

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/13.05.2020.Tib.93.02. РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ТОШЕВА ИРОДА ИСРОИЛОВНА

**ҚОҒОНОҚ СУВИ КЕТГАН ҲОМИЛАДОРЛАРДА ХОРИОАМНИОНИТ
РИВОЖЛАНИШ ХАВФИНИНГ КЛИНИК ИММУНОЛОГИК
ОМИЛЛАРИ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология
14.00.36 - Аллергология ва иммунология**

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

Бухоро – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Contents of the Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)

Тошева Ирода Исроиловна

Қоғоноқ суви кетган ҳомиладорларда хориоамнионит ривожланиш
хавфининг клиник-иммунологик омиллари..... 3

Тошева Ирода Исроиловна

Клинико-иммунологические факторы риска развития хориамнионита у
беременных с излитием околоплодных вод..... 25

Tosheva Iroda Isroilovna

Clinical and immunological risk factors for the development of chorioamnionitis in
pregnant women with premature rupture of membrane..... 45

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 49

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/13.05.2020.Tib.93.02. РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ТОШЕВА ИРОДА ИСРОИЛОВНА

**ҚОҒОНОҚ СУВИ КЕТГАН ҲОМИЛАДОРЛАРДА ХОРИОАМНИОНИТ
РИВОЖЛАНИШ ХАВФИНИНГ КЛИНИК ИММУНОЛОГИК
ОМИЛЛАРИ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология
14.00.36 - Аллергология ва иммунология**

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

Бухоро – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2020.4.PhD/Tib.1474 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган. Диссертация автореферати уч тилда (рус, ўзбек ва инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.bsmi.uz) ва «Ziyounet» ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбарлар: **Магзумова Наргиза Маҳкамовна**
тиббиёт фанлари доктори (DSc), профессор
Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна
биология фанлари доктори (DSc), профессор

Расмий оппонентлар: **Исенова Сауле Шайкеновна**
тиббиёт фанлари доктори (DSc), профессор (Қозоғистон)
Наврўзова Шакар Истамовна
тиббиёт фанлари доктори (DSc), профессор


Етакчи ташкилот: **Самарканд давлат тиббиёт институти**


Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги PhD.04/13.05.2020.Tib.93.02 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2021-йил 30 «декабрь» кунини соат 10⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А. Навоий шох кучаси, 1-уй. Тел/факс: (+99865) 223-00-50) e-mail: buhmi@mail.ru

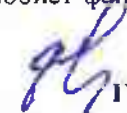
Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ 066 рақам билан рўйхатга олинган (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А. Навоий шох кучаси 1-уй. Тел/факс: (+99865) 223-00-50), Веб-сайт: www.bsmi.uz, E-mail: buhme@mail.ru).

Диссертация автореферати 2021-йил «17» декабрь кунини тарқатилди.
(2021-йил «17» декабрь даги _____ рақамли реестр баённомаси)




Д.Т.Ходжаева
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори (DSc)


С.С.Пулатов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари номзоди, доцент


Г.А.Ихтиярова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий семинар раиси, профессор, тиббиёт фанлари доктори (DSc)

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунё бўйича сўнгги йилларда септик ва инфекцион асоратларнинг кўпайиб бориши акушерлик соҳасида чуқур илмий изланишлар олиб борилиши талаб этилаётган долзарб муаммолардан бирига айланмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра қоғоноқ сувининг туғруқдан олдин кетиш асорати учраш даражаси 2,7–19%ни ташкил этмоқда.¹ Бундай ҳолларда туғруқ даврида ва туғруқдан кейинги даврда онада йирингли-септик асоратларнинг ривожланиши, туғруқ дардлари аномалиялари ва ҳомиланинг бачадон ичи инфицирланиши каби асоратлар ривожланиши мумкин. Бундан ташқари баъзи ҳолларда туғруқ индукциясининг самарасиз бўлиши жарроҳлик аралашувлар частотасининг ортишига олиб келади. Кўпинча амнион парданинг туғруқдан олдин ёрилиши ҳомиладорлик ҳамда туғруқнинг нормал кечишига салбий таъсир кўрсатади ва туғруқнинг биринчи даври латент ва фаол фазасининг чўзилиши, ҳомила гипоксиясининг ривожланиши, она ва ҳомилада инфекция ривожланиши каби асоратларга олиб келиши мумкин.²

Жаҳон миқёсида қоғоноқ сувининг туғруқдан олдин кетиши кузатилган ва ҳомиладорлиги хориоамнионит билан асоратланган аёлларда хориоамнионитни эрта ташхислашнинг янги ва информатив усулларини ишлаб чиқишни такомиллаштиришга қаратилган тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада қоғоноқ суви муддатдан ва туғруқдан олдин кетган ҳомиладорларда хориоамнионитнинг учраш даражасини аниқлаш; клиник-анамнестик маълумотлар асосида хавф омилларини баҳолаш, қоғоноқ суви кетган ва хориоамнионит билан асоратланган ҳомиладорларда инфекцион омилнинг ўрнини белгилаш мақсадида иммунофермент таҳлили ва инструментал текширув усуллари таҳлилини ўтказиш; хориоамнионитни башоратлашда яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг аҳамиятини қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқликда ўрганиш асосида қоғоноқ суви кетган ҳомиладорларда хавф гуруҳини башоратлаш алгоритминини ишлаб чиқиш бугунги куннинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб ҳисобланади.

Мамлакатимизда бугунги кунда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини тубдан яхшилаш ва аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикалаш борасида кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. Аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...ихтисослаштирилган тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, тез ва шошилиш тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, ногиронликнинг олдини олиш...»³ га қаратилган муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга

¹ЖССТ маълумотлари 2018.

² Бошкова М.Э. Хориоамнионит/ Бошкова М.Э., Постникова В.В., Кудряшова О.А.//Журнал Интернаука.- 2019.- №28(110).- P.10-11

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947 -сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

оширишда хориоамнионитнинг ривожланиш патогенези ва иммунологик механизмларини ҳисобга олган ҳолда ушбу асорат келиб чиқишининг олдини олиш ва ташхислаш усуллари самарадорлигини ошириш, замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш, замонавий технологияларни қўллаш усуллари такомиллаштириш орқали касаллик асоратини камайтириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ–4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур 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 йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Хориоамнионит асорати 40% ҳолатда муддатдан олдинги туғруққа сабаб бўлади. Дунё бўйлаб ҳомиладорликнинг қарийб 10% ини ташкил қиладиган муддатдан олдинги туғруқ перинатал ўлим ёки касалланишнинг энг муҳим сабабларидан бири ҳисобланади. Амнион мембрананинг муддатдан олдин ёрилиши билан боғлиқ ҳолда ҳомиладор аёлларда ўткир яллиғланиш оқсили ва цитокинлар ишлаб чиқарилишининг кўпайиши айрим олимлар илмий изланишларида аниқланган (Крукиер И.И. ва бошқалар, 2019). Аммо биокимёвий жараёнларнинг фаоллиги ва цитокинлар синтезини тартибга солувчи механизмлар тўлиқ ўрганилмаган. Сувсизлик даври муддатига кўра қоғонок сувининг муддатдан олдин кетиши (ҚСТОК)да иммунологик ва биокимёвий жараёнларнинг дифференциал таҳлили алоҳида қизиқиш уйғотади, чунки худди шу бузилишлар хориоамнионитнинг пайдо бўлиши ва ривожланишига олиб келиш олиб келмаслиги ноаниқлигича қолмоқда. Хорижлик олимлар Monica Cappelletti (2020), T.M.Randis et al. (2018), Josephine R. (2020), Viral G. Jain (2021), M.Kacerovsky (2021), Ebisutani K. (2021) томонидан амалга оширилган илмий изланишларда хориоамнионит этиологияси, диагностикаси ва даволаш усуллари, шунингдек, амнион сувнинг муддатидан олдин ва туғруқдан олдин кетилиши ўрганилган. МДХ мамлакатларида қоғонок парданинг туғруқдан олдин ёрилиши ва бачадон ичи инфекциялари муаммосига бағишланган илмий тадқиқотлар Гурьева В.А. ва ҳаммуалл. (2018), Дятлова Л.И. (2018), Беженарь В.Ф. ва ҳаммуалл. (2018), Кузнецова

Н.Б. ва ҳаммуалл. (2019), Бошкова М.Э. ва ҳаммуалл. (2019), Пенжоян Г.А. ва ҳаммуалл. (2019), Коробова З.Р. (2019) томонидан олиб борилган.

Мамлакатимизда ҳомиладорлиги хориоамнионит ва қоғоноқ сувининг муддатдан олдин кетиши билан асоратланган ҳомиладор аёллардаги перинатал оқибатлар ва генитал инфекциялар ўрганилган (Раббимова Г., 2019; Каганова М.А. ва бошқалар, 2019; Тураева Г.Ю., 2019; Рўзметова Д.Т., 2020). Хусусан, Г.Раббимова томонидан генитал инфекциялар сабаб ҳомиладорликнинг иккинчи ярмида келиб чиқиши мумкин бўлган асоратлар, Д.Т.Рўзметова томонидан қоғоноқ суви муддатдан олдин кетган аёллардаги перинатал асоратлар ўрганилган. Шунингдек, Мўминова Н.Х. нинг илмий изланишлари акушерликдаги сепсисларга бағишланган бўлиб, ўз илмий ишларида прокальцитонин, интерлейкинлар ва лейкоцитар интоксикацион индексни ўрганганлар.

Шундай қилиб, ҳомиладорларда қоғоноқ суви туғруқдан ва муддатдан олдин кетишини ўрганишга йўналтирилган кўп сонли илмий изланишлар амалга оширилганлигига қарамасдан ҳомиладорликнинг хориоамнионит билан асоратланиш кўрсаткичлари ҳанузга қадар юқори даражаларни ташкил этмоқда. Бу қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган ҳомиладорларда хориоамнионит ривожланишининг эрта диагностик мезонларини аниқлаш орқали ушбу асорат ривожланишининг олдини олиш ва туғруқ натижаларини яхшилаш борасида ҳали изланишларда давом этиш зарурлигидан далолат беради ва ушбу мавзунинг долзарблигини асослайди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг 2018 йил январдаги ДСБ.018 рақамли «Бухоро вилоятининг иссиқ иклимида патология ва патологияга қадар ҳолатларни эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олиш бўйича янги ёндашувларни ишлаб чиқиш (2018–2022)» мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган ҳомиладор аёлларда хориоамнионит ривожланишининг клиник ва иммунологик хавф омилларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган ҳомиладор аёлларда хориоамнионит ривожланишининг хавф омилларини аниқлаш;

қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган ва хориоамнионит ривожланган ҳомиладор аёлларда клиник ва лаборатория кўрсаткичларининг хусусиятларини баҳолаш;

қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган ва хориоамнионит ривожланган ҳомиладор аёлларда уни даволаш ва эрта олдини олиш мақсадида қон зардобдаги яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар миқдори ҳамда хусусиятларини баҳолаш;

қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган ва хориоамнионит ривожланиш эҳтимоли бўлган ҳомиладор аёлларда туғруқни олиб бориш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти. Тадқиқотнинг объекти сифатида ҳомиладорлик муддати 37–42 ҳафтагача бўлган қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган ва хориоамнионит билан асоратланган асосий гуруҳни ташкил қилган 119 нафар ҳомиладор аёл ва худди шундай ҳомиладорлик муддатида бўлган ҳомиладорлиги физиологик давом этаётган назорат гуруҳидаги 26 нафар ҳомиладорлар ва туғруқ жараёни бошланган 27 нафар туғувчи аёллар олинган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб ҳомиладорлар ва туғруқ жараёни бошланган аёлларнинг периферик қон зардоби ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумий клиник, инструментал, биокимёвий, иммунологик, статистик каби тадқиқот ва таҳлил усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

вагинал дисбиоз, кичик чаноқ аъзоларининг сурункали яллиғланиш касалликлари ва бошқа сабаблар қоғоноқ сувининг туғруқдан олдин кетиш асорати бўлган ҳомиладор аёлларда хориоамнионит ривожланиши хавф омиллари бўлиши исботланган;

илк бор қоғоноқ сувининг туғруқдан олдин кетиши асорати кузатилган ҳомиладор аёлларда хориоамнионит ривожланиши билан боғлиқ яллиғланиш олди цитокинлар даражасининг ошиши ва яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорининг камайганлиги аниқланган;

хориоамнионит ривожланиш эҳтимоллиги бўлган қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган ҳомиладор аёлларни таклиф этилган алгоритмга мувофиқ текшириш ва ўз вақтида антибиотиклар билан даволаш акушерлик ва пеританал асоратларнинг камайишига олиб келиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

хориоамнионит ривожланиш хавфини аниқлаш учун тавсия этилган прогностик (иммунологик ва биокимёвий) мезонлар қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган ҳомиладор аёлларда асоратлар ривожланишининг олдини олиш имконини берган;

қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган ҳомиладорларда туғруқ вақтида ва туғруқдан кейинги даврда асоратлар ривожланишининг олдини олишга кўмаклашувчи туғруқдан олдин ташхислаш мезонлари ва туғруқни олиб бориш алгоритми ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, қўлланилган ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, иммунологик, биокимёвий, инструментал, статистик тадқиқот усуллариининг замонавийлиги, уларга замонавий компьютер технологияларини қўллаб ишлов берилганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий адабиётлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулосалар ва олинган натижалар исботланган тиббиёт тамойилларига асосланганлиги ва уларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланган. Статистик усулларнинг қўлланилиши олинган натижаларнинг ишонччилигини таъминлаган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган ҳомиладор аёлларда хориоамнионит ривожланишининг диагностикаси ва олдини олишга қаратилган назарий билим даражасининг кенгайиши; қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган ҳомиладор аёлларда хориоамнионит ривожланишида С-реактив оқсил, ЛДГ ва яллиғланиш олди цитокинлари миқдорининг кескин ўсиши ҳамда яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорининг пасайиши илк бор аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ҳомиладор аёлларда хориоамнионит ривожланиш белгиларини эрта аниқлаш мақсадида ишлаб чиқилган туғруқни олиб бориш алгоритми акушерлик ва перинатал асоратлар сонини камайтиришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган ҳомиладор аёлларнинг иммунологик таҳлил усулларини оптималлаштириш ва акушерлик асоратларининг олдини олиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Хориоамнионит ривожланиш хавфи бўлган қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган ҳомиладор аёлларда туғруқ асоратларини башоратлаш методологияси» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 22 декабрдаги 8/607-сон маълумотномаси). Мазкур тавсиянома ҳомиладорлиги ҚСТОК ва ХА билан асоратланган аёлларни ўз вақтида даволаш ва профилактика чораларини кўриш имконини берган;

«Қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган ҳомиладор аёлларда хориоамнионит ривожланишининг хавф омиллари алгоритми» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 22 декабрдаги 8/606-сон маълумотномаси). Мазкур тавсиянома хориоамнионит ва амнион суви туғруқдан олдин кетган ҳомиладор аёлларни ташхислаш ва туғруқни олиб бориш алгоритминини ишлаб чиқиш имконини берган;

қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган ҳомиладор аёлларнинг иммунологик таҳлил усулларини оптималлаштириш ва акушерлик асоратларининг олдини олиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Бухоро шаҳар туғруқ комплекси, вилоят перинатал маркази, Когон ва Шофиркон туман тиббиёт бирлашмаларининг акушерлик бўлимлари клиник амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 11 январдаги 8н-р/8-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга татбиқ этилиши акушерлик асоратларнинг (сепсис ва ҳомила ичи инфекцияси) камайишига ва туғруқ натижаларининг яхшиланиш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 27 илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий

илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 6 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 141 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган ҳомиладор аёлларда хориоамнионит ривожланишининг замонавий аспекти (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида хориоамнионит муаммоларига бағишланган назарий жиҳатлар ва тизимли тадқиқотлар, диагностика ва туғруқни олиб бориш усуллари таҳлил қилинган, мавжуд диагностика ва профилактика усуллари афзалликлари ҳамда камчиликлари, иммунологик бузилишлар ва биокимёвий жараёнлардаги ўзгаришлар қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган ҳомиладор аёлларда хориоамнионитнинг ривожланишига олиб келиши мумкин бўлган, шунингдек, бу муаммонинг ҳал қилинмаган ёки ўрганилиши керак бўлган томонлари батафсил ёритилган.

Диссертациянинг «**Қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган ва хориоамнионит ривожланган аёлларни ўрганиш материаллари ва тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг клиник материаллари ва тадқиқот усуллари умумий тавсифи берилган.

Тадқиқот материаллари Бухоро давлат тиббиёт институтининг акушерлик ва гинекология кафедраси (кафедра мудирини тиббиёт фанлари доктори Г.А.Ихтиярова, ректор проф. Ш.Ж.Тешаев), Бухоро шаҳар туғруқ мажмуаси (бош врач З.М.Саидова), вилоят перинатал марказидан (директор Бахранова Н.Р.) йиғилган. Белгиланган вазифаларни ҳал этиш учун ретроспектив текширув мақсадида 628 нафар қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган ҳомиладорлар ҳамда 119 нафар қоғоноқ сувининг туғруқдан олдин кетиши ва хориоамнионит билан асоратланган ҳомиладор аёлларнинг проспектив текширув натижалари таҳлил қилинди.

Тадқиқот уч босқичда олиб борилди. Биринчи босқичда ҳомиладорлиги ва туғруқ жараёни хориоамнионит билан асоратланган ҳомиладорларнинг учраш кўрсаткичларини аниқлаш мақсадида Бухоро шаҳрида 2015 йилдан 2020 йилгача қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган ҳомиладорларнинг туғруқ тарихи, статистик журналлар ва туғруқ бўлимлари ҳисоботларининг архив материаллари таҳлил қилинди.

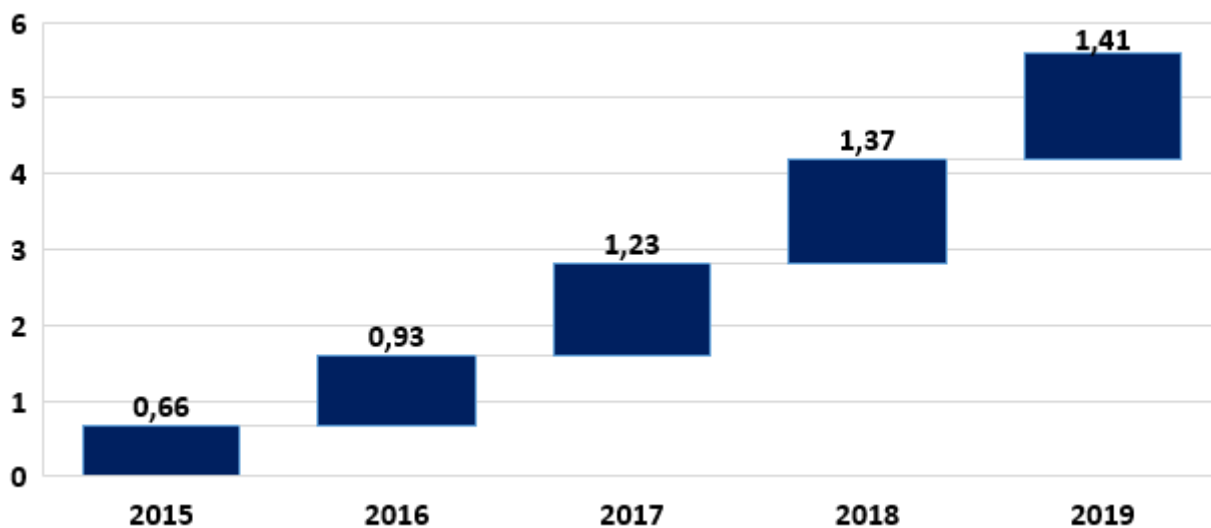
Тадқиқотнинг 2017 йилдан 2020 йилгача бўлган даврни ўз ичига олган иккинчи босқичида ҳомиладор аёллар проспектив тадқиқ этилди. Барча беморларни яғона схема бўйича ўрганиш мақсадида қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган ва хориоамнионит билан асоратланган ҳомиладор аёллар учун анкета картаси ишлаб чиқилди. Ушбу анкета ҳаёт ва касаллик анамнезини ўрганиш, лаборатория, инструментал ва махсус тадқиқот усуллари, шунингдек, умумий қон таҳлили, қоннинг биокимёвий таҳлили, иммунологик, ультратовуш ва статистик усуллар натижаларини камраб олади.

Тадқиқот учун амнион суяқликнинг туғруқдан олдин кетиш асорати кузатилган ҳомиладор аёллар танлаб олинди ва хориоамнионитни аниқлаш мақсадида аёлларда клиник ва лаборатория текширув таҳлиллари ўтказилди. Асосий гуруҳдаги 119 нафар ҳомиладорлик муддати 37–42 ҳафталик бўлган ҳомиладор аёллар текширилди ва улар 2 гуруҳга ажратилди: биринчи асосий гуруҳга қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетиш фонида хориоамнионит билан асоратланган 39 нафар ва иккинчи асосий гуруҳда қоғоноқ сувининг туғруқдан олдин кетиши билан асоратланган (ҚСТОК) 80 нафар ҳомиладор аёллар киритилди. Назорат гуруҳи 53 нафар ҳомиладор аёллардан иборат бўлиб, улардан 26 нафари ҳомиладорлиги физиологик давом этаётган ва 27 нафари туғруқ дардлари бошланган ҳамда туғруғи физиологик кечаётган туғувчи аёллардан ташкил топган. Бунда ҳомиладорликнинг кечиши (асоратланган акушерлик анамнези, муддатдан олдинги туғруқ хавфи, эрта токмикозлар, бактериал ва вирусли инфекциялар), турли соматик касалликлар ва туғруқнинг кечиши (туғруқдаги асоратлар, оператив аралашувлар)га алоҳида эътибор қаратилди. Асосий гуруҳдаги ҳомиладорларда шикоятлар, касаллик ривожланиш тарихи, кечиш хусусиятлари, ҳомиладорлик ва туғруқни олиб бориш усуллари ўрганилди. Тадқиқотнинг II босқичи якунлангач, хориоамнионит ривожланишида ҚСТОК асоратининг аҳамияти аниқланди. Амалга оширилган тадқиқот натижалари туғруқни олиб бориш тактикасини оптималлаштиришга асос бўлди.

Тадқиқотнинг учинчи босқичида хориоамнионит билан асоратланган ва асоратланмаган ҚСТОК кузатилган ҳомиладор аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқни оптималлаштиришга эътибор қаратилди. Текширув давомида умумий қон, сийдик таҳлиллари, жигар ва буйраклар фаолиятини акс эттирувчи қоннинг биокимёвий параметрлари (АЛТ, АСТ, мочевина, креатинин), қон ивиш тизимининг ҳолати параметрлари (ФНГ), ИФТ усули орқали TORCH инфекциялари лаборатор таҳлил қилинди. С-реактив оксил (СРО), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) даражаси, периферик қон зардобидоги IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IFN γ ва TNF α цитокинлар миқдори ўрганилди. Иммунологик текширувлар Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси иммунология ва инсон геномикаси институти лабораториясида ИФТ (Вестор Бест,) усули орқали текширилди. Статистик таҳлиллар Студент t мезонидан фойдаланиб амалга оширилди. Фарқлар P <0,05 да статистик жиҳатдан аҳамиятли деб ҳисобланди.

Диссертациянинг «Қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган хориоамнионит асорати ривожланган ва ривожланмаган

ҳомиладорларда хавф омиллари» деб номланган учинчи боби учта кичик бўлимлардан ташкил топган. **«Қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетганда хориоамнионит асорати ривожланган ва ривожланмаган ҳомиладорларнинг клиник-анамнестик хусусиятлари»** деб номланган биринчи кичик бўлимда тадқиқотга жалб этилган аёлларнинг клиник ва инструментал текширув таҳлиллари ўрганилди. ҚСТОК асорати бўлган ва ҳомиладорлик муддати 37–42 ҳафталик 628 нафар ҳомиладор аёлнинг тиббий ҳужжатлари ретроспектив таҳлил қилинганда ушбу ҳомиладор аёлларнинг 324 нафарида хориоамнионит ташхиси клиник-анамнестик (иситма, қиндан ёмон ҳидли ажралманинг келиши), инструментал ва диагностик маълумотлар (ультратовуш) асосида аниқланди. Ҳомиладор аёлларда хориоамнионит билан касалланиш динамикаси кузатилганда қоғоноқ парданинг туғруқдан олдин ёрилиши бўлган ҳомиладор аёллар орасида хориоамнионит билан асоратланишнинг учраш даражаси Бухоро шаҳрида 2015 йилда – 0,66%, 2016 йилда – 0,93%, 2017 йилда – 1,2%, 2018 йилда – 1,37% ва 2019 йилда – 1,41% ҳолатда аниқланди (1-расм).



1-расм. Бухоро шаҳрида хориоамнионитнинг учраш даражаси (%).

Бу амнион мембрананинг туғруқдан олдин ёрилиши фонида хориоамнионит ривожланишининг хавф омилларини таҳлил қилишга сабаб бўлди.

Тадқиқотнинг кейинги босқичи ҳомиладорлик муддати 37–42 ҳафталик бўлган ва 80 нафарида амнион мембрананинг туғруқдан олдин ёрилиши ва 39 нафарида ҚСТОК фонида хориоамнионит билан асоратланиш аниқланган жами 119 нафар ҳомиладор аёллардан олинган маълумотларни проспектив таҳлил қилинди. Назорат гуруҳини 26 нафар ҳомиладорлиги физиологик давом этаётган ва 27 нафар туғруқ дардлари бошланган ҳамда туғруғи физиологик кечаётган туғувчи аёллар, жами 53 нафар ҳомиладор аёл ташкил этди.

Беморларни танлаш мезонлари ҳомиладорлик даври 37–42 ҳафта бўлган, турли акушерлик ва соматик асоратланган анамнезга эга, юқори хавф гуруҳидаги ҳомиладорларни танлашдан иборат бўлди.

Тадқиқотга жалб этилган барча беморлар деярли ўхшаш ёш даврида бўлиб, уларнинг ўртача ёши ҚСТОК бўлган аёллар гуруҳида $27,41 \pm 0,55$ ёш, ҚСТОК + хориоамнионит ривожланган аёллар гуруҳида $26,54 \pm 0,68$ ёшни ташкил этди. Назорат гуруҳидаги аёлларда ушбу кўрсаткич $25,63 \pm 0,74$ ёш бўлди.

Ҳомиладор аёлларнинг соматик анамнези таҳлил қилинганда, беморларнинг аксариятида анамнезда маълум касалликлар мавжудлиги қайд этилди. Сўров ўтказилганлар орасида аллергия асосий гуруҳидаги аёлларда ҳам, назорат гуруҳидаги аёлларда ҳам аниқланди. Темир танқислиги камқонлиги ҳам сўровномада қатнашган барча аёлларда учради, лекин, кўпинча, хориоамнионит билан асоратланган аёллар орасида (97,4%) юқори кўрсаткични ташкил этди. ҚСТОК ва хориоамнионит билан асоратланган ҳомиладорлар орасида семизликнинг учраш частотаси деярли бир хил бўлди ва 17,5% ни ташкил этди. Нафас олиш аъзоларида учровчи баъзи касалликлар назорат гуруҳидаги 2 нафар аёлда, ҚСТОК билан асоратланган ҳомиладорларнинг 8,75% ва хориоамнионит билан асоратланган ҳомиладор аёлларнинг 12,8% ида кузатилди. Хориоамнионит асорати ривожланган аёллар орасида қалқонсимон без касалликлари билан касалланиш 33,3% ни ташкил этди, ҚСТОК кузатилган аёллар гуруҳида бу кўрсаткич 15,0% бўлди ва назорат гуруҳидаги 5 нафар аёлда (9,4%) аниқланди. Ошқозон-ичак трактида учровчи касалликлар ҚСТОК асорати бўлган, шунингдек, хориоамнионит билан асоратланган асосий гуруҳ беморларида ўхшаш кўрсаткичда учради (мос ҳолда 17,5% ва 17,9%). Ушбу кўрсаткич назорат гуруҳидаги 4 нафар ҳомиладорда (7,5%) қайд этилди. Сийдик чиқариш тизими касалликлари билан касалланиш ҳолати хориоамнионит асорати мавжуд гуруҳ аёлларида юқори бўлди (10,2%), ҚСТОК асорати кузатилган ҳомиладорларда эса бу кўрсаткич 6,25% ҳолатда қайд этилди. Юрак-қон томир тизими касалликлари ҚСТОК билан асоратланган гуруҳидаги аёлларда ҳам, хориоамнионит (ХА) асорати ривожланган гуруҳ аёлларда ҳам деярли бир хил кўрсаткичга эга бўлди (мос ҳолда 20% ва 19,1%). ҚСТОК ва хориоамнионит асорати ривожланган аёлларнинг аксариятида ўткир нафас йўллари инфекциялари қайд этилди (мос ҳолда 67,5% ва 64,1%).

Анкета маълумотларига кўра тадқиқотга жалб этилган ҳомиладор аёллар орасида жинсий йўл орқали юқадиган инфекциялар (ЖЙЮК) назорат гуруҳидаги 9 нафар (16,9%), ҚСТОК асорати кузатилган ҳомиладорларнинг 18 нафар (22,5%) ва хориоамнионит асорати ривожланган ҳомиладорларнинг 13 нафар (33,3%)ида аниқланди. Вирусли инфекция (ГГВ, герпетик конъюнктивит, ЦМВ ва уларнинг комбинацияси) назорат гуруҳидаги 16 нафар, ҚСТОК асорати бўлган 39 нафар (48,7%) ва хориоамнионит асорати ривожланган 28 нафар ҳомиладор (71,8%)да қайд этилди. Комбинацияланган бактериал-вирусли инфекциялар хориоамнионит асорати ривожланган гуруҳидаги аёлларда кўпроқ (17,9%) кузатилди. Бу кўрсаткич ҚСТОК билан асоратланган ҳомиладорларда 15,0% ва назорат гуруҳидаги 5,7% (3 нафар)

аёлда аниқланди. Жинсий аъзоларнинг яллиғланиш касалликлари репродуктив саломатлик бузилишининг бошланишида муҳим роль ўйнайди. Гинекологик анамнез таҳлил қилинганда репродуктив тизим аъзолари касалликлари билан боғлиқ қатор патологиялар қайд этилди. Маълум бўлишича, ҚСТОК асорати кузатилган аёлларнинг 46,2% ва хориоамнионит асорати ривожланган ҳомиладорларнинг 61,5%и кольпит билан оғриган.

Анамнезида бачадон ортиқларининг яллиғланиш касалликлари қоғонок суви туғруқдан олдин кетиш фониди хориоамнионит билан асоратланган ҳомиладор аёлларда 20,5%, ҚСТОК билан асоратланган аёлларда 13,75% ни ташкил этди. Эндометрит – хориоамнионит билан асоратланган гуруҳдаги аёлларнинг 23,1%, цервицит – 30,7% ида аниқланди ва ушбу кўрсаткич ҚСТОК асорати кузатилган гуруҳдаги аёлларда мос ҳолда 12,5% ҳамда 28,7% ни ташкил этди. Назорат гуруҳида бу кўрсаткич 3,3% бўлди. Сўров ўтказилган ҳомиладор аёллар анамнезида гинекологик касалликлар комбинацияси ҳам кўп кузатилди ва бу кўрсаткич хориоамнионит асорати мавжуд аёлларнинг 48,7% ҳамда ҚСТОК билан асоратланган ҳомиладорларнинг 43,7% ида аниқланди. Шундан бактериял вагинаознинг учраш даражаси хориоамнионит билан асоратланган аёллар гуруҳида 25,6%, ҚСТОК билан асоратланган гуруҳдаги аёлларда 26,2% ни ташкил этди.

Шундай қилиб, анамнез маълумотларини таҳлил қилиш натижасида ҚСТОК билан асоратланган ҳомиладор аёлларда хориоамнионит асоратининг ривожланишига туртки бўлиши мумкин бўлган омиллар мавжудлиги аниқланди. Ҳомиладорлик паритетининг таҳлили шуни кўрсатдики, ҚСТОК асорати кузатилган гуруҳдаги аёллар орасида 46,25% биринчи ҳомиладорлик ва 53,75% қайта ҳомиладорлик бўлган. Хориоамнионит асорати ривожланган гуруҳдаги ҳомиладорларнинг 17 нафарида биринчи ҳомиладорлик (43,6%), 22 нафарида (56,4%) қайта ҳомиладорлик кузатилган.

Анамнезидаги туғруқлар сони таҳлил қилинганда, ҚСТОК асорати бўлган гуруҳдаги аёлларнинг 40%и биринчи туғувчилар, 31,2%и қайта туғувчи ва 23 нафари (28,7%) кўп туғувчи аёллар бўлди.

ҚСТОК фониди хориоамнионит асорати ривожланган ҳомиладор аёллар анамнези ўрганилганда, уларнинг 51,3%и биринчи туғувчи, 30,8%и қайта туғувчи ва 17,9%и кўп туғувчилар бўлди.

Гинекологик анамнез маълумотлари таҳлил қилинганда, тиббий (сунъий) аборт ҚСТОК асорати кузатилган асосий гуруҳдаги аёлларда 11,25% ва хориоамнионит асорати ривожланган гуруҳдаги аёлларда 17,9% ни ташкил этди. Анамнезида ўз-ўзидан ҳомила тушиши назорат гуруҳидаги аёлларнинг 5,7% ида, шунингдек, ҚСТОК асорати кузатилган аёлларнинг 7,5% ва ҚСТОК фониди хориоамнионит асорати ривожланган аёлларнинг 15,4% ида қайд этилди.

Анамнезида муддатдан олдинги туғруқ акушерлик асорати хориоамнионит ривожланган аёлларда 2,7 баробар кўпроқ учради, шунингдек, ҚСТОК асорати кузатилган ҳомиладорларнинг 9 нафари (11,25%)да ҳам шундай ҳолат қайд этилди. Шунингдек, анамнезида ҳомиланинг ривожланмай қолиш ҳолати ҳам сўровномада иштирок этган аёлларда кўп учради ва бу кўрсаткич, асосан, ҚСТОК фониди ривожланган

хориоамнит асорати мавжуд аёлларда қайд этилди (10,25%). Бачадондан ташқари ҳомиладорлик назорат гуруҳидаги аёлларнинг 2 нафари (3,8%), ҚСТОК асорати кузатилган аёлларнинг 3 нафари (3,75%) ва хориоамнионит ривожланган аёлларнинг 5,1% ида кузатилди. Олинган натижалар асоратланган акушерлик анамнези кўпроқ хориоамнионит асорати ривожланган асосий гуруҳидаги ҳомиладорларда учраганлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, олинган маълумотларга таянган ҳолда айтиш лозимки, қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган ҳомиладор аёлларда хориоамнионит ривожланишида юқорида таъкидлаб ўтилган хавф омиллари (сувсизлик интервалининг давомийлиги, туғруқ даврларининг давом этиш вақти, вагинал текширувлар сони, бактериял вагиноз ва кам ҳолатларда амнион сувининг мекониум билан ифлосланиши)нинг ўрни муҳим аҳамиятга эга.

Ушбу бобнинг иккинчи кичик бўлимида хориоамнионит билан асоратланган ва асоратланмаган қоғоноқ пардасининг туғруқдан олдин ёрилиши кузатилган ҳомиладор аёлларнинг лаборатор таҳлил натижалари келтирилган. Энг муҳим лаборатор таҳлиллардан бири бу умумий қон таҳлили бўлиб, тадқиқотни амалга ошириш давомида олинган таҳлил натижаларига кўра ХА асорати ривожланган гуруҳидаги аёлларда назорат гуруҳига нисбатан лейкоцитоз кўпроқ кузатилди (1 мкл қонда $9,2 \pm 0,4$, 1 мкл да $8,0 \pm 0,12$ ҚСТОК билан асоратланган аёлларда ($P < 0,05$) ва 1 мкл да $7,24 \pm 0,1$ назорат гуруҳида ($P < 0,01$)). ХА асорати ривожланган асосий гуруҳидаги аёлларда эритроцитлар даражасининг мутлақ қиймати назорат гуруҳи ва ҚСТОК кузатилган ҳомиладор аёлларга қараганда анча паст бўлди ($P < 0,05$).

Тадқиқотни амалга ошириш давомида ҚСТОК асорати кузатилган гуруҳидаги ҳомиладор аёлларнинг гемоглобин даражаси $95,0 \pm 1,38$ ($P < 0,05$), ХА асорати ривожланган аёлларда эса ундан паст бўлди ва ўртача $90,0 \pm 1,5$ г/л ни ташкил этди (нисбий назорат қийматларига нисбатан $P < 0,01$). ҚСТОК билан асоратланган ва ХА асорати ривожланган аёлларда гематокрит миқдори анча паст бўлди ($P < 0,05$). Олиб борилган кузатишлар натижаларига кўра ХА асорати ривожланган ҳомиладорларда тромбоцитлар миқдори назорат гуруҳининг кўрсаткичларидан анча паст бўлди ($P < 0,05$).

Эритроцитларнинг чўкиш тезлиги (ЭЧТ) қон плазмасининг оқсил таркиби билан белгиланади. Ҳомиладорлик пайтида аёл учун бу кўрсаткич ўзгаради. Аммо ЭЧТ миқдорининг ҳаддан ташқари юқорига кўтарилиши ҳомиладор аёл организмида инфекция ва яллиғланиш жараёнларининг мавжудлигидан далолат беради. Хориоамнионит асорати ривожланган асосий гуруҳ аёлларнинг умумий қон таҳлилида ЭЧТнинг ўртача миқдори $28,85 \pm 1,23$ мм/с ($P < 0,01$) кўрсатди.

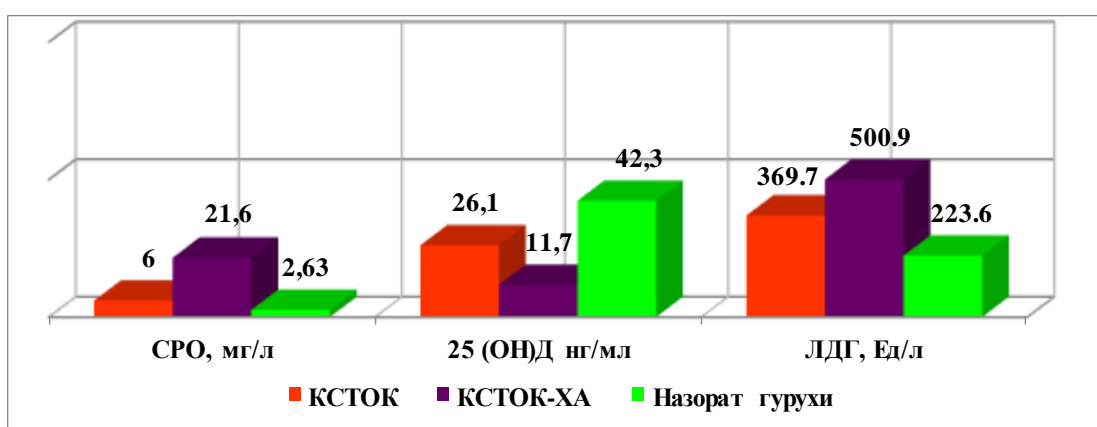
Ҳомиладор аёлларда биокимёвий параметрлар ўрганилди ва олинган натижалар таҳлил қилинди. Яллиғланишнинг ўткир фазали оқсиллардан бири С-реактив оқсил бўлиб, у жигарда синтезланади. Ҳомиладорлик пайтида С-реактив оқсил танадаги яллиғланиш жараёнлари мавжудлигини аниқлашда ёрдам берувчи диагностик маркерлардан бири ҳисобланади.

Тадқиқотдан олинган натижалар шуни кўрсатдики, ҚСТОК асорати кузатилган ҳомиладорларда СРО даражаси назорат гуруҳидаги аёллар

кўрсаткичларидан қарийб 3 баравар юқори ($P<0,01$) ва хориоамнионит ривожланган гуруҳдаги аёлларда бу кўрсаткичнинг кескин кўтарилганлиги кузатилди ($P<0,001$) (2-расм).

Тадқиқотни амалга ошириш давомида ҚСТОК асорати кузатилган ҳомиладор аёлларда лактатдегидрогеназа кўрсаткичи сезиларли даражада юқори бўлди ($P<0,01$). Хориоамнионит асорати ривожланган аёлларда ЛДГ даражаси назорат гуруҳига нисбатан 2 баравар кўплиги аниқланди ($P<0,001$) (2-расм).

Назорат гуруҳидаги аёлларда Д витамининг ўртача миқдори $42,3\pm 1,6$ нг/мл ни ташкил қилди. ҚСТОК асорати кузатилган ҳомиладорларда ушбу кўрсаткич 1,62 баравар паст бўлди ($P<0,01$), хориоамнионит асорати ривожланган аёлларда ҳам витамин Д етишмовчилиги кузатилди ($P<0,001$) (2-расм).



2-расм. Тадқиқотга жалб этилган ҳомиладорларда С-реактив оксил, Д витамини ва лактатдегидрогеназа миқдори.

Умумий биллирубин, мочевина, креатинин, АЛТ, АСТ кўрсаткичларида ҳам деярли ўзгариш кузатилмади. Асосий гуруҳдаги беморларнинг умумий оксил миқдори назорат гуруҳига қараганда анча паст бўлди ($P<0,05$).

Маълумки, нормал кечаётган ҳомиладорлик даврида қоннинг ивиш тизими фаоллиги ошади. Бу ҳомиладорлик вақтида аёлларда физиологик ҳолда УАҚ ҳажмининг ошиши ва туғруқ пайтида мумкин бўлган қон йўқотишларга олдиндан организмнинг тайёрланишидан келиб чиқади. Коагулограмма параметрларидан бири бу фибриноген бўлиб, халқаро номенклатурага кўра қон ивиш тизимининг I омили бўлиб ҳисобланади. Тадқиқот натижалари таҳлили шуни кўрсатдики, ҚСТОК фонида ХА асорати кузатилган аёлларда фибриноген миқдорининг сезиларли даражада ошганлиги аниқланди ($P\leq 0,001$). ҚСТОК асорати ривожланган ҳомиладорларда фибриноген миқдори деярли ХА асорати бўлган аёлларнинг кўрсаткичларидан фарқ қилмади, бу назорат гуруҳидаги аёлларнинг таҳлил натижаларидан анча юқори ($P\leq 0,001$).

Шундай қилиб, қоғоноқ пардасининг туғруқдан олдин ёрилиш асорати фонида хориоамнионит билан асоратланган ва асоратланмаган ҳомиладор аёлларда лаборатория маълумотлари таҳлили бир қанча ўзгаришларни кўрсатди. ҚСТОК асорати бўлган ва хориоамнионит ривожланган аёлларда

ЭЧТ, ЛДГ, С-реактив оқсил 2,3 марта ва фибриноген миқдорининг ошганлиги кузатилди. ҚСТОК ва хориоамнионит ривожланган аёлларда лейкоцитоз, эритроцитопения, гемоглобин, тромбоцитлар миқдорининг камайиши ва ЭЧТ миқдорининг 1,6 баробар ошиши кузатилди. Шунингдек, С-реактив оқсилнинг 8 баравар ортганлиги, ЛДГ ва фибриноген миқдорининг ошиши аниқланди. Ҳомиладорларнинг иккала асосий гуруҳида ҳам Д витамини миқдорининг камайганлиги аниқланди.

Ушбу бобнинг учинчи кичик бўлимида **ҚСТОК асорати кузатилган ва хориоамнионит асорати ривожланган гуруҳлардаги ҳомиладор аёлларда иммунитет учун жавоб берувчи медиаторлар даражаси ўрганилди.** Яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар даражаси кузатилди. Ҳомиладорликнинг учинчи триместрида ҳомиладорлиги физиологик давом этаётган ҳомиладорлар ва туғруқ бошланган туғувчи аёлларда цитокинлар даражаси таққосланди. Ҳомиладорлик муддати 37 ҳафтадан 42 ҳафтагача бўлган ва ҳомиладорлиги физиологик давом этаётган 26 нафар аёл ва туғруқ дардлари бошланган 27 нафар ҳомиладорлар қон зардобидаги ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 цитокинлари, INF γ ва TNF α ўрганилди.

Яллиғланиш олди цитокинларидан бири бўлган ИЛ-1 β даражаси туғруқ жараёни бошланган аёлларда ҳомиладорликнинг учинчи триместрида бўлган ҳомиладорлар кўрсаткичларига нисбатан 1,5 бараварга ошганлиги кузатилди ва ўртача $283,2 \pm 0,5$ пг/мл ни ташкил этди ($P < 0,01$). Тадқиқот натижаларига кўра ҳомиладорликнинг учинчи триместридаги аёлларда ИЛ-4 концентрацияси ўртача $148,5 \pm 0,56$ пг/мл ни ташкил этди ва туғруқ жараёни бошланган аёлларда яллиғланишга қарши цитокин даражаси деярли 4 баравар камайди ҳамда ўртача $33,8 \pm 0,38$ пг/мл ни ташкил этди ($P < 0,001$). Бу фактдан кўриниб турибдики, ИЛ-4 простагландинлар ишлаб чиқарилиш жараёнини камайтириб, ИЛ-1RA синтезининг кучайишига олиб келади.

Туғруқ жараёнинг бошланиши ИЛ-6 цитокин даражасининг $89,5 \pm 0,43$ пг/мл ҳомиладорликнинг охириги триместридаги ҳомиладор аёллар гуруҳига $56,9 \pm 0,52$ пг/мл, нисбатан сезиларли даражада ўсиши билан тавсифланади ($P < 0,01$). Бу боғлиқликлар ИЛ-6 нинг эндотелин даражасига таъсири билан изоҳланади. Эндотелин – миометрий қаватининг қисқарувчанлик қобилиятини фаоллаштирувчи омил ҳисобланади.

Таҳлил натижаларига кўра ИЛ-8 цитокиннинг ишлаб чиқарилиши юқори миқдорда, деярли 11 баробар ошганлиги маълум бўлди ($P < 0,001$). Бу ИЛ-8 цитокиннинг бириктирувчи тўқималарни қайта қуришда иштирок этишини кўрсатади ва туғруқ бошланишидан олдин бачадон бўйни етилишини таъминлаб беради. Бу гипотеза туғруқ бошланганидан сўнг дарҳол йўлдош ва миометриядаги тўқималарда ИЛ-8 рецепторлари экспресиясининг ошиши ҳақидаги маълумотлар билан тасдиқланади. Туғруқ жараёни бошланиш вақтида IFN γ миқдори бошқа цитокинлар ишлаб чиқаришдаги миқдорга нисбатан аҳамиятсиз ўзгаришларга учради, яъни унинг миқдори туғруқ жараёни бошланган аёлларда $32,8 \pm 0,26$ пг/мл ва ҳомиладорликнинг учинчи триместрда бўлган ҳомиладорларда $28,3 \pm 0,3$ пг/мл кўрсаткични ташкил қилди ($P < 0,05$). Эҳтимол, бу цитокиннинг миқдори нафақат иммунитет тизими ҳужайралари секретор функцияси

билан, балки бошқа хужайралар, масалан, синцитотрофобласт ва децидуал қават хужайралар турларининг фаоллиги билан ҳам аниқланади.

Шундай қилиб, туғруқ вақтида ҳомиладорлик давомида ривожланган аъзо тўқималари томонидан яллиғланишга қарши цитокинлар ишлаб чиқариш жараёнинг камайиши фонида яллиғланиш олди цитокинлар даражасининг ошиши кузатилади, бу эса туғруқ пайтида бачадон миометрий қавати мушакларининг қисқарувчанлик хусусиятини фаоллаштирувчи муҳим омиллардан бири бўлган простагландинлар ишлаб чиқарилиш жараёнига ўз таъсирини кўрсатади.

Кейинги босқичда ҚСТОК фонида хориоамнионит билан асоратланган ва асоратланмаган ҳомиладор аёлларда цитокинлар даражасини қиёсий баҳоланди.

ҚСТОК асорати бўлган аёлларда $IL-1\beta$ даражаси туғруқ дардлари бошланган аёлларнинг қийматлари даражасидек эди, аммо ҳомиладорликнинг учинчи триместрдаги ҳомиладорлиги физиологик давом этаётган аёлларга қараганда анча юқори бўлиб, ўртача $278,8 \pm 3,5$ пг/мл ни ташкил этди (1-жадвал).

1-жадвал

ҚСТОК ва хориоамнионит асорати ривожланган аёлларда цитокинлар даражаси, $M \pm m$

Иммунологик кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи, n=27	ҚСТОК n=30	Хориоамнионит, n=29
$IL-1\beta$, пг/мл	$283,2 \pm 14,1$	$278,8 \pm 16,5$	$395,4 \pm 23,1^{**}$
$IL-4$, пг/мл	$33,8 \pm 2,4$	$36,9 \pm 2,8$	$32,6 \pm 3,1$
$IL-6$, пг/мл	$89,5 \pm 5,9$	$81,7 \pm 4,6$	$116,9 \pm 13,4^{**}$
$IL-8$, пг/мл	$226,4 \pm 17,3$	$209,8 \pm 9,8$	$212,4 \pm 18,3$
$IFN\gamma$, пг/мл	$32,8 \pm 2,7$	$33,6 \pm 2,4^*$	$67,6 \pm 8,4^{**}$
$TNF\alpha$, пг/мл	$52,8 \pm 2,9$	$53,7 \pm 3,8^*$	$60,2 \pm 4,3$

Эслатма: * – назорат гуруҳидагилар туғувчи аёллар кўрсаткичларига нисбатан фарқнинг ишончлилик даражаси; ** – қозоноқ суви туғруқдан олдин кетган гуруҳдаги ҳомиладорлар кўрсаткичларига нисбатан фарқнинг ишончлилик даражаси ($P < 0,05 - 0,001$).

Хориоамнионит асорати ривожланган аёлларда $IL-1\beta$ даражаси ҚСТОК кузатилган аёлларга нисбатан анча юқори бўлиб, ўртача $395,4 \pm 1,45$ пг/мл ($P < 0,01$) ва ҳомиладорликнинг учинчи триместрдаги ҳомиладорлиги физиологик давом этаётган ҳамда туғруқ дардлари бошланган аёллардан олинган таҳлил натижаларига нисбатан юқори ($P < 0,01$) кўрсаткичга эканлиги аниқланди.

С.А.Кетлинский ва А.С.Симбирцева (2008) маълумотларига кўра $IL-1\beta$ оксил секрециясининг классик йўли билан эмас, балки маълум гуруҳ хужайралар томонидан ишлаб чиқариш орқали чиқарилади. Хориоамнионит асорати ривожланган асосий гуруҳдаги аёлларда $IL-1\beta$ цитокини даражасининг ошиши инфекциялардан келиб чиқадиган яллиғланиш жараёни мавжудлигини кўрсатади.

ҚСТОК асорати кузатилган ҳомиладор аёлларда $IL-4$ даражаси ҳомиладорликнинг учинчи триместрдаги ҳомиладор аёллардан олинган таҳлил натижаларига нисбатан анча паст ($P < 0,001$) ва туғруқ дардлари

бошланган ва хориоамнионит билан асоратланган аёлларда аниқланган миқдорга нисбатан бироз юқори эканлиги кузатилди. IL-4 цитокини биологик жиҳатдан кенг спектрига эга, унинг энг муҳим вазифаларидан бири бу яллиғланиш реакциясига қарши таъсир кўрсатиб, гуморал иммунитетни оширишдан иборат. Бу цитокин Т-супрессорлар фаоллашуви ва стероид гормонларга нисбатан рецепторлари сезувчанлигини оширишда иштирок этади.

Тадқиқотга жалб этилган ҳомиладор аёллардан олинган таҳлил натижаларидаги IL-6 цитокини концентрацияси таққослаганда, ҚСТОК асорати бўлган аёлларда бу кўрсаткич ўртача $81,7 \pm 0,6$ пг/мл ни ташкил қилиб, туғруқ дардлари бошланган аёлларга нисбатан бироз пастроқ миқдорда эканлиги аниқланди ($89,5 \pm 0,43$ пг/мл). Шунингдек, хориоамнионит асорати ривожланган аёлларда ушбу цитокин даражаси ҚСТОК билан асоратланган аёлларга нисбатан анча юқори бўлиши аниқланди ва бу ўртача $116,9 \pm 2,0$ пг/мл ни ташкил қилди ($P < 0,01$). IL-6 цитокини турли механизмларни ўз ичига олади, хусусан, TNF α билан синергизмда IL-1 β ва IL-8 цитокинларининг ишлаб чиқарилишини рағбатлантиради. Th2, макрофаглар, нейтрофиллар, фибробластлар, эндотелиал хужайралар ушбу цитокиннинг асосий ишлаб чиқарувчилари саналади. IL-8 цитокини нейтрофилларнинг хемотаксик ва фаоллаштирувчи омили сифатида ҳомиладорликда муҳим роль ўйнайди, чунки у репродуктив тизимнинг барча жараёнларида фаол иштирок этади. Ушбу тадқиқотда ҚСТОК асорати бўлган аёлларда ушбу цитокин даражаси ўртача $209,8 \pm 1,6$ пг/мл ни ташкил этди ва бу миқдор ҳомиладорликнинг учинчи триместридаги ҳомиладор аёлларнинг қийматидан анча юқори бўлди ($P < 0,05$).

Хориоамнионит асорати ривожланган аёлларда IL-8 цитокини концентрацияси туғруқ бошланган ва ҚСТОК билан асоратланган аёллар кўрсаткичлари билан бир хил бўлди. IL-8 цитокини бачадон бўйни, йўлдош ва эндометриумда аниқланди.

ҚСТОК билан асоратланган ҳомиладор аёлларда INF γ миқдори назорат гуруҳидаги туғруқ дардлари бошланган аёллардан олинган таҳлил натижаларига ўхшаш қиймат даражасида эканлиги аниқланди. Хориоамнионит билан асоратланган аёлларда IFN γ даражаси ҚСТОК билан асоратланган ва назорат гуруҳидаги аёллардан олинган таҳлил натижаларига қараганда анча юқори бўлди ($P < 0,01$).

TNF α цитокини барча хужайраларнинг ўсиши, шаклланиши ва омон қолишига таъсир кўрсатувчи плейотроп цитокинлардан бири бўлиб, ҳомиладорлик давомида унинг ривожланиши муҳим роль ўйнайди. Ушбу тадқиқотни амалга ошириш давомида қоғоноқ сувининг туғруқдан олдин кетиш асорати бўлган аёлларда TNF α даражаси туғруқ дарди бошланган аёллардан олинган таҳлил натижаларига ўхшаш бўлди. Хориоамнионит билан асоратланган аёлларда TNF α миқдори юқори кўрсаткични ташкил этди ($P < 0,01$).

Шундай қилиб, физиологик ҳомиладорлик пайтида IL-1 β ва IL-4 цитокинларининг фаоллашуви натижасида она организми ярим аллоген ҳомилага нисбатан иммунитетнинг пасайишига ёрдам беради. Бу цитокинлар даражасининг тубдан ўзгариши туғруқ жараёнида иммуносупрессиянинг

пасайишига олиб келади ва она организми ҳомилани ҳайдашга тайёр эканлигидан далолат беради. Хориоамнионит ривожланган ва ривожланмаган ҚСТОК билан асоратланган аёлларда цитокинлар ҳолати ўрганилганда бундай патологияда цитокинлар даражасидаги ўзгаришлар табиати туғруқ жараёни бошланган аёлларнинг кўрсаткичларига мос келди. Физиологик туғруқ жараёнинг бошланиши ва ривожланиши ҳомила, йўлдош тўқималари ва она организмида синтез қилинадиган бир қанча медиаторлар назорати остида бошқарилади. Бундай омиллар сирасига кирувчи простагландинлар, гистамин, окситоцин, прогестерон, кортизол каби биологик фаол медиаторлар цитокинлар билан бирга фаол таъсир кўрсатади. Туғруқ жараёнини фаоллаштиришда улардан баъзилари ижобий, бошқалари эса салбий таъсир кўрсатади.

Туғруқ бошланишидан олдин йўлдош ва унинг атрофидаги тўқималарда ҳатто инфекция бўлмаган ҳолда ҳам ҳар хил турдаги лейкоцитлар (семиз ҳужайралар, гранулоцитлар, макрофаглар)нинг инфилтрацияси содир бўлади. Ушбу ҳужайралар фаоллашиши натижасида, шунингдек, йўлдошдаги резидент ҳужайралар ҳам IL-1 β , IL-6, IL-8 ва TNF α яллиғланишга қарши цитокинларни фаол равишда синтезлай бошлайди (Saji F., Young A. ва бошқалар, 2019). Бироқ хориоамнионит ривожланган аёлларда яллиғланишга қарши цитокинлар даражаси ҚСТОК асорати кузатилган аёлларга қараганда анча юқори бўлиб, бу яллиғланиш реакцияси бошланганлигини ва, эҳтимол, патоген микроорганизм мавжудлигини кўрсатади. Бу цитокинлар бачадон мушакларининг қисқаришини рағбатлантирувчи E₂ ва Ф простагландинлар синтезини фаоллаштиради.

Бачадон бўшлиғига микроорганизмлар киришининг асосий механизмлари кўтарилиш ва гематоген йўл орқали тарқалишдир. Бачадон бўшлиғида инфекциянинг кўтарилиш механизми амнион мембранасининг яллиғланиши, унинг муддатдан олдин ёрилиши ва сувсизлик даврининг чўзилиши билан осонлашади. Олинган натижалар таҳлили шуни кўрсатдики, хориоамнионит ривожланган аёлларда IL-1 β ва IFN γ яллиғланишга қарши цитокинлар даражаси сувсизлик даврининг давомийлигига боғлиқ. Сувсизлик даври 6 соат давом этган хориоамнионит ривожланган аёлларда IL-1 β даражаси 250 дан 300 пг/мл гача, IFN γ даражаси эса 35 дан 45 пг/мл гача бўлди. 11 нафар (28,2%) хориоамнионит асорати мавжуд аёлларда 18 соат ичида сувсизлик давр давомийлигида IL-1 β даражаси 350 дан 420 пг/мл гача, IFN γ даражаси эса 75 пг/мл га етди. Сувсизлик даври давомийлиги 24 соат бўлган 3 нафар аёлда IL-1 β даражаси 450 дан 500 пг/мл гача бўлди (2-жадвал).

2-жадвал

Сувсизлик даври давомийлигига кўра хориоамнионит ривожланган аёлларда яллиғланиш олди цитокинлари даражаси

Сувсизлик даври	IL-1 β , пг/мл	IFN γ , пг/мл
6 соат, n= 25/64,1%	<u>288,3\pm3,46</u> 250 – 300	<u>40,0\pm0,69</u> 35 – 45
18 соат, n= 11/28,2%	<u>389\pm5,61</u> 350 – 420	<u>63,45\pm1,84</u> 50 – 75
24 соат, n= 3/7,7%	<u>476,7\pm14,5</u> 450 – 500	<u>70,0\pm2,24</u> 60 – 80

Олинган натижалар шуни кўрсатдики, ҚСТОК билан асоратланган аёлларда сувсизлик даврининг узайиши билан боғлиқ ҳода $IL-1\beta$ ва $IFN\gamma$ яллиғланиш олди цитокинлар даражаси ўртасида боғлиқлик мавжуд. 24 соатлик сувсизлик даврида бу цитокинларнинг 2 баробар кўпайганлиги кузатилди ва бу хориоамнионит ривожланиш эҳтимолидан далолат бериши мумкин. Шундай қилиб, $IL-1\beta$ ва $IFN\gamma$ яллиғланиш олди цитокинлар даражаси ҚСТОК асорати бўлган аёлларда хориоамнионит ривожланишини башорат қилиш мезони бўлиши мумкин.

Диссертациянинг «Қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган хориоамнионит билан асоратланган ва асоратланмаган ҳомиладорларни олиб боришнинг дифференциал асослари» деб номланган тўртинчи бобида қоғоноқ суви кетган ва хориоамнионит билан асоратланган ҳомиладорларда ҳомиладорлик ҳамда туғруқни олиб бориш юзасидан олиб борилган тадқиқот натижалари маълумотлари таҳлил қилинган.

Қоғоноқ суви туғруқдан олдин кетган ҳомиладор аёлларнинг 39 нафариди ҳомиладорлик хориоамнионит билан асоратланган ва клиник жиҳатдан қуйидаги белгилар билан намоён бўлди: 15 нафар (38,5%) аёлда бадбўй хидли вагинал ажралмалар, 24 нафар аёлда (61,5%) тана ҳароратининг $38-39^{\circ}C$ гача кўтарилиши, шундан 9 нафариди тана ҳарорати $39^{\circ}C$ дан юқори, 15 нафариди $38^{\circ}C$ гача бўлганлиги, тана ҳароратининг кўтарилиши билан барча аёлларда тахикардия кузатилганлиги аниқланди. Қоғоноқ сувининг туғруқдан олдин кетиши фониди хориоамнионит билан асоратланган ҳомиладор аёлларнинг 25 нафар (64%)иди ҳомила тахикардияси кузатилди. Ҳомиладорлиги ва туғруқ жараёни хориоамнионит билан асоратланганлиги сабабли баённома бўйича антибиотик терапияси бошланди (III–IV авлод цефалоспоринлари ҳар 8–12 соатда в/и 2,0 г дан + ҳар 8 соатда в/и 500 мг дан метронидазол). Туғруқ индукцияси остида терапия нормал тана ҳарорати барқарорлашгунча давом этди. ХАнинг кеч аломати – бачадон тонусининг ошиши фақат 4 нафар (10,3%) ҳомиладор аёлда кузатилди. ХА билан асоратланган гуруҳдаги аёлларнинг 3 нафариди кутиш тактикаси асосиди туғруқ олиб борилди. ХА билан асоратланган ҳомиладор аёллар бачадон бўйнининг ҳолатига кўра туғруқ индукцияси қўлланди. 10 нафар (25,6%) аёлда «етилмаган» бачадон бўйни (Бишоп шкаласи <6 балл) аниқланди ва бачадон бўйнини «етилтириш» учун простагландин (Гландин E_2) интравагинал қўлланилди, қолган 8 нафар (20,5%) аёлда «етилган» бачадон бўйни бўлганлиги учун преиндукция қўлланилмади, аммо туғруқ дардлари сустлигида окситоцин билан туғруқни стимуллаш бошланди (баённома бўйича). Ҳомиланинг юрак уришини эшитиш туғруқнинг биринчи даврида ҳар 15 дақиқада окситоцин билан индукцияси олиб борилганда ва туғруқнинг иккинчи даврида ҳар 5 дақиқада амалга оширилди.

Тадқиқотга жалб этилган аёлларнинг туғруқни бошқариш усули ҚСТОК билан асоратланган аёлларнинг 16,2% туғруқни фаол олиб бориш ва ХА асорати ривожланган аёлларнинг 46,2% да амалга оширилган. Преиндукция мақсадида Простагландин E_2 ҚСТОК ҳомиладорларнинг 11,25% да ва ХА билан асоратланган аёлларнинг 25,6%да қўлланилган. Окситоцин ҚСТОК

аёлларнинг 5,0%да ва ХА билан асоратланган ҳомиладорларнинг 20,5% да ишлатилган. Туғруқни кутиш тактикаси орқали олиб бориш ҚСТОК аёлларнинг 42,5%да ва ХА билан асоратланган ҳомиладорларнинг 7,7 %да кузатилган.

Туғруқ натижаларини таҳлил қилганда, ҚСТОК аёлларнинг 58,7 %да ва ХА билан асоратланган ҳомиладорларнинг 53,8% да туғруқ табиий туғруқ йўллари орқали содир бўлганлиги аниқланди. ҚСТОК кузатилган аёлларнинг 41,2%да ва ХА билан асоратланган аёлларнинг 46,1%да туғруқ кесар кесиш йўли орқали олиб борилган.

Сувсизлик интервалнинг давомийлиги 6 соатгача бўлган биринчи асосий (хориоамнионит билан асоратланган) гуруҳда иккинчи асосий гуруҳга нисбатан 1,2 баробар кўп кузатилган (мос равишда 64,1% ва 50%). Ҳолбуки, иккинчи асосий гуруҳда сувсизлик даври 6 соатдан 12 соатгача бўлганлар 22 нафар (27,5%) аёлда, биринчи асосий гуруҳда (ХА) эса иккинчи асосий гуруҳга нисбатан 1 баробар кўп - 11 нафар (28,2%) ҳомиладорда аниқланган.

Сувсизлик даврининг давомийлиги 24 соатгача чўзилиши биринчи асосий гуруҳ аёлларида 7,7%да кузатилган. Бундан келиб чиқадики, сувсизлик интервалининг ошиб бориши хориоамнионит билан асоратланиш хавфини оширади.

Биринчи асосий гуруҳдаги аёлларда ўртача туғруқ давомийлиги назорат гуруҳига қараганда 1,3 баравар ва иккинчи асосий гуруҳда 1,2 баравар кўпроқ вақтга (мос равишда 8 соат 29 минут, 7 соат 50 м ва 6 соат 19 м) чўзилганлиги аниқланган ($P < 0,05$).

Физиологик қон йўқотишнинг кўпайиши, шунингдек, инфекция эҳтимоли туғруқ пайтида йўлдош тўқимасида нуқсон (7,7% ва 1,25%), оралик соҳадаги жароҳатлар (18% ва 7,5%), бачадон бўйнинг йиртилиши (5,1% ва 1,25%) каби асоратлар билан кечиши мос ҳолда биринчи ва иккинчи асосий гуруҳларда назорат гуруҳидаги аёлларга нисбатан юқори бўлди, бу пайтда назорат гуруҳидаги фақат 1 нафар (3,3%) аёлда ораликнинг йиртилиши кузатилди.

Таъкидлаш жоизки, туғруқ ва операциядан кейинги даврда асосий гуруҳдаги аёлларда йирингли-септик асоратлар бўлмади. Бунга Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлигининг 2019 йил 245-сон «Акушерликда клиник баённомалар мажмуаси»даги «Сепсис, септик шок» деб номланувчи 13-баённомага мувофиқ ХА билан асоратланган ва ҚСТОК бўлган аёлларда антибиотикли терапия олиб борилди.

Янги туғилган чақалоқларни Апгар шкаласи бўйича баҳолаш натижаларининг таҳлили ўрганилганда, 8–10 балл билан янги туғилган чақалоқлар, биринчи асосий гуруҳда (9 нафар, 23%) назорат гуруҳига қараганда 3 баробар кам кузатилди, иккинчи асосий гуруҳда эса бу кўрсаткич 51,25% ни ташкил этди. 1 дақиқада 6–7 балл биринчи асосий гуруҳдаги 29 нафар (74,4%) ва иккинчи асосий гуруҳдаги 39 нафар (48,75%) аёлдан туғилган деярли ҳар иккинчи янги туғилган чақалоқда қайд этилди, назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич 9 нафар (30%)ни ташкил этди. 4–5 балли янги туғилган чақалоқлар фақат биринчи асосий гуруҳдаги 1 нафар (2,6%) янги

туғилган чақалоқда қайд этилди. Шунингдек, 5 дақиқада бу кўрсаткич назорат гуруҳига нисбатан паст бўлди.

Шундай қилиб, хориоамнионит ва амнион мембрананинг туғруқдан олдин ёрилиши, ҳомиладорлик муддатидан қатъи назар, янги туғилган чақалоқларда Апгар шкаласи бўйича паст кўрсаткичларга эга бўлишига сабаб бўлди.

Ҳомила ичи инфекция ташхиси янги туғилган чақалоқларнинг фақат биринчи асосий гуруҳдаги 3 нафар (7,7%) ва нафас олиш етишмовчилиги билан асоратланиш 1 нафар (2,6%) аёлдан туғилган чақалоқда кузатилди. Резус конфликт бўйича ЧГК янги туғилган чақалоқларда биринчи асосий гуруҳда 7,7% ва иккинчи асосий гуруҳда 3,75% ҳолатда учради.

Янги туғилган чақалоқларнинг енгил асфикцияси биринчи ва иккинчи асосий гуруҳларда 74,4% ва 48,3% ва назорат гуруҳидаги 30% янги туғилган чақалоқда кузатилди. Ўртача асфикция билан туғилган чақалоқ фақат биринчи асосий гуруҳда қайд этилди (2,6%).

Шундай қилиб, ҚСТОК ва ХА ривожланган гуруҳдаги аёлларда ушбу ҳолат ҳомила ичи инфекцияси ривожланиши учун хавф омили ҳисобланади, янги туғилган чақалоқлар туғруқдан кейинги эрта даврда нафас олиш депрессияси ва оғир асфикция билан туғилади.

Шундай қилиб, узоқ давом этган сувсизлик даври инфекциянинг кўпайиши ва хориоамнионитнинг ривожланиши омили бўлиб, бу акушерлик ва перинатал патологиянинг кўпайиши, янги туғилган чақалоқлар ва аёлларда туғруқдан кейинги даврнинг асоратли кечишига олиб келади. Бу ҳолда туғруқ хар доим ҳам табиий туғруқ орқали амалга ошмайди ва ҳомила ҳамда она учун салбий оқибатларга олиб келади.

ХУЛОСА

«Қоғоноқ суви кетган ҳомиладорларда хориоамнионит ривожланиш хавфининг клиник-иммунологик омиллари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича қуйидаги хулосаларга келиш мумкин:

1. Қоғоноқ сувининг туғруқдан олдин кетиши (ҚСТОК) билан асоратланган ҳомиладорларнинг 32,8% ида хориоамнионит белгилари аниқланди. ҚСТОК асорати кузатилган ҳомиладор аёлларда сувсизлик даврининг узоқ давом этиши (16 соатдан ортиқ асоратланган гинекологик анамнез билан бирга (63%)), вагинал инфекциялар (37%), Д витамини микдорининг паст даражаси (26,1%) хориоамнионит ривожланишининг хавф омили ҳисобланди.

2. ҚСТОК билан асоратланган аёлларда С-реактив оксил микдори назорат гуруҳига нисбатан 2,3 баравар юқори бўлди. Хориоамнионит ривожланган аёлларда С-реактив оксилнинг 8,2 баробар ва ЛДГ даражасининг 2 баробардан ортиқ ошганлиги қайд этилди. Шунингдек, умумий оксил микдорининг камайиши, фибриноген даражасининг ошиши кузатилди, лейкоцитар интоксикацион индекси (ЛИИ) ва УТТ орқали амнион суюқлик индекси (АСИ) даражаси тесқари корреляцион боғлиқликда бўлиб, ЛИИнинг юқори кўрсаткичи ҳамда АСИнинг камайганлиги аниқланди.

3. Ҳомиладорлиги 37–42 ҳафталик бўлган ва физиологик давом этаётган ҳомиладорларда цитокинлар ҳолати туғруқ жараёни бошланган туғувчи аёлларнинг кўрсаткичларидан кескин фарқ қилиши аниқланди. ҚСТОК фонида хориоамнионит асорати ривожланган аёлларда IL-1 β даражасининг 1,4 баробар, IL-6 – 1,3 баробар, IFN γ – 2 баробар ва TNF α – 1,12 баробар ошиши кузатилди. ҚСТОК кузатилган аёлларда сувсизлик даври чўзилиши билан IL-1 β ва IFN γ даражасининг ўзаро боғлиқлиги аниқланди (18 соатдан ортик).

4. Сувсизлик интервали давомийлигининг 16 соатдан кўп давом этиши, клиник-лаборатор ўзгаришлар ҳамда IL-1 β ва IFN γ микдорининг максимал даражада ошиши хориоамнионит ривожланишининг прогностик мезонлари саналади. ҚСТОК билан асоратланган аёлларда ҳомиладорликни олиб бориш учун хориоамнионитнинг дастлабки белгиларини аниқлаш ва кейинги тактика масаласини ҳал қилиш алгоритми ишлаб чиқилди (Илова№1).

Илова№1



**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВАНИИ НАУЧНОГО
СОВЕТА PhD.04/13.05.2020.Tib.93. 02 ПРИ БУХАРСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ТОШЕВА ИРОДА ИСРОИЛОВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ
ХОРИОАМНИОНИТА У БЕРЕМЕННЫХ С ИЗЛИТИЕМ
ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД**

**14.00.01 – акушерство и гинекология
14.00.36 – аллергология и иммунология**

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

Бухара – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2020.4.PhD/Tib.1474

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте и в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.immunology.uz) и информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziyo.net).

Научные руководители: Магзумова Наргиза Махкамовна
доктор медицинских наук, профессор
Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна
доктор биологических наук, профессор

Официальные оппоненты: Исенова Сауле Шайкеновна
доктор медицинских наук, профессор (Казахстан)
Наврзובה Шакар Истамовна
доктор медицинских наук, профессор


Ведущая организация: Самаркандский государственный медицинский институт


Защита диссертации состоится «30» декабря 2021 г. в «10³⁰» часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней PhD.04/13.05.2020.Tib.93.02 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, РУз, г. Бухара, ул. Навои, 1. Тел / факс: (+998 65) 223-00-50, 223-17-53, e-mail: buhmi@mail.ru).


С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за № 060) (Адрес: 200118, РУз, г. Бухара, ул. Навои, 1. Тел / факс: (+998 65) 223-00-50, 223-17-53), Веб-сайт: www.bsmi.uz, E-mail: buhme@mail.ru)

Автореферат диссертации разослан «17» декабря 2021 год.
(реестр протокола рассылки № _____ от 17 декабря 2021 года).




Д.Т. Ходжиева
председатель разового Научного совета по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук


С.С. Пулатов
ученый секретарь разового Научного совета
по присуждению ученых степеней, доцент,
кандидат медицинских наук


Г.А. Ихтиярова
председатель разового научного семинара при
Научном совете по присуждению ученых
степеней, профессор, доктор медицинских
наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы рост инфекционных и септических осложнений в акушерстве во всем мире являются одной из актуальных проблем, которые требуют подхода проведения глубоких научных исследований. По данным ВОЗ, распространённость дородового разрыва плодных оболочек составляет 2,7–19%⁴. В этом случае при родах и послеродовой период у рожениц может развиваться гнойно-септические осложнения, аномалия родовой деятельности и внутриутробная инфицирования плода. Кроме этого, родовозбуждение может оказаться неэффективным, что приводит к росту частоты оперативных вмешательств. Нередко дородовый разрыв плодных оболочек и раннее излитие околоплодных вод нарушают нормальное течение беременности, родов и может привести к таким осложнениям, как затянувшиеся латентная и активная фаза родов, развитие гипоксии, инфицирование матери и плода⁵.

В мире уделяется особое внимание исследованиям, направленным на совершенствование разработки новых и более информативных методов ранней диагностики хориоамнионита у беременных, беременность которых осложнилась с отхождением околоплодных вод. В этом отношении одной из актуальных проблем сегодняшнего дня являются: определение уровня частоты хориоамнионита ранее и дородовый разрыв плодных оболочек у беременных; оценка факторов риска на основании клинико-амнистических сведений; проведение иммуноферментного анализа и инструментальных исследований в целях определения роли инфекционного фактора у женщин, беременности которых осложнились с отхождением околоплодных вод; разработка алгоритма прогнозирования группы риска у беременных с отхождением околоплодных вод на основании взаимосвязи с биохимическими показателями крови значение противовоспалительных цитокинов при прогнозировании хориоамнионита.

В нашей стране принимаются масштабные меры по повышению качества медицинских услуг, оказываемых населению страны, в том числе: по социальной защите населения, на соответствие системы медицины требованиям мировых стандартов, в частности, на раннее диагностирование, лечение и предотвращение осложнений. При поднятии на новый уровень оказания медицинской помощи населению немаловажную роль имеют такие задачи, как: улучшение качества и удобства специализированной медицинской помощи населению, проведение реформы в системе скорой и экстренной медицинской помощи и профилактики инвалидности. Уменьшение осложнений заболевания путем усовершенствования эффективности применения современных технологий, поднятие на новый этап уровень обслуживания современной медицины, увеличение эффективности методов диагностики и профилактики данного осложнения,

⁴ Данные ВОЗ 2018 г.

⁵ Бошкова М.Э. Хориоамнионит. Общество с ограниченной ответственностью “Интернаука” (Москва) 28 (110) 2019 г.

учитывая иммунологические механизмы и патогенез развития хориоамнионита перечисленные имеют особое значение при выполнении стоящих выше задач.

В Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы определены следующие задачи: «... повышение доступности и качества оказания специализированной медицинской помощи, дальнейшее реформирование скорой и экстренной медицинской помощи, профилактика инвалидности ...»⁶. Исходя из этого для хориоамнионита одним из актуальных научных направлений является реализация эффективности за счет широкого использования на практике новых методов ранней диагностики с учетом их патогенетических и иммунологических механизмов.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, № ПП-4513 «О повышении качества и дальнейшем расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям» от 8 ноября 2019 года, а также в других нормативно-правовых документах принятых в данной сфере деятельности.

Соответствие темы исследования приоритетным направлениям исследования в республике. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Хориоамнионит является причиной примерно 40% случаев преждевременных родов. Недоношенность, от которой страдает почти 10% беременностей во всем мире, является наиболее значительной причиной перинатальной смертности или заболеваемости.

Зарубежными учеными проводились исследования по изучению этиологии, методов диагностики и лечения хориоамнионита, а также преждевременного и дородового отхождения околоплодных вод (Monica Cappelletti, 2020; Randis T.M. et al., 2018; Josephine R., 2020; Viral G. Jain, 2021; Kacerovsky M., 2021; Ebisutani K. 2021). Также в странах СНГ проводились исследования (Кузнецова Н.Б. et al., 2019; Бошкова М.Э. et al., 2019; Пенжоян Г.А. et al., 2019; Беженарь В.Ф. et al., 2018; Коробова З.Р., 2019; Гурьева В.А. et al., 2018; Дятлова Л.И., 2018) по излитию околоплодных вод и хориоамнионита.

Известно, что у беременных женщин с дородовым разрывом плодных оболочек и хориоамнионитом усилена продукция белков острой фазы и

⁶ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года

провоспалительных цитокинов (Крукиер И.И. с соавт., 2019). Однако механизмы, регулирующие активность биохимических процессов и синтеза цитокинов до конца не изучены. Особый интерес представляет проведение дифференцированного анализа иммунологических и биохимических процессов при ДРПО в зависимости от срока безводного состояния, так как до сих пор остается не выясненным вопрос, одинаковые ли нарушения ведут к возникновению и развитию хориоамнионита.

В нашей стране тоже некоторые ученые изучали беременные, которые беременностями осложнились с хориоамнионитом и дородовым или преждевременным излитием околоплодных вод (Раббимова Г., 2019; Каганова М.А. et al., 2019; Тураева Г.Ю., 2019; Рузметова Д.Т., 2020). Данные авторы в своих научных трудах обратили особое внимание на генитальные инфекции (Раббимова Г.) и перинатальные исходы (Рузметова Д.Т.) у беременных с излитием околоплодных вод и хориоамнионитом и его лечение.

Таким образом, несмотря на то что было проведено немало научных работ по изучению беременных женщин с дородовым разрывом плодных оболочек и хориоамнионитом, показатели остаются по-прежнему высокими. А это доказывает, что на сегодняшний день необходимо продолжать изучение данного осложнения путем определения критериев ранней диагностики хориоамнионита и обосновывает актуальность темы.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена согласно плану научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института в рамках прикладного проекта по теме: «Разработка новых подходов к ранней диагностике, лечению и профилактике предпатологических и патологических состояний организма в условиях жаркого климата Бухарской области» (2018–2022).

Цель исследования выявить клинико-иммунологические факторы риска развития хориоамнионита у беременных с излитием околоплодных вод.

Для реализации поставленной цели были определены следующие **задачи исследования:**

выявить факторы риска развития хориоамнионита у беременных с излитием околоплодных вод;

изучить особенности клинико-лабораторных показателей у женщин с ДРПО и хориоамнионитом;

оценить особенности содержания про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у женщин с ДРПО и хориоамнионитом, для раннего начала его коррекции;

на основании результатов исследования разработать алгоритм ведения родов у женщин с ДРПО и с хориоамнионитом.

Объектом исследования явились 119 женщин 37–42 недельным сроком беременности с излитием околоплодных вод и хориоамнионитом. Контрольную группу составили 26 беременных с физиологическим течением

в III триместре гестации и 27 женщин с начавшейся родовой деятельностью. Женщины основной группы были разделены на 2 подгруппы: 39 женщин с ДРПО и признаками хориоамнионита составили 1-ю подгруппу, 2-я подгруппа – 80 беременных с излитием околоплодных вод.

Предметом исследования: периферическая кровь и сыворотка крови беременных и рожениц.

Методы исследования. Использовались общеклинические, инструментальные, биохимические, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

изучена частота развития хориоамнионита среди обследованных беременных женщин; наиболее вероятными факторами риска развития хориоамнионита у беременных с излитием околоплодных вод явились дисбиозы влагалища (45%), хронические воспалительные заболевания органов малого таза (25%) и другие причины (30%);

впервые выявлено, что при развитии хориоамнионита у беременных с ДРПО наблюдается повышение уровня провоспалительных и снижение противовоспалительных цитокинов;

доказано, что проведение своевременной антибактериальной терапии по предложенному алгоритму обследования и ведения беременных с данной патологией приводит к снижению акушерских и перинатальных осложнений.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

использование предложенных прогностических (иммунологические и биохимические) критериев риска развития хориоамнионита позволили предотвратить развитие осложнений у женщин с излитием околоплодных вод;

разработан алгоритм перинатальной диагностики и подготовки к родам, позволяющие предотвратить развитие осложнений при родах, в послеродовом периоде у женщин с дородовым разрывом плодных оболочек.

Достоверность результатов исследования обосновывается правильностью применения в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, иммунологических, биохимических, инструментальных, статистических методов исследования, а также достаточностью клинического материала, обработкой статистическими методами материалов исследования, сопоставлением полученных результатов с данными отечественных и зарубежных исследователей, подтверждением полученных результатов и выводов полномочными структурами. Кроме того, все результаты основаны на принципах доказательной медицины.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в расширении уровня теоретических знаний в области диагностики и профилактики хориоамнионита у беременных с ДРПО; показано, что развитие хориоамнионита у беременных с ДРПО характеризуется резким повышением

уровня С-реактивного белка, ЛДГ и провоспалительных цитокинов и впервые выявлено снижение уровня противовоспалительных цитокинов.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что для разработки алгоритма раннего выявления признаков хориоамнионита, предложены цитокиновые и биохимические показатели (интерлейкины, С-реактивный белок, витамин D, ЛДГ) у беременных с дородовым разрывом плодных оболочек. Проведение комплексной терапии позволило снизить частоту акушерских и перинатальных осложнений.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по оптимизации иммунологической диагностики и профилактики акушерских осложнений беременных женщин с дородовым разрывом плодных оболочек разработаны методические рекомендации «Методика прогнозирования акушерских осложнений при риске развития хориоамнионита у беременных с излитием околоплодных вод» (заключение № 8 н-д/607 Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 22 декабря 2020 года). Результаты данных методических рекомендаций явились ранним прогностическим критерием выявления признаков хориоамнионита у женщин с излитием околоплодных вод.

Разработаны методические рекомендации «Алгоритм факторов риска развития хориоамнионита у беременных с излитием околоплодных вод» для диагностики прогноза течения заболевания и применения своевременных лечебно-профилактических мер (заключение № 8н-д/606 Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан от 22 декабря 2020 года). Результаты исследования, представленные в данных методических рекомендациях, позволили разработать алгоритм диагностики и подготовки к родам беременных женщин с хориоамнионитом и излитием околоплодных вод.

Результаты научных исследований внедрены в практику здравоохранения, в том числе, в клиническую практику Бухарского родильного комплекса, городской семейной поликлиники и акушерского комплекса Жондарского района (заключение № 8 н-р/8 Министерства Здравоохранения РУз от 11.01.2021 года). Внедрение в практику полученных научных результатов дало возможность уменьшению акушерских осложнений (сепсис и внутриутробное инфицирование) и улучшению родов.

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

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 27 научных работ, из них 11 журнальных статей, в том числе 6 в республиканских и 5 в зарубежных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Объем диссертации 141 страница.

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, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные аспекты развития хориоамнионита при родовом излитие околоплодных вод (обзор литературы)»** проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные проблемам хориоамнионита, аспекты диагностики и методов ведения родоразрешения, проанализированы преимущества и недостатки существующих методов диагностики и профилактики, показано, что наличие иммунной дисфункции и биохимических процессов у беременных женщин с родовым разрывом плодных оболочек может привести к развитию хориоамнионита, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Материал и методы исследований у беременных женщин с хориоамнионитом и родовым излитием околоплодных вод»** дана общая характеристика клинического материала и методов исследования. Набор материала осуществлялся на базе кафедры акушерства и гинекологии медико-педагогического факультета (заведующая кафедрой – д.м.н., профессор Г.А.Ихтиярова) Бухарского государственного медицинского института (ректор – проф. Ш.Ж.Тешаев), в родильном комплексе города Бухары (главный врач – З.М.Саидова), в областном перинатальном центре (директор – Н.Р.Бахранова).

Для решения поставленных задач было проведено ретроспективное исследование, заключающееся в изучении медицинской документации 628 родильниц с ДРПО и проспективное исследование, включавшее 119 пациенток.

Исследование проводилось в три этапа. На первом этапе нашей работы, с целью определения значимости родового разрыва плодных оболочек, как фактора риска развития хориоамнионита, который приводит к жизни угрожающим осложнениям беременности, родов и послеродового периода проведено ретроспективное исследование. Пациентки включались в него методом сплошной выборки архивных материалов историй родов, статистических журналов и отчетов родильных отделений в городе Бухара за период с 2015 по 2020 годы.

Вторым этапом работы было выполнение проспективного рандомизированного контролируемого исследования в период с 2017 по 2020 год. Нами была разработана унифицированная карта-опросник, по которой проводили обследование всех пациенток по единой схеме, включающей изучение анамнеза жизни и заболевания, общепринятые лабораторные и специальные методы исследования. Последние включали лабораторные,

биохимические, иммунологические, бактериологические, УЗИ и статистические методы. Для исследования отбирались пациентки с клиническими признаками излития околоплодных вод, а также проводились клиничко-лабораторные обследования женщин для выявления хориоамнионита. Данный этап был реализован на группе проспективного исследования, включающей 119 пациенток, которые были разделены на 2 группы: 39 беременных с ДРПО и признаками хориоамнионита и 80 беременных женщин с дородовым разрывом плодных оболочек (ДРПО) в сроках 37–42 неделя гестации. Контрольную группу составили 53 женщины. Из них 28 женщин с физиологически протекающей беременностью в III триместре гестации и 25 женщин с начавшейся родовой деятельностью.

Особое внимание уделялось течению данной беременности (акушерские осложнения, такие как угроза прерывания беременности, токсикозы, перенесенные инфекционные и вирусные простудные заболевания), различные соматические заболевания и течение родов (осложнения в родах, оперативные вмешательства). При изучении основного заболевания анализировали жалобы, историю его развития, особенности течения, предшествующее лечение и его эффективность. По завершению II этапа исследования была определена значимость ДРПО в развитии хориоамнионита. Результаты выполненных исследований легли в основу оптимизации тактики родоразрешения.

III этапом работы являлась оптимизация ведения беременных женщин с ДРПО с и без хориоамнионита. В процессе обследования использовали спектр лабораторных исследований: общий анализ крови, анализ мочи, определение групповой принадлежности и резус фактор, биохимические параметры крови, отражающие функцию печени и почек (АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин), параметры состояния свертывающей системы крови (ФНГ), наличие антител к TORCH инфекциям (ИФА). Определяли уровень С-реактивного белка, Лактатдегидрогеназы (ЛДГ) согласно прилагаемой инструкции использованных тест-систем. Изучение уровня цитокинов в сыворотке периферической крови: IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IFN γ и TNF α проводились в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз в лаборатории иммунологии репродукции методом ИФА («Вектор Бест», РФ). Статистическая обработка проведена на IBM с помощью программы STATISTICA. Статистически значимыми считали различия при $P < 0,05$.

Третья глава диссертации **«Факторы риска развития хориоамнионита с дородового разрыва плодных оболочек»** состоит из 3-х подглав. Первая подглава **«Клиничко-anamнестическая характеристика беременных женщин с развитием дородового разрыва плодных оболочек с и без хориоамнионита»**, посвящена клиничко-инструментальной характеристике обследованных женщин. Для решения поставленных задач было проведено изучение медицинской документации 628 беременных в сроках 37–42 недели гестации с ДРПО. Были проанализированы клиничко-anamнестические данные и показатели репродуктивного здоровья женщин с дородовым разрывом плодных оболочек. Было выявлено, что из числа проанализированных данных беременных женщин с дородовым разрывом плодных оболочек 324

женщинам на основании клинико-анамнестических (повышение температуры, зловонные выделения из влагалища) и инструментально-диагностических данных (УЗИ) был поставлен диагноз хориоамнионит. И если проследить динамику частоты встречаемости хориоамнионита у беременных в этом регионе, то можно отметить тенденцию к повышению частоты встречаемости хориоамнионита среди беременных женщин с дородовым разрывом плодных оболочек. Так, в 2015 году хориоамнионит встречался в 0,66% случаях, в 2016 году – в 0,93%, в 2017 году – 1,2% случаях, в 2018 году – 1,37% и в 2019 году 1,41% (Рис. 1). Это послужило поводом, проанализировать факторы риска развития хориоамнионита на фоне дородового разрыва плодных оболочек.

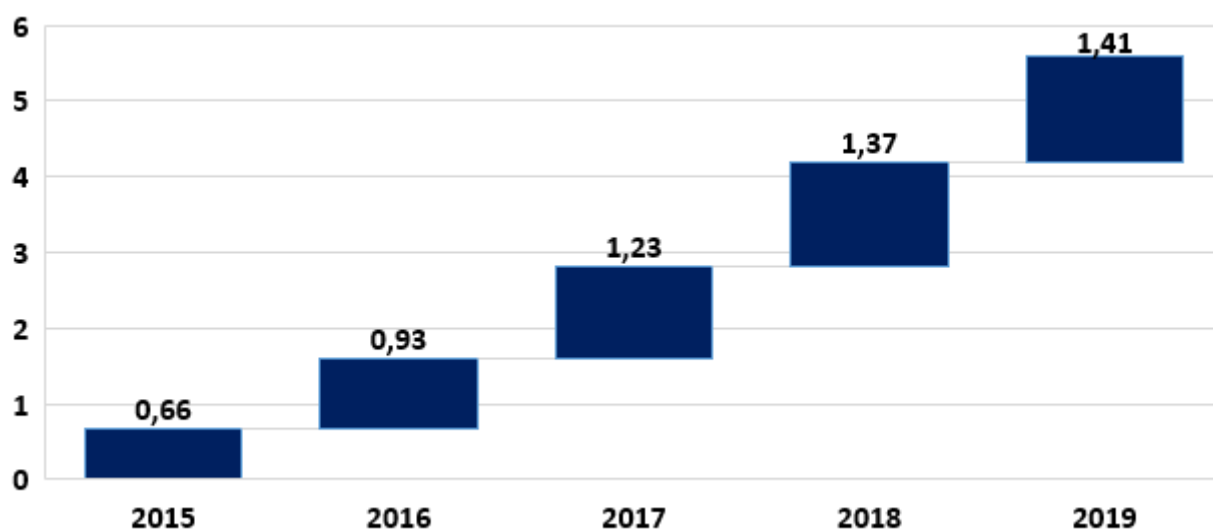


Рис. 1. Частота встречаемости хориоамнионита в г. Бухара, (%).

Следующим этапом исследования был проспективный анализ данных 119 беременных женщин в сроках от 37 до 40 недель гестации. Из них 80 – с дородовым разрывом плодных оболочек (ДРПО) и 39 женщин с признаками хориоамнионита на фоне ДРПО. Контрольную группу составили 53 женщин, из них 26 с физиологически протекающей беременностью в тех же сроках гестации и 27 с начавшейся родовой деятельностью без акушерских осложнений.

Критериями отбора больных явился выбор беременных групп высокого риска, с различной акушерской и соматической патологией, со сроком гестации от 37–42 недель.

Все пациентки, вошедшие в исследование, находились в одном возрастном цензе, средний возраст которых составил $27,4 \pm 0,5$ лет в группе женщин с ДРПО, $26,5 \pm 0,7$ лет в группе женщин ДРПО + хориоамнионит и $25,6 \pm 0,7$ лет в группе женщин, составивших контрольную группу.

При анализе соматической патологии у обследованных женщин было выявлено, что у большинства пациенток в анамнезе встречаются те или иные заболевания. Аллергия среди обследованных встречалась как у пациенток, так и среди женщин контрольной группы. Железодефицитная анемия также

встречалась среди всех обследованных женщин, но чаще среди женщин с хориоамнионитом (97,4%). Результатом нарушения обмена веществ является ожирение. Среди пациенток с ДРПО и хориоамнионитом частота встречаемости ожирения была примерно одинаковой 17,5%. Те или иные заболевания дыхательных путей встречались у 2-х женщин контрольной группы, у 8,75% женщин с ДРПО и у 12,8% женщин с хориоамнионитом. Частота встречаемости заболеваний щитовидной железы среди женщин с хориоамнионитом составила 33,3%, на половину меньше было в группе женщин с ДРПО (15,0%) и у 5 женщин контрольной группы (9,4%). Заболевания желудочно-кишечного тракта одинаково встречались у пациенток с ДРПО и хориоамнионитом (17,5% и 17,9% соответственно). Также было зафиксировано у 4 женщин (7,5%) контрольной группы. Процент встречаемости заболеваний мочевыделительной системы был выше у женщин с хориоамнионитом (10,2%), было меньше среди женщин с ДРПО (6,25%). Заболевания сердечно-сосудистой системы встречались почти одинаково, как среди женщин с ДРПО, так и с хориоамнионитом. Острыми респираторными заболеваниями переболели большинство женщин с ДРПО и хориоамнионитом (67,5% и 64,1% соответственно).

По анкетным данным, из числа обследованных нами женщин инфекции передающиеся половым путем (ИППП) встречались у 16,9% женщин контрольной группы, у 22,5% женщин с ДРПО и у 33,3% женщин с хориоамнионитом. Вирусная инфекция (ВПГ, герпетический конъюнктивит, ЦМВ и их сочетание) была зафиксирована у 30,2% женщин контрольной группы, у 48,7% женщин с ДРПО и у 71,8% женщин с хориоамнионитом. Сочетанная бактериально-вирусная инфекция больше встречалась у женщин с хориоамнионитом (17,9%), несколько ниже было у женщин с ДРПО (15,0%) и у 3-х женщин контрольной группы (5,7%). Воспалительные заболевания гениталий играют важную роль в возникновении нарушений репродуктивного здоровья. Анализ гинекологических заболеваний выявил в анамнезе ряд патологий, связанных с репродуктивной функцией. Так, выяснилось, что у 46,2% женщин с ДРПО и 61,5% женщин с хориоамнионитом был кольпит. Воспалительные заболевания придатков были зафиксированы у всех обследованных женщин, но повышенная частота наблюдалась у женщин с хориоамнионитом на фоне ДРПО – 64,1%. Почти на этом же уровне частота встречаемости ВЗП и у женщин с ДРПО – 62,5% и у 2-х женщин контрольной группы (3,8%). Встречался эндометрит у 23,1%, цервицит – у 30,7% женщин с хориоамнионитом и у 12,5% женщин с ДРПО, цервицит – у 28,7%. Нередки были и сочетания гинекологических заболеваний у обследованных женщин – у 48,7% женщин с хориоамнионитом и у 43,7% женщин с ДРПО. Из них частота бактериального вагиноза составила 25,6% у беременных с хориоамнионитом, и 26,2% у женщин с ДРПО.

Таким образом, анализ анамнестических данных показал наличие факторов, которые могли быть триггером в развитии хориоамнионита при ДРПО.

Был также проведен анализ состояние здоровья обследованных женщин при данной беременности. Так, анализ паритета беременности показал, что среди женщин с ДРПО 46,25% были перво беременными и 53,75% женщины были повторно беременными.

Среди женщин с хориоамнионитом у 43,6% эта была первая беременность и у 56,4% женщин – повторная беременность.

При анализе паритета родов было выявлено, что среди женщин с ДРПО первые роды были у 40%, повторнородящих было 31,2% женщин и 28,7% были много рожавшими женщинами.

Среди женщин с хориоамнионитом на фоне ДРПО первые роды были у 51,3%, повторнородящими были 30,8% женщин и 17,9% женщин были много рожавшими.

При изучении гинекологического анамнеза было выявлено, что искусственный аборт наблюдался как у женщин с ДРПО (11,25%), так и у женщин (17,9%) из группы с хориоамнионитом. Самопроизвольный выкидыш был зафиксирован у 5,7% женщин контрольной группы, также встречался в группе женщин с ДРПО (7,5%) и у женщин с хориоамнионитом на фоне ДРПО (15,4%).

Преждевременные роды в анамнезе в 2,7 раза чаще встречались у женщин с хориоамнионитом, однако были зарегистрированы и у женщин с ДРПО (11,25%). Случаи неразвивающейся беременности в анамнезе также были нередки у обследованных женщин, которая чаще встречалась у женщин с ДРПО + хориоамнионит (10,25%). Внематочная беременность встречалась у 3,8% женщин контрольной группы, у 3,75% женщин с ДРПО и у 5,1% женщин с хориоамнионитом. Полученные результаты свидетельствуют об отягощенном акушерском анамнезе у женщин с хориоамнионитом.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о роли таких перечисленных факторов риска, как длительность безводного промежутка, периодов родов, частота влагалищных осмотров, бактериальный вагиноз и в незначительных случаях мекониальные воды – развития хориоамнионита у женщин с ДРПО.

В подглаве **«Показатели воспалительной реакции у женщин с дородовым разрывом плодных оболочек с и без хориоамнионита»**, приведены данные лабораторных исследований. Как известно, одним из обязательных лабораторных анализов является общий анализ крови, который проводится по мере необходимости для того, чтобы следить за благоприятным течением беременности. Анализ результатов нашего исследования показал, что у женщин с ХА наблюдался лейкоцитоз относительно данных женщин контрольной группы ($P < 0,01$). Абсолютное значение уровня эритроцитов у женщин с ХА было достоверно ниже, чем у женщин контрольной группы и женщин с ДРПО ($P < 0,05$). Уровень гемоглобина в группе женщин с ДРПО был сниженным ($P < 0,05$), а у женщин с ХА он был еще ниже ($P < 0,01$). Гематокрит был достоверно ниже у женщин с ДРПО и у женщин с ХА ($P < 0,05$), и уровень тромбоцитов был достоверно ниже значений контрольной группы у женщин ХА ($P < 0,05$).

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяется белковым составом плазмы крови. Во время вынашивания ребенка этот показатель у женщины меняется. Однако чрезмерно повышенная СОЭ говорит об инфекционных или воспалительных процессах в организме матери. Показано, что при хориоамнионите СОЭ составил в среднем $29,85 \pm 1,23$ мм/ч ($P < 0,01$).

Были проанализированы результаты исследований по изучению биохимических показателей у беременных женщин. Одним из белков острой фазы является С-реактивный белок, который синтезируется в печени. С-реактивный белок при беременности – это диагностический маркер, который может свидетельствовать о наличии воспалительных процессов в организме. Результаты наших исследований показали, что при ДРПО уровень СРБ был почти в 3 раза выше контрольных значений ($P < 0,01$), а при хориоамнионите наблюдалось резкое его повышение ($P < 0,001$) (рис. 2).

В наших исследованиях уровень ЛДГ у женщин с ДРПО этот показатель был достоверно повышенным ($P < 0,01$), в то время как у женщин с хориоамнионитом уровень ЛДГ был повышенным более чем в 2 раза, по сравнению с данными контрольной группы ($P < 0,001$) (рис. 2).

В наших исследованиях было также выявлено, что у женщин контрольной группы содержание витамина D составило в среднем $42,3 \pm 1,6$ нг/мл, а у женщин с ДРПО уровень его в 1,62 раза был ниже ($P < 0,01$), в то время как у женщин с хориоамнионитом наблюдался дефицит витамина D ($P < 0,001$) (рис. 2).

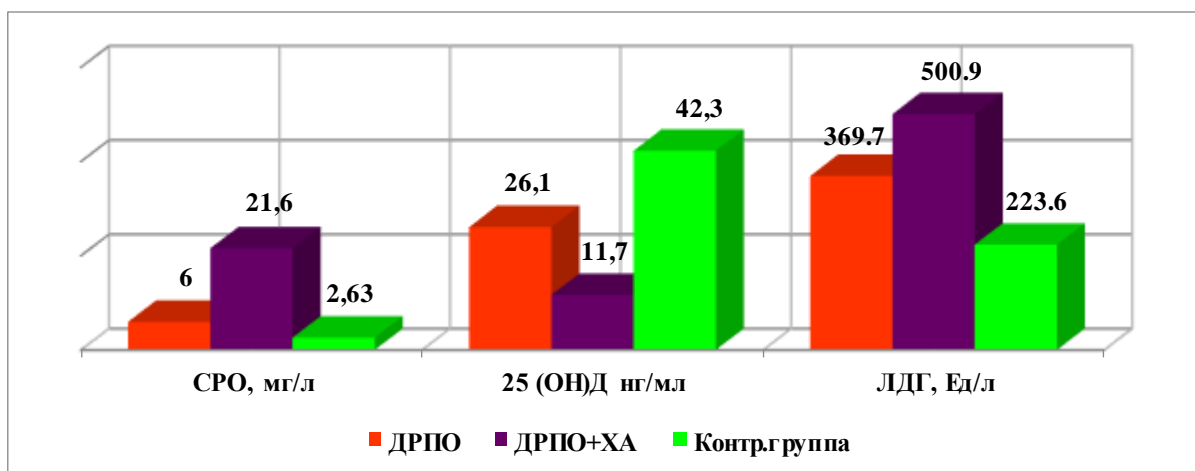


Рис. 2. Уровень СРБ, ЛДГ и 25(ОН)Д₃ у обследованных женщин.

Анализ результатов по общему билирубину, мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ выявил, что показатели женщин с ДРПО и ХА достоверных различий не имеют по сравнению с данными контрольной группы. Уровень общего белка у пациенток был достоверно ниже, чем у женщин контрольной группы ($P < 0,05$).

Как известно, при нормальном течении беременности повышается активность свертывающей системы крови в целом. Это естественный процесс, связанный с появлением маточно-плацентарного круга кровообращения. Одним из параметров коагулограммы является фибриноген – по международной номенклатуре фактор I (первый) свертывающей

системы крови. Анализ результатов наших исследований показал, что уровень фибриногена у женщин с ДРПО был достоверно повышенным ($P < 0,001$). У женщин с хориоамнионитом уровень фибриногена практически не отличался от показателей женщин с ДРПО ($P < 0,001$).

Таким образом, анализ лабораторных данных у женщин с родовым разрывом плодных оболочек на фоне хориоамнионита и без ХА показал ряд изменений. Так, у женщин с ДРПО был повышенным СОЭ, С-реактивный белок в 2,3 раза, ЛДГ и фибриноген. У женщин с ДРПО и хориоамнионитом наблюдался лейкоцитоз, эритроцитопения, снижение гемоглобина, тромбоцитов и повышенное СОЭ в 1,6 раза. При этом, был повышенным С-реактивный белок в 8 с лишним раз, уровень ЛДГ и фибриногена. В обеих группах пациенток достоверно низкое содержание витамина D.

Подглава «Уровень медиаторов иммунного ответа у женщин с ДРПО и хориоамнионитом» посвящена исследованиям по изучению уровня про- и противовоспалительных цитокинов у беременных женщин. Нами была дана сравнительная оценка уровня цитокинов у женщин с физиологически протекающей беременностью в III триместре и у рожениц. Для того, чтобы понять изменение содержания изученных цитокинов при патологии беременности, мы проанализировали синтез про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IFN γ и TNF α в сыворотке крови) у 26 здоровых беременных женщин в сроках 37–42 недель гестации и у 27 женщин с начавшейся родовой деятельностью.

Анализ результатов исследования по изучению уровня цитокинов показал, что концентрация провоспалительного цитокина – IL-1 β в сыворотке крови женщин, находящихся в первом периоде родов достоверно повышена по сравнению с данными женщин в III триместре беременности ($P < 0,01$). Так, у рожениц этот показатель был повышенным в 1,5 раза и составил в среднем $283,2 \pm 0,5$ пг/мл ($P < 0,01$). Результаты исследования показали, что концентрация IL-4 у женщин в III триместре беременности составляла в среднем $148,5 \pm 0,56$ пг/мл, а у рожениц уровень противовоспалительного цитокина снизился практически в 4 раза и составил в среднем $33,8 \pm 0,38$ пг/мл ($P < 0,001$). Данный факт, по-видимому, связан с тем, что IL-4 снижает продукцию простагландинов децидуальными клетками, вызывая усиление синтеза IL-1RA.

Развитие родовой деятельности характеризуется достоверным увеличением уровня IL-6 – $89,5 \pm 0,43$ пг/мл против значений группы беременных женщин последнего триместра беременности – $56,9 \pm 0,52$ пг/мл ($P < 0,01$). Данная зависимость связана с влиянием IL-6 на уровень эндотелина. Эндотелин также является потенциальным активатором сократительной активности миометрия.

По нашим данным, происходит многократное увеличение экспрессии IL-8, почти в 11 раз ($P < 0,001$). Данный факт, по-видимому, свидетельствует о вовлечении IL-8 в ремоделирование соединительных тканей, которое имеет место при созревании шейки матки непосредственно перед началом родов. Эту гипотезу подтверждают данные об усилении экспрессии рецепторов IL-8 в тканях плаценты и миометрия непосредственно после инициирования

родов. Содержание $INF\gamma$ во время развития родовой деятельности претерпевало незначительные изменения, по сравнению с изменением продукции других цитокинов, при этом отмечалось его повышение до $32,8 \pm 0,26$ пг/мл против значений третьего триместра – $28,3 \pm 0,3$ пг/мл ($P < 0,05$). Вероятно, содержание этого цитокина определяется не только секреторной функцией клеток иммунной системы, но и активностью других клеточных типов, например, синцитиотрофобласта и децидуальных клеток.

Таким образом, к моменту родов имеет место повышение уровня провоспалительных цитокинов, на фоне снижения продукции гестационными тканями противовоспалительных цитокинов, что, по-видимому, является мощным фактором регуляции продукции простагландинов, определяющих развитие сократительной деятельности миометрия матки в родах.

Следующим этапом наших исследования явилось изучение уровня цитокинов у женщин с дородовым разрывом плодных оболочек (ДРПО) и при сочетании ДРПО с хориоамнионитом.

У женщин с ДРПО уровень $IL-1\beta$ был на уровне значений женщин с начавшейся родовой деятельностью и достоверно выше, по сравнению с данными женщин с физиологической беременностью в III триместре, что в среднем составило $278,8 \pm 3,5$ пг/мл (таблица 1).

Таблица 1

Уровень цитокинов у женщин с ДРПО и хориоамнионитом, $M \pm m$

Иммунолог. Показатели	Контр. гр. рожениц, n=27	ДРПО n=80	Хориоамнионит, n=39
$IL-1\beta$, пг/мл	$283,2 \pm 14,1$	$278,8 \pm 16,5$	$395,4 \pm 23,1^{**}$
$IL-4$, пг/мл	$33,8 \pm 2,4$	$36,9 \pm 2,8$	$32,6 \pm 3,1$
$IL-6$, пг/мл	$89,5 \pm 5,9$	$81,7 \pm 4,6$	$116,9 \pm 13,4^{**}$
$IL-8$, пг/мл	$226,4 \pm 17,3$	$209,8 \pm 9,8$	$212,4 \pm 18,3$
$IFN\gamma$, пг/мл	$32,8 \pm 2,7$	$33,6 \pm 2,4^*$	$67,6 \pm 8,4^{**}$
$TNF\alpha$, пг/мл	$52,8 \pm 2,9$	$53,7 \pm 3,8^*$	$60,2 \pm 4,3$

Примечание: *Значения достоверны по отношению к группе рожениц

**Значения достоверны по отношению к группе с ДРПО ($P < 0,05 - 0,001$)

У женщин с хориоамнионитом уровень $IL-1\beta$ был достоверно выше чем у женщин с ДРПО, составляя в среднем $395,4 \pm 1,45$ пг/мл, ($P < 0,01$) и выше, чем у женщин с физиологической беременностью в III триместре ($P < 0,01$) и значений женщин с начавшейся родовой деятельностью.

По данным С.А.Кетлинского и А.С.Симбирцева (2008), $IL-1\beta$ секретируется клетками-продуцентами не по классическому пути белковой секреции. Повышенный уровень $IL-1\beta$ у женщин с хориоамнионитом свидетельствует о наличии воспалительного процесса, который мог быть вызван инфекциями.

Уровень $IL-4$ у женщин с ДРПО достоверно ниже значений ($P < 0,001$) и несколько выше значений женщин с начавшейся родовой деятельностью и у женщин с хориоамнионитом. $IL-4$ обладает широким спектром биологического действия, наиболее известными являются угнетение

воспалительного ответа и увеличение гуморального иммунитета. Этот цитокин участвует в обеспечении активации Т-супрессоров, экспрессии рецепторов для стероидных гормонов.

В наших исследованиях, при сравнении концентрации ИЛ-6 у обследованных женщин было выявлено, что при ДРПО уровень данного цитокина составил в среднем $81,7 \pm 0,6$ пг/мл, что несколько ниже значений женщин с начавшейся родовой деятельностью ($89,5 \pm 0,43$ пг/мл). В то время, как у женщин с хориоамнионитом уровень данного цитокина был достоверно выше значений женщин с ДРПО ($P < 0,01$), составляя в среднем $116,9 \pm 2,0$ пг/мл. ИЛ-6 включает различные механизмы, в частности в синергизме с TNF α стимулирует продукцию ИЛ-1 β и ИЛ-8. Основными продуцентами являются Th2, макрофаги, нейтрофилы, фибробласты, эндотелиальные клетки.

Хемотаксический и активирующий фактор для нейтрофилов – ИЛ-8 играет важную роль при беременности, так как активно участвует во всех процессах репродуктивной системы. В наших исследованиях уровень данного цитокина у женщин с ДРПО составил в среднем $209,8 \pm 1,6$ пг/мл, что достоверно выше значений беременных женщин в III триместре гестации ($P < 0,05$). У женщин с хориоамнионитом концентрация ИЛ-8 была на уровне значений женщин с начавшейся родовой деятельностью и у женщин с ДРПО. ИЛ-8 был обнаружен в шейке матки, плаценте и эндометрии.

Изучению уровня IFN γ у беременных женщин с ДРПО показали, что было на уровне значений рожениц контрольной группы. В то время как у женщин с хориоамнионитом уровень IFN γ был достоверно выше, чем у женщин с ДРПО и рожениц контрольной группы ($P < 0,01$).

TNF – один из наиболее плейотропных цитокинов, влияющих на все клетки изменяющий их рост, дифференцировку и выживание, играет большую роль в динамике развития беременности. В наших исследованиях уровень TNF α у женщин с дородовым разрывом плодных оболочек был на уровне значений женщин физиологическими родами. В то время как у женщин с ХА концентрация TNF α была повышенной ($P < 0,01$).

Таким образом, проведенные нами исследования по изучению уровня цитокинов показали, что при физиологически протекающей беременности наблюдается активация таких цитокинов, как ИЛ-1 β и ИЛ-4, которые способствуют иммуносупрессии материнского организма относительно полуаллогенного плода. Кардинальное изменение уровня этих цитокинов наблюдается при развитии родовой деятельности, когда снимается иммуносупрессия и организм матери готов отторгнуть плод. Анализ результатов исследования цитокинового статуса у женщин с ДРПО на фоне и без хориоамнионита показал, что характер изменений уровня цитокинов при данной патологии соответствует показателям женщин с начавшейся родовой деятельностью. Начало и развитие нормальной родовой деятельности находятся под контролем нескольких медиаторов, синтезирующихся в тканях плода, плаценты и в материнском организме. Эти факторы включают простагландины, гистамин, окситоцин, прогестерон, кортизол и активно взаимодействующие с ними цитокины. Часть из них обладают позитивным, а

другие негативным влиянием на включение родовой деятельности. Началу родов предшествует инфильтрация плаценты и окружающих материнских тканей различными типами лейкоцитов (тучные клетки, гранулоциты, макрофаги) даже в отсутствии инфекции. В результате активации эти клетки, а также резидентные клетки плаценты начинают активно синтезировать провоспалительные цитокины: члены семейства IL-1, IL-6, IL-8 и TNF (Saji F., Young A. et all., 2019). Однако у женщин с хориоамнионитом уровень провоспалительных цитокинов был достоверно выше, чем у женщин с ДРПО, что свидетельствовало о начавшейся воспалительной реакции, и по всей видимости, на наличие инфекционного патогена. Эти цитокины активируют синтез простагландинов E2 и F, стимулирующих сокращение мускулатуры матки.

Восходящему механизму инфицирования полости матки способствует воспаление плодных оболочек, их преждевременный разрыв и длительный безводный промежуток. Анализ полученных результатов показал, что у женщин с хориоамнионитом уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β и IFN γ зависел от длительности безводного периода. Так, у женщин с хориоамнионитом, безводный период которых длился в течении 6 часов уровень IL-1 β был в пределах от 250 до 300 пг/мл, а уровень IFN γ – от 35 до 45 пг/мл. В то время как у 11 (28,2%) женщин с хориоамнионитом и длительностью безводного периода в пределах до 18 часов, уровень IL-1 β был от 350 до 420 пг/мл, а уровень IFN γ достигал 75 пг/мл. У 3-х женщин, у которых длительность безводного периода составил 24 часа, уровень IL-1 β был в пределах от 450 до 500 пг/мл (таблица 2).

Таблица 2

Уровень провоспалительных цитокинов у женщин с хориоамнионитом в зависимости от длительности безводного периода

Безводный период	IL-1 β , пг/мл	IFN γ , пг/мл
6 часов, n= 25/64,1%	$288,3 \pm 3,46$ 250 – 300	$40,0 \pm 0,69$ 35 – 45
18 часов, n= 11/28,2%	$389 \pm 5,61$ 350 – 420	$63,45 \pm 1,84$ 50 – 75
24 часа, n= 3/7,7%	$476,7 \pm 14,5$ 450 – 500	$70,0 \pm 2,24$ 60 – 80

Таким образом, полученные результаты выявили взаимосвязь уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β и IFN γ с удлинением безводного промежутка у женщин с ДРПО, где показан повышенный уровень этих цитокинов в 2 раза при 24 часов безводного периода, что может свидетельствовать о возможности развития хориоамнионита.

Следовательно, уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β и IFN γ могут быть критериями прогноза развития хориоамнионита у женщин с ДРПО.

В главе четвертой «**Обоснование дифференцированной тактики ведения женщин с дородовым разрывом плодных оболочек с и без хориоамнионита**» проанализированы данные по ведению беременных

женщин с хориоамнионитом на фоне ДРПО. Признаки хориоамнионита у женщин с ДРПО были выявлены у 39 беременных. Клинически это проявлялось у 15 (38,5%) женщин – выделения из влагалища со зловонным запахом, у 24 (61,5%) – повышение температуры до 38-39°C, из них повышение температуры выше 39°C было у 9-х, и у 15 температура тела была до 38°C, при повышении температуры тела тахикардия наблюдалась у всех женщин. Из всех беременных с ДРПО и признаками ХА, тахикардия плода наблюдалась у 25(64,1%) женщин. В связи с чем, согласно протоколу, начата антибиотикотерапия (Цефалоспорины III-IV-го поколений по 2,0 г в/в каждые 8–12 часов + метронидазол 500 мг в/в каждые 8 часов). Терапия продолжалась 24 часов до нормальной температуры и индукции родов. Поздний симптом ХА – повышенный тонус матки наблюдался лишь у 4 (10,3%) беременных. Всем женщинам с ХА проведена индукция родов в зависимости от состояния шейки матки. Незрелая шейка матки (по шкале Бишопа < 6 баллов) была выявлена у 10 (25,6%) и с целью «дозревания» шейки матки был использован интравагинально простагландин (Гландин Е₂), у остальных 8 (20,5%) женщин ввиду зрелости шейки матки начато родовозбуждение окситоцином (согласно протоколу). Выслушивание сердцебиения плода проводилось каждые 15 минут при индукции окситоцином при родах и в 1-м периоде родов и каждые 5 минут во 2-м периоде родов.

При анализе тактики ведения родов у обследованных женщин было выявлено, что активная тактика была у 16,2% женщин с ДРПО и 46,2% у женщин с ХА. Простагландин Е₂ применяли у 11,25% женщин с ДРПО и у 25,6% у женщин с ХА. Окситоцин использовали у 5,0% женщин с ДРПО и 20,5% женщин с ХА. Выжидательная тактика была определена у 42,5% женщин с ДРПО и 7,7% женщин с ХА.

При анализе исхода родов было выявлено, что, у 58,7% женщины с ДРПО и у 53,8% женщин с ДРПО и ХА роды были через естественные пути. У 41,2% женщин с ДРПО и у 46,1% женщин с ХА роды закончились операцией кесарево сечения. Длительность безводного промежутка до 6 часов было чаще у женщин с ХА по сравнению с женщинами с ДРПО (64,1% и 50% соответственно). Тогда как, безводный период от 6 до 12 часов чаще встречался у женщин с ХА (28,2%), и у 27,5% женщин с ДРПО.

Средняя продолжительность родов у женщин с ДРПО + ХА была в 1,3 раза дольше, чем у женщин контрольной группы. А у женщин с ДРПО средняя продолжительность родов была в 1,2 раза дольше, чем у женщин контрольной группы (P<0,05). Следует отметить, что увеличение кровопотери в рамках физиологической, как и фактор вероятного инфицирования, сопровождались такими осложнениями в родах, как дефект плацентарной ткани (7,7% и 1,25%), разрывы промежности (18,0% и 7,5%) и в 1 и 2 группах соответственно, а разрыв шейки матки был выявлен 1,25% женщины с ДРПО и у 2-х женщин с ХА (5,1%) группе.

Необходимо отметить, что в послеродовом и в послеоперационном периоде у пациенток всех клинических групп отсутствовали гнойно-септические осложнения. Это было достигнуто в результате применения антибактериальной терапии у женщин с ДРПО и ХА строго по протоколу

Министерства здравоохранения РУз «Сепсис, септический шок», разработанном в соответствии со статьей № 245 от 2019 г.

Так же были проанализированы перинатальные исходы у женщин с ДРПО и у женщин на этом фоне хориоамнионитом. Было выявлено, что количество детей, родившихся с 8–10 баллами были в 1,2 раза реже у женщин с ДРПО (41/51,25%) и у женщин с ХА (9/23%) по сравнению с контролем 70,0%. При этом, новорожденный с 4-5 баллами родился только у 1 (2,6%) женщины с ХА. Наиболее низкая оценка в 6-7 баллов на 1 минуте была практически у каждого второго новорожденного, рожденных от женщин с ДРПО (39/48,75%) и у женщин с ХА (29/74,4%), у 30,0% контрольной группы. При этом, на 5 минуте этот показатель был таким же низким по сравнению с контролем.

Таким образом, разрыв плодных оболочек является причиной наиболее низкой оценки новорожденного в баллах.

При анализе течения раннего периода новорожденности было выявлено, что с диагнозом внутриутробного инфицирования родился только у 3 женщины с ДРПО+ХА (7,7%).

Однако, новорожденные с риском на ГБН по системе АВО родились у женщин с ДРПО (3,75) и у женщин с ХА (7,7%).

Асфиксия новорожденных легкой степени наблюдалась у 1 и 2 основной групп (74,4% и 48,3%), у контрольной группы – 9 (30,0%). Тогда как, асфиксия средней степени наблюдалась только в 1 новорожденного у женщины с ХА (2,6%).

Следовательно, при ДРПО хориоамнионит является фактором риска развития внутриутробного инфицирования, при этом новорожденные рождаются с респираторной депрессией и асфиксией тяжелой степени в раннем послеродовом периоде.

Таким образом, длительный безводный период является фактором повышения инфицирования и развития хориоамнионита, который приводит к увеличению акушерской и перинатальной патологии, увеличение заболеваемости новорожденных и родильниц в послеродовом периоде. Роды в этом случае не всегда заканчивается естественные родовые путей и приводит неблагоприятно для плода и матери.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований диссертации на соискание учёной степени доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему «Клинико-иммунологические факторы риска развития хориоамнионита у беременных с излитием околоплодных вод» представлены следующие выводы:

1. Из числа обследованных беременных женщин с ДРПО у 32,8% были признаки хориоамнионита. Факторами риска развития хориоамнионита у беременных с ДРПО явились: длительный безводный промежуток (более 16 часов с наличием ОГАА (63%), вагинальные инфекции (87%), низкий уровень витамина D (26,1%).

2. У женщин с ДРПО уровень СРБ повышен в 2,3 раза относительно контрольной группы. Для женщин с хориоамнионитом характерно повышение уровня СРБ в 8,2 раза и более чем в 2 раза повышен уровень ЛДГ. При этом снижен уровень общего белка, повышен уровень креатинина, мочевины и фибриногена.

3. Выявлено, что цитокиновый статус при физиологически протекающей беременности в III триместре резко отличается от показателей женщин с началом родовой деятельности. При развитии хориоамнионита на фоне ДРПО наблюдается повышение уровня IL-1 β – в 1,4 раза, IL-6 – в 1,3 раза, INF γ – в 2 раза и TNF α – в 1,12 раза. Выявлена взаимосвязь уровня IL-1 β и INF γ с удлинением безводного промежутка у женщин с ДРПО (более 18 часов).

4. Длительность безводного промежутка более 16 часов при наличии клиничко-лабораторных изменений и максимально повышенного уровня IL-1 β и INF γ является прогностическим критерием развития хориоамнионита. Разработан алгоритм ведения женщин с ДРПО для выявления ранних признаков хориоамнионита и решения вопроса о дальнейшей тактике (Приложение №1).

Приложение №1



**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING SCIENTIFIC
DEGREES PhD.04/13.05.2020.Tib.93.02 AT THE
BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

TOSHEVA IRODA ISROILOVNA

**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL RISK FACTORS FOR THE
DEVELOPMENT OF CHORIOAMNIONITIS IN PREGNANT WOMEN
WITH PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANE**

**14.00.01 – obstetrics and gynaecology
14.00.36– allergology and immunology**

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

Bukhara – 2021

The theme of doctoral dissertation (PhD) was registered at Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under №B2020.4.PhD/Tib.1474

The doctoral (PhD) dissertation was carried out at Bukhara state medical institute. The abstract of the dissertation in three languages (uzbek, russian and english (summary)) is available on the website of the Scientific council (www.bsmi.uz) in the information and educational portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Scientific advisers:

Magzumova Nargiza Makhkamovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Musakhodjaeva Dilarom Abdullaevna
Doctor of Biological Sciences, Professor

Official opponents:

Isenova Saule Shaikenovna
Doctor of Medical Sciences, Professor (Kazakhstan)

Navruzova Shakar Istamovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

Samarkand State Medical Institute


The dissertation will be defended on «30» XII 2021, at 10³⁰ at hours at a meeting of the Scientific Council PhD 04/13.05.2021.Tib.93.02 at Bukhara state medical institute. (Address: 200118, Bukhara city, A.Navoi street №1, Tel, fax: (+99865)2230050, e-mail: buhmi@mail.ru).


The doctoral dissertation can be looked in the Information Resource Center of Bukhara state medical institute (registered under № 066 Address: 1 A.Navoi str, 200118, Bukhara. Tel./fax: (+99865)2230050, e-mail: buhme@mail.ru).

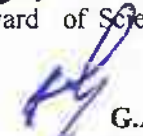
The abstract of dissertation sent out «17» december 2021 year

(Protocol of maining № from «17» december 2021 year)




D.T. Xodjaeva
Chairman of the Scientific Council on
Award of Scientific Degrees, Professor
,DSc


S.S. Pulatov
Scientific Secretary of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
PhD


G.A. Ikhtiyarova
Chairman of the Scientific Seminar on
Award of Scientific Degrees, Professor,
DSc

INTRADUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of research work is to identify clinical and immunological risk factors for the development of chorioamnionitis in pregnant women with rupture of amniotic fluid.

The object of the scientific research was 119 pregnant women with amniotic fluid rupture and chorioamnionitis were examined. The control group consisted of 26 pregnant women with a physiological course in the third trimester of gestation and 27 women with the onset of labor. Women of the main group were divided into 2 subgroups: 39 women with PROM and signs of chorioamnionitis made up the 1st subgroup, the 2nd subgroup -80 pregnant women with preterm rupture of membrane (PROM).

The scientific novelty of the research is as follows:

the frequency of the development of chorioamnionitis among the examined pregnant women was studied; the most likely risk factors for the development of chorioamnionitis in pregnant women with preterm rupture of membrane were vaginal dysbiosis (45%), chronic inflammatory diseases of the pelvic organs (25%), and other causes (30%);

for the first time it was revealed that with the development of chorioamnionitis in pregnant women with PROM, an increase in the level of pro-inflammatory and a decrease in anti-inflammatory cytokines is observed;

it has been proved that timely antibacterial therapy according to the proposed algorithm of examination and management of pregnant women with this pathology leads to a decrease in obstetric and perinatal complications.

Implementation of the research results of the study are as follows: the use of the proposed prognostic (immunological and biochemical) criteria for the risk of developing chorioamnionitis made it possible to prevent the development of complications in women with rupture of amniotic fluid;

an algorithm for perinatal diagnostics and preparation for childbirth has been developed to prevent the development of complications during childbirth in the postpartum period in women with prenatal rupture of the membranes.

The methodological recommendation "Methodology for predicting obstetric accidents at risk of development of chorioamnionitis in pregnant women with preterm rupture of membrane" was approved (Conclusion No. 8n-r / 607 of the Ministry of Health dated 2021) . Scientific research is aimed at improving the diagnosis and treatment of chorioamnionitis.

The methodological recommendation "Algorithm of risk factors for the development of chorioamnionitis in pregnant women with rupture of amniotic fluid" was approved (Conclusion No. 8n-r / 606 to the Ministry of Health dated November 2021).

Publication of research results. Based on the materials of the dissertation, 27 scientific works were published on the topic of the dissertation, of which 11 journal articles, including 6 in republican and 5 in foreign journals, recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of dissertations.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of used literature. The volume of the thesis is 141 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Ихтиярова Г.А., Тошева И.И. Индукция родов у женщин при антенатальной гибели плода с отхождением околоплодных вод и внутриутробными инфекциями // Тиббиётда янги кун. – Тошкент, 2019, № 1(25/1). – С. 115–119. (14.00.00, № 22).

2. Тошева И.И., Магзумова Н.М., Ихтиярова Г.А., Адизова С.Р. Микробиологические изменения в плаценте у беременных с дородовым излитием околоплодных вод // Инфекция, иммунитет и фармакология. Тошкент, 2019, № 5. – С. 158–162. (14.00.00, № 15).

3. Тошева И.И., Ихтиярова Г.А., Аслонова М.Ж. Современные методы индукции родов у женщин с отхождением околоплодных вод с внутриутробными инфекциями // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Тошкент, 2019, № 5. – С. 238–254. (14.00.00, № 15).

4. Тошева И.И., Ихтиярова Г.А., Рахматуллаева М.М. Родовозбуждение при антенатальной гибели плода у женщин с излитием околоплодных вод и внутриутробной инфекцией // Назарий ва клиник тиббиёт. – Тошкент, 2019, № 5. – С. 78–80. (14.00.00, № 3).

5. Тошева И.И., Ихтиярова Г.А. Акушерские осложнения у беременных с преждевременным излитием околоплодных вод // Биология ва тиббиёт муаммолари. – Самарқанд, 2019, № 4.2 (115). – С. 146–149. (14.00.00, № 19).

6. Тошева И.И., Ашурова Н.Г., Ихтиярова Г.А. Разрыв плодных оболочек в недоношенном сроке, как фактор развития акушерских осложнений // Доктор ахборотномаси. – Самарқанд, 2020, № 1, ISSN 2181-466X. – С. 76–80 (14.00.00, № 20).

7. Хотамова М.Т., Тошева И.И. Аспекты ведения родов при дородовом излитии околоплодных вод // Тиббиётда янги кун. Тошкент, 2019, № 2 (26). – С. 299–303. (14.00.00, № 22).

8. Мусахаджаева Д.А., Магзумова Н.М., Тошева И.И. Хориоамнионитда ва туғруқ даврида цитокинлар тизими / Тиббиётда янги кун. Тошкент, 2021, № 3 (35/1). – Б. 80–82. (14.00.00, № 22).

9. Тошева И.И. Пандемия даврида қоғоноқ сувининг муддатдан олдин кетиши акушерлик ва перинатал асоратларнинг ривожланиш омили сифатида // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2021, № 3. – С. 163–167. (14.00.00, № 15).

10. Tosheva I.I., Ikhtiyarova G.A., Aslonova M.J., Dustova N.K. Prenatal Rupture Of Amnion Membranes as a risk of development of obstetrics pathologies // European Journal of Molecular & Clinical Medicine. 2020, Volume 07, Issue 07.-1 ISSN 2515-8260. – P. 530–535. (Scopus).

11. Musakhodjaeva D.A., Magzumova N.M., Tosheva I.I., Kalandarova A. N., Grigoryants K. E., Khakimova G.B., Ismoilova D.U. Cytokine profile and

acute phase proteins changing in women with chorioamnionitis in the third trimester of pregnancy) // Chin J Ind Hyg Occup Dis. 2021, Volume 39, No.6. – P. 117–123. (Scopus).

II бўлим (II часть; II part)

1. Tosheva I.I., Ikhtiyarova G.A., Aslonova M.J. Introduction of childbirth in women with the discharge of amniotic fluid with intrauterine fetal death // Problems and solutions of advanced scientific research. 2019. – P. 417–424.

2. Тошева И.И., Ихтиярова Г.А. Исходы беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек // РМЖ. Мать и дитя. Россия, 2020, Т.3, № 1. – С. 16–20.

3. Тошева И.И., Ихтиярова Г.А. Патоморфология последов, осложнения беременности, родов и исходы новорожденных с дородовым излитием околоплодных вод // Opinion leader. РФ, 2020, № 2 (31). – С. 56–60.

4. Тошева И.И., Ихтиярова Г.А. Роль преждевременного излития околоплодных вод на развитие акушерских осложнений // Взгляд в будущее Международной научной конференции, посвященной 85-летию Курского государственного медицинского университета. РФ, 2020, Том I. – С. 601–605.

5. Тошева И.И., Ашурова Н.Г. Исходы родов у беременных с преждевременным излитием околоплодных вод // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. Дагестан, 2019, № 4 (33). – С. 34–38.

6. Тошева И.И., Ашурова Н.Г., Рахматуллаева М.М. Акушерские осложнения при длительном безводном периоде // Хабаршысы вестник том. Казахстан, 2019, № 1(85). – С. 115–118.

7. Тошева И.И., Ашурова Н.Г., Кудратова Д.Ш. Состояние готовности родовых путей у рожениц с дородовым разрывом плодных оболочек // Репродуктивная медицина. Казахстан, 2018, № 2 (35). – С. 32–33.

8. Тошева И.И., Ашурова Н.Г., Абосов А.С. Оценка состояния родовых путей у рожениц с отхождением околоплодных вод // Она ва бола саломатлигини мухофаза килишнинг долзарб муаммолари, ютуклари ва истикболлари. Бухоро, 2018. – С. 106-107.

9. Тошева И.И., Орипова Ф.Ш. Причины и факторы риска в развитии преждевременного излитие околоплодных вод // Международная научно-практическая конференция «Ожирение: мультидисциплинарный подход к проблеме». Баку, 2019. – С. 85-86.

10. Tosheva I.I. Studying the reasons of obstetrics complications on the background of preterm discharge of amniotic fluid // Биология ва тиббиёт муаммолари. Самарқанд, 2020, № 1,1(117). – С. 379-380.

11. Тошева И.И. Применение гландины при «незрелой» шейка матки у беременных с дородовое излитие околоплодных вод // «Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения» I

Республиканской научно-практической конференции фармакологов. Бухара, 2020. – С. 84-85.

12. Тошева И.И., Ихтиярова Г.А., Каримова Г.К., Асланова М.Ж., Адизова С.Р. Факторы развития хориоамнионита у беременных с преждевременным отхождением околоплодных вод // «Молодые ученые-медицине» материалы XIX научной конференции». Владикавказ, 2020. – С. 300–303.

13. Tosheva I.I., Djunaidova A.X. Prevention of purulent-septic complications in pregnant women with preterm discharge of amniotic fluid // Профилактик тиббиётда юкори инновацион технологияларни қўллаш. Андижон, 2020. – С. 578-579.

14. Тошева И.И., Каримова Г.К., Адизова С.Р. Изучение причин акушерских осложнений на фоне излитие околоплодных вод в доношенном сроке // Вестник Ташкентской медицинской академии. Ташкент, 2020. – С. 170-171.

15. Тошева И.И., Адизова С.Р. Роль инфекции родовых путей у рожениц с дородовым излитием околоплодных вод и тактика ведения родов // Global science and innovations. Казахстан, 2019. – С. 157–160.

16. Тошева И.И., Ихтиярова Г.А. Дифференцированные подходы к методам родоразрешения при хориоамнионите // Вестник оперативной хирургии и топографической анатомии. РФ, 2020, № 1 (01), Том 1, ISSN 2713–3273. – С. 25–29.

17. Магзумова Н.М., Ихтиярова Г.А., Тошева И.И. Роль акушерского анамнеза в развитии хориоамнионита / Биология ва тиббиёт муаммолари. Тошкент, 2021, № 1.1(126). – Б. 169–171.

18. Тошева И.И., Магзумова Н.М., Ихтиярова Г.А., Мусаходжаева Д.А. Методика прогнозирования акушерских осложнений при риске развития хориоамнионита у беременных с излитием околоплодных вод: методическая рекомендация. – Ташкент, 2020. – С. 16.

19. Тошева И.И., Магзумова Н.М., Ихтиярова Г.А., Мусаходжаева Д.А. Алгоритм факторов риска развития хориоамнионита у беременных с излитием околоплодных вод: методическая рекомендация. – Ташкент, 2020. – С. 18.

20. Тошева И.И., Ихтиярова Г.А., Каримова Г.К., Наврўзова Н.О. Патент Қоғоноқ суви кетган хомилдорларда хориоамнионит ривожланиш хавфининг клиник-иммунологик омиллари // Программа для ЭВМ или базы данных. Регистрационный номер заявки № DGU 11832 10.06.2021 год.

Автореферат “Дурдона” нашриётида тахрирдан ўтказилди ва ўзбек, рус
хамда инглиз тилларидаги матнларнинг мослиги текширилди.



Босишга рухсат этилди: 17.12.2021. Бичими 60x84 1/16. Рақамли босма
усулида босилди. Times New Roman гарнитураси. Шартли босма тобоғи: 3.0.
Адади 100 нусха. Буюртма №433.

Гувоҳнома АИ № 178. 08.12.2010.

“Sadriiddin Salim Buxoriy” МЧЖ босмахонасида чоп этилди.
Бухоро шаҳри, М.Иқбол кучаси, 11-уй. Тел.: 0(365) 221-26-45.