмасининг Россия тавсияларида баён этилган мезонларидан фойдаланилди (Holick M.F. et al., 2011; Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2015). Қондаги 25-гидроксикальциферолнинг меъерий миқдори сифатида 30 нг/мл дан ортиғи, етишмовчилиги эса  $> 21 < 29$  нг/мл, танқислиги  $-20$  нг/мл дан кам бўлиш ҳолати белгилаб олинди.

Текширувнинг биринчи босқичидан ўтган 120 аёл организмининг D витамини билан тўйиниш даражасига кўра 2 та гуруҳга бўлинди. Назорат гуруҳини организми D витамини билан тўйиниш даражаси меъерда бўлган 92 нафар киз (76,7%), асосий гуруҳни эса организми D витамини билан тўйиниш даражасида етишмовчилик аниқланган 28 киз (23,3%) ташкил қилди.

II босқич–қўйилган мақсадга мувофиқ 503 нафар ҳомиладор аёл (6 ҳафталикдан 24 ҳафтагача) комплекс проспектив текширувдан ўтказилди, шунингдек, гестациянинг перинатал ва онанинг туғиш натижалари таҳлил этилди. Аёлларнинг ўртача ёши  $27,0 \pm 2,5$  йилни ташкил қилди.

Текширув акушерлик соҳасидаги стандартларга мувофиқ амалга оширилди, бу текширув қуйидагиларни ўз ичига олди:

- аёл саломатлиги ҳолати тўғрисида анамнез тўплаш, шу жумладан аллергия анамнез ва зарарли одатлар;

- акушерлик-гинекологик анамнезни ўрганиш (аввалги ҳомиладорлик ва туғруқлар асоратларига алоҳида эътибор қаратилади);

- умумклиник текширувлар, бунда тана тузилишининг типлари баҳоланди, тана вазни танқислиги ёки ортиқлигига эътибор қаратилди.

Ҳомиладор аёлнинг умумий кўригида тери қопламлари ва шиллик қаватларнинг рангига алоҳида эътибор берилди, сут безлари пальпацияси, ўпка ва юрак аускультацияси бажарилди, АБ ва пульс частотаси ўлчанди. Барча аёллар кўрикдан ўтказилди, чанок ўлчамлари ўлчанди.

Барча ҳомиладор аёлларда ЭКГ, кўрсатма бўлганда буйрак ва жигар УТТ ўтказилган. Бачадон УТТ ҳомиладорликнинг 12-14; 20-22; 32-34; 38-40 ҳафтасида бажарилган.

Ҳомиладор аёлларнинг барчасида лаборатория текширувлари ўтказилди, у ўз ичига: 3-4 ва ундан кўп марта умумий қон таҳлилини, 12-14 марта умумий сийдик таҳлилини ўтказиш; қин сўртмаларининг 3 ва ундан ортиқ марта микроскопиясини ўтказиш; қон гуруҳлари ва резус-факторни аниқлаш; қонни серологик реакциялар комплексига текшириш: сифилис, HBsAg мавжудлиги, ОИВ-инфекция мавжудлиги (2-3 марта). шу билан бирга, ҳомиладорликнинг I ва II триместрларида, тадқиқот вазифалари ечимини топиш учун D витамини миқдорини текшириш амалга оширилди.

Ҳомиладорликнинг 6 ҳафтасидан 24 ҳафтасигача бўлган муддатдаги 380 ҳомиладор аёлда D витамини миқдорини баҳолаш ўтказилди. D витамини миқдорига кўра ҳомиладор аёллар 2та гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳни D витамини миқдори паст бўлган 177 ҳомиладор аёл (46,6%); 2-гуруҳни D витамини миқдори нормал кўрсаткичларга эга – 203 ҳомиладор ташкил қилди.

D витамини танқислиги ва етишмовчилиги қайд этилган 76 нафар аёлда қон зардаобидаги INF-у, IL-4, IL-8 ва IL-10 цитокинлари концентрациялари аниқланиб иммунитет кўрсаткичлари ўрганилди. Шунингдек бу беморларда цервикал канал шиллиғида INF-у, IL-4, IL-8, IL-10 цитокинлари аниқланди.

Учинчи босқичда турмушга чиқмаган 75 нафар қизда D витаминини тайинлаш самарадорлиги баҳоланди, шундан 28 нафар қизда аниқланган D витамини танқислигини даволаш мақсадида ва 47 нафар қизда D витамини танқислигини олдини олиш мақсадида буюрилди.

97 нафар ҳомиладор аёл ўртасида аниқланган D витамини танқислигини, 110 нафар ҳомиладорда эса D витамини танқислигини олдини олиш мақсадида даволаш олиб борилди.

Тадқиқотда олинган натижаларга Microsoft Office Excel-2016 амалий дастурларнинг стандарт пакети ёрдамида статистик ишлов берилган.

Диссертациянинг “Турмуш қурадиган қизларнинг D витамини билан таъминланганлиги” деб номланган учинчи бобида 20 ёшда бўлган турмуш қурадиган қизларда D витаминининг миқдорини баҳолаш натижалари берилган. Қизлар ўртасида ўтказилган сўровнома шуни кўрсатадики, қизларнинг 65%да D витаминининг профилактик дозаси сақланадиган поливитаминлар қабул қилишмаган. 31,7% қизлар ўз овқат рационига D витамини сақловчи маҳсулотларни киритишган. Сўровда иштирок этган 26,7% қизлар анамнезида рахит мавжудлигини кўрсатишган.

Поликлиника бўғини гинекологлари ўртасида ўтказилган сўровнома участка шифокорларининг организмда D витаминининг миқдори ҳақида билимлари етарли эмаслигини кўрсатди, шу сабабли репродуктив ёшдаги аёлларни D витамини билан таъминланиши, унинг етишмовчилиги ёки танқислигига олиб келувчи хавф омиллари ҳақида шифокорларнинг ушбу мавзу бўйича ахборот хатлари, ўқув қўлланмалар орқали хабардор қилиш зарурати мавжуд.

D витамини миқдори таҳлил қилинганда текширилган аёлларнинг барчасида қон зардобидеги D витамини миқдорининг меъёрий кўрсаткичлари (34,2±5,2 нг/мл) текширилган 76,7% қизда (92/120), аниқланди, максимал даража 37,1 нг/мл., минимал даража - 29,87 нг/мл.ни ташкил қилди (жадв. 1).

**Жадвал 1**

**Текширилган қизларда D витамини миқдори (n=120)**

Даражаси	M±m	Қизлар сони	
		Абс.	%
25(OH)D миқдори 20 нг/мл.дан кам бўлиши (танқислик)	16,2±3,4 (13,5-20,7)	8	6,6
25(OH)D миқдори 21-29 нг/мл (етишмовчилик)	25,4±0,81 (21,4-28,6)	20	16,7
25(OH)D миқдори 30 нг/млдан юқори (меъёр)	33,1±0,81 (29,8-37,1)	92	76,7

8 нафар қизда (6,6%) D витамини танқислиги қайд этилди (16,2±3,4 нг/мл), бу гуруҳда минимал даража 13,5 нг/мл, максимал даража - 20,7 нг/мл

ни ташкил қилди. D витамини етишмовчилиги ( $25,4 \pm 0,81$  нг/мл) қизларнинг 20 нафариди (16,7%) аниқланди, бу гуруҳда минимал даража 21,4 нг/мл, максимал даража – 28,6 нг/млни ташкил қилди.

Кальций-фосфор алмашинуви ва унинг бошқарувчиларини ўрганиш натижалари қизларда D витамини етишмовчилиги билан умумий ҳамда ионлашган кальций, фосфор танқислиги даражаси, шунингдек ишқорий фосфатаза ва паратгормон ортиши ўртасида боғлиқлик мавжудлигини намойиш этишди. ИФ кўрсаткичлари D витамини танқислигида 2,3 марта ва D витамини етишмовчилигида – 1,2 марта юқори бўлди; паратгормон - D витамини танқислигида -3,2 марта ва D витамини етишмовчилигида 2,6 марта юқори бўлди ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ). D витамини танқислигида етишмовчилигига нисбатан умумий, ионлашган кальций, ИФ, фосфор ва ПТГ кўрсаткичларида ишончли фарқ аниқланди.

Текширилган қизлар иккита когортага тақсимланди: IA – 92 қиз D витамини меъерий даражада бўлган ва IB когорта – D витамини паст даражада бўлган 28 нафар қиз. Ҳайз функцияси характери таҳлилида функционал бузилишлар IA когортасидаги 29 нафар қизда (32%) ва IB когортасидаги 23 қизда (82%) бўлганлигини аниқлади (жадв. 2).

## Жадвал 2

### Текширилган қизларда ҳайз функцияси тавсифи

Бузилишлар	Текширилганлар сони			
	IA когорта (n=92)		IB когорта(n=28)	
дисменорея	26	28,3	16	57,1*
опсоменорея	3	3,3	7	25,0*
бузилишларсиз	63	68,5	5	17,9*

Изоҳ: \*когорталар бўйича натижалар ишончилиги ( $P < 0,05$ )

Бу бузилишлар структурасида дисменорея (IA когортада - 28,3%; IB когортада - 57,1%) ва опсоменорея (IA когортада - 3,3%; IB когортада - 25%) устунлик қилди.

Қайд этиш лозимки, ҳайз функциясининг бузилиши кўпинча D витамини танқислигида (20 нг/млдан кам) кузатилди, 25(OH)D даражада 21-29 нг/мл кўрсаткичларда- 87,5% (7/8), 25(OH)D даражада 20 нг/млдан кам – 80,0% (12/20).

Шунингдек, иккала когорта қизларида анамнезида бачадондан ювенил қон кетишларининг бир-иккита ҳолатлари қайд этилган.

IB когортада D витамини ва ТВИ ўртасида кучсиз манфий корреляцион боғлиқлик аниқланган ИМТ ( $r = -0,421$ ).

Эҳтимол, бу кўрсаткичларни ушбу когортада ТВИнинг ўртача миқдори  $27,2 \pm 1,81$ ни ташкил қилганлиги билан боғлиқ, бу тана вазнининг ортиқлиги билан изоҳланади.

Организмда D витамини миқдорининг етишмовчилиги ривожланиш хавф омилларини аниқлашда клиник-анамнестик маълумотлардан фойдаланилди, бу маълумотлар 60 нафар қиздан олинган ва 3-жадвалда акс эттирилган.

## Қизларда D витамини танқислиги хавф омиллари (n=60)

Хавф омиллари	IA ко-горта (n=37)		IV когорта (n=23)		P<
	Абс.	%	Абс.	%	
Пре-ва перинатал омиллар					
Онанинг ёши 25 ёшдан катта	5	13,5	13	56,5	0,05
Ҳомиладорлиги 3 мартадан кўп	11	29,7	14	60,9	0,05
Токсикоз, ҳомиладорлик тўхташи хавфи	10	27,0	9	39,1	-
Преморбид фон					
Вирус-бактериал инфекция ВДП	5	13,5	14	60,9	0,01
ОИЙ касалликлари	11	29,7	12	52,2	0,05
Вегето-кон томир дистонияси	5	13,5	15	65,2	0,01
Объектив кўрик					
Уйқунинг бузилиши, кўп терлаш	5	13,5	18	78,3	0,01
Қоматнинг бузилиши	16	43,2	16	69,6	0,05
Кариес, тишларнинг бўлмаслиги, эмалдаги нуксонлар	5	13,5	12	52,2	0,01
Поливитаминлар қабули	26	70,3	1	4,3	0,01

Қизларда D витамини билан паст даражада таъминланишини шакллантиришга олиб келувчи ХО таҳлил қилинганда пре- ва перинатал омиллар, касалликларнинг мавжудлиги, объектив кўрув маълумотларига эътибор қаратилди.

Умуман олганда, қон зардобида D витамини миқдорини ўрганиш текширилган қизларнинг 23,3%да D витаминининг паст даражаси аниқлади. D витамини танқислиги ривожланиш хавф омиллари: онанинг ёши 25 ёшдан катта бўлиши, ҳомиладорлик пайтида яққол ифодаланган токсикоз ва ҳомиладорликнинг тўхташ хавфи бўлганлиги, 3- ва ундан кўп ҳомиладорликдан туғилиши, ОИЙ, нафас тизими, нейровегетатив тизим касалликлари, таркибда холекальциферолнинг профилактик дозасини(400-500МЕ). сақловчиполивитаминларни қабул қилмаслик.

Ишончлилик даражасига кўра қизларда D витаминимиқдорига таъсир кўрсатувчи энг аҳамиятли омиллар қуйидагилар саналади– ҳомиладорлик кечишида перинаталанамнез оғирлашуви мавжудлиги, онанинг ёши, ирсий аллергик ва онкологик касалликлар мавжудлиги, қизларда ЮҚТ касалликлари ва суяк-бўғим тизими ҳолатларининг мавжудлиги.

Диссертациянинг “D витаминининг турли даражасига эга аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқларнинг клиник-иммунологик кечиш хусусиятлари” деб номланган тўртинчи бобида D витамини даражасига боғлиқ ҳолда ҳомиладор аёлларни текшириш натижалари акс эттирилган. 503 нафар ҳомиладор аёлда (6 ҳафталикдан 24 ҳафтагача) D витамини даражаси баҳоланди. D витамини миқдорига кўра ҳомиладор аёллар 2та гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳни D витамини танқислиги қайд этилган 177 ҳомиладор аёл (46,6%) ташкил этди, бу 25(ОН)D нинг 20 нг/млдан паст даражасига тўғри келади; 2-гуруҳни 203 (40,4%) нафар ҳомиладор ташкил қилди, бу 25(ОН)D



нинг 21-29нг/мл даражасига тўғри келади. Қолган ҳолатларда (123/503; 24,4%) ҳомиладорлар D витаминининг меъёрий миқдорига эга бўлишди (30 нг/мл юқори). Барча гуруҳлардаги аёлларнинг деярли ярми (1-гуруҳдаги 2% (92 аёл), 2-гуруҳдаги 51,7% (105 аёл) ва назорат гуруҳидаги 66,7% (20 аёл)) 24 ёшдан катта ёш тоифасига мансуб бўлди (жадвал 4).

#### Жадвал4

#### Текширилган гуруҳлардаги ҳомиладорларда бирга кечувчи соматик патология

Патология характери	Текширилган аёллар гуруҳлари (n=410)					
	Асосий гуруҳ				Назорат гуруҳи (n=30)	
	1 гуруҳ (n=177)		2 гуруҳ (n=203)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Кўриш аъзолари патологиялари	58	32,8*	14	6,9	3	10
ЮҚТ патологиялари	42	23,7	26	12,8	5	17
Эндокрин тизими патологиялари	19	10,7	14	6,9	2	7
ОИЙ патологиялари	73	41,2*	35	17,2	4	13
Сийдик ажратиш йўллари патологиялари	19	10,7	20	9,9	3	10
Таянч-ҳаракат аппарати касалликлари	50	28,2*	14	6,9	1	3
Аутоиммун касалликлар	16	9,0*	6	3,0	1	3
Тромбофилиялар	39	22,0*	35	17,2	3	10
Ёғ алмашинуви бузилишлари	50	28,2*	0	0,0	0	0,0
Ўтказилган жарроҳлик аралашувлари	46	26,0*	26	12,8	1	3

Изоҳ: \* - 1- гуруҳ ва назорат гуруҳи ўртасида ( $p < 0,05$ ).

D витамини миқдори турлича бўлган текширилган ҳомиладорлар ўртасида соматик касалликлар характери ҳақидаги маълумотлар 4-жадвалда келтирилган.

Қайд этиш лозимки, соматик патология назорат гуруҳидаги аёлларга нисбатан D витамини танқислиги қайд этилган аёллар гуруҳида кўпроқ кузатилди ( $p < 0,05$ ), аёллар анамнезида ошқозон-ичак йўли касалликлари (ОИЙ), кўриш аъзолари патологиялари, таянч-ҳаракат аппарати касалликлари, ёғ алмашинуви бузилиши (ЁАБ), жарроҳлик аралашувлари кўпроқ кузатилган. Экстрагенитал патологиялар ўртасида ОИЙ касалликлари D витамини танқислиги қайд этилган ҳомиладорларда витамининг етишмовчилиги қайд этилган аёлларга нисбатан 3,5 марта кўп кузатилди ва D витамини танқислиги ривожланишининг аҳамиятга молик омили ҳисобланди (ИН3,52; 95% ДИ: 1,14-10,8,  $p < 0,05$ ).

Шунингдек, 1-гуруҳ ҳомиладорларида D витамини танқислиги таянч-ҳаракат аппарати касалликлари ривожланишининг хавф омили (ИН 5,52; 95% ДИ: 1,15-26,6,  $p < 0,05$ ). D витамини танқислиги қайд этилган ҳомиладорларда 12 (26%) ҳолатда анамнезида жарроҳлик аралашувлари ўтказилган, шундан 42% ҳолатда жарроҳлик аралашувларига сабаб таянч-ҳаракат аппарати жароҳатлари бўлган.

Барча текширилган аёллар анамнези ўрганилганда ҳайз циклининг турли бузилишлари аниқланган, бунда яққол бузилишлар D витамини танқислиги

қайд этилган 1-гурухда кўпроқ кузатилган: ҳайз циклининг 35 кундан ортиқ бўлиши 49 (27,7%) аёлда қайд этилган бўлса, 2-гурухда- 35 (17,2%) ва назорат гуруҳида- 4 (13,0%): мунтазам бўлмаган менструация 1-гурухда 46 (26%) ҳолатда, 20 (9,9%) - 2-гурухда ва 3 ҳолатда (10%) – назорат гуруҳида аниқланган. Меноррагия ташхиси (кўп миқдордаги менструациялар) 1-гурухдаги 50 (28,2%) ҳомиладор анамнезида қайд этилган, бу назорат гуруҳидаги кўрсаткичларга нисбатан сезиларли кўп ( $\chi^2=6,022$ ;  $F=0,014$ ;  $p<0,05$ ). Гинекологик касалликлар частотаси 2- ва назорат гуруҳидагига нисбатан 1-гурухда сезиларли юқори. Аёллар жинсий аъзолари яллиғланиш касалликлари каби патологиялар D витамини танқислигига эга аёлларда ривожланиш эҳтимоли мавжуд (НИ - 3,52; 95% ДИ: 1,14-10,84,  $p<0,05$ ).

1-гурух аёлларида ушбу патология 72 (40,7%) аёл анамнезида аниқланган, бу 2-гурухдаги 34 (16,7%) ҳолатдан ( $\chi^2=5,1$ ;  $p=0,05$ ), ва назорат гуруҳидаги 4 (13%) ҳолатдан ( $\chi^2=4,74$ ;  $F=0,036$ ;  $p<0,05$ ) сезиларли кўп. Бачадон бўйни эктопияси кўпроқ 1-гурухдаги ҳомиладорларда кузатилди- 65 (36,7%) ҳолат, 2-гурухда -55 (27,1%), назорат гуруҳида -6 (20%) ҳолат.

Анамнезда бирламчи ва иккиламчи бепуштлик фақат 1-гурухда-20 (11,3%) ҳомиладорликда қайд этилди, 2-гурух ва назорат гуруҳида анамнезда бепуштлик кузатилмади.

Репродуктив фаолиятидаги бундай бузилишлар 1-гурух ҳомиладорларида илгари ўтказилган ўткир яллиғланиш жараёнлари ва уларнинг сурункали жараёнга ўтишидан  $2,4 \pm 1,9$  йилдан кейин аниқланган. Репродуктив функцияни баҳолашда ҳомиладорликлар сони ва уларнинг натижалари кўпроқ қизиқишга сабаб бўлди. 1-гурухдаги ҳомиладорликларнинг умумий сони -138, 2-гурухда – 81 ва назорат гуруҳида 14 тани ташкил қилди.

Текширилган ҳомиладор аёлларда ҳомиладорлик натижалари 5-жадвалда келтирилган.

## Жадвал 5

### Текширилган аёллар анамнезида ҳомиладорлик натижалари

Натижалар	Текширилган аёллар гуруҳлари (n=410)					
	Асосий гуруҳ				Назорат гуруҳи (n=30)	
	1 гуруҳ (n=177)		2 гуруҳ (n=203)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ўз вақтидаги туғруқлар	42	23,7	26	12,8	10	33,3
Вақтидан илгари туғруқлар	7	4,0	0	0	0	0
Ғайририхтиёрий бола ташлашлар	53	29,9*	26	12,8	2	6,7
Тиббий аборт	46	26,0*	26	12,8	2	6,7
Жами	138	78,0*	81	39,9	14	46,7

Изоҳ: \* - кўрсаткичлардаги фарқларнинг ишончлилиги 1- гуруҳ ва назорат гуруҳи ўртасида ( $p<0,05$ ).

Такдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, 1-гурухдаги 42 (23,7%) аёлда туғруқлар ўз вақтида кечган, 46 (26,0%) аёлда - артифициал тиббий аборт амалга оширилган.

Қолган ҳолатларда ҳомиладорлик ноҳуш яқунланган. Ғайририхтиёрий бола ташлаш 1-гурухдаги 53 (29,9%) аёлда қайд этилган, бу назорат

гуруҳидаги 2 (6,7%) ҳолатга нисбатан сезиларли юқори ( $\chi^2=4,67$ ;  $F=0,038$ ;  $p<0,05$ ). Бундан ташқари, 1-гуруҳдаги 53 (53,4%) аёлдан 31 нафарида бола ташлаш ҳолатлари такрорланган, ва бу ҳолатни одатий ҳомиладорликни кўтара олмаслик деб аташ қабул қилинган. Ғайриихтиёрий бола ташлаш ҳолатлари кўпроқ ҳомиладорликнинг I- триместрида (72%), камдан кам ҳолларда -II триместрда (28%) содир бўлган. Назорат гуруҳидаги аёлларда бундай асоратлар қайд этилмади.

Аёлларда D витаминининг ҳомиладорлик сонига боғлиқ равишдаги ишончли фарқланиши аниқланмади (жадв.6).

**Жадвал 6**

**Текширилган аёлларнинг ҳомиладорлик частотаси бўйича тақсимланиши**

Ҳомиладорликлар частотаси	Текширилган аёллар гуруҳлари (n=410)					
	Асосий гуруҳ				Назорат гуруҳи (n=30)	
	1 гуруҳ (n=177)		2 гуруҳ (n=203)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Биринчи марта ҳомиладор бўлганлар	88	49,7	115	56,7	15	50
Қайта ҳомиладор бўлганлар	89	50,3	88	43,3	15	50

Гуруҳларда аёлларнинг биринчи марта ҳомиладор ва қайта ҳомиладор бўлганларга бўлиниши статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлмади ( $p<0,05$ ), бу эса текширилаётган гуруҳлардаги аёлларни таққослаш имконини беради.

Ҳомиладорлар ўртасида аниқланган қўзғатувчилар таҳлили ўтказилди, таҳлил натижалари 7-жадвалда келтирилган.

**Жадвал 7**

**Аниқланган қўзғатувчилар тавсифи**

Аниқланган қўзғатувчилар синфи	Текширилган аёллар гуруҳлари (n=410)					
	Асосий гуруҳ				Назорат гуруҳи (n=30)	
	1 гуруҳ (n=177)		2 гуруҳ (n=203)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Урогенитал инфекциялар (шартли-патоген вааниқ патогенлар)	39	22,0	41	20,2	6	20
Вируслар	19	10,7	34	16,7	0	0
Носпецифик флора (Аэроб флора)	69	39,0	47	23,2	5	16,7
Аралаш инфекция (бактериал-вирусли)	76	42,9	47	23,2	0	
Жами	203	114,7*	169	83,3*	11	36,7

Изоҳ: кўрсаткичлардаги фарқларнинг ишончилиги ( $p<0,01$ ) 1-, 2- гуруҳлар ва назорат гуруҳи ўртасида.

7-жадвалда тақдим этилган маълумотларга кўришиб турганидек, D витамини даражаси билан инфекция жараён ривожланиш эҳтимоллиги ўртасида бевосита боғлиқлик аниқланади ( $HX=1,2$ ; 95% ДИ: 1,023-1,41,  $p<0,05$ ).

D витамини танқислигига (<20нг/мл) эга 1-гуруҳ ҳомиладорларида инфекция юклама D витамини етишмовчилиги (<30нг/мл) қайд этилган 2-гуруҳ ҳомиладорларидагига нисбатан 1,2 баробар юқори ва ҳомиладорлиги физиологик кечаётган назорат гуруҳидаги ҳомиладорлардаги инфекция юкламадан эса 2,8 баробар юқори (НХ=2,78; 95% ДИ: 1,65-4,69; p=0,05). Қайд этиш лозимки, аксарият ҳолатларда 1- ва 2-гуруҳ ҳомиладорларида инфицирланиш аралаш бактериал-вирусли инфекция билан боғлиқ бўлди: назорат гуруҳидан фарқли равишда 1-гуруҳдаги 76 (42,9%) ( $\chi^2=15,13$ ; F=0,0005; p<0,05) ҳомиладорда ва 2-гуруҳдаги 47 (23,2%) ( $\chi^2=6,68$ ; F=0,0124; p<0,05) ҳомиладорда.

Бактериал-вирусли инфекция цервикал канал ҳужайраларида ва ДНК CMV, 1 ва 2 типдаги HSVда Mycoplasma genitalium. Ureaplasma urealyticum. Chlamydia trachomatis мавжудлиги билан характерланди. Қон ва цервикал канал ҳужайраларида EBV, ҳамда бактериал вагиноз ва Candida albicans мавжудлиги билан характерланди. Шунингдек, ҳомиладорлар конида IgMнинг мусбат кўрсаткичларининг мавжудлиги ҳам вирусли инфекция фаоллашувига киритилди. Шу билан бирга, назорат гуруҳидаги фақатгина 11 (36,7%) ҳомиладорларда шартли-патоген флора мавжудлиги қайд этилди. Жадвалдан кўриниб турибдики, конидаги D витамини даражаси қанчалик паст бўлса, вирусли инфекция мавжудлиги ва фаоллашуви частотаси ҳам шунча юқори бўлади ва вирусли инфекция D витамини даражасимеъерий кўрсаткичларга яқин бўлган назорат гуруҳига нисбатан D витамини даражаси паст бўлган 1- ва 2-гуруҳларда кўпроқ аниқланади (p<0,05).

Қин микробиоценозини баҳолашда ҳомиладорларнинг барча гуруҳларида микрофлора таркибига кўра ўхшаш эмаслиги аниқланди ва типик бактериялар-эубиотлар ҳамда ШПФ орқали намоён бўлди. Қин микрофлорасининг таҳлили 1-гуруҳ ҳомиладорларида тилларанг стафилококк 7,7% ҳолатда аниқланишини (колонизация жадаллиги -  $5,9 \pm 0,8$  lg КОЕ/г) (p<0,05) кўрсатди. Энтерококклар 6,7% ҳолатда кузатилди (колонизация жадаллиги -  $3,7 \pm 0,2$  lg КОЕ/г). Шу билан бирга, ҳомиладорларнинг 2-гуруҳида тилларанг стафилококк 4,0% ҳолатда  $6,4 \pm 0,6$  lg КОЕ/г колонизация жадаллигида билан аниқланди. Эубактериялар 1,3% ҳолатда  $4,5 \pm 0,2$  lg КОЕ/г колонизация жадаллигида билан кузатилди.

1-гуруҳдаги ҳомиладорларда микроорганизмларнинг ўртача колонизация жадаллиги  $5,4 \pm 0,3$  lg КОЕ/гни, 2- гуруҳда -  $4,7 \pm 1,1$  lg КОЕ/г, назорат гуруҳида -  $4,6 \pm 1,1$  lg КОЕ/г ташкил қилди, бу D витамини танқислигига эга ҳомиладорларда қинда микроорганизмларнинг кузатилиши яққол ифодаланишини тасдиқлайди. Асосий гуруҳдаги текширилган ҳомиладорларнинг 135 нафари (35,5%) стационар даволанишда бўлишган. Шундан 60 (15,8%) ҳолатда ўтказилган терапия фонида ҳомиладорликни асраб қолишнинг имкони бўлмади: 35 (9,2%) аёлда ҳомиладорлик ривожланмаганлиги сабабли ва 25 (6,6%) аёлда ғайриихтиёрий бола тушиш оқибатида ҳомиладорлик тўхтаган. Бу ҳомиладорларда ҳомила қолдиқлари олиб ташланган. Бу аёлларда ҳомиладорлик муддати ўртача  $11,7 \pm 3,5$  ҳафтани

ташқил қилди. Биз томондан ҳомиладорлик кечиш характерининг D витамини даражасига аниқ боғлиқлиги қайд этилди.

D витамини даражаси турлича бўлган аёлларда ҳомиладорликнинг кечиш хусусиятлари 8 жадвалда келтирилган.

**Жадвал 8**

**Гуруҳларда ҳомиладорлик натижалари**

Ҳомиладорлик натижаси	Текширилган аёллар гуруҳлари (n=410)					
	Асосий гуруҳ				Назорат гуруҳи (n=30)	
	1 гуруҳ (n=177)		1 гуруҳ (n=177)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ҳомиладорлик давом этган	135	76,3	185	91,1	30	100
Ҳомиладорлик тўхтаган	42	23,7	18	8,9*	0	0

Изоҳ: кўрсаткичлардаги фарқларнинг ишончлилиги ( $p < 0,05$ ) 1-гуруҳнинг 2-гуруҳдан ( $\chi^2=5,78$ ;  $F=0,022$ ;  $p < 0,05$ ) ва назорат гуруҳидан ( $\chi^2=7,07$ ;  $F=0,006$ ;  $p < 0,05$ ).

Келтирилган маълумотлардан кўриниб турганидики, D витамини танқислигига эга 1-гуруҳ ҳомиладорларида ҳомиладорлик тўхташи кўпроқ кузатилди: 42 (23,7%) аёлда, 2-гуруҳда эса гестациянинг 8 ҳафталигида факатгина 18 аёлда ҳомиладорлик тўхтаган ( $\chi^2=5,78$ ;  $F=0,022$ ;  $p < 0,05$ ). Назорат гуруҳида барча ҳомиладорликлар давом этган.

Шундай қилиб, D витамини танқислиги фонида ҳомиладорларда имкониятлар нисбати мезонлари бўйича ҳомиладорликнинг тўхташ эҳтимоли D витамини етишмовчилигига эга ҳомиладорларга кўра 9 марта юқори бўлган (НИ 9,11; 95% ДИ: 1,11-74,84,  $p < 0,05$ ).

Ҳомиладорлик кечиш хусусиятларини ўрганиш натижаларининг таҳлили (жадв.9)

**Жадвал 9**

**Гуруҳларда ҳомиладорлик асоратларининг кузатилиш частотаси**

Ҳомиладорлик кечиши асоратлари	Текширилган аёллар гуруҳлари (n=410)					
	Асосий гуруҳ				Назорат гуруҳи (n=30)	
	1 гуруҳ (n=177)		2 гуруҳ (n=203)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ҳомиладорликнинг I триместрда тўхташ хавфи	62	35,0*	35	17,2	0	0,0
Ҳомиладорликнинг II триместрда тўхташ хавфи	81	45,8*	41	20,2	0	0,0
Паст плацентация	76	42,9^	61	30,0	4	13,3
ИЦЕ	16	9,0	0	0,0	0	0,0
Ретрохориал гематома	30	16,9	26	12,8	0	0,0
ГКД	12	6,8*	6	3,0	0	0,0
Грипп, ЎРЗ	62	35,0^	41	20,2	2	6,7
Гестацион гипотиреоз	12	6,8	14	6,9	0	
Анемия	30	16,9*^	14	6,9	2	6,7
Гиперкоагуляция	62	35,0*	34	16,7	4	13,3
Жами	442	249,7*^	258	127,1^	12	40,0

Изоҳ: \* - натижалар ишончлилиги ( $p < 0,01$ ) 1- ва 2-гуруҳлар ўртасида;

^ - назорат гуруҳига нисбатан натижалар ишончлилиги ( $p < 0,01$ ).

D витамини танқислигига эга аёлларнинг 1- гуруҳида ҳомиладорлик асоратлари частотаси D витамини етишмовчилигига эга 2-гуруҳ ҳомиладорларига нисбатан 2 баробар юқорилигини ( $\chi^2=29,9$ ;  $p<0,01$ ). ва назорат гуруҳига нисбатан 6 баробар юқорилигини ( $\chi^2=77,3$ ;  $p<0,01$ ) кўрсатди.

Ҳомиладорлик асоратларидан: истмик-цервикал етишмовчилик (ИЦЕ), гестацион қандли диабет (ГСД), ҳомиладорлик гипотиреози, ҳомиладорлар анемияси, гестация муддатлари мос келмайдиган гиперкоагуляция кузатилди.

1-гуруҳда кўпроқ ташхисланди:

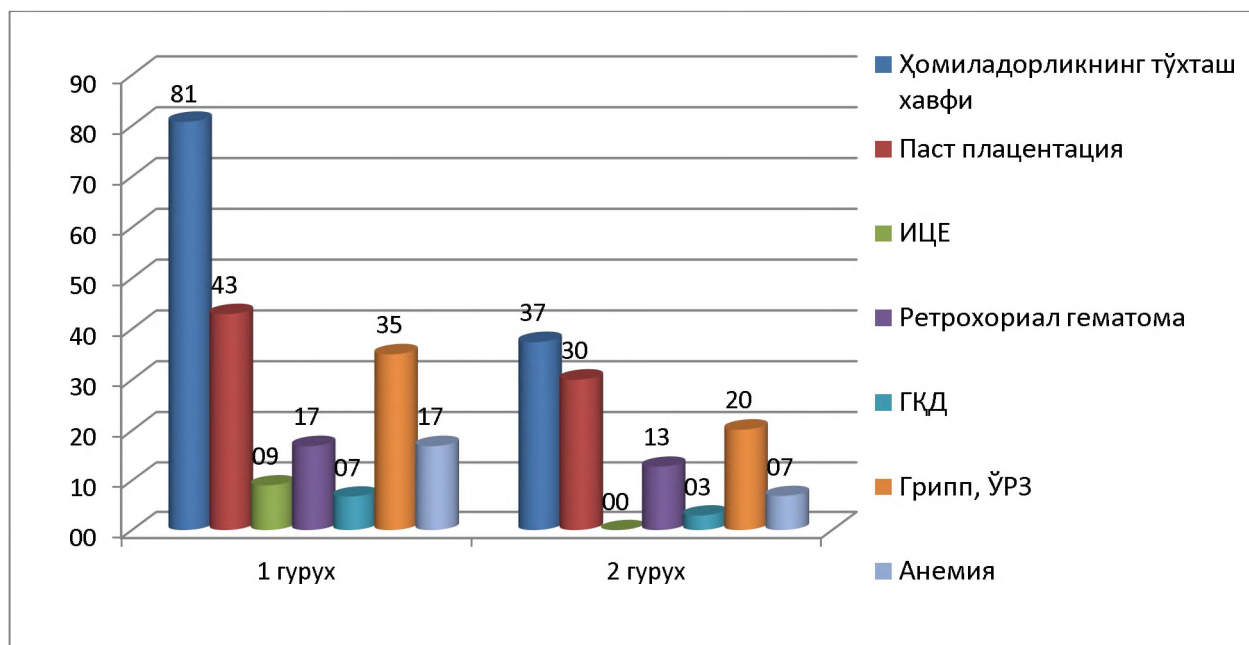
ҳомиладорликнинг I триместрда тўхташи, бу асорат 62 (35,0%; 62/177;  $p<0,05$ ) аёлда қайд этилди;

ҳомиладорликнинг 2-триместрида тўхташ хавфи - 81 (45,8%; 81/177;  $p<0,05$ )

ҳомиладорда кузатилди, паст плацентация - 76 (42,9%; 76/177;  $p<0,05$ ) ҳомиладорда, ретрохориал гематомалар - 30 (16,9%; 30/177;  $p<0,05$ ) ҳомиладорда ва ҳомиладорликнинг биринчи ярмида ўРК - 62 (35%; 62/177;  $p<0,05$ ) аёлда қайд этилди.

Назорат гуруҳида ҳомиладорликнинг тўхташ хавфи, ИЦЕ, ретрохориал гематомалар, ГҚД, гипотиреоз каби асоратлар кузатилмади, бошқа асоратлар эса кам сонли ҳомиладорлар ўртасида кузатилди. 2-гуруҳдаги аёлларда ҳомиладорлик кечиши хусусиятларини қайд этиш лозим.

1-расмда кўриниб турганидек, 2-гуруҳдаги аёлларда ҳомиладорлик пайтидаги асоратлар частотаси барча ҳолатларда 1-гуруҳдагига нисбатан кам бўлди. Энг кўп аҳамиятга эга асорат ҳомиладорликнинг тўхташ хавфи бўлди ( $\chi^2=6,8$ ;  $p<0,01$ ).



**Расм. 1. Гуруҳларда ҳомиладорлик кечиш хусусиятлари структураси**

Ўтказилган корреляцион таҳлил D витамини даражаси билан ҳомиладорлик кечиши асоратлари ўртасида ўзаро боғлиқлик мавжудлигини аниқлаб берди: D витамини танқислигига мос келадиган кўрсаткичлари

хомиладорликнинг тўхташ хавфи, ретрохориал гематомалар ҳосил бўлиши, гестацион қандли диабет (ГСД), хомиладорлар анемияси, гестация муддатлари мос келмайдиган гиперкоагуляция ривожланиши билан тескари ўртача боғлиқликга эга бўлди ( $\tau=0,29$ ;  $p=0.001$ ).

Шунингдек, корреляцион таҳлил D витамини даражаси билан хомиладорликнинг биринчи ярмидаги ЎРК ўртасида кучли ўзаро боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди ( $\tau=0,5$ ;  $p<0,05$ ).

D витаминининг мультимодал хоссалари, шу жумладан хомиладорлик пайтида унинг танқислигининг туғруқлардаги эҳтимолий оқибатлари ва хомиллага таъсири ҳақидаги маълумотларни эътиборга олиб, гуруҳларда давом эттирилган хомиладорлик натижалари таҳлил этилди (жадв. 10).

**Жадвал 10**

**Гуруҳларда давом эттирилган хомиладорликлар натижалари**

Ҳомиладорлик натижалари	Текширилган аёллар гуруҳлари (n=410)					
	Асосий гуруҳ				Назорат гуруҳи (n=30)	
	1 гуруҳ (n=177)		2 гуруҳ (n=203)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ўз вақтида содир бўлган туғруқлар	126	71,2	175	86,2	30	100
Вақтидан илгари туғруқлар	35	19,8*	14	6,9^	0	
Кесар кесиш усули ёрдамидаги туғруқлар	25	14,1*	14	6,9^	2	6,7

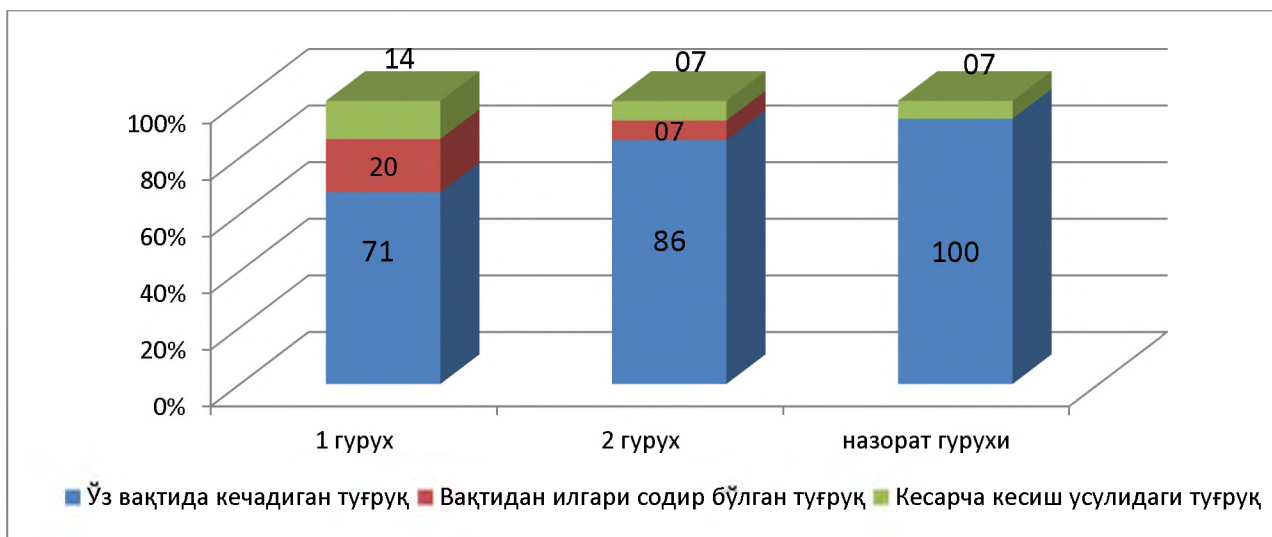
Изоҳ: кўрсаткичлардаги фарқларнинг ишончилиги ( $p<0,01$ ): \* - 1- гуруҳ ва назорат гуруҳи ўртасида; ^ - 1- ва 2-гуруҳ ўртасида ( $p<0,05$ ).

Олинган натижалар D витамини танқислигига эга хомиладорлар гуруҳида вақтидан илгари содир бўладиган туғруқлар частотаси юқорилигини кўрсатди ( $\chi^2=4,2$ ;  $F=0,047$ ;  $p<0,05$ ).

Ўтказилган корреляцион таҳлил D витамини даражаси билан хомиладорлик натижалари ўртасида боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди. Ўтказилган таҳлил натижаларига кўра D витамини танқислиги билан ўз вақтида содир бўладиган туғруқлар ўртасида бевосита ўзаро боғлиқлик мавжудлиги аниқланди ( $\tau=0,3$ ;  $p<0,05$ ), шунингдек D витаминининг паст даражаси билан вақтидан илгари туғруқлар хавфи ўртасида ( $\tau =-0,26$ ;  $p<0,05$ ) ҳамда кесар кесиш усули ёрдамидаги туғруқлар ўртасида ( $\tau =-0,23$ ;  $p<0,05$ ) тескари боғлиқлик аниқланди (расм2).

Олинган натижалар адабиётлардаги маълумотларга мос келади ва D витаминининг нейтрофиллар ҳамда цитокинлар синтези ва функцияларини бошқариши билан изоҳланади, бу эса яллиғланишга қарши ва иммунмодуловчи таъсирни белгилаб беради.

Аммо индивидуал натижаларни баҳолашда аниқландики, D витамини танқислиги қайд этилган гуруҳда болалар вазни паст ёки юқори кўрсаткичларга эга бўлди ҳамда сезиларли фарқлар кузатилди.



**Рис. 2. Гуруҳларда ҳомиладорлик натижалари**

Ҳомиладорлар қон зардобида цитокинлар миқдорини аниқлаш натижалари 11-жадвалда келтирилган. 1- ва 2- гуруҳларидаги ҳомиладорлар қонида цитокинларнинг олинган ўртача қийматлари бир бирдан фарқланмади.

**Жадвал 11**

**Гуруҳларда ҳомиладорлар қонида цитокинларнинг ўртача кўрсаткичлари**

Ҳомиладорлар қон зардобида цитокинлар миқдори, статистик параметрлар	Текширилганлар гуруҳи (n=76)		P
	Асосий гуруҳ		
	1 гуруҳ (D вит танқ) n=46	2 гуруҳ (D вит етишм.), n=30	
INF $\gamma$ (яллиғланиш олди)	63,7 $\pm$ 5,8	97,4 $\pm$ 6,4	<0,05
IL-8 (яллиғланиш олди)	836,4 $\pm$ 11,6	559,3 $\pm$ 8,9	<0,05
IL-10 (яллиғланиш олди)	67,8 $\pm$ 8,5	70,1 $\pm$ 3,4	>0,05
IL-4 (яллиғланиш олди)	16,2 $\pm$ 3,2	19,8 $\pm$ 2,9	>0,05

Аммо, D витаминининг юқори кўрсаткичларига эга ҳомиладорларнинг 2-гуруҳида яллиғланиш олди цитокинлари кўрсаткичлари D витамини танқислигига эга 1-гуруҳ аёллари қонида яллиғланиш олди цитокинларига нисбатан устунлик қилди. 1- ва 2- гуруҳ ҳомиладорлари қонида D витамини ва цитокинлар даражаси ўртасида ўтказилган корреляцион таҳлил D витамини даражаси билан яллиғланиш олди цитокини ИЛ-8 ўртасида тесқари боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди ( $R_s = -0.54$ ;  $p < 0.05$ ).

D витамини танқислиги ва етишмовчилигига эга ҳомиладорларнинг катта фоизидакин инфекцияси аниқланганлигини ҳисобга олиб цервикал канал хужайраларида яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг маҳаллий синтези таҳлил қилинди (жадв. 12).



**Гурухларда хомиладорлар цервикал канал шиллигида цитокинларнинг ўртача кўрсаткичлари**

Цервикал канал шиллигида цитокинлар даражаси, статистик параметрлар	Текширилганлар гурухлари (n=76)		P
	Асосий гурух		
	1 гурух (D вит танк) n=46	2 гурух (D вит етишм.) n=30	
INF $\gamma$ (яллиғланиш олди.)	32,9 $\pm$ 3,8	31,8 $\pm$ 4,1	>0,05
IL-8 (яллиғланиш олди)	595,0 $\pm$ 11,6	390,3 $\pm$ 9,1	<0,05
IL-4 (яллиғланишга қарши.)	15,2 $\pm$ 2,6	12,3 $\pm$ 1,9	<0,05

Келтирилган жадвалдан кўришиб турибдики, яллиғланиш олди цитокинларининг юқори кўрсаткичлари D витамини етишмовчилигига эга хомиладорларга нисбатан D витамини танқислигига эга хомиладорлар цервикал канали хужайраларида аниқланади. Аммо, D витамини танқислигига эга хомиладорлар гуруҳида яллиғланиш олди цитокинлари устунлик қилишига қарамадан, гуруҳлар ўртасида кўрсаткичларда ишончли фарқлар аниқланмади ( $p < 0,05$ ). Қайд этиш лозимки, корреляцион таҳлил хомиладорларда цервикал канал хужайраларида хужайравий иммунитет кўрсаткичлари ва кон зардобидаги D витамини даражаси ўртасида ўзаро боғлиқлик мавжудлигини аниқлади: хомиладорларнинг 1-гуруҳида D витамини миқдори билан INF $\gamma$  кучли тесқари боғлиқликга эга бўлди ( $\tau = -0.77$ ,  $p = 0,05$ ).

Шахсий тадқиқотлар натижалари D витаминининг она-йўлдош-хомила тизими функциясини таъминлашдаги муҳим роли ва унинг танқислигининг хомиладорлик кечиши, преэклампсия ривожланиши ва чақалоқлар саломатлиги ҳолатига салбий таъсир этишидан далолат беради.

Диссертациянинг **“Хомиладорлик, туғруқлар кечишини ва чақалоқлар саломатлиги ҳолатини яхшилаш учун D витамини танқислигини олдини олиш ва коррекциялаш самарадорлиги”** деб номланган бешинчи бобида текширувдан ўтган қизлар ва аёллар орасида D витамини профилактикаси ва коррекциясини баҳолаш бўйича тадқиқот натижалари кўрсатилган.

**Предгравидар тайёргарликда D витаминини қўллаш бўйича тавсиялар:**

1. 25-ОН-D миқдорини аниқлаш.
2. 25-ОН-D даражаси  $< 20$  нг/мл аниқланганда - D витаминини 2000 МЕ дозада, 25-ОН-D  $< 10$  нг/мл да- 4000 МЕ дозада тайинлаш ва 8 ҳафтадан кейин лаборатория назоратини ўтказиш тавсия этилади. Мақсадли даража 30 нг/мл.га эришилганда—профилактик доза 1000 МЕ тайинланади.

**Хомиладорлик давомида D витаминини қўллаш бўйича тавсиялар:**

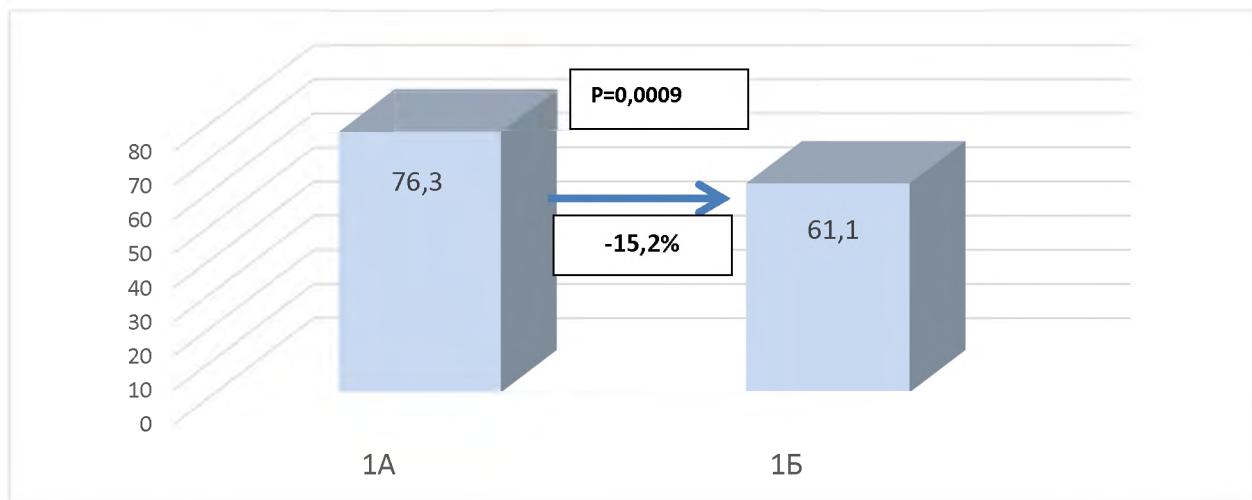
1. 25-ОН-D миқдорини аниқлаш.
2. 25-ОН-D даражаси  $< 20$  нг/мл аниқланганда - D витаминини 2000 МЕ дозада тайинлаш ва 8 ҳафтадан кейин лаборатория назоратини ўтказиш тавсия

этилади. Мақсадли даража 30 нг/мл.га эришилганда—профилактик доза 1000 МЕ тайинланади.

3. Лаборатория назоратини бажаришнинг имкони бўлмаганда—хомиладорлик ва лактация жараёни давомида D витаминининг профилактик дозаси 1000 МЕ тайинланади. Қизлар D витамини қабул қилган ва қабул қилмаган иккита когортага ажратилди: D витамини миқдори меъёрий кўрсаткичларга эга бўлган қизларга профилактик дозалар тайинланди.

Қизларнинг тақсимланиши қуйидагича бўлди: 1А – D витаминини профилактик дозаларда қабул қилган 38 нафари; 1Б – D витаминини профилактик дозаларда қабул қилмаган 54 нафари; 2А – витамин етишмовчилигини коррекциялаш мақсадида D витаминини қабул қилган 18 қиз; 2Б – витамин танқислигини коррекциялаш мақсадида D витамини қабул қилмаган 10 қиз.

Динамик текширувлар жараёнида аниқландики, D витамини миқдори етарли даражада бўлган, аммо D витаминини қабул қилмаган 1А гуруҳидаги аёллар ўртасида 6 та ҳайз цикли давомида хомиладор бўлганлар сони– 76,3% (29 аёл)ни ташкил қилди, 1 Б гуруҳ аёллари ўртасида– 61,1% (33 аёл)ни, бу бола туғилиш эҳтимоллигини 15,2%га камайтиради (расм 4). 1А гуруҳдаги 29 аёлдан 21 нафарида бола туғилган, бу 72,4% ни ташкил қилди, 1Б гуруҳда эса бола туғилиши 33 аёлдан 17 нафарида қайд этилган, бу 51,5%ни ташкил қилди.



**Расм. 4. 6та ҳайз цикли давомида хомиладор бўлган аёллар улуши**

Шундай қилиб, режалаштирилган хомиладорликга қадар D витамини қабул қилмаган аёллар ўртасида бола туғилиш эҳтимоллиги 20,9%га камайиши қайд этилади. 2А гуруҳидаги 18 аёлдан 11нафарида (61,1%) хомиладорлик 6 ҳайз цикли давомида содир бўлди, 2Б гуруҳида эса бор-йўғи 40% аёл хомиладор бўлган, бу D витамини етишмаслигида хомиладор бўлиш эҳтимоллигини 21,1% камайтиришини кўрсатади.

2А гуруҳидаги хомиладор бўлган 11 аёлдан 8 нафари тукқан (72,7%), 2Б гуруҳда эса 4 хомиладордан 2 нафари тукқан, бу D витамини етишмаслигида бола туғилиш эҳтимоллиги 32,2%га камайишини англатади. Тадқиқотлар сонининг камлиги сабабли барча хомиладорлар ва тукқан аёллар 2 гуруҳга

ажратилди: 1 гуруҳ – D витамини қабул қилган 29 аёл ва 2 гуруҳ – D витамини қабул қилмаган 21 аёл.

13-жадвалдан кўришиб турибдики, иккала гуруҳда ҳам ҳомиладорликнинг энг кўп кузатиладиган асорати камқонлик бўлди, аммо D витамини қабул қилган аёлларда 2-гуруҳга (61.9%) нисбатан у 1,8 марта кам (34.5%) ривожланди, энгил шакли устунлик қилди, касалликнинг оғир шакллари қайд этилмади.

**Жадвал 13**

**Айни дамда кечаётган ҳомиладорликнинг асосий асоратлари**

Асоратлар тури	1 гуруҳ (n=29)		1 гуруҳ (n=21)	
	n	%	n	%
Ҳомиладорликнинг тўхташ хавфи	6	20,7	9	42,9*
Фетоплацентар етишмовчилик	7	24,1	10	47,6*
Анемия	10	34,5	13	61,9*
Презклампсия	3	10,3	6	28,6*
а) энгил кечиши	2	6,9	3	14,3*
в) оғир кечиши	0	0,0	1	4,8
Қоғоноқ сувининг вақтидан илгари кетиши	1	3,4	2	9,5*
Нормал жойлашган йўлдошнинг вақтидан илгари кўчиши	0	0,0	1	4,8
Вақтидан илгари туғруқлар	2	6,9	4	19,0*

Изоҳ: \*p<0,05, 1-ва 2- гуруҳ ҳомиладорлари ўртасидаги ишончли фарк

Иккинчи ўринда ривожланиш частотаси бўйича фетоплацентар етишмовчилик бўлди, 1-гуруҳда ушбу асорат 2-гуруҳдагига нисбатан 1,9 марта кам кузатилди.

D витаминини қабул қилиш фонида ҳомиладорликнинг тўхташ хавфи частотаси 2,2 мартага камайгани қайд этилган. Шунингдек, 1- гуруҳда вақтидан илгари туғруқлар сони ҳам 2,3 баробар камайди. Замонавий тасаввурларга мувофиқ, гипоксия ривожланганда ҳомила вақтидан илгари туғруқларни келтириб чиқаради, шу сабабли ҳомиланинг она қорнидаги ҳолатини нормаллаштириш ҳомиладорликнинг муваффақиятли давом эттиришга олиб келади.

Тўлақонли туғруқдан олдинги тайёргарлик натижасида презклампсия частотасининг 2,5 баробар камайганлиги ва энгил шаклига ўтганлиги (83,33%) қайд этилган. Даволаш қийин бўлган оғир презклампсия 2-гуруҳдаги 3 аёлда 4,8% ҳолатда кузатилган. Комплекс превентив тайёргарлик кўрган аёлларда қоғоноқ сувининг вақтидан илгари кетиш частотаси 3,2 баробар кам бўлган. Табиий туғруқ йўллари орқали туғиш 1-гуруҳдаги 25 (86,2%) ҳомиладорда қайд этилган, бу 2-гуруҳдаги (76,2%) аёллардан 11,15% га кўп.

Индуцирланган туғруқлар частотаси 1-гуруҳда 2 баробар камайди ва 13,8%ни ташкил қилди. Бу гуруҳдаги аёлларда 10,5% ҳолатда дастурлаштирилган туғруқлар амалга оширилган ва 13,8%ни ташкил қилган. Бу туғруқга комплекс тайёргарликнинг яқунланиши ва ҳомила етилганлиги

билан боғлиқ, бу туғруқларни қулай шароитларда амалга ошириш ва преэклампсия ҳамда ФПЕнинг зўрайишини олдини олиш имконини беради.

Туғруқлар кечишини таҳлил қилишда 1-гуруҳ аёлларида жарроҳлик ёрдамида туғиш фоизи қисқарганлиги аниқланди. 1-гуруҳдаги аёлларнинг умумий сонидан 10,3%да туғруқлар кесар кесиш ёрдамида амалга оширилган, ваҳоланки D витаминини керакли дозада қабул қилмаган хомиладорларда мазкур жарроҳлик амалиёти 23,8% ҳолатда амалга оширилган.

Бу ижобий самара 1-гуруҳдаги аёлларда туғруқ фаолияти нуқсонлари частотасини 5 баробар камайиши, преэклампсия частотаси ва оғирлик даражасининг камайиши, қоғонок сувининг вақтидан илгари кетиши частотасининг камайиши, хомила томонидан асоратлар сонинг камайиши билан боғлиқ, буларнинг барчаси 2-гуруҳ аёлларида жарроҳлик усули ёрдамидаги туғруқларга кўрсатмалар сирасига кирган (жадвал 14).

**Жадвал 14**

**Текширилган аёлларда туғруқлар кечишининг асоратлари**

Асоратлар	1 гуруҳ (n=29)		1 гуруҳ (n=21)	
	абс.	%	абс.	%
Қоғонок сувининг вақтидан илгари кетиши	3	10,3	5	23,8*
Туғруқнинг фаол фазасини чўзилиши	2	6,9	5	<b>23,8*</b>
Туғруқни 2- даврининг чўзилиши	-	-	1	4,8
Кесар кесиш амалиёти	4	13,8	5	23,8
Туғруқ йўлларининг йиртилиши	1	3,4	4	19,0*
Йўлдош кўчиши ва ажралиши патологиялари	-	-	1	4,8
Гипотоник қон кетиши	-	-	2	9,5
Бачадон бўшлиғини қўл билан текшириш амалиёти	-	-	1	4,8

Изоҳ: \*p<0,05, фарқ 1- ва 2-гуруҳ хомиладорлари ўртасида ишончли.

Табиий туғруқ йўллари орқали туғишда йўқотилган қон ҳажми 1-гуруҳда 100 мл дан 350 млгачани ва ўртача 179,1±30,41 мл ни ташкил қилиб 2-гуруҳдаги худди шундай кўрсаткичлардан сезиларли фарқланди (320 ± 35,7 мл) (p<0,001).

Туғруқларнинг III ва эрта чилла даврда қон кетишлар частотаси 1-гуруҳдаги хомиладорларда 2-гуруҳ аёлларига нисбатан 20,47%га камайди. Буни 1-гуруҳ аёлларида туғруқлар пайтида эпизио- ва перинеотомия каби оператив қўлланмалардан фойдаланиш 2,8 мартага камайганлиги ҳисобига оналарнинг жароҳатланиш кўрсаткичлари 13,81%га камайганлиги билан изоҳлаш мумкин.

1-гурухда биронта ҳам гипотоник қон кетишлар ҳолати қайд этилмади, бунга ушбу аёллар контингентиде профилактик чора-тадбирларни ўз вақтида ўтказиш натижасида эришилди.

15 жадвалда иккала гуруҳдаги туғруқдан кейинги асоратлар тўғрисидаги қиёсий маълумотлар келтирилган.

**Жадвал 15**

**Текширилган аёлларда туғруқдан кейинги давр асоратлари**

Асоратлар	Асосий гуруҳ (n=29)		Назорат гуруҳи (n=21)	
	абс.	%	абс.	%
Эндометрит	1	3,4	2	9,5*
Бачадон субинволюцияси	1	3,4	3	14,3*
Гипогалактия	2	6,9	3	14,3*
Мастит	-	-	1	4,8
Жами асоратлар	4	13,8	7	33,33*

\* $p < 0,05$ , фарқ ишончли 1- ва 2- гуруҳ ҳомиладорлари ўртасида

Эндометритнинг ривожланиш частотаси асосий гуруҳда 2,5 баравар кам бўлган. D витаминини қабул қилишва асоратларни коррекциялаш фониде 1-гуруҳ ҳомиладорларида лактация етишмовчилигига эга аёллар сони 2-гуруҳга нисбатан камайди.

Гипогалактия 1-гуруҳдаги туққан аёлларнинг 6,9% ида кузатилди, бу 2-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,5 баробар кам (14,3%). 2-гуруҳ аёлларида 20 (95,2%) бола тирик туғилган, 1-гуруҳда эса - 29 (100%) бола. Шундан ўз вақтига етиб туғилган болалар сони 71,4% ва 89,7%, чала туғилганлар – 23,8% ва 6,9%, вақтидан ўтиб туғилганлар сони – 4,8% ва 3,4% мос равишда ташкил этди.

Шундай қилиб, аёлларда ҳомиладорлик, туғруқ, туғруқдан кейинги даврлар кечиши асоратлари частотасининг камайиши, перинатал натижаларнинг яхшиланиши таклиф этилган D витамини қабулининг тайёргарлик кўриш ва ҳомиладорлик пайтида киритилиши самара бериши ва кундалик амалиётда қўллаш мумкинлигини асослаб беради.

Ҳомиладорлик даврида D витаминини қабул қилган 113 нафар аёллардан I гуруҳ (n= 45) ташкил қилинди, улар ҳомиладорлар учун стандарт тавсия қилинган поливитаминли комплекслар таркибида D витаминини 500 ХБ миқдорда қабул қилишган.

II кичик гуруҳ (n = 45) –ҳомиладорлик мобайнида туғруқгача ҳар куни D витаминини 2000 ХБ миқдорда (500 ХБ-поливитаминли комплекслар таркибида ва 1500 D витамини D витаминининг ёғли эритмаси кўринишида) қабул қилган аёллар.

III кичик гуруҳ (n = 23) - ҳомиладорлик мобайнида туғруқгача ҳар куни D витаминини 4000 ХБ миқдорда (500 ХБ-поливитаминли комплекслар таркибида ва 3500 D витамини D витаминининг ёғли эритмаси кўринишида) қабул қилган аёллар (жадв. 16).

**Гуруҳларда қондаги D витамини концентрациялари ва биокимёвий кўрсаткичлар**

	I кичик гуруҳ (500 МЕ), n=45	II кичик гуруҳ (2000 МЕ), n=45	III кичик гуруҳ (4000 МЕ), n=23
Ёш, йил	28,6±0,3	27,2±0,5	30,4±0,3
ТВИ, кг/м <sup>2</sup>	23,2±0,2	22,0±0,2	21,3±0,1
1-текширув (12-14 ҳафталик)			
Вит. D, нг/мл	16,7±0,1	15,8±0,08	17,4±0,1
ПТГ, пг/мл	29,6±0,2	32,5±0,3	27,2±0,2
Ca <sup>+</sup> , ммоль/л	2,17±0,01	2,18±0,01	2,15±0,01
P, ммоль/л	1,16±0,01	1,174±0,001	1,16±0,01
Mg, ммоль/л	0,69±0,01	0,7±0,01	0,71±0,01
2-текширув (24-26 ҳафталик)			
Вит. D, нг/мл	17,8±0,3	30,2±0,4	34,8±0,2
ПТГ, пг/мл	26,5±0,3	29,3±0,4	24,2±0,3
Ca <sup>+</sup> , ммоль/л	2,16±0,01	2,22±0,01	2,28±0,01
P, ммоль/л	1,17±0,01	1,2±0,01	1,21±0,01
Mg, ммоль/л	0,72±0,001	0,73±0,001	0,73±0,001
3-текширув (34-36 ҳафталик)			
Вит. D, нг/мл	19,9±0,2	38,7±0,4	44,6±0,5
ПТГ, пг/мл	23,7±0,2	25,2±0,3	22,8±0,4
Ca <sup>+</sup> , ммоль/л	2,15±0,001	2,29±0,001	2,39±0,001
P, ммоль/л	1,18±0,001	1,24±0,001	1,24±0,002
Mg, ммоль/л	0,74±0,001	0,76±0,001	0,82±0,001

Барча кичик гуруҳлардаги аёлларда D витамини, паратгормон, умумий кальций, фосфор ва магний миқдорлари ҳомиладорликнинг 12-14, 24-26 ва 34-36 ҳафтасида аниқланди. D витамини дозаларига боғлиқ ҳолда ҳомиладорликнинг турли муддатларида ПТГ кўрсаткичлари динамикаси таҳлил қилинди.

I кичик гуруҳда (500 МЕ) ҳомиладорликнинг 12-14 ҳафталикларида биринчи марта қон олинганига нисбатан 24-26 ҳафтасида ПТГ миқдорларининг бир оз камайиши кузатилди (белгилар мезони,  $p < 0,0001$ ). ПТГ миқдори тадқиқотнинг 34-36 ҳафтасида ҳам камайишда давом этди (белгилар мезонлари,  $p < 0,0001$ ).

Иккинчи ва учинчи текширувларда ПТГ ва D витамини миқдорлари ўртасида ўртача корреляция кузатилди ( $r = -0,48$ ;  $N = 45$ ;  $p = 0,001$  ва  $r = -0,41$ ;  $N = 45$ ;  $p = 0,006$  мос равишда).

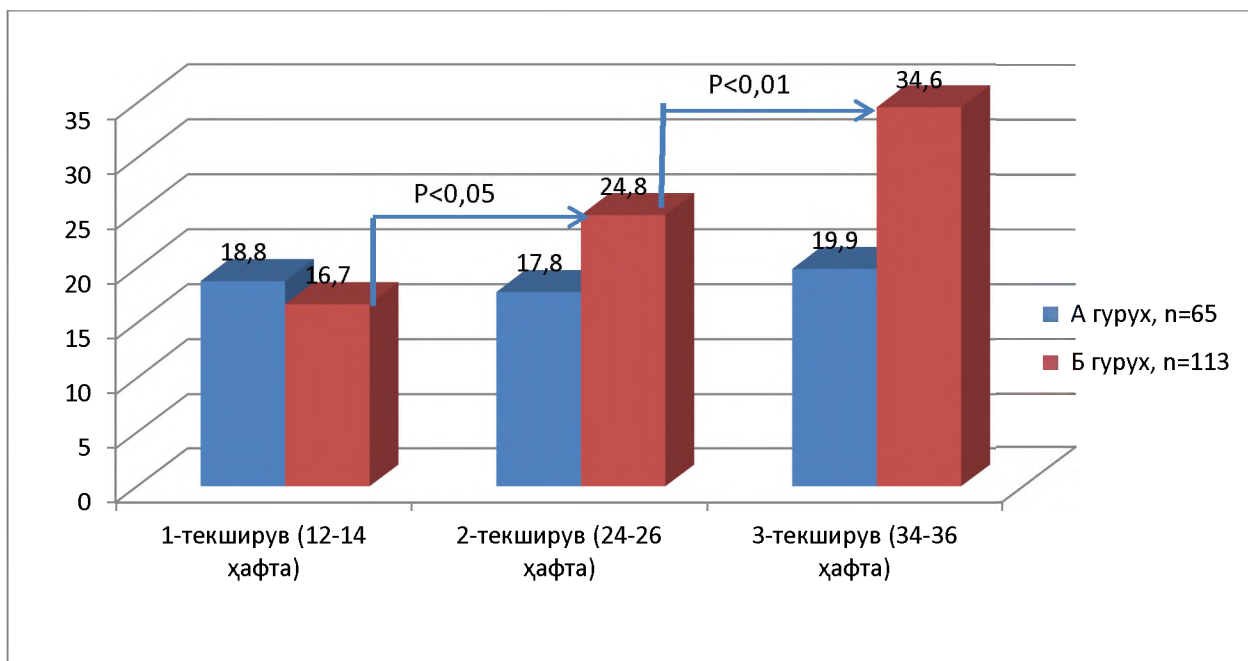
II кичик гуруҳ (2000 МЕ) ва III кичик гуруҳда (4000 МЕ) ПТГ кўрсаткичлари ҳомиладорликнинг бошидан охиригача камайиб борди ( $p < 0,0001$ ). 12-14 ҳафталикда иккала гуруҳда ҳам ПТГ ва D витамини миқдорлари ўртасида юқори ва сезиларли корреляция кузатилди ( $r = -0,83$ ;  $N = 45$ ;  $p = 0,000$  ва  $r = -0,61$ ;  $N = 23$ ;  $p = 0,002$  мос равишда).

II кичик гуруҳда иккинчи текширувда аҳамиятлилик даражаси 0,05 ( $p=0,119$ )дан ортди, учинчи текширувда корреляция ўртача бўлди ( $r= - 0,40$ ;  $N=45$ ;  $p=0,007$ ).

III кичик гуруҳда (4000 ХБ) ПТГ ва D витамини миқдорлари ўртасидаги корреляция ҳисобланганда 2- ва 3-текширувларда аҳамиятлилик даражаси 0,05дан ортди ( $p=0,4$  вар=0,9 мос равишда), буни кўрсаткичлар ўртасида корреляция мавжуд эмаслиги сифатида баҳолаш мумкин.

Барча кичик гуруҳлар ўртасида иккинчи ва учинчи текширувлардаги ПТГ концентрацияларида сезиларли фарқ аниқланмади, гуруҳлар ҳар хил тарқоқликга эга бўлди. Тадқиқотнинг турли муддатларида олинган маълумотлар D витамини концентрациясининг белгиланган меъёрий кўрсаткичларга (вит.Д > 30 нг/мл). нисбатан баҳолашга боғлиқ равишда гуруҳланди ва таҳлил қилинди.

Ҳомиладорликнинг 24-26 ҳафталигида ўтказилган иккинчи текширувда D витамини танқислигига эга аёллар ўртасида ПТГ ва D витамини миқдорлари ўртасида корреляция сезиларли бўлди ( $r= -0,65$ ;  $N=29$ ;  $p=0,0001$ ), D витамини етишмовчилигига эга аёллар ўртасида ҳамда D витамини даражаси кўрсаткичлари меъёрий деб топилган аёллар ўртасида корреляция кузатилмади ( $p = 0,76$ ). Динамикада D витамини билан таъминланганликни баҳолаш D витаминини тайинлашга боғлиқ равишда принципиал хусусиятларни аниқлаб берди (расм 5).



**Расм 5. Ҳомиладорликнинг турли муддатларида қабул қилинган D витамини дозасига боғлиқ ҳолда D витамини даражаси динамикаси**

1- текширувда (12-14 ҳафта) D витамини миқдори иккала гуруҳда ҳам ишончли фарқга эга бўлмади, аммо 24-26 ҳафталикда сезиларли фарқлар кузатилди. D витамини қабул қилган ҳомиладорлар ўртасида аксарият ҳолларда ушбу витамин кўрсаткичлари меъёрий кўрсаткичларга етди, D витамини қабул қилмаган ҳомиладорларда эса D витамини кўрсаткичлари

бошланғич, яъни 12-14 ҳафталикдаги натижаларга нисбатан камайиш тенденциясига эга бўлди.

3-текширувда, яъни ҳомиладорликнинг 34-36 ҳафталигида Б гуруҳидаги аёлларда D витамини даражаси аксарият ҳолларда меъёрий кўрсаткичларга эга бўлди, аммо 39,8% (45 ҳомиладор аёл) да D витамини миқдорининг камайиши қайд этилди. Тадқиқотда иштирок этган аёллар ўртасида қабул қилинган D витамини дозасига боғлиқ равишда ҳомиладорлик кечишининг қуйидаги асоратлари кузатилди, олинган натижалар 17 жадвалда келтирилган.

Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, D витаминининг 500 ME дозасида 2000 ME ва 4000 ME дозаларига нисбатан асоратлар кўпроқ кузатилади. D витаминининг паст кўрсаткичларига эга аёлларда ҳомиладорликда 2000ME дозаси тайинланганда 500ME дозировкасига нисбатан ҳомиладорлик асоратларининг ривожланишини сезиларли камайтиришга эришилади, аммо 4000ME тайинланганда преэклампсия, ГҚД, йирик ҳомила ва кесар кесиш каби хавфли асоратлар кузатилмади.

#### Жадвал 17

#### D витаминининг бошланғич кўрсаткичлари паст бўлган аёллар ўртасида ҳомиладорлик кечишининг ташхисланган асоратлари статистикаси

Кичик гуруҳ	I кичик гуруҳ (500 ME)	II кичик гуруҳ (2000 ME)	III кичик гуруҳ (4000 ME)	Жами
Жами	45	45	23	<b>113</b>
Ҳомиладор анемияси	20 (44,4%)	13 (28,9%) <sup>^*</sup>	2 (4,4%)*	<b>35 (31,0%)</b>
%	4 (8,9%)	2 (4,4%)	0	<b>6 (5,3%)</b>
Преэклампсия	2 (4,4%)	2 (4,4%)	0	<b>4 (3,5%)</b>
%	3 (6,7%)	1(2,2%) <sup>^</sup>	0	<b>4 (3,5%)</b>
ГҚД	2 (4,4%)	2 (4,4%)	0	<b>4 (3,5%)</b>

Изоҳ: ГҚД – гестацион қандли диабет; <sup>^</sup> - I кичик гуруҳга нисбатан натижалар ишончилиги (P<0,05); \* - II кичик гуруҳга нисбатан натижалар ишончилиги (P<0,05)

D витаминини қабул қилган аёллар ўртасида кўпсувлилик, нормал жойлашган йўлдошнинг вақтидан илгари қўчиши 2 марта кам кузатилди, йўлдош ўлчамининг кичрайиши ёки катталашуви кўринишидаги ўзгаришлар 1,4 марта, ҳомила ривожланишининг кечикиши синдроми эса 1,7 марта кам аниқланди. Бундан ташқари, 4000ME доза тайинланишида бу асоратлар қайд этилмади.

D витаминини қабул қилган оналардан туғилган чақалоқлар ҳолатини баҳолашда аниқландики, 97 (85,8%) чақалоқ Апгар шкаласи бўйича 7-9 баллга эга бўлди.

1 даражали церебрал ишемия 15 чақалоқда (13,3%) кузатилди, 2 даражали - 4 (3,5%), 3 даражали - кузатилмади. 20 (17,7%) чақалоқда ҳомила



ривожланишининг ортда қолиши 1 даражали синдроми ташхисланди, 4 (3,5%) - кефалогематома, 15 (13,3%) - гипербилирубинемия, 12 (10,6%) - ҲИИ.

Таққосланадиган гуруҳдаги (D витамини қабул қилмаган) аёллардан 41 чақалоқ (63,1%,  $p < 0,01$ ) Апгар шкаласи бўйича 7-9 балл билан туғилди. Умуман ҳомила гипоксияси 2 марта кўп кузатилди, шу сабабли 1-2 даражали церебрал ишемия билан 19 (29,2%,  $p < 0,01$ ) чақалоқ туғилди, 3 даража - 2 (3,1%) чақалоқда кузатилди. 22 (33,8%) чақалоқда ҳомила ривожланиши ортда қолишининг 1 даражали синдроми ташхисланди, 2 даражали синдроми- 2 (3,1%).

Кефалогематома- 9 (13,8%), қоринчалар ичига қон қуйилиши -6 (9,2%), гипербилирубинемия -15 (23,1%), ҲИИ -17 (26,2%) чақалоқда қайд этилди. Шундай қилиб, D витаминини қўллаш мазкур витаминнинг паст даражасига эга аёлларда перинатал натижаларни сезиларли яхшилайти.

D витамини препаратини тайинлашда витамин билан таъминланиш сезиларли ортади ва ҳомиладорликнинг ижобий кечиши кузатилади. D витаминини профилактика мақсадида тайинланиши кесар кесиш, гипоксия ва ҳомиланинг церебрал зарарланиши частоталарини икки баробар камайтиради.

Мавжуд тушунчалар бўйича ҳомиладорликда D витамини танқислиги билан боғлиқ асоратларни олдини олиш учун 30 нг/мл дан ортиқ миқдорни ушлаб туриш зарур. Тадқиқотларимиз натижалари ҳомиладор аёлларнинг D витаминига бўлган кунлик эҳтиёжи сифатида 600 МЕни қабул қилиш бўйича мавжуд тавсиялари (Тиббиёт Институтини, АҚШ) аёлларда D витамини танқислигини олдини ололмаслигини кўрсатди.

Тажрибаларимиз ҳомиладорлардаги D витаминининг паст таъминоти ҳомиладорлик давомида ушбу витамин препаратларининг камида 2000-4000 МЕ сини талаб этишини кўрсатди. Бу дозаларнинг тайинланиши қонда D витамини миқдорининг 20 нг/мл дан барқарор кўпайтириш ва акушерлик ҳамда перинатал асоратлар частотасини камайтириш имконини беради.

## ХУЛОСА

1. Самарқанд шаҳрида яшовчи навқирон фертил ёшдаги аёллар ўртасида D витамини танқислигининг кенг тарқалганлиги қайд этилади ва у 23% ташкил қилади. 503 нафар текширилган ҳомиладорларнинг 75,5%да D витамини етишмаслиги ташхисланган, шундан 35,2%да витамин танқислиги, 40,4%да етишмовчилиги қайд этилган.
2. ОИЙ касалликлари (НИ 3,52; 95% ДИ: 1,14-10,8,  $p < 0,05$ ), таянч –ҳаракат аппарати касалликлари (НИ5,52; 95% ДИ: 1,15-26,6,  $p < 0,05$ ), анамнезда такрорий инфекцион касалликларнинг мавжудлиги (НХ2,54; 95% ДИ: 1,51-4,28,  $p < 0,05$ ), ёғ алмашинуви бузилишлари ( $F=0,0027$ ;  $p < 0,05$ ) ва жинсий аъзолардаги инфекцион-яллиғланиш касалликлари (НИ 3,52; 95% ДИ: 1,14-10,84,  $p < 0,05$ ) мавжудлиги D витамини танқислиги бўйича хавф гуруҳини ташкил этади.
3. Ҳомиладорликнинг патологик кечиши кўпинча D витамини танқислигига эга аёлларда кузатилиши исботланди ( $t=29,9$ ;  $p < 0,01$ ). D витамини танқислигига эга аёлларда ҳомиладорликнинг тўхтатилиш хавфи D

витамины етишмовчилиги қайд этилган аёлларга нисбатан 9 баробар юқори (НИ 9,11; 95% ДИ: 1,11-74,84,  $p < 0,05$ ).

4. Ўтказилган таҳлил D витамини даражаси ва тизимли ҳамда маҳаллий иммунитет кўрсаткичлари ўртасида корреляцион боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди, қонда D витамини даражаси билан ИЛ-8 яллиғланиш олди цитокинлари ўртасида тесқари боғлиқлик ( $R_s = -0.54$ ;  $p < 0.05$ ) ва TGF $\beta$  билан бевоситабоғлиқлик ( $R_s = 0.7$ ;  $p < 0.05$ ) мавжудлиги аниқланди. Цервикал канал хужайраларида D витамини даражаси ва яллиғланиш олди цитокини ИНФу билан кучли тесқари боғлиқлик мавжудлиги аниқланди ( $r = -0.77$ ,  $p < 0,05$ ).
5. D гиповитаминозига эга ҳомиладорларда D витаминининг 2000 МЕ дозасини қўлланилиши ҳомиладорликнинг 3-триместригагина келиб 95,6% аёлда ва 53% болада кальцидиолнинг мақсадли миқдорий даражасига эришиш имконини беради. Холекальциферолнинг 4000 МЕ дозаси 82,6% аёлда ҳомиладорликнинг 2- триместрида ва 100% онада 3-триместрда мақсадли даражага эришиш имконини беради. D витаминининг 500 МЕ дозада қўлланилиши аёлларда ҳам, чақалокларда ҳам, ҳомиладорликнинг на 2-триместрида, на 3-триместрида мақсадли даражага эришиш имконини бермайди. Ҳомиладорликнинг 34-36 ҳафтасига кальцидол даражасининг мақсадли кўрсаткичларига эришмаган аёлларда (I кичик гуруҳ 500 МЕ) кўпроқ анемия кузатилади ( $p = 0.003$ ).
6. D витаминини қабул қилган аёллар ўртасида кўпсувлилик, нормал жойлашган йўлдошнинг вақтидан илгари кўчиши 2 марта кам кузатилди, йўлдош ўлчамининг кичрайиши ёки катталашуви кўринишидаги ўзгаришлар 1,4 баробар, ҳомила ривожланишининг кечикиши синдроми эса 1,7 марта кам аниқланди. Бундан ташқари 4000МЕ доза тайинланишида бу асоратлар қайд этилмади.
7. "Она ва ҳомила" тизими ҳолати ўрганилганда, организмни витамин D билан туйиниш даражаси ва ҳомиладорлик оқибати орасида боғлиқлик борлиги аниқланди.

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

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**ДЖУМАНОВ БАХТИЁР АБДУРАЗАКОВИЧ**

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНА Д В ПРОГНОЗЕ И  
ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

**14.00.01 – Акушерство - гинекология**

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

**ТАШКЕНТ – 2021**

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2019.2.DSc/Tib356

Диссертация выполнена в Тошкетский педиатрический медицинском институте  
Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) и информационно-образовательном портале "ZiyoNet" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный консультант:**

**Зуфарова Шахноза Алимжановна**  
доктор медицинских наук

**Официальные  
оппоненты:**

**Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Алиева Дилфуза Абдуллаевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Хайбуллина Зарина Руслановна**  
доктор медицинских наук

**Ведущая организация:**

**Центр развития профессиональной  
квалификации медицинских работников**

Защита состоится «20» август 2021 г. в 11<sup>00</sup> часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc 04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богипамол, 223.Тел./факс: (+99871) 262-33-14), e-mail: mail@tashpmi.uz).

С докторской (DSc) диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за № 523), (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район ул. Богипамол, 223.Тел./факс: (+99871) 262-33-14).

Автореферат диссертации разослан «19» июль 2021 год  
(Реестр протокола рассылки № 109 от 19.07 2021 года)



**А. В. Алимов**  
Председатель научного совета по присуждению  
учёных степеней, д.м.н., профессор

**К.Н. Хайтов**  
Ученый секретарь научного совета по  
присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор

**Д.И. Ахмедова**  
Председатель научного семинара при научном  
совете по присуждению учёных степеней,  
д.м.н., профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В настоящее время по всему миру охрана здоровья матери и ребенка находится в центре внимания ученых и является одним из самых приоритетных направлений здравоохранения Республики Узбекистан. Согласно мировой статистике, коррекция недостаточной обеспеченности беременных женщин витамином D является одной из актуальных задач здравоохранения во всем мире<sup>1</sup>. Поскольку рецепторы к витамину D обнаружены в репродуктивных тканях, включая яичники, матку, плаценту, яички и гипофиз, напрашивается ассоциация витамина D со многими результатами в области репродуктивного здоровья. Поддержание достаточного уровня витамина D важно и на протяжении всей беременности. Дефицит витамина D связан с повышенным риском преждевременных родов, гестационного диабета, преэклампсии, кесарева сечения.

На сегодняшний день в нашей стране выполняются широкоплановые программные мероприятия по ранней диагностике и предупреждению осложнений при беременности. Согласно стратегии Действий развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы были определены следующие задачи - «укрепление здоровья семьи, охрана материнства и детства, расширение услуг медицинской помощи детям и матерям, оказания им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи»<sup>2</sup>, предпринять в широком масштабе меры по снижению младенческой и детской смертности. В связи с этим, необходимо поднять на новый уровень оказание медицинской помощи населению, в том числе принимать меры по предупреждению осложнений при беременности. Результаты работ, исследующих взаимосвязь уровнями 25(OH) витамина D с частотой нежелательных исходов беременности не однозначны. Причина в малом размере выборок, неадекватный контроль воздействующих факторов, неоднородность исследуемых групп. Остаются неясными оптимальные сывороточные уровни 25(OH) в репродуктивном периоде, особенно во время беременности, для достижения неклассических эффектов витамина D.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан: № ПП-2650 от 2 ноября 2016 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы охраны материнства и детства в Узбекистане на 2016-2020 годы», № ПП-4947 от 7 февраля 2017 года «Пять приоритетных направлений стратегии Действий развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

<sup>1</sup> <http://www.euro.who.int/Improving-quality-of-antenatal-and-postpartum-careand-referral-system-Rus.pdf>.

<sup>2</sup> ЎзР Президентининг 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике.** Настоящая работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан – VI. «Медицина и фармакология».

**Обзор международных научных исследований по теме диссертации<sup>3</sup>.** Исследования, направленные на раскрытие роли витамина Д в организме человека, а также на разработку современных подходов к диагностике и коррекции его дефицита при планировании беременности и предотвращения развития осложнений во время беременности, проводятся в крупных медицинских центрах: University of British Columbia (Канада), Zhejiang University (Китай), Warsaw University (Польша), University of Cincinnati, Stanford University (США), Harvard Medical School (Великобритания), University of Budapest (Венгрия), Simon Fraser University Burnaby Canada (Канада), Chonbuk National University (Южная Корея), University Federico II, Naples (Италия), University of Debrecen (Венгрия), Leiden University (Нидерланды), Tel-Aviv University (Израиль), Federal University of Santa Catarina (Бразилия); ФГБУ Научный центр здоровья детей и ФГБУ Институт питания РАМН (Россия), в Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Республика Узбекистан).

К настоящему времени получены следующие данные по значимости витамина Д, профилактике и лечению его дефицита у беременных: доказано, что недостаточный уровень витамина Д повышает уровень провоспалительных пептидов таких как TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TGF- $\beta$ , IL-17A и IL-17F и противомикробного фактора REG3 $\gamma$  (University of British Columbia, Канада); определено, что недостаток витамина Д чаще встречается весной и зимой, его дефицит приводит к нарушениям показателей минерального гомеостаза и физиологическим изменениям в костях и почках (Warsaw University, Польша), доказано, что дефицит витамина Д способствует развитию онкологических, инфекционных, аутоиммунных, сердечно-сосудистых, метаболических заболеваний и нейрокогнитивных нарушений (Medical University of Vienna, Австрия; University of Helsinki, Финляндия; University of California, США; Leuven Belgium, Бельгия); установлено, что дети от матерей с низким уровнем витамина Д в сыворотке крови во время беременности чаще болеют хроническими заболеваниями: бронхиальная астма, рассеянный склероз, сахарный диабет 1-го типа, шизофрения и др. (Zhejiang University, Китай); разработаны критерии для профилактики и лечения дефицита витамина Д (Российский Университет последипломного образования, Россия).

В настоящее время в мире ведутся масштабные работы по изучению недостатка и дефицита витамина Д, разработке новых подходов к лечению и профилактики осложнений при беременности. А также проводятся научные исследования, направленные на изучение влияния дефицита витамина Д на развития осложнений при беременности; разрабатываются подходы к коррекции дефицита витамина Д на фоне базисной терапии.

---

<sup>3</sup> www. Pubmed; www.Hindawi; www.BMJ Open; www.LibDex - Library Index; www.The British Library

**Степень изученности проблемы.** В настоящее время исследователи нашли связь между витамином D и нежелательными последствиями беременности. В исследованиях Vodnar L.M. и др. показано, что у женщин с преэклампсией (ПЭ) циркулирующие уровни 25(OH)D3 ниже, чем у беременных женщин с нормальным артериальным давлением. Уровень 25 (OH) D3 во время беременности менее 20 нг/мл связан с почти 4-кратным увеличением тяжелой ПЭ, а содержание метаболита менее 15 нг/мл связано с опасностью 5-кратного увеличения развития ПЭ. Остается неясным, как дефицит витамина D может быть вовлечен в патофизиологические процессы, которые вызывают ПЭ. Это может быть связано с его кальцийрегулирующей функцией.

Так, Liu N.Q. предложил рассматривать в качестве одного из механизмов формирования ПЭ регулирование материнских и плацентарных иммунологических и воспалительных реакций. Сама плацента производит активный метаболит — 1 $\alpha$ , 25(OH) $_2$ D $_3$ . В синцитиотрофобласте беременных с преэклампсией экспрессия и активность 1 $\alpha$ -гидроксилазы ограничены. Существует доказательство того, что витамин D регулирует ключевые гены-мишени, связанные с имплантацией, инвазией трофобласта. Что касается толерантности имплантации, индукция Th2 клеток является одним из важных шагов, необходимых для поддержания нормальной беременности, в то время как нарушение имплантации и негативной материнской реакции на метаболизм плода при ПЭ опосредовано Th1-цитокинами. Материнский ответ на снижение плацентарного кровотока при ПЭ может зависеть от концентрации витамина D. Дефицит витамина D может привести к воспалительной реакции, а также эндотелиальной дисфункции через прямое воздействие на ген транскрипции ангиогенеза, в том числе фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Исследование, проведенное M. Naugen и соавт. (2009) в когорте 23423 первородящих женщин в Норвегии, показало снижение на 27% риска развития ПЭ у женщин, которые получали 400-600 МЕ витамина D в день по сравнению с женщинами, не получавшими добавок.

Недавнее исследование Vodnar et al. показало увеличение на 17% частоты преждевременных родов среди женщин без сопутствующего хориоамнионита с уровнем витамина D <15нг/мл. В когорте из 82 213 одноплодных новорожденных Vodnar L.M. et al. нашли доказательства того, что витамин D и сезонные воздействия солнечного света имеют отношение к преждевременным родам. Распространенность преждевременных родов (ПР) была самой низкой среди женщин, забеременевших летом и осенью, и наиболее высокой при начале беременности зимой и весной. Убедительным доказательством того, что достаточное содержание витамина D может защитить от преждевременных родов, является и исследование Hollis B.W. et al.

Исследование японских ученых показало более меньшие показатели 25(OH)D у женщин, госпитализированных с преждевременными родами в третьем триместре. Однако, воздействие витамина D на врожденный и клеточный иммунитет влияет на снижение риска ПР. Не исключено, что витамин D может снизить риск ПР, снижая активность миометрия.

Merewood с соавт. (2009) показали обратную связь количества случаев кесарева сечения и содержания витамина D у 253 женщин. Женщины с уровнями 25(OH)D<sub>3</sub> менее 15 нг/мл родоразрешались путем кесарева сечения почти в четыре раза чаще.

Таким образом, исследования последних лет показали, что существует связь между дефицитом витамина D и распространенностью ряда заболеваний. Особый интерес представляет изучение роли витамина D во время беременности. Особый интерес представляет изучение роли витамина D во время беременности.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках научной исследовательской работы в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

**Целью исследования** является сократить частоту осложнений беременности путем выявления патогенетических особенностей роли витамина D в развитии акушерских осложнений, их прогнозирования и профилактики.

**Задачи исследования:**

дать количественную оценку содержания витамина D у девушек в возрасте 20 лет вступающих в брак;

определить факторы риска, влияющие на недостаток и дефицит витамина D у беременных;

выявить клинические особенности протекания беременности, родов, послеродового периода и состояния новорожденных детей у женщин, имеющих недостаточность и дефицит витамина D;

выявить изменения в иммунологическом статусе у беременных с разным уровнем обеспеченности витамином D;

разработать подход к ведению беременности у женщин с недостаточностью и дефицитом витамина D, ориентированный на оптимизацию исходов беременности и родов, путем проведения прегравидарной подготовки;

определить частоту развития гестационных осложнений в зависимости от степени насыщения организма беременной витамином D к моменту завершения беременности;

оценить исходы беременности в контексте функциональной системы «мать-плод» в зависимости от степени насыщения организма витамином D.

**Объект исследования** составили 120 незамужних девушек и 503 беременных женщин, наблюдавшихся на ранних сроках беременности и до её окончания в семейных поликлиниках г. Самарканда и Самаркандской области.

**Предмет исследования:** для изучения лабораторных показателей были использованы образцы периферической крови.

**Методы исследования.** Для решения поставленных задач использованы клинические, клинико-инструментальные, биохимические, иммунологические, статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования:**



впервые в Узбекистане проведено исследование содержания витамина Д у девушек на этапе предгравидарной подготовки, в результате выявлено его снижение в 23% случаях;

доказаное неблагоприятное влияние витамина Д менее 20нг/мл на течение беременности и перинатальные исходы;

в 75,5% случаях у беременных женщин установлен низкий уровень витамина Д, данные женщины отнесены в группу риска по развитию осложнений беременности и ее исходов;

установлены корреляционные взаимосвязи показателей витамина Д с иммунными клетками крови и в цервикальном канале у беременных;

установлено, что сохранение дефицита и недостаточности витамина Д к 3-му триместру является значимым фактором риска развития анемии у беременных;

для беременных женщин с витамином Д ниже 30 нг/мл установлена оптимальная доза (4000 МЕ) необходимая для раннего достижения целевого уровня;

разработана тактика прегравидарной подготовки и ведения беременных в зависимости от уровня витамина Д в крови, так при низком его содержании необходимо назначать повышенную дозу в 4000МЕ начиная с этапов предгравидарной подготовки, а при нормальных уровнях – 1000-2000 МЕ в первом триместре, что способствует предотвращению развития гестационных осложнений и увеличению частоты рождения здоровых детей.

#### **Практические результаты исследования:**

анализ результатов проведенных исследований позволил выделить группы риска по дефициту витамина Д, к которым отнесены беременные с патологией желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, дисрегуляцией жирового обмена, множеством инфекционных заболеваний в анамнезе и инфекционно-воспалительными заболеваниями гениталий;

разработаны рекомендации по профилактике и лечению дефицита и недостаточности витамина Д для беременных;

при планировании беременности женщинам из группы риска рекомендовано определять уровень витамина Д;

для беременных с уровнем витамина Д менее 30 нг/мл для снижения гестационных осложнений и коррекции гиповитаминоза Д у новорожденных рекомендована суточная доза 2000-4000 МЕ;

своевременное выявление дефицита витамина Д и его коррекция позволит снизить риск осложнений при беременности;

**Достоверность результатов исследования** подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, биохимических, иммунологических и статистических методов, а также достаточным количеством обследованных больных, совершенствованием диагностических и прогностических критериев развития осложнений во время беременности, 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 полученных результатов заключается в том, что получены научные результаты по определению механизмов влияния дефицита витамина Д на развитие осложнений и по разработке обоснованных методов профилактики и корректирующей терапии вносит существенный вклад в совершенствовании научных исследований в области акушерства и гинекологии.

Практическая значимость исследования заключается в том, что полученные результаты позволят достичь эффективных результатов в своевременном выявлении и коррекции недостаточности и дефицита витамина Д у беременных, что позволит снизить риск развития нарушений и исходов гестации, повысить выживаемость новорожденных и снизить показатели младенческой смертности.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов по профилактике осложнений течения беременности при недостаточности и дефиците витамина Д выпущены методические рекомендации:

«Способ профилактики осложнений течения беременности при недостаточности и дефиците витамина Д» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/603 от 24.12.2019 г.). Данные методические рекомендации способствуют улучшению исходов беременности и сохранению здоровья детей;

«Применение витамина Д с целью профилактики осложнений течения беременности в подготовке к беременности» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/602 от 24.12.2019 г.). Данные методические рекомендации способствуют улучшению течения беременности и сокращению количества осложнений;

Полученные результаты исследования, направленного на повышение эффективности профилактики и лечения беременных женщин с дефицитом и недостаточностью витамина Д, внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в практику клиники Республиканского центра репродуктивного здоровья населения, Пастдаргамского районного медицинского объединения и Самаркандского родильного комплекса №2 (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-д/9 от 29.01.2020г.). Внедрение результатов исследования позволило сократить число осложнений на 19% и предотвращает материнскую и перинатальную смертность.

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

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них: 10 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, в том числе 8 - в республиканских и 2 - в зарубежных журналах.

### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 179 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

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

В первой главе **«Современные вопросы недостаточности витамина Д при беременности»** диссертации проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные роли витамина Д в прогнозе и профилактике развития осложнений беременности, проанализированы преимущества и недостатки существующих методов диагностики и профилактики, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе **«Общая характеристика клинического материала и методов обследования»** диссертации дана общая характеристика клинического материала и методов исследования. Настоящая научно-исследовательская работа проведена за период с 2016 по 2018 годы на базе Самаркандского перинатального центра. Основные клинические исследования выполнялись на базе акушерских комплексов г. Самарканда, а также семейных поликлиник №1 и № 4 города Самарканда. В исследовании приняли участие 120 не замужних девушек и 503 беременные женщины. Все обследованные проживали в одинаковых климато-географических условиях – в г. Самарканде и Самаркандской области, имели среднее, среднее специальное или высшее образование. Профессиональных вредностей у беременных не было, но профессии с высоким риском заражения (продавец, учитель, медицинский работник) были у 21,1% беременных женщин (106/503) и у 16,7% - не замужних девушек (20/120). Все обследованные женщины относились к возрастной группе 18-40 лет, в среднем  $26,4 \pm 0,6$  лет.

Для решения поставленных в работе задач все исследования осуществляли в три этапа:

I этап - начальный этап работы, обследовано 120 не замужних женщин молодого фертильного возраста (18-20 года), обратившихся в медицинское учреждение с целью профилактического осмотра. Средний возраст составил  $20 \pm 1,62$  года, в анамнезе не было беременностей. Клинико-лабораторное обследование включало: сбор анамнестических данных, исследование уровня витамина Д. Инструментальные методы обследования включали: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза.

Для оценки степени насыщенности организма беременной витамином D использовались критерии, согласно, международного эндокринологического общества, изложенные в российских рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов (Holick M.F. et al., 2011; Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2015). За норму принимается уровень 25-гидроксикальциферола в крови более 30 нг/мл, за недостаточность  $\rightarrow 21 < 29$  нг/мл, за дефицит - ниже 20 нг/мл.

120 женщин, прошедших первый этап обследования были подразделены на 2 группы в зависимости от уровня насыщения организма витамином D. Контрольная группа – 92 девушки с нормальным уровнем насыщения организма витамином D (76,7%), основная группа – 28 девушек с недостаточным уровнем насыщения организма витамином D (23,3%).

II этап - в соответствии с поставленной целью нами проведено комплексное проспективное обследование 503 беременных (от 6 до 24 недель), также проведен анализ перинатальных и материнских исходов гестации. Средний возраст женщин составлял  $27,0 \pm 2,5$  лет.

Проведено обследование в соответствии с отраслевыми стандартами в акушерстве, которое включало в себя:

- сбор анамнеза о состоянии здоровья женщины, включая аллергический анамнез и вредные привычки;

- изучение акушерско-гинекологического анамнеза (особое внимание было уделено вопросу осложнений предыдущей беременности и родов);

- общеклиническое обследование, при котором оценивали тип телосложения, обращали внимание на наличие дефицита или избытка массы тела.

Всем беременным выполнены ЭКГ, по показаниям УЗИ почек и печени. УЗИ матки производили в сроки беременности 12-14; 20-22; 32-34; 38-40 недель. Всем беременным было проведено лабораторное обследование, включающее в себя: определение общего анализа крови 3-4 и более раз, общего анализа мочи не менее 12-14 раз; микроскопия влагалищных мазков 3 и более раз; группы крови и резус-фактора; исследование крови на комплекс серологических реакций на сифилис, наличие HBsAg, ВИЧ - инфекции (2-3 раза). Наряду с этим, в I и II триместрах, для решения поставленных в работе задач, были проведены исследования содержания витамина D.

Проведена оценка уровня витамина D среди 380 беременных со сроком гестации от 6 до 24 недель. В зависимости от содержания витамина D пациентки были подразделены на 2 подгруппы: 1 группу составили 177 беременные со сниженными показателями витамина D (46,6%); 2 группу составили – 203 беременные с нормальными показателями витамин D.

Нами исследованы показатели иммунитета с изучением концентрации цитокинов INF- $\gamma$ , IL-4, IL-8 и IL-10 в сыворотке крови 76 женщин с дефицита и недостаточности витамина D. Также у этих пациенток определяли цитокины INF- $\gamma$ , IL-4, IL-8, IL-10 в слизи цервикального канала.

На третьем этапе была проведена оценка эффективности назначения витамина D 75 не замужним девушкам, из них 28 с целью лечения установленного дефицита витамина D и 47 с целью профилактики дефицита витамина

Д. Среди 97 беременных женщин было проведено лечение установленного дефицита витамина Д, а у 110 беременных с целью профилактики дефицита витамина Д.

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке с помощью стандартного пакета прикладных программ Microsoft Office Excel- 2017.

В третьей главе «**Обеспеченность витамином Д девушек вступающих в брак**» диссертации дана оценка содержания витамина Д у девушек в возрасте 20 лет вступающих в брак. Проведенное анкетирование девушек демонстрирует, что 65% не принимали поливитамины, в состав которых входит профилактическая доза витамина Д. 31,7% девушек включали в свой рацион продукты, содержащие витамин Д. В ходе опроса 26,7% опрошенных девушек указали на наличие рахита в анамнезе.

Проведенное анкетирование гинекологов поликлинического звена показало недостаточность знаний участковых врачей о содержании витамина Д в организме, в связи с чем, имеется необходимость в информировании врачей об обеспеченности витамином Д женщин репродуктивного возраста, о факторах риска, ведущих к недостаточности его или дефициту через информационные письма, учебные пособия по данной теме.

При анализе содержания витамина Д было установлено, что среди всех обследованных нормальные показатели уровня витамина Д в сыворотке крови ( $34,2 \pm 5,2$  нг/мл) отмечались у 76,7% девушек (92/120), максимальный уровень составил 37,1 нг/мл, минимальный - 29,87 нг/мл (табл. 1).

**Таблица 1**  
**Содержание витамина Д у обследованных девушек (n=120)**

Уровень	M±m	Количество девушек	
		Абс.	%
25(ОН)D ниже 20 нг/мл (дефицит)	16,2±3,4 (13,5-20,7)	8	6,6
25(ОН)D 21-29 нг/мл (недостаточность)	25,4±0,81 (21,4-28,6)	20	16,7
25(ОН)D выше 30 нг/мл (норма)	33,1±0,81 (29,8-37,1)	92	76,7

У 8 девушек (6,6%) отмечался дефицит витамина Д ( $16,2 \pm 3,4$  нг/мл), минимальный уровень составил 13,5 нг/мл, максимальный в этой подгруппе - 20,7 нг/мл. Недостаточность витамина Д ( $25,4 \pm 0,81$  нг/мл) зарегистрирована у 20 девушек (16,7%), минимальный уровень составил 21,4 нг/мл, максимальный в этой подгруппе – 28,6 нг/мл.

Результаты исследований кальций-фосфорного обмена и его регуляторов продемонстрировали зависимость между степенью нехватки витамина Д и дефицитом общего и ионизированного кальция, фосфора у девушек, а также повышением щелочной фосфатазы и паратгормона. Так, показатели ЩФ были повышены в 2,3 раза при дефиците витамина Д и в 1,2

раза – при недостаточности; паратгормона - в 3,2 раза - при дефиците витамина Д и в 2,6 раза – при недостатке витамина Д ( $p<0,05$ ,  $p<0,001$ ).

Установлена достоверно значимая разница значений общего, ионизированного кальция, ЩФ, фосфора и ПТГ при дефиците витамина Д по сравнению с его недостаточностью.

Обследованные девушки были подразделены на две когорты: IA – 92 девушки с нормальным уровнем витамина Д и IB когорта – 28 девушек с низкими значениями витамина Д. При анализе характера менструальной функции выявлено, что функциональные нарушения имели место у 29 пациенток (32%) IA когорты и у 23 девушек - IB (82%) (табл. 2).

**Таблица 2**

**Характеристика менструальной функции у обследованных девушек**

Нарушения	Количество обследованных			
	IA когорта (n=92)		IB когорта (n=28)	
Дисменорея	26	28,3	16	57,1*
Опсоменорея	3	3,3	7	25,0*
Без нарушений	63	68,5	5	17,9*

Примечание: \* достоверность данных по когортам ( $P<0,05$ )

В структуре этих нарушений преобладали дисменорея (IA когорта - 28,3%; IB когорта - 57,1%) и опсоменорея (IA когорта - 3,3%; IB когорта - 25%). Следует отметить, что нарушения менструальной функции достоверно чаще встречались у девушек с дефицитом витамина Д (ниже 20 нг/мл), так при показателях 25(ОН)D 21-29 нг/мл в 87,5% (7/8), а при 25(ОН)D ниже 20 нг/мл – 80,0% (12/20).

Также у девушек обеих когорт в анамнезе отмечены единичные случаи ювенильных маточных кровотечений. В IB когорте была определена слабая по силе отрицательная корреляционная связь между уровнем витамина Д и ИМТ ( $r= -0,421$ ). Возможно, данные результаты можно связать с тем, что в данной когорте средний уровень ИМТ составил  $27,2\pm 1,81$ , что интерпретируется как избыточная масса тела. Для выявления факторов риска развития недостаточного содержания витамина Д в организме использовали клинико-anamnestические данные, которые были доступны у 60 девушек и отраженные в таблице 3.

При анализе ФР, способствующих дефициту витамина Д у девушек, акцентировали внимание на пре- и перинатальные факторы, другие патологии и результаты объективных осмотров.

Изучение показателя витамина Д в сыворотке крови констатировало частоту дефицита витамина Д у 23,3% изученных девушек. Рисками возникновения дефицита витамина Д признаны: мамы при родах старше 25 лет, сильный токсикоз и угроза прерывания беременности, рождение от третьей и последующей беременности, патология ЖКТ, респираторной системы, вегетативная дисфункция, не использование поливитаминов в составе которых есть доза холекальциферола (400-500МЕ).

Таблица 3

## Факторы риска дефицита витамина Д у девушек (n=60)

Факторы риска	IA когорта (n=37)		IB когорта (n=23)		P<
	Абс.	%	Абс.	%	
Пре- и перинатальные факторы					
Возраст мамы старше 25 лет	5	13,5	13	56,5	0,05
Беременности больше 3	11	29,7	14	60,9	0,05
Токсикоз, угроза прерывания	10	27,0	9	39,1	-
Преморбидный фон					
Вирусно- бактериальная инфекция ВДП	5	13,5	14	60,9	0,01
Заболевания ЖКТ	11	29,7	12	52,2	0,05
Вегето- сосудистая дистония	5	13,5	15	65,2	0,01
Объективный осмотр					
Беспокойство, нарушение сна, потливость	5	13,5	18	78,3	0,01
Нарушение осанки	16	43,2	16	69,6	0,05
Кариес, отсутствие зубов, дефект эмали	5	13,5	12	52,2	0,01
Прием поливитаминов	26	70,3	1	4,3	0,01

По степени достоверности наиболее значимым факторами риска, влияющими на уровень витамина Д у девушек, являются следующие – наличие перинатальной отягощенности течения беременности, возраст матери, наследственная отягощенность аллергическими и онкологическими заболеваниями, наличие заболеваний у девушек и состояние костно-суставной системы.

В четвёртой главе «**Клинико-иммунологические особенности течения беременности и родов у женщин с различным уровнем витамина Д**» диссертации отражены результаты клинических и иммунологических исследований беременных женщин в зависимости от уровня витамина Д. Проведена оценка уровня витамина Д среди 503 беременных со сроком гестации от 6 до 24 недель. В зависимости от содержания витамина Д беременные были подразделены на подгруппы:

1 подгруппу составили 177 беременные с дефицитом витамина Д (46,6%), что соответствует уровню 25(OH)D ниже 20 нг/мл;

2 подгруппу составили – 203 беременные (40,4%) с недостаточностью витамин Д, что соответствует уровню 21-29 нг/мл.

В остальных случаях (123/503; 24,4%) беременных имели нормативное содержание витамина Д в крови (свыше 30 нг/мл).

Около половины женщин всех групп (52% (92 женщины) 1 группы, 51,7% (105 женщин) из 2-й подгруппы и 66,7% женщин контрольной группы (20 женщин)) относились к возрастной категории старше 24 лет. Данные о характере соматической патологии среди исследуемых беременных с разным содержанием витамина Д представлены в таблице 4. Необходимо отметить, что соматическая патология чаще встречалась в группе беременны с дефицитом витамина Д, из них достоверно чаще ( $p<0,05$ ) по сравнению с группой кон-

троля в анамнезе у пациенток констатированы патологии ЖКТ, органов зрения, опорно-двигательного аппарата, дисрегуляцией жирового обмена, хирургические вмешательства.

**Таблица 4**

**Сопутствующая соматическая патология у беременных исследуемых групп**

Характер патологии	Группы обследованных женщин (n=410)					
	Основная группа				Контрольная группа (n=30)	
	1 группа (n=177)		2 группа (n=203)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Патология органов зрения	58	32,8*	14	6,9	3	10
Патология ССС	42	23,7	26	12,8	5	17
Патология эндокринной системы	19	10,7	14	6,9	2	7
Патология ЖКТ	73	41,2*	35	17,2	4	13
Патология мочевыводящих путей	19	10,7	20	9,9	3	10
Заболевания опорно-двигательного аппарата	50	28,2*	14	6,9	1	3
Аутоиммунные заболевания	16	9,0*	6	3,0	1	3
Тромбофилии	39	22,0*	35	17,2	3	10
Нарушения жирового обмена	50	28,2*	0	0,0	0	0,0
Перенесенные оперативные вмешательства	46	26,0*	26	12,8	1	3

Примечание: \* - между 1-й подгруппой и контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

У беременных I-й подгруппы дефицит витамина Д является фактором риска заболеваний ЖКТ (ОШ 3,53; 95% ДИ: 1,17-10,2,  $p < 0,05$ ), опорно-двигательного аппарата (ОШ 5,51; 95% ДИ: 1,13-26,4,  $p < 0,05$ ). У 12 (26%) беременных с дефицитом витамина Д имелись операции в анамнезе, из них 5 (42%) женщинам операции проведены по поводу повреждения опорно-двигательного аппарата. В 1 подгруппе с дефицитом витамина Д менструальный цикл длиннее 35 дней констатирован у 49 (27,7%) пациенток, а во 2 подгруппе – у 35 (17,2%) и у 4 (13,0%) в группе контроля; нерегулярные менструации – 46 (26%) в 1 подгруппе, 20 (9,9%) – во 2 и 3 (10%) – в контрольной группе. Меноррагии (обильная менструация) в анамнезе констатировано у 50 (28,2%) беременных в 1 подгруппе, что достоверно чаще, чем в группе контроля ( $\chi^2=6,021$ ;  $F=0,014$ ;  $p < 0,05$ ). Гинекологическая патология у беременных встречалась достоверно чаще в 1 подгруппе в сравнении со 2 и контрольной группой. Гинекологическая воспалительная патология признана вероятным исходом при дефиците витамина Д (ОШ - 3,51; 95% ДИ: 1,15-10,83,  $p < 0,05$ ). В 1 подгруппе в анамнезе эти заболевания фиксировали у 72 (40,7%) пациенток, что достоверно больше в сравнении с 34 (16,7%) представительницами 2 подгруппы ( $\chi^2=5,2$ ;  $p=0,05$ ) и 4 (13%) в группе контроля ( $\chi^2=4,73$ ;  $F=0,037$ ;  $p < 0,05$ ). Эктопия шейки матки чаще констатировали в 1 подгруппе – у 65 (36,7%) пациенток, а во 2 подгруппе – у 55 (27,1%) и в группе контроля – у 6 (20%) женщин. Первичное или вторичное бесплодие в анамнезе встречалось исключительно в 1 подгруппе – у 20 (11,3%) беременных, а во 2 подгруппе и контрольной группе бесплодия в



анамнезе не встречалось. В 1 подгруппе бесплодие было констатировано в среднем через  $2,4 \pm 1,9$  года, после острого воспалительного гинекологического процесса и его хронизации.

При оценке репродуктивной функции оценивали число беременностей и их исходы, так беременностей в 1 подгруппе было 138, во 2-й – 81 и в группе контроля – 14. Исходы беременностей наших пациенток представлены в таблице 5.

**Таблица 5**

**Исходы беременностей в анамнезе у исследуемых женщин**

Исходы	Группы обследованных женщин (n=410)					
	Основная группа				Контрольная группа (n=30)	
	1 подгруппа (n=177)		2 подгруппа (n=203)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Своевременные роды	42	23,7	26	12,8	10	33,3
Преждевременные роды	7	4,0	0	0	0	0
Самопроизвольные выкидыши	53	29,9*	26	12,8	2	6,7
Медицинский аборт	46	26,0*	26	12,8	2	6,7
Всего	138	78,0*	81	39,9	14	46,7

Примечание: \* - достоверность различий показателей между 1-й подгруппой и контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Как видно из таблицы, лишь у 42 (23,7%) пациенток 1 подгруппы беременности в анамнезе закончились своевременными родами, у 46 (26,0%) – произведен искусственный аборт. В остальных беременностях – неблагоприятные исходы. Самопроизвольные выкидыши были у 53 (29,9%) женщин в 1 подгруппе, что достоверно больше в сравнении с 2 (6,7%) в группе контроля ( $\chi^2=4,65$ ;  $F=0,039$ ;  $p < 0,05$ ). Причем у 31 из 53 (58,5%) женщин 1 подгруппы встречались повторные самопроизвольные выкидыши – привычное невынашивание. Чаще самопроизвольные выкидыши были в первом триместре (72%), реже во втором триместре (28%). В контрольной группе таких осложнений не было.

Нет достоверных различий показателей витамина D у женщин в зависимости от числа беременностей (табл. 6).

**Таблица 6**

**Распределение по частоте беременностей**

Частота беременностей	Группы обследованных женщин (n=410)					
	Основная группа				Контрольная группа (n=30)	
	1 группа (n=177)		2 группа (n=203)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Первобеременные	88	49,7	115	56,7	15	50
Повторнобеременные	89	50,3	88	43,3	15	50

Количество первобеременных и повторнобеременных в группах статистически однородно ( $p < 0,05$ ), что позволяет считать исследуемые группы сопоставимыми.

Среди беременных был проведен анализ выявленных возбудителей, результаты его представлены в таблице 7.

Таблица 7

**Характеристика выявленных возбудителей**

Классы выявленных возбудителей	Группы обследованных женщин (n=410)					
	Основная группа				Контрольная группа (n=30)	
	1 группа (n=177)		2 группа (n=203)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Урогенитальные инфекции (условно-патогенные и явные патогены)	39	22,0	41	20,2	6	20
Вирусы	19	10,7	34	16,7	0	0
Неспецифическая флора (Аэробная флора)	69	39,0	47	23,2	5	16,7
Смешанная инфекция (бактериально-вирусная)	76	42,9	47	23,2	0	
Всего	203	114,7*	169	83,3*	11	36,7

Примечание: достоверность различий показателей ( $p < 0,01$ ) между 1-й, 2-й подгруппами и контрольной группой.

Как следует из приведенных в таблице 7 данных, определяется прямая связь между показателем витамина Д и вероятностью возникновения инфекционного процесса (ОР=1,23; 95% ДИ: 1,021-1,43,  $p < 0,05$ ). Инфекционная нагрузка у женщин 1 подгруппы при дефиците витамина Д менее 20нг/мл в 1,2 раза выше чем у беременных 2 подгруппы с дефицитом менее 30нг/мл и в 2,8 раза выше в сравнении с контрольной группой (ОР=2,79; 95% ДИ: 1,67-4,68;  $p = 0,05$ ). Причем в 1 и 2 подгруппах инфицирование было ассоциировано со смешанной бактериально-вирусной инфекцией: у 76 (42,9%) ( $\chi^2 = 15,12$ ;  $F = 0,0005$ ;  $p < 0,05$ ) в 1 и у 47 (23,2%) ( $\chi^2 = 6,67$ ;  $F = 0,0123$ ;  $p < 0,05$ ) во 2 подгруппе.

Бактериально-вирусная инфекция чаще проявлялась наличием *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* и *Chlamydia trachomatis* в клетках цервикального канала и ДНК CMV, HSV 1 и 2 типа. EBV в крови и клетках цервикального канала, а также наличием бактериального вагиноза и *Candida albicans*. А в контрольной группе только у 11 (36,7%) беременных выявляли условно-патогенную флору. Установлено, что чем ниже уровень витамина Д, тем выше частота наличия вирусной инфекции, достоверно чаще инфекция встречалась в 1 и 2 подгруппах с дефицитом витамина Д в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), в последней витамин Д приближен к нормальным значениям.

При оценке микробиоценоза влагалища выявлено, что во всех группах микрофлора не идентична по составу и представлена типичными бактериями-эубиотами УПМ. В 1 подгруппе золотистый стафилококк констатировали в 7,7% случаев (интенсивность колонизации –  $5,9 \pm 0,8$  lg КОЕ/г) ( $p < 0,05$ ). Энтерококки – 16,7% женщин (интенсивность колонизации –  $3,7 \pm 0,2$  lg КОЕ/г). а во 2 подгруппе – у 4,0% при интенсивности колонизации  $6,4 \pm 0,6$  lg КОЕ/г. Эубактерии – у 1,3% при интенсивности  $4,5 \pm 0,2$  lg КОЕ/г. Средняя интенсивность колонизации в 1 подгруппе составляла  $5,4 \pm 0,3$  lg КОЕ/г, во 2 подгруппе –

4,7±1,1 Ig КОЕ/г, в группе контроля – 4,6±1,1 Ig КОЕ/г, что подтверждает более выраженную обсемененность влагалища у беременных при дефиците витамина Д.

Из всех беременных основной группы 135 (35,5%) находились на стационарном лечении, 60 (15,8%) из них беременность сохранить не удалось на фоне терапии: у 35 (9,2%) – неразвивающаяся беременность и у 25 (6,6%) – самопроизвольные аборт. Этим пациенткам удалили остатки плодного яйца. Срок беременности составлял в среднем 11,7±3,5 недель. Констатирована четкая взаимосвязь характера течения беременности с уровнем витамина Д (табл.8).

**Таблица 8**

**Исходы беременностей в группах**

Исходы беременностей	Группы обследованных женщин (n=410)					
	Основная группа				Контрольная группа (n=30)	
	1 группа (n=177)		2 группа (n=203)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Беременность пролонгировалась	135	76,3	185	91,1	30	100
Беременность прервалась	42	23,7	18	8,9*	0	0

Примечание: достоверность различий показателей ( $p < 0,05$ ) 1-й подгруппы от 2-й подгруппы ( $\chi^2=5,78$ ;  $F=0,022$ ;  $p < 0,05$ ) и контрольной группой ( $\chi^2=7,07$ ;  $F=0,006$ ;  $p < 0,05$ ).

Как следует из приведенных данных у женщин 1-й подгруппы с дефицитом витамина Д достоверно чаще встречалось прерывание беременности: у 42 (23,7%) пациенток по сравнению с 2 подгруппой, где беременность прервалась только у 18 женщин на сроке гестации 8 недель ( $\chi^2=5,79$ ;  $F=0,023$ ;  $p < 0,05$ ). В контрольной группе все беременности прогрессировали.

Таким образом, при дефиците витамина Д у беременных вероятность прерывания беременности в 9 раз выше, чем у беременных с нормой витамина Д в крови (ОШ 9,12; 95% ДИ: 1,12-74,81,  $p < 0,05$ ).

Результаты анализа течения беременности (табл. 9) показали, что частота осложнений беременности в 2 раза выше в 1 подгруппе при дефиците витамина Д в сравнении со 2 подгруппой ( $\chi^2=29,8$ ;  $p < 0,01$ ) и в 6 раз больше в сравнении с контрольной группой ( $\chi^2=77,4$ ;  $p < 0,01$ ).

Из осложнений беременности констатировали истмико-цервикальную недостаточность (ИЦН), гестационный сахарный диабет (ГСД), гестационный гипотиреоз, анемию беременных, гиперкоагуляцию не соответствующую сроку гестации.

Достоверно чаще в 1-й подгруппе диагностировали: угрозу прерывания беременности в первом триместре, которая имела место у 62 (35,0%; 62/177;  $p < 0,05$ ) женщин. угрозу прерывания беременности во втором триместре отмечали у 81 (45,8%; 81/177;  $p < 0,05$ ) беременной, низкая плацентация – у 76 (42,9%; 76/177;  $p < 0,05$ ) беременной, ретрохориальные гематомы – у 30 (16,9%; 30/177;  $p < 0,05$ ) и ОРЗ в первой половине беременности – у 62 (35%; 62/177;  $p < 0,05$ ) женщин.

Таблица 9

## Встречаемость осложнений беременности в группах

Осложнения течения беременности	Группы обследованных женщин (n=410)					
	Основная группа				Контрольная группа (n=30)	
	1 группа (n=177)		2 группа (n=203)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Угроза прерывания беременности в I триместре	62	35,0*	35	17,2	0	0,0
Угроза прерывания беременности во II триместре	81	45,8*	41	20,2	0	0,0
Низкая плацентация	76	42,9^	61	30,0	4	13,3
ИЦН	16	9,0	0	0,0	0	0,0
Ретрохориальная гематома	30	16,9	26	12,8	0	0,0
ГСД	12	6,8*	6	3,0	0	0,0
Грипп, ОРЗ	62	35,0^	41	20,2	2	6,7
Гестационный гипотиреоз	12	6,8	14	6,9	0	
Анемия	30	16,9*^	14	6,9	2	6,7
Гиперкоагуляция	62	35,0*	34	16,7	4	13,3
Всего	442	249,7*^	258	127,1^	12	40,0

Примечание: \* - достоверность данных ( $p < 0,01$ ) между 1-й и 2-ой подгруппой; ^ - достоверность данных по отношению к контрольной группе ( $p < 0,01$ )

Как видно на рисунке 1, частота осложнений во время гестации у беременных 2-й подгруппы во всех случаях была меньше по сравнению с 1-й подгруппой. Самым значительным осложнением была угроза прерывания беременности ( $\chi^2=6,9$ ;  $p < 0,01$ ).

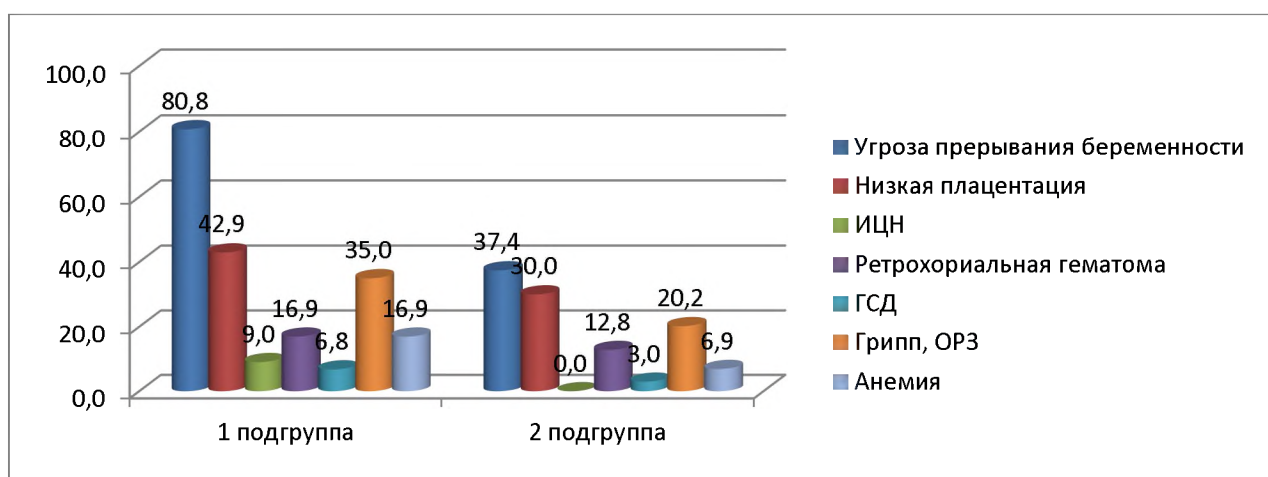


Рис. 1. Структура особенностей течения беременности в группах

Корреляционный анализ определил взаимосвязь уровня витамина Д и осложнениями беременности: дефицит витамина Д имел обратную средней силы связь с угрозой прерывания беременности, ретрохориальной гематомой, ГСД, анемиями беременных, гиперкоагуляциями при беременности ( $r=0,28$ ;  $p=0,001$ ) и обратную относительно сильную взаимосвязь уровня витамина Д с ОРЗ в первой половине беременности ( $r=0,53$ ;  $p < 0,05$ ) (табл. 10).

Таблица 10

## Исходы завершившихся беременностей в группах

Исход беременности	Группы обследованных женщин (n=410)					
	Основная группа				Контрольная группа (n=30)	
	1 группа (n=177)		2 группа (n=203)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Своевременные роды	126	71,2	175	86,2	30	100
Преждевременные роды	35	19,8*	14	6,9^	0	
Родоразрешение путем операции кесарево сечение	25	14,1*	14	6,9^	2	6,7

Примечание: достоверность различий показателей ( $p < 0,01$ ): \* - между 1-й подгруппой и контрольной группой; ^ - между 1-й и 2-й подгруппой ( $p < 0,05$ ).

Анализ данных выявил высокую частоту преждевременных родов в основной группе ( $\chi^2=4,23$ ;  $F=0,045$ ;  $p < 0,05$ ), прямую корреляционную взаимосвязь дефицита витамина Д и своевременных родов ( $r=0,35$ ;  $p < 0,05$ ) и обратную слабую связь и риска преждевременных родов ( $r = -0,25$ ;  $p < 0,05$ ) и родоразрешения кесаревом сечением ( $r = -0,23$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 2).

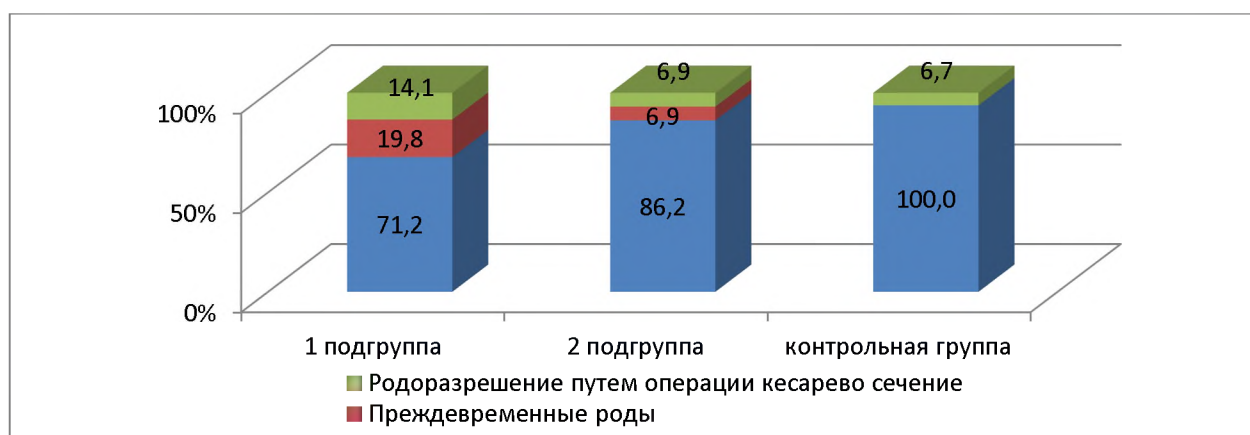


Рис. 2. Исход беременности в подгруппах

Полученные результаты соответствуют данным литературным и объясняются тем, что витамин Д отвечает за синтез и функции нейтрофилов и цитокинов, что регулирует противовоспалительное и иммуномодулирующее действие.

Результаты определения уровней цитокинов в сыворотке крови беременных приведены в таблице 11.

Таблица 11

## Средние значения цитокинов в сыворотке крови беременных в группах

Уровень цитокинов в сыворотке крови беременных, статистические параметры	Группы обследованных (n=76)		P
	Основная группа		
	1 подгруппа (деф. вит. D) n=46	2 подгруппа (нед-ть вит. D) n=30	
INF $\gamma$ (провоспалит.)	63,7 $\pm$ 5,8	97,4 $\pm$ 6,4	<0,05
IL-8 (провоспалит)	836,4 $\pm$ 11,6	559,3 $\pm$ 8,9	<0,05
IL-10 (противовоспал)	67,8 $\pm$ 8,5	70,1 $\pm$ 3,4	>0,05
IL-4(противовос.)	16,2 $\pm$ 3,2	19,8 $\pm$ 2,9	>0,05

Полученные средние значения уровней цитокинов в сыворотке крови беременных 1-й и 2-й подгрупп достоверно не отличались друг от друга. Однако, показатели противовоспалительных цитокинов 2-й подгруппы у пациенток с более высокими значениями витамина Д в крови преобладали по сравнению с противовоспалительными цитокинами в крови у женщин 1-й подгруппы с дефицитом витамина Д. Проведенный нами корреляционный анализ между уровнем витамина Д и цитокинами в сыворотке крови беременных 1-й и 2-й подгрупп показал обратную связь уровня витамина Д с провоспалительным-цитокином ИЛ-8 ( $R_s=-0.54$ ;  $p<0.05$ ). Принимая во внимание, что у большого процента беременных с дефицитом и недостатком витамина Д была выявлена влагалищная инфекция, нами был проведен анализ локального синтеза про- и противовоспалительных цитокинов в клетках цервикального канала (табл. 12).

**Таблица 12**

**Средние значения цитокинов в слизи цервикального канала беременных в группах**

Уровень цитокинов в слизи цервикального канала, статистические параметры	Группы обследованных (n=76)		P
	Основная группа		
	1 подгруппа (деф. вит. D) n=46	2 подгруппа (нед-ть вит. D) n=30	
INF $\gamma$ (провоспалит.)	32,9 $\pm$ 3,8	31,8 $\pm$ 4,1	>0,05
IL-8 (провоспалит)	595,0 $\pm$ 11,6	390,3 $\pm$ 9,1	<0,05
IL-4(противовос.)	15,2 $\pm$ 2,6	12,3 $\pm$ 1,9	<0,05

Из приведённой таблицы следует, что более высокие значения провоспалительных цитокинов (IL-8, ENF $\gamma$ ) определяются в клетках цервикального канала у беременных с дефицитом витамина Д, чем у беременных с недостаточностью витамина Д. Однако, несмотря на наличие тенденций в преобладании провоспалительных цитокинов в группе с дефицитом витамина Д, достоверности различий показателей ( $p<0,05$ ) между группами не выявлено.

Необходимо отметить, что корреляционный анализ выявил у беременных наличие взаимосвязи между показателем клеточного иммунитета в клетках цервикального канала и уровнем витамина Д в сыворотке крови: INF $\gamma$  имел сильную обратную связь с уровнем витамина Д у пациенток в 1-й подгруппе ( $r=-0.77$ ,  $p=0,05$ ).

Результаты собственных исследований констатируют важную роль витамина Д в функциональности системы мать-плацента-плод и пагубном влиянии его дефицита на беременность, возникновение преэклампсии и здоровье новорожденных.

В пятой главе «**Эффективность профилактики и коррекции дефицита витамина Д для улучшения течения беременности, родов и состояния здоровья новорожденных**» диссертации показаны результаты исследования по оценке профилактики и коррекции витамина Д среди обследованных девушек и женщин.

### Рекомендации по применению витамина Д в прегравидарной подготовке:

1. Определение уровня 25-ОН-D.
2. При уровне 25-ОН-D < 20 нг/мл - применение витамина D 2000 МЕ, а при уровне 25-ОН-D < 10 нг/мл - 4000 МЕ с последующим лабораторным контролем через 8 недель. При достижении целевого уровня 30 нг/мл — назначение профилактической дозы 1000 МЕ.

### Рекомендации по применению витамина Д на протяжении беременности:

1. Определение уровня 25-ОН-D.
2. При уровне 25-ОН-D < 20 нг/мл - применение витамина Д 2000 МЕ с последующим лабораторным контролем через 8 недель. При достижении целевого уровня 30 нг/мл — назначение профилактической дозы 1000 МЕ.
3. При невозможности выполнения лабораторного контроля — назначение профилактической дозы 1000 МЕ витамина Д на протяжении беременности и периода лактации.

Обследованные девушки были подразделены на две когорты: 1 группа – 92 девушки с нормальным уровнем витамина Д и 2 группа когорты – 28 девушек с низкими значениями витамина Д.

Обе когорты девушек подразделялись на принимавших витамин Д и не принимавших. Девушкам с нормальными значениями витамина Д были назначены профилактические дозы.

Распределение девушек было следующим в: 1А – 38 девушек принимавшие витамин Д в профилактических дозах; 1Б – 54 девушки, не принимавшие витамин Д в профилактических дозах; 2А – 18 девушек принимавшие витамин Д с целью коррекции недостаточности; 2Б – 10 девушек не принимавшие витамин Д с целью коррекции дефицита.

В ходе динамического наблюдения нами было установлено, что среди женщин 1А группы с достаточным уровнем витамина Д, но не принимавших витамин Д забеременели в течение 6 менструальных циклов – 76,3% (29 девушка), а среди женщин 1Б – 61,1% (33 девушек), что означало снижение вероятности рождения ребенка на 15,2% (рис. 3).

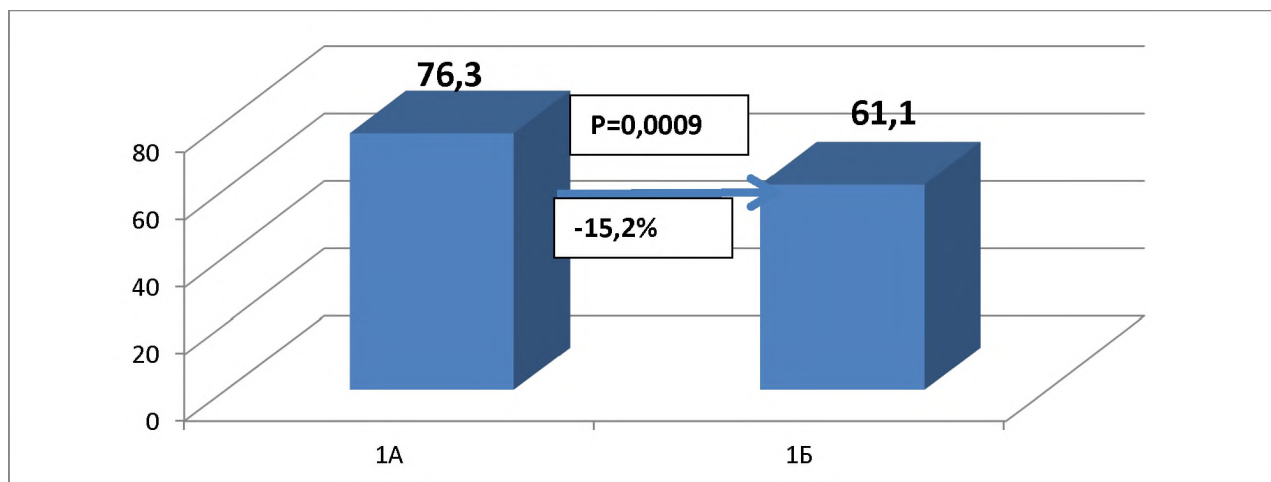


Рис. 3. Доля женщин, забеременевших в течение 6 менструальных циклов

Рождение ребенка наступило у 21 женщины из 29 женщины 1А группы, что составило 72,4%, тогда как в группе 1Б рождение ребенка отмечалось у 17 женщин из 33, что составило 51,5%.

Таким образом, среди тех девушек, которые не принимали витамин Д до планируемой беременности отмечается снижение вероятности рождения ребенка на 20,9%. У 11 (61,1%) девушек из 18 2А группы беременность наступила в течение 6 менструальных циклов, тогда как в группе 2Б забеременели всего 40%, что означало снижение вероятности забеременеть на 21,1% при недостатке витамина Д. Из 11 забеременевших 2А группы родили 8 девушек (72,7%), а в группе 2Б родили всего 2 девушки из 4 забеременевших, что означало уменьшение вероятности рождения на 32,2% при дефиците витамина Д.

В связи с малым количеством исследований все забеременевшие и родившие девушки нами были объединены в 2 группы: 1 группа – 29 девушек принимавших витамин Д и 2 группа – 21 девушка не принимавших витамин Д. Как видно из таблицы 13, наиболее частым осложнением беременности в обеих группах была анемия, однако у девушек принимавших витамин Д она развивалась в 1,8 раза реже (34,5%), чем во 2 группе (61,9%), преобладала лёгкая форма, отсутствовали тяжёлые формы заболевания.

**Таблица 13**

**Основные осложнения настоящей беременности.**

Вид осложнения	1 группа (n=29)		1 группа (n=21)	
	n	%	n	%
Угроза прерывания беременности	6	20,7	9	42,9*
Фетоплацентарная недостаточность	7	24,1	10	47,6*
Анемия	10	34,5	13	61,9*
Преэклампсия	3	10,3	6	28,6*
а) лёгкое течение	2	6,9	3	14,3*
в) тяжёлое течение	0	0,0	1	4,8
Преждевременное излитие околоплодных вод	1	3,4	2	9,5*
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	0	0,0	1	4,8
Преждевременные роды	2	6,9	4	19,0*

\* $p < 0,05$ , разница достоверна между беременными 1 и 2 группы

На втором месте по частоте развития стояла фетоплацентарная недостаточность, в 1 группе она встречалась в 1,9 раза реже, по сравнению со 2 группой. Было отмечено, что частота угрозы прерывания беременности на фоне приема витамина Д снижена в 2,2 раза. Также уменьшилось число преждевременных родов в 2,3 раза в 1 группе. В результате полноценной дородовой подготовки отмечено снижение частоты преэклампсии в 2,5 раза и преобладание лёгкой формы (в 83,33%). Тяжёлая преэклампсия, трудно поддающаяся лечению, отмечалась только у 3 женщин 2 группы в 4,8% случаев. Частота преждевременного отхождения околоплодных вод у беременных на фоне комплексной превентивной подготовки меньше в 3,2 раза.



Роды через естественные родовые пути произошли у 25 (86,2%) беременных 1 группы, что на 11,15% больше, чем у женщин 2 группы (76,2%). Частота индуцированных родов снизилась в 2 раза в 1 группе и составила 13,8%. У женщин этой группы в 10,5% случаев были проведены программированные роды. При анализе течения родов было выявлено, что у женщин 1 группы имело место снижение процента оперативного родоразрешения. Так, из общего числа пациенток, относящихся к 1 группе, роды завершились кесаревым сечением у 10,3%, в то время как у беременных, не получивших витамин Д в необходимом объёме, данная операция произведена в 23,8% случаев. Данный положительный эффект связан с уменьшением частоты аномалий родовой деятельности в 5 раз у девушек 1 группы, уменьшением частоты и тяжести преэклампсии, преждевременного излития околоплодных вод, снижением числа осложнений со стороны плода, которые входили в число показаний к оперативному родоразрешению у женщин 2 группы (табл. 14).

**Таблица 14**

**Осложнения течения родов у обследованных женщин.**

Осложнение	1 группа (n=29)		1 группа (n=21)	
	абс.	%	абс.	%
Раннее излитие околоплодных вод	3	10,3	5	23,8*
Затянувшаяся активная фаза родов	2	6,9	5	<b>23,8*</b>
Затянувшийся 2 период родов	-	-	1	4,8
Кесарево сечение	4	13,8	5	23,8
Разрывы родовых путей	1	3,4	4	19,0*
Патология отделения и выделения плаценты	-	-	1	4,8
Гипотоническое кровотечение	-	-	2	9,5
Ручное обследование полости матки	-	-	1	4,8

Примечание: \* $p < 0,05$ , разница достоверна между беременными 1 и 2 группы

Объём кровопотери при родоразрешении через естественные родовые пути в 1 группе варьировал от 100 мл до 350 мл, составил в среднем  $179,1 \pm 30,41$  мл и достоверно отличался от аналогичных показателей в 2 группе ( $320 \pm 35,7$  мл) ( $p < 0,001$ ).

Частота кровотечений в III периоде родов и в раннем послеродовом периоде у беременных 1 группы снизилась на 20,47% по сравнению с 2 группой. Это можно объяснить снижением показателя материнского травматизма на 13,81% за счёт уменьшения в 2,8 раза использования в родах у женщин 1 группы таких оперативных пособий, как эпизио- и перинеотомия. В 1 группе не наблюдалось ни одного случая гипотонического кровотечения, что произошло, по-видимому, в результате своевременного проведения профилактических мероприятий у данного контингента женщин.

В таблице 15 представлены сравнительные данные о послеродовых осложнениях в обеих группах. Частота развития эндометрита была в 2,5 раза, меньше в основной группе. На фоне приема витамина Д и коррекции осложнений у беременных 1 группы число пациенток с недостаточной лактацией значительно снизилось, в сравнении со 2 группой. Гипогалактия наблюдалась

у 6,9% родильниц 1-ой группы, что в 1,5 раза меньше в сравнении с показателем в 2-ой группы (14,3%). У женщин 2 группы родилось живыми 20 (95,2%) детей, в то время как в 1 группе - 29 (100%) детей.

**Таблица 15**

**Осложнение послеродового периода у обследованных женщин**

Осложнение	Основная 1 группа (n=29)		Группа 1 группа (n=21)	
	абс.	%	абс.	%
Эндометрит	1	3,4	2	9,5*
Субинволюция матки	1	3,4	3	14,3*
Гипогалактия	2	6,9	3	14,3*
Мастит	-	-	1	4,8
Всего осложнений	4	13,8	7	33,33*

\* $p < 0,05$ , разница достоверна между беременными 1 и 2 группы

Из них доношенных было 71,4% и 89,7%, недоношенных – 23,8% и 6,9%, переношенных – 4,8% и 3,4% соответственно.

Таким образом, снижение частоты осложнений течения беременности, родов, послеродового периода, улучшение перинатальных исходов у женщин даёт основание полагать, что предложенный включение витамина Д при подготовке к беременности и во время беременности эффективен и может быть применено в повседневной практике. Из 113 женщин, принимавших витамин Д на протяжении всей беременности, была сформирована подгруппа I (n= 45), в которой женщины принимали 500 МЕ витамина Д в составе стандартных назначений поливитаминных комплексов для беременных. Подгруппа II (n= 45) - беременные, принимающие ежедневно 2000 МЕ витамина Д в течение беременности до родов (500 МЕ в составе поливитаминных комплексов и 1500 МЕ в виде масляного раствора витамина Д).

Подгруппа III (n= 23) - беременные, принимавшие 4000 МЕ витамина Д ежедневно в течение беременности до родов (500 МЕ в составе поливитаминных комплексов и 3500 МЕ в виде масляного раствора витамина Д) (табл. 16). У женщин во всех подгруппах группы определялся уровень витамин Д, паратгормона, общего кальция, фосфора и магния в 12-14, 24-26 и 34-36 недель гестации.

В подгруппе I (500 МЕ) выявлялись некоторое снижение ПТГ к 24-26 неделе беременности в сравнении с первым забором крови на 12-14 неделях ( $p < 0,0001$ ). Уровень ПТГ падает до 34-36 недели ( $p < 0,0001$ ).

Констатировали умеренную корреляцию уровней ПТГ и вит. Д во втором и третьем исследованиях ( $r = -0,47$ ;  $N = 45$ ;  $p = 0,001$  и  $r = -0,42$ ;  $N = 45$ ;  $p = 0,006$  соответственно). Во 2 подгруппе (2000 МЕ) и III подгруппе (4000 МЕ) ПТГ снижался в течение всей беременности ( $p < 0,0001$ ). На 12-14 неделе в обеих подгруппах констатировали сильную корреляцию между ПТГ и витамином Д ( $r = -0,84$ ;  $N = 45$ ;  $p = 0,000$  и  $r = -0,62$ ;  $N = 23$ ;  $p = 0,002$  соответственно). Во 2 подгруппе при втором исследовании значимость превысила 0,05 ( $p = 0,119$ ), в третьем исследовании – была умеренной ( $r = -0,41$ ;  $N = 45$ ;  $p = 0,007$ ).

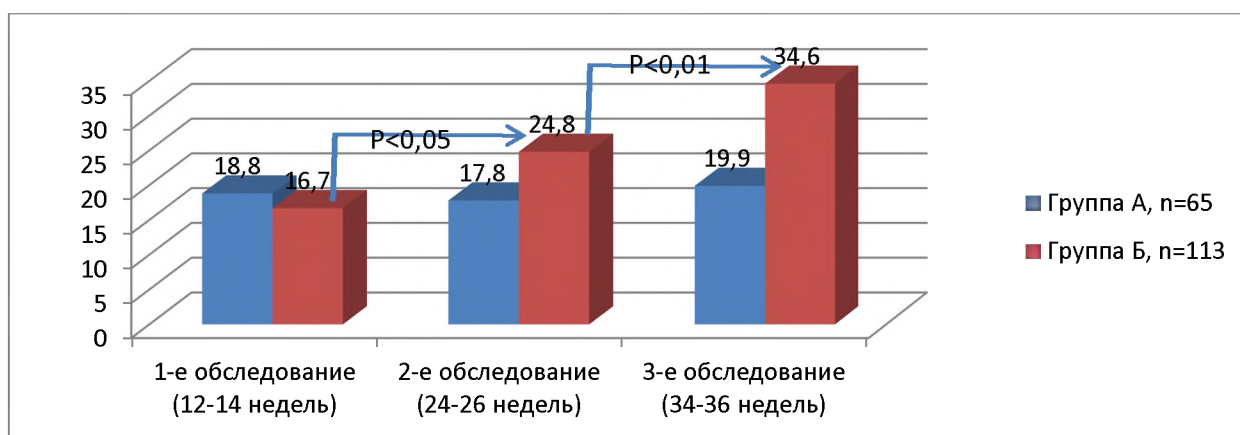
В подгруппе III (4000 МЕ) при расчете корреляции между уровнями ПТГ и витамина Д во 2-м и 3-м исследованиях значимость превысил 0,05 ( $p=0,42$  и  $p=0,93$  соответственно) – отсутствие корреляции. При втором исследовании в сроке 24-26 недель гестации беременных с дефицитом витамина Д корреляция уровней ПТГ и витамина Д была сильной ( $r=-0,66$ ;  $N=29$ ;  $p=0,0001$ ), при нормальном уровне витамина Д корреляция не наблюдалась ( $p=0,76$ ).

**Таблица 16**

**Концентрации витамина Д и биохимические показатели крови в подгруппах**

	Подгруппа I (500 МЕ) n=45	Подгруппа II (2000 МЕ) n=45 Ме	Подгруппа III (4000 МЕ) n=23 Ме
Возраст, лет	28,6±0,3	27,2±0,5	30,4±0,3
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,2±0,2	22,0±0,2	21,3±0,1
1-е обследование (12-14 недель)			
Вит.Д, нг/мл	16,7±0,1	15,8±0,08	17,4±0,1
ПТГ, пг/мл	29,6±0,2	32,5±0,3	27,2±0,2
Ca <sup>+</sup> , ммоль/л	2,17±0,01	2,18±0,01	2,15±0,01
P, ммоль/л	1,16±0,01	1,174±0,001	1,16±0,01
Mg, ммоль/л	0,69±0,01	0,7±0,01	0,71±0,01
2-е обследование (24-26 недель)			
Вит.Д, нг/мл	17,8±0,3	30,2±0,4	34,8±0,2
ПТГ, пг/мл	26,5±0,3	29,3±0,4	24,2±0,3
Ca <sup>+</sup> , ммоль/л	2,16±0,01	2,22±0,01	2,28±0,01
P, ммоль/л	1,17±0,01	1,2±0,01	1,21±0,01
Mg, ммоль/л	0,72±0,001	0,73±0,001	0,73±0,001
3-е обследование (34-36 недель)			
Вит.Д, нг/мл	19,9±0,2	38,7±0,4	44,6±0,5
ПТГ, пг/мл	23,7±0,2	25,2±0,3	22,8±0,4
Ca <sup>+</sup> , ммоль/л	2,15±0,001	2,29±0,001	2,39±0,001
P, ммоль/л	1,18±0,001	1,24±0,001	1,24±0,002
Mg, ммоль/л	0,74±0,001	0,76±0,001	0,82±0,001

Оценка обеспеченности витамином Д в динамике выявила принципиальные особенности в зависимости от назначения витамина Д (рис. 5). Так если при 1-ом обследовании (12-14 недель) уровень витамина Д в обеих группах не имел достоверную разницу, то уже на 24-26 недели наблюдаются достоверные отличия. Так среди беременных принимавших витамин Д в большинстве случаев его показатели достигали нормативных значений, тогда как у беременных, которые не принимали витамин Д его показатели имели тенденцию к снижению по отношению к исходным, т.е. на 12-14 недели. При 3-ем обследовании, т.е. у беременных со сроком гестации 34-36 недель в группе Б уровень витамина Д в большинстве случаев имел нормальные значения, однако 39,8% (45 беременных) отмечалось снижение содержания вит.Д.



**Рис. 5. Динамика уровня витамина Д на разных сроках беременности в зависимости от принятия витамина Д**

Среди женщин, принимавших участие в исследовании, наблюдались следующие осложнения течения беременности в зависимости от принимаемой дозы витамина Д, полученные данные представлены в таблице 17.

**Таблица 17**

**Статистика диагностированных осложнений течения беременности при исходно низких показателях витамина Д**

Подгруппа	Подгруппа I (500 МЕ)	Подгруппа II (2000 МЕ)	Подгруппа III (4000 МЕ)	Всего
Всего	45	45	23	<b>113</b>
Анемия беременных	20 (44,4%)	13 (28,9%) <sup>^*</sup>	2 (4,4%)*	<b>35 (31,0%)</b>
Преэклампсия	4 (8,9%)	2 (4,4%)	0	<b>6 (5,3%)</b>
ГСД	2 (4,4%)	2 (4,4%)	0	<b>4 (3,5%)</b>
Крупный плод	3 (6,7%)	1(2,2%) <sup>^</sup>	0	<b>4 (3,5%)</b>
Кесарево сечение	2 (4,4%)	2 (4,4%)	0	<b>4 (3,5%)</b>

Примечание: ГСД – гестационный сахарный диабет; <sup>^</sup> - достоверность данных по отношению к подгруппе I (P<0,05); \* - достоверность данных по отношению к подгруппе II (P<0,05)

Как видно из приведенных данных при дозе витамина Д 500МЕ осложнения отмечались наиболее чаще, чем при дозах 2000МЕ и 4000МЕ. При назначении дозы витамина Д 2000 МЕ беременных с низкими показателями витамина Д достигаются более существенное сокращение развития осложнений при беременности по отношению к дозировке 500 МЕ, однако при назначении 4000 МЕ такие грозные осложнения как преэклампсия, ГСД, крупный плод и кесарево сечение отмечены не были.

У получавших витамин Д в 2 раза реже встречались многоводие, преждевременная отслойка нормальнорасположенной плаценты, в 1,4 раза реже уменьшения или увеличения объема плаценты, в 1,7 раза – синдром задержки развития плода. А при дозе 4000 МЕ этих осложнений не было.

Состояние новорожденных у женщин, получавших витамин Д оценивали по Апгар в 7-9 баллов 97 (85,8%) новорождённых. Церебральная ишемия 1 степени выявлена у 15 (13,3%), 2 степени – у 4 (3,5%), 3 степени не зафиксировано. У 20 (17,7%) диагностировали синдром задержки развития плода 1

степени, у 4 (3,5%) – кефалогематому, у 15 (13,3%) -гипербилирубинемию, у 12 (10,6%) – ВУИ.

У женщин, не принимавших витамин Д оценку 7-9 баллов по шкале Апгар получили 41 новорождённых (63,1%,  $p<0,01$ ), гипоксию плода наблюдали в 2 раза чаще, с церебральной ишемией 1-2 степени родились 19 (29,2%,  $p<0,01$ ), а 3 степени – 2(3,1%) новорождённых. Синдром задержки роста плода 1 степени констатировали у 22 (33,8%), а 2 степени – у 2 (3,1%) новорождённых, кефалогематому– у 9 (13,8%), внутрижелудочковое кровоизлияние – у 6 (9,2%), гипербилирубинемию – у 15 (23,1%), а ВУИ – у 17 (26,2%).

Таким образом, назначение витамина Д достоверно увеличивает и способствует более благоприятному течению беременности. Профилактическое применение витамина Д в 2 раза уменьшает частоту кесарева сечения, гипоксии и поражений мозгаплода. Для предупреждения осложнений, обусловленных дефицитом витамина Д при беременности, обязателен уровень более 30 нг/мл. Анализ результатов нашего исследования констатирует, что рекомендации назначения витамина Д беременным в дозе 500 МЕ в сутки Институтом Медицины США не достаточна для предупреждения дефицита витамина Д. Наш опыт доказал, что беременным необходимо 2000-4000 МЕ витамина Д всю беременность. Эта дозировка стабильно увеличивает и поддерживает содержание в крови витамина Д более 20 нг/мл, что снижает частоту акушерских и перинатальных осложнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Показана высокая распространенность дефицита витамина Д среди жительниц г. Самарканда молодого фертильного возраста, которая составляет 23%. В ходе исследования установлено, что из 503 обследованных беременных у 75,5% зарегистрирована нехватка витамина Д, из них в 35,2% дефицит, а в 40,4% недостаточность.

2. Наличие заболеваний ЖКТ (ОШ 3,53; 95% ДИ: 1,15-10,9,  $p<0,05$ ), опорно-двигательного аппарата (ОШ 5,53; 95% ДИ: 1,16-26,7,  $p<0,05$ ), повторные инфекционные заболевания в анамнезе (ОР 2,53; 95% ДИ: 1,521-4,27,  $p<0,05$ ), НЖО ( $F=0,0027$ ;  $p<0,05$ ) и наличие инфекционно-воспалительных заболеваний гениталий (ОШ 3,53; 95% ДИ: 1,15-10,85,  $p<0,05$ ) формируют группу риска по дефициту витамина Д.

3. Доказано, что патологическое течение беременности чаще отмечается у женщин с дефицитом витамина Д ( $\chi^2=29,9$ ;  $p<0,01$ ). У беременных с дефицитом витамина Д риск прерывания беременности в 9 раз выше, чем у беременных с недостаточной обеспеченностью витамина Д в крови (ОШ 9,13; 95% ДИ: 1,14-74,86,  $p<0,05$ ).

4. Проведенный анализ показал наличие корреляционной связи между уровнем витамина Д и показателями иммунитета на системном и локальном уровнях, выявлена обратная связь уровня витамина Д с провоспалительным цитокином ИЛ-8 ( $R_s=-0.54$ ;  $p<0.05$ ) и прямая – с TGF $\beta$  ( $R_s=0.7$ ;  $p<0.05$ ) в крови. В клетках цервикального канала отмечена сильная обратная связь между уровнем витамина Д и провоспалительным цитокином ИНФу ( $r=-0.77$ ,  $p<0,05$ ).

5. Применение витамина Д в дозе 2000 МЕ у беременных с исходным гиповитаминозом витамина Д позволяет достичь целевого уровня кальцидиола у 95,6% женщин только к 3-му триместру беременности. Доза колекальциферола 4000 МЕ обеспечивает целевой уровень кальцидиола у 82,6% женщин ко 2-му триместру и у 100% матерей к 3-му триместру. Применение витамина Д в дозе 500 МЕ не позволяет достичь целевого уровня к концу беременности. У женщин не достигших целевых показателей уровня кальцидиола к 34-36 неделям (Подгруппа I500 МЕ) достоверно чаще встречается анемия ( $p=0.003$ ).
6. Среди беременных, применявших витамин Д, в 2 раза реже констатировали многоводие, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, в 1,4 раза реже уменьшение или увеличение объема плаценты, в 1,7 раза – синдром задержки развития плода. А в дозе 4000МЕ этих осложнений не было.
7. В контексте функциональной системы «мать-плод» установлена зависимость исходов беременности от уровня насыщения организма витамином Д.

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

---

**TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

**DJUMANOV BAKHTIYOR ABDURAZAKOVICH**

**PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF VITAMIN D IN THE  
PROGNOSIS AND PREVENTION OF THE DEVELOPMENT OF  
PREGNANCY COMPLICATIONS**

**14.00.01-Obstetrics and Gynecology**

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

**TASHKENT – 2021**

The theme of the doctoral (DSc) dissertation on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No. B2019.2.DSc/Tib356

The doctoral (DSc) dissertation was carried out at the Tashkent pediatric medical institute

The abstract of the doctoral dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at [www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz) and on the website of "ZiyoNet" Information and Educational Portal at [www.ziyo.net](http://www.ziyo.net).

**Scientific supervisor:** **Zufarova Shaxnoza Alimjanovna**  
Doctor of Medicine, professor

**Official opponents:** **Kattaxodjaeva Mahmuda Hamdamovna**  
Doctor of Medicine, professor

**Alieva Dilfuza Abdullaevna**  
Doctor of Medicine, professor

**Khaybullina Zarina Ruslanovna**  
Doctor of Medicine

**Leading organization:** **Center for the development of professional qualifications of medical workers**

Defense will take place 20.06.2021 at 11<sup>00</sup> 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](mailto:mail@tashpmi.uz)).

Doctoral dissertation is registered in informational - Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registration No. 533). The text of the dissertation is available at the Information Research Center at the following address: 100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Bogishamol street, 223., Yunusabad district, Tel./fax: (+998) 71-262-33-14.

Abstract of dissertation sent out on "19.06" 2021 year.  
(mailing report 19 on "19" "07" 2021 year)



**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. Axmedova**  
Co-chairman of the Scientific Seminar of the  
Scientific Council on Award of Scientific Degrees,  
Doctor of Medicine, Professor



## INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

**The aim of the research** to reduce the frequency of pregnancy complications by identifying the pathogenetic features of the role of vitamin D in the development of obstetric complications, their prediction and prevention.

**The object of the research** the study involved 120 single girls and 503 pregnant women who were observed in the early stages of pregnancy and until its end in family clinics in Samarkand and Samarkand region.

**Scientific novelty of the research** consists of the following:

for the first time in Uzbekistan, a study of the content of vitamin D in girls at the stage of pre-gravid preparation was carried out, as a result, its decrease was revealed in 23% of cases;

proven adverse effect of vitamin D less than 20ng / ml on pregnancy and perinatal outcomes;

in 75.5% of cases, pregnant women have a low level of vitamin D, these women are classified as a risk group for the development of complications of pregnancy and its outcomes;

correlation relationships of vitamin D indices with immune blood cells and in the cervical canal in pregnant women have been established;

it was found that the persistence of vitamin D deficiency and insufficiency by the 3rd trimester is a significant risk factor for the development of anemia in pregnant women;

for pregnant women with vitamin D below 30 ng / ml, the optimal dose (4000 IU) required for early achievement of the target level has been established;

tactics of pregravid preparation and management of pregnant women have been developed, depending on the level of vitamin D in the blood, so with its low content, it is necessary to prescribe an increased dose of 4000 IU starting from the stages of pre-gravid preparation, and at normal levels - 1000-2000 IU in the first trimester, which helps to prevent the development of gestational complications and to increase the frequency of birth of healthy children.

### **Implementation of research results.**

On the basis of the obtained scientific results on the prevention of complications of the course of pregnancy in case of insufficiency and deficiency of vitamin D, guidelines were issued:

"A method for preventing complications of the course of pregnancy in case of insufficiency and deficiency of vitamin D" (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 603 dated 12.24.2019). These guidelines contribute to improving pregnancy outcomes and maintaining the health of children;

"The use of vitamin D for the prevention of complications of the course of pregnancy in preparation for pregnancy" (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 602 dated 12.24.2019). These guidelines help to improve the course of pregnancy and reduce the number of complications;

The obtained results of the study aimed at improving the effectiveness of prevention and treatment of pregnant women with vitamin D deficiency and insufficiency have been introduced into practical health care, including the practice of the clinic

of the Republican Center for Reproductive Health of the Population, the Pstdargam District Medical Association and the Samarkand Maternity Complex No. 2 (reference of the Ministry Healthcare of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d / 9 dated January 29, 2020). The implementation of the research results has reduced the number of complications by 19% and prevents maternal and perinatal mortality.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of introduction, 5 chapters, conclusion, list of used literature. The volume of the dissertation is 179 pages.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Зуфарова Ш.А., Джуманов Б.А., Тиллашайхова М.Х. Влияние уровня витамина Д на особенности течения настоящей беременности у женщин // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2017. - № 3-4. – С 55-57. (14.00.00. №14)
2. Zufarova Sh.A., Djumanov B.A. Influence of the level of vitamin D on the features of the course of present pregnancy in women // European science review. Vienna, 2018. - № 9-10. – P. 61-63. (14.00.00. №19 (2018))
3. Джуманов Б.А. Иммунологические аспекты дефицита витамина Д при беременности // Проблемы биологии и медицины. – 2018. - №2 (100). – С. 29-31. (14.00.00. №19)
4. Джуманов Б.А., Зуфарова Ш.А., Азимова К.И. Значение витамина Д в формировании репродуктивного здоровья женщин молодого фертильного возраста // Проблемы биологии и медицины. – 2018. - №3 (102). – С. 14-17. (14.00.00. №19)
5. Джуманов Б.А., Зуфарова Ш.А. Изменения иммунологического статуса у беременных с различным уровнем витамина Д // Журнал Биомедицины и практики. – 2020. - Спец.выпуск 2. – С. 586-591. (14.00.00. №24)
6. Джуманов Б.А. Фертил ёшдаги аёлларда репродуктив саломатликнинг шаклланишида Д витаминининг аҳамияти // Журнал Биомедицины и практики. – 2020. - №4 (5). – С. 211-220. (14.00.00. №24)
7. Djumanov B.A., Zufarova Sh.A. Value of vitamin D in formation of reproductive health of women of young fertilized age conditions of insolation on the example of the city of Samarkand // Jour of Adv Research in Dynamical & Control Systems. – 2020. -Vol. 12. Issue-02. – P. 2729-2734. (Q3, Scopus)
8. Джуманов Б.А., Зуфарова Ш.А. Д витамини микдорининг ҳомиладорлик натижаларига таъсири баҳолаш // Тиббиёт ва спорт. – 2020. - №2. – С. 66-70.
9. Djumanov B.A., Zufarova Sh.A. Efficacy of vitamin D for prevention of complications of pregnancy // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2020. – №.10(10) – С. 766-768 (14.00.00. №2)
10. Джуманов Б.А., Зуфарова Ш.А. Характеристика цитокинового статуса у беременных с низким уровнем витамина Д // Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2020. - №. – С. 95-99. (14.00.00. №13)

**II бўлим (II часть; II part)**

11. Зуфарова Ш.А., Джуманов Б.А. Программа профилактики осложнений течения беременности при дисбалансе витамина Д. - №DГУ 06878. От 29.07.2019.
12. Джуманов Б.А., Зуфарова Ш.А. Способ профилактики осложнений течения беременности при недостаточности и дефиците витамина D: методические

рекомендации. – Ташкент, 2020. – 20 с.

13. Джуманов Б.А., Зуфарова Ш.А. Применение витамина Д с целью профилактики осложнений течения беременности в подготовке к беременности: методические рекомендации. – Ташкент, 2020. – 22 с.

14. Зуфарова Ш.А., Джуманов Б.А. Влияние витамина Д на здоровье беременных // Педиатрия. – 2019. – Спец номер. – С. 89-90.

15. Зуфарова Ш.А., Джуманов Б.А. Взаимосвязь уровня витамина Д и цитокинов у беременных // Материалы научно-практической конференции «Современные вопросы диагностики и лечения неврологических заболеваний». – Неврология. – 2019. - №4(80). – С. 138

16. Djumanov B.A., Zufarova Sh. A. Status of pregnant women with low level of vitamin D // Proceedings of the 6<sup>th</sup> International Scientific and Practical Conference «Challenges in Science of Nowadays». - USA, 2020. – P.106

17. Zufarova Sh.A., Djumanov B.A. Peculiarities of vitamin D and cytokine content in pregnant women // Proceedings of the 6<sup>th</sup> International Scientific and Practical Conference «Challenges in Science of Nowadays». - USA, 2020. – P.130

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали  
тахририятида тахрирдан ўтказилди.

Босишга рухсат этилди: 19.07.2021 йил  
Бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.  
Шартли босма табоғи 4.5. Адади 100. Буюртма № 90

“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.  
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.