

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/13.05.2020.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ҚИЛИЧЕВА ОРАСТА ОБИДОВНА

**ЭНДОТЕЛИАЛ ДИСФУНКЦИЯ ОҚИБАТИДА ТУҒРУҚДАН СЎНГ
ҚОН КЕТИШЛАР ИСТИҚБОЛИНИ БЕЛГИЛАШ ВА
ПРОФИЛАКТИКАСИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

БУХОРО – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of the abstract of Doctor of Philosophy (PhD)

Қиличева Ораста Обидовна

Эндотелиал дисфункция оқибатида туғруқдан сўнг қон кетишлар
истикқболини белгилаш ва профилактикаси такомиллаштириш 3

Қиличева Ораста Обидовна

Совершенство прогнозирования и профилактики послеродовых
кровотечений, обусловленных эндотелиальной дисфункцией 21

Kilicheva Orasta Obidovna

Improving the prediction and prevention of postpartum bleeding caused by
endothelial dysfunction 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 42

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/13.05.2020.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ҚИЛИЧЕВА ОРАСТА ОБИДОВНА

**ЭНДОТЕЛИАЛ ДИСФУНКЦИЯ ОҚИБАТИДА ТУҒРУҚДАН СЎНГ
ҚОН КЕТИШЛАР ИСТИҚБОЛИНИ БЕЛГИЛАШ ВА
ПРОФИЛАКТИКАСИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

БУХОРО – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.3.PHD/Tib2046 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.
Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.bsmi.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.zivonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар

Каримова Нилуфар Набижоновна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар

Абдуллаева Лағия Мирзатуллаевна
тиббиёт фанлари доктори

Шалина Раиса Ивановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Россия Федерацияси)

Етакчи ташкилот

Республика ихтисослаштирилган акушер-гинекологик илмий-амалий тиббиёт маркази


Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги PhD.04/13.05.2020.Tib.93.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «14» апрел соат 12:30 даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Навоий кўчаси, 1-уй. Тел./факс: (99865) 223-00-50, Веб-сайт: www.bsmi.uz, E-mail: buhme@mail.ru).

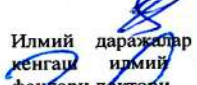
Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ 079 рақам билан рўйхатга олинган) (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Навоий кўчаси, 1-уй. Тел./факс: (99865) 223-00-50, Веб-сайт: www.bsmi.uz, E-mail: buhme@mail.ru).

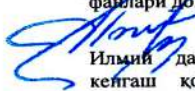
Диссертация автореферати 2022 йил «25» март куни тарқатилган.

(2022 йил «25» март даги 13:35 рақамли реестр баённомаси)




Д.Т. Ходжиева
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори


М.Т. Хамдамова
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори


Г.А. Ихтиярова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Хомиладорлик, туғиш ва туғишдан кейинги даврларда, айниқса эндотелиал дисфункция оқибатида ўткир қон йўқотиш, оналар ўлимининг асосий сабаби, шунингдек дунёда аёллар касалликларининг асосий омили бўлиб ҳисобланади. Туғруқдан сўнг қон кетишлар бу замонавий акушерликнинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб, Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти ҳисоботи бўйича оналар ўлими ва касалланиш сабаблари орасида етакчи ўринни эгаллаб келмоқда. Акушерлик қон кетишлари, айниқса «... туғруқда массив қон йўқотиш 20-45% гача ҳолатларда аёллар ўлимига ҳам сабаб бўлмоқда»¹. Туғруқдан сўнг қон кетиш частотаси 3% дан 8% гача учрайди ва пасайиш тенденцияси кузатилмаяпти. Шу сабабли эндотелиал дисфункция оқибатида туғруқдан сўнг қон кетишлар истиқболини белгилаш ва профилактикасини такомиллаштириш муҳим аҳамият касб этмоқда.

Жаҳон миқёсида ҳозирги давргача туғруқдан сўнг қон кетишнинг турли жиҳатларини ўрганишга бағишланган кўплаб тадқиқотлар ўтказилганлигига қарамай, атоник қон кетишларда, айниқса эндотелиал дисфункция мавжуд беморларда қон кетиш патогенези ва этиологияси вужудга келишининг ягона назарияси ҳозиргача мавжуд эмас. Вазоконстрикция, гиповолемия, қон реологик хусусиятларининг бузилиши ва гиперкоагуляция оқибатида ривожланган ДВС-синдром натижасида ҳосил бўлган тўқималарнинг гипоперфузияси муқаррар равишда массив қон кетишига олиб келиши кўрсатиб берилган. Ушбу жараёнда етакчи ўрин қон томирлари эндотелийсининг функционал ҳолатига тегишли бўлиб, бу қон томир тонусини, организм иммун реакцияларини, микроциркуляция ҳолатини ва унинг барча таркибий қисмларини бошқарувчи асосий омиллардан бири бўлиб ҳисобланиши аниқланган. Аниқланишича, туғруқдан кейинги гипотоник қон кетишда эндотелиал дисфункция ўрни, унинг функционал диагностика усуллари, гемостаз тизимининг бўғинларига таъсирини батафсил ўрганиш бўйича тўлиқ маълумотлар етарли эмас, бу уларнинг туғруқдан кейинги давр мураккаб кечиши истиқболини белгилашдаги ўрнини тўлиқ ўрганиш учун асос бўлиб хизмат қилди.

Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини яхшилаш, айниқса, репродуктив ёшдаги аёлларда учрайдиган касалликларни эрта ташҳислаш, уларнинг асоратларини камайтиришга қаратилган чора-тадбирлар амалга оширилмоқда ва шу мақсадда соғлиқни сақлаш тизимида оналар ва болаларга талаб даражасида хизмат кўрсатиш, ўлим ҳолатларини пасайтиришга қаратилган комплекс чора-тадбирлар ишлаб чиқилган ва кенг амалга ошириш ишлари олиб борилмоқда. Бугунги кунда мамлакатимизда тиббий хизматлар сифатини янги босқичга кўтаришга, жумладан, акушерлик асоратларининг диагностикаси, даволаш ва профилактикасини яхшилашга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада 2017-2021 йилларда Ўзбекистон

¹ Оналар ўлими бўйича махфий тадқиқотлар Миллий қўмитаси, 2017.

Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «... ихтисослаштирилган тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, тез ва шошилиш тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, ногиронликнинг олдини олиш ..»² каби вазифалар белгиланган.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ва 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сонли «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги ва 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сонли «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатилган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида» ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилган.

Тадқиқотларнинг республика фан ва техника тараққиётининг устувор йўналишларига мувофиқлиги. Ушбу тадқиқот Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ амалга оширилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти манбааларига кўра ҳар йили 500 мингдан кўп аёлларда ҳомиладорлик билан боғлиқ ўлим кузатилади ва тахминан шу 25-30% оналар ўлимнинг сабаби оғир қон кетишлар ҳиссасига тўғри келади.

Хорижлик олимлар туғруқдан сўнг қон кетиш ҳолатлари ва эндотелий дисфункциясининг преэклампсия, қон ва гестацион қандли диабет каби патологик ҳолатларда намоён бўлиши, унинг диагностикаси ва даволаш усуллари, туғруқдан кейинги даврда эндотелин маркёрларининг ўзгаришларини ўрганиш бўйича тадқиқотлар ўтказганлар (George E.M., Granger J.P., 2011; Oberg A. 2014; Lappas M., Jinks D., 2016; Du X. et al., 2019).

МДХ мамлакатларида эндотелиал дисфункция эрта ҳомила ташлаш ҳолатларидаги маркёрлари, ёрдамчи репродуктив технологиялардаги натижаларга таъсири, унинг акушерлик асоратлари келиб чиқишидаги гемостаз тизимига таъсири ўрганилган ва преэклампсия оғирлик даражаларига қараб эндотелиал дисфункция маркёрларига бағишланган илмий тадқиқотлар ўтказилган (Джобова Э.М., 2013; Невзорова И.А., 2015; Гаврилович Л.А., 2015; Перфилова В.Н. ва ҳаммуал., 2015; Боташева Т.Л. ва ҳаммуал., 2020).

Айрим муаллифлар томонидан акушерлик қон кетишларига асосий сабаб бўладиган патология - преэклампсия асоратларини олдини олиш учун L-аргинин дори воситаси орқали яхши натижалар олинганлиги кўрсатилган (Ким

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947 сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги Фармони.

Ён Дин, Каримов А.Х., 2019). Расуль-заде Ю.Г. ва ҳаммуал. (2019) томонидан ҳам эндотелий дисфункцияси маркёри NO презклампсияда организмдаги ўзгаришларни ва уларнинг коррекцияси учун азот оксиди донаторининг ижобий таъсири исботланган.

Шунингдек, туғруқдан сўнг массив акушерлик қон кетиши содир бўлган аёлларда Шихан синдромини олдини олиш ва ҳаёт сифатини ошириш мақсадида туғруқдан сўнг эрта ва кечки даврларда эндотелий дисфункция маркёрлари ўрганилган (Каримова Н.Н., 2019; Каганова М.А. ва ҳаммуал., 2019; Тураева Г.Ю., 2019). Хусусан, Каримова Н.Н. (2019) ўз илмий ишида эрта қаришга олиб келадиган эндотелий дисфункцияси маркёрлари кўрсаткичларини ўрганган ва уларни пасайтиришга қаратилган даво чораларини таклиф этган.

Кенг қўламли акушерлик амалиётида акушерлик қон кетишларининг олдини олишга ва истикболини белгилашга қаратилган рандомизацияланган клиник тадқиқотлар ҳамда клиник таҳлил тавсияларининг йўқлиги, туғруқдан кейинги даврда нохуш ҳолатлар кўплиги мазкур патологияни олиб боришнинг мутаносиб тактикаси ва даволаш усулларини излаб топишни талаб қилади. Сўнгги йиллар давомида оналар касалланиши ва ўлими маҳаллий олимлар томонидан таҳлил қилинганда массив қон кетишлардан асоратланиш устунлик қилиши аниқланган (Султанов С.Н., 2012; Нажмутдинова Д.К., 2014).

Маълумотларга кўра, кўпгина ҳудудларда репродуктив йўқотишлар мавжуд аёлларда акушерлик қон кетишининг учраши ҳамда уни самарали ва иқтисодий жиҳатдан қулай истикболини белгилаш ва профилактика усуллари ўрганилмаганлиги аниқланган. Ушбу йўналишда тадқиқотлар олиб бориш долзарб, илмий-амалий аҳамиятга эга бўлиб, туғруқдан кейинги қон кетишлар каби оғир асоратлар истикболини белгилаш ва олдини олиш усулларини ишлаб чиқиш аёлларнинг репродуктив саломатлиги, ҳаёт сифатини яхшилаш имконини беради.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институтининг №05.2022.PhD.132 сонли “Бухоро вилоятининг иссиқ иқлими шароитида патология олди ва патологик ҳолатларни эрта ташҳислаш, даволаш ва олдини олиш бўйича янги ёндашувларни ишлаб чиқиш (2018-2022 йй.)” илмий тадқиқот ишларининг режасига мувофиқ амалга оширилган.

Тадқиқотнинг мақсади. Эндотелиал дисфункциянинг метаболитлари ва функционал ўзгаришлар асосида туғруқдан кейинги қон кетишлар истикболини белгилаш ва профилактикасини такомиллаштириш.

Тадқиқот вазифалари қуйидагилардан иборат:

акушерлик қон кетишига юқори хавфи бўлган гуруҳлар орасида анамнезида акушерлик қон кетиши бўлган аёллар улушини ретроспектив ўрганиш;

анамнезида туғруқдан сўнг қон кетиш бўлган ҳомиладор аёлларда қайта қон кетишлар истикболини белгилаш ва профилактика мақсадида эндотелий дисфункциясини функционал текширишлар (ультратовуш импедансометрия, доплерометрия) асосида баҳолаш;

анамнезида акушерлик қон кетишлари бўлган ҳомиладорлар периферик қонида эндотелий дисфункция маркёрлари (эндотелин-1, азот оксиди, E-селектин, томир ўсиш омили) миқдорларини ўрганиш;

акушерлик асоратлари бўйича юқори хавfli гуруҳларда акушерлик қон кетишларини олдини олиш мақсадида даво коррекциясини ишлаб чиқиш;

туғруқдан сўнг қон кетиш хавфи юқори бўлган ҳомиладорларда қон кетиши истиқболини белгилаш ва профилактикасига қаратилган алгоритмни ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2012-2019 йилларда Бухоро шаҳар туғруқ комплексида назоратда бўлган 445 нафар туққан аёллар туғруқ тарихларининг ретроспектив таҳлили, 2020-2021 йилларда Бухоро шаҳар туғруқ комплексида проспектив таҳлил қилинган 112 нафар анамнезида туғруқдан кейин қон кетиши кузатилган ҳомиладор аёллар ва 30 нафар соғлом ҳомиладор аёллар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида қон, қон зардоби тадқиқотлар учун олинган ва таҳлилий натижаларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, функционал (ультратовуш импедансометрия, доплероетрик), биокимёвий ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

туғруқдан сўнг қон кетган аёлларда ҳомиладорликкача ва ҳомиладорлик вақтида соматик патологиялар, камқонлик, анамнезида гинекологик касалликлар мавжудлиги, аввалги туғруқлари акушерлик қон кетишлари билан асоратланганлиги, ҳомиладорлигида қон кетишнинг такрорланишини олдини оладиган даво чоралари олмаганлиги, тайёргарликсиз туғруққа келганлиги каби хавф омиллари етакчилик қилгани исботланган;

илк бор ультратовуш импедансометрияси ёрдамида муддатидан олдин туғиш, преэклампсия, анемиянинг ўрта даражаларида оқим дилатация кўрсаткичининг пастлиги ва оғир эндотелий дисфункцияси аниқланганлиги туғруқдан сўнг қон кетган аёлларда анъанавий даволашнинг самараси ишонарли пастлиги ва истиқболи нохуш эканлиги исботланган;

ҳомиладор аёлларга L-аргинин билан қайта курс тайинланганда оқим дилатация кўрсаткичи ошганлиги, муддатидан олдин туғиш хавфи ва преэклампсия оғир даражаларининг учраши ишонарли даражада камайганлиги, ҳомиладорлик якуни истиқболи яхши бўлганлиги исботланган;

илк бор анамнезида туғруқдан сўнг қон кетиш бўлган ҳомиладорларда эндотелин-1 миқдорининг кескин ошиши, азот оксиди, E-селектин, томир ўсиш омилининг ишонарли кўпайиши кўрсатиб берилган, уларнинг ҳомиладорлик даври узайиши билан ортиб бориши исботланганлиги диагностик маркёр сифатида тавсия этилишига имкон берган;

акушерлик асоратлари бўйича юқори хавф гуруҳларида акушерлик қон кетишларини олдини олиш мақсадида L-аргинин билан даво коррекцияси самараси кўрсатиб берилган ва акушерлик қон кетиши истиқболини белгилаш ва профилактикасига қаратилган алгоритм ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

туғруқдан кейинги қон кетишлар асорати ривожланиш хавфини аниқлаш учун тавсия этилган прогностик (функционал-диагностик ва биокимёвий) мезонлардан фойдаланиш орқали анамнезида акушерлик қон кетишлари бўлган ҳомиладорларда асоратлар ривожланишига йўл қўймаслик имконини берган;

туғруқдан сўнг қон кетган аёллар даволаш комплексига L-аргинин киритилиши асоратлар камайишини таъминлагани, даволаш натижаларини яхшилагани, ҳомиладорлик якуни истиқболи ижобий бўлганлиги исботланганлиги ундан акушерлик амалиётида фойдаланиш имконини оширган;

анамнезида акушерлик қон кетишлари бўлган аёлларда ҳомиладорлик даврида патологик ҳолатларнинг юзага келиши ва туғруқдан кейинги даврда қон кетиш асоратлари ривожланишига йўл қўймаслик учун туғруқдан олдин ташхислаш мезонлари ва ҳомиладорликни эндотелиал дисфункция маркёрларига қараб олиб бориш алгоритми амалиётга тавсия этилганлиги асоратларни олдини олиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги замонавий, ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, биокимёвий, функционал-диагностик, инструментал, статистик тадқиқот усуллари тадбиқ қилиш ва уни қўллаш орқали, шунингдек, клиник материалнинг етарлилиги, тадқиқот материалларини статистик усуллар билан қайта ишлаш, олинган натижаларни маҳаллий ва хорижий олимлар маълумотлари билан таққослаш, олинган натижаларни тасдиқлаш ва ҳулосалаш орқали асосланганлиги, олинган натижалар далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига асосланган, ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ҳомиладор аёл организмида эндотелиал дисфункция маркёри - эндотелин-1 нинг кескин ошиши, азот оксиди, E-селектин ва томир ўсиш омилининг ишонарли кўтарилиши, бу кўрсаткичлар ҳомиладорлик муддати ошиши билан янада ошиб бориши исботланганлиги, анамнезида акушерлик қон кетишлари бўлган ҳомиладорларда ноинвазив аниқлаш усуллари орқали елка артерияси импедансометрияси ва доплерометрия усуллари ёрдамида қайта оқим дилатацияси кўрсаткичлари пасайиб кетиши, аксинча L-аргинин билан коррекцияловчи даво қабул қилинганда бу кўрсаткичларнинг даво курсига қараб ижобий томонга ўзгаришлари билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти анамнезида туғруқдан кейинги қон кетишлар ва акушерлик қон кетишлари бўйича хавф гуруҳига кирувчи ҳомиладор аёлларда қон кетиш истиқболини белгилаш, олдини олиш мақсадида эндотелий дисфункциясини эрта аниқлаш ва унинг коррекциясини эрта бошлашга қаратилган алгоритм ишлаб чиқилиб, олиб

борилган комплекс терапия акушерлик ва перинатал асоратлар сонини камайтирганлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Эндотелиал дисфункция оқибатида туғруқдан сўнг қон кетишлар истикболини белгилаш ва профилактикасини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида

«Анамнезида акушерлик қон кетишлари бўлган ҳомиладорларда қон кетишлар истикболини белгилаш ва профилактикаси алгоритми» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 26 июлдаги 8н-д/662-сонли маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиянома анамнезида акушерлик қон кетишлари бўлган ҳомиладорларда қон кетишлар истикболини белгилаш ва профилактикасини яхшилаш имконини яратган;

«Анамнезида акушерлик қон кетишлари бўлган ҳомиладорларда эндотелий дисфункциясини аниқлаш усули» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 26 июлдаги 8н-д/663-сонли маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиянома ушбу категориядаги аёлларда эндотелиал дисфункциясини аниқлаш усуллари унификация қилиш имконини берган;

эндотелиал дисфункция оқибатида туғруқдан сўнг қон кетишлар истикболини белгилаш ва профилактикасини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Бухоро шаҳар туғруқ комплекси, Ромитан ва Бухоро туман тиббиёт бирлашмаларининг акушерлик бўлимлари клиник амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 7 январдаги 8р-к/03-сонли хулосаси, 2022).

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 5 та илмий-амалий конференцияларда, шу жумладан 2 та халқаро ва 3 та республика миқёсидаги анжуманларда муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 19 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, адабиётлар шарҳи, учта боб, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 120 бетдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ушбу диссертация мавзусининг долзарблиги ва заруратига асосланилиб, тадқиқот мақсади ва вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган бўлиб, ишнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баёнида олинган натижалар таҳлилининг ишончлилигига асосланган ҳолда уларнинг назарий ва амалий

аҳамиятлари кенг ёритилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи бобида «**Туғруқдан сўнг атоник қон кетишларнинг замонавий акушерликликда тутган ўрни**» адабиётлар таҳлили келтирилган бўлиб, мазкур боб беш фаслдан иборат. Бу бобда массив акушерлик қон кетишлари ва эндотелиал дисфункция муаммолари бўйича тадқиқотлар тизимлаштирилган, унинг назарий жиҳатлари таҳлил қилинган ва мавжуд диагностика, даволаш ва профилактика усулларининг афзалликлари ҳамда камчиликлари чуқур таҳлил қилинган, ушбу муаммонинг ҳал қилинмаганлиги ва аниқлаштирилиши кераклиги асосланган.

Диссертациянинг иккинчи бобида «**Анамнезида акушерлик қон кетишлари бўлган ҳомиладор аёлларни ўрганиш материаллари ва тадқиқот усуллари**» режалаштирилган иккита босқич асосида тузилган тадқиқот дизайнида ушбу муаммони ташҳисланишида самарали натижани таъминловчи услубий ёндашув ва методлар берилган. Тадқиқотлар Бухоро шаҳар туғруқхона комплексида олиб борилган.

Тадқиқотлар икки босқичда ўтказилган: биринчи босқичда Бухоро шаҳридаги туғруқхона комплекси архивида мавжуд туққан аёлларнинг 2012-2019 йиллардаги 445 туғруқ тарихлари бўйича ретроспектив таҳлил ўтказилган. Улардаги соматик, акушерлик ва гинекологик анамнез, уларнинг давомийлиги ва оғирлиги, ҳомиладорлик, туғруқнинг бориши ва асоратлари, ушбу гуруҳдаги беморларда қон кетишининг ҳар-хил турлари бўйича маълумотлар баҳоланган. Туғруқдан кейинги қон кетиш (ТҚК) ривожланиши учун хавф омилларини аниқлаш, ажратиш ва турли хил жарроҳлик йўллари билан даволаш самарадорлигини баҳолаш учун ретроспектив таҳлил ўтказилган.

Иккинчи босқичда туғруқдан сўнг қон кетган 112 нафар аёлда клиник, лаборатор, гематологик, биокимёвий, функционал текширув усуллари ўтказилган. Барча текширилган аёллар Ўзбекистон Республикасининг Бухоро вилоятида доимий яшайдиган аёллар бўлган.

1-гуруҳ асосий гуруҳ бўлиб, 52 нафар анамнезида қон кетишлари бўлган ҳомиладор аёллардан ташкил топган. Уларга эндотелиал дисфункцияни даволаш мақсадида анъанавий давога L-аргинин препарати даво мақсадида қўшилган.

2-гуруҳ таққослаш гуруҳи бўлиб, 60 нафар ҳомиладор аёлдан ташкил топган. Бу гуруҳ ҳомиладор аёлларга анъанавий даво берилган.

3-гуруҳ назорат гуруҳи бўлиб, 30 нафар соғлом ҳомиладор аёллардан ташкил топган.

Шаҳар туғруқхона базасида текширилувчи аёллар ҳомиладорлик даврининг кечиши, уларнинг туғруқ тарихлари, олиб борилган клиник-лаборатор таҳлил натижалари, ТҚК ҳолатларда кўрсатилган биринчи ёрдам ва унинг натижалари ўрганиб чиқилган. Анамнестик маълумотлар тўпламига шикоятлар, соматик патология, гинекологик касалликлар, жарроҳлик аралашувлар мавжудлиги тўғрисидаги маълумотлар киритилган. Ҳар бир

текширилган бемордан биологик материал тўплаш ва шахсий маълумотларни қайта ишлаш учун ихтиёрий равишда розилик олинган.

Қон ивиш тизимидаги ўзгаришларни аниқлаш мақсадида тромбин вақти тромботестин-витро усули ёрдамида коагуляция охиридаги ўзгаришларни аниқлаш учун ўтказилган. Протромбинни аниқлаш тамойили калибрлаш графиги билан ҳисобланган ва унинг ёрдамида протромбин омилининг фаоллиги аниқланган. Қисман фаоллаштирилган тромбопластин вақтини аниқлаш гипер- ва гипокоагуляция жараёнини кузатиш учун амалга оширилган. Фибриноген тести қон плазмасида тромбин миқдори ортиб, суюлтирилган цитрат плазмасининг ивиш вақтини аниқлаш орқали фибриноген концентрацияси даражасини аниқлаш мақсадида ишлатилган. Ушбу текширишлар «Human Clot Junior» анализатори (Wiesbaden, Germany) ва автоматик гематологик анализаторларда олиб борилган.

Барча аёллар юқори частотали сенсор (5 МГц) билан жиҳозланган Алока 5500 (Япония) аппарати ёрдамида ультратовуш ва доплерографик текширувлардан ўтганлар.

Эндотелий функциясини аниқлаш мақсадида онанинг елка артерияси УТГ импедансометрия - манжет синамасини қўллаб, реактив гиперемия чақириш билан аниқланган. Елка артериялари эндотелийга боғлиқ оқим дилатацияси кўрсаткичи (ОДК) 15% дан кўпроқ ошганда нормал реакция деб ҳисобланади, 15% дан кам бўлганда реакция патологик ҳисобланади. ОДК кўрсаткичи қуйидаги формула орқали ҳисобланган: $ОДК = D(1-min) \times D(4-min)\%$.

Периферик қонда эндотелиал дисфункция маркёрларини аниқлаш (эндотелин-1, NO, E-селектин, қон томир эндотелиал ўсиш фактори - VEGF) иммунофермент анализи ёрдамида амалга оширилган. Гресс реакциясини таҳлил қилиш биологик моддаларда азот оксидини ўлчашдан иборат бўлиб, нитрит концентрацияси спектрофотометрик ва электрохимик усуллар билан ўлчанган.

Тадқиқот давомида олинган маълумотлар Pentium-V персонал компютерида статистик ишлаш функцияларини қўллаган ҳолда статистик ишланган.

Диссертациянинг учинчи бобида «**Туғруқдан сўнг қон кетган аёлларнинг ретроспектив ва проспектив таҳлил натижалари**» ретроспектив ва проспектив текширув натижалари келтирилган. ТҚК аёлларда ҳомиладорликкача ва ҳомиладорлик вақтида соматик патологиялар 93,4% ни ташкил этган, 49,2% ҳолатларда камқонликнинг турли даражалари аниқланган.

ТҚК аёлларда гинекологик анамнез 66,7% асоратланган бўлиб, буларнинг орасида бачадон ва унинг ортиқларнинг сурункали яллиғланиши TORCH - инфекция 94 (21,1%) кўп учрагани, гинекологик анамнезнинг асоратланганлиги ҳам қон кетишларга олиб келиши мумкинлиги аниқланган. ТҚК аёлларнинг 62,4% ида аввалги туғруқ акушерлик қон кетишлари билан асоратланганлиги аниқланган ва бу гуруҳ аёллар айни дамдаги ҳомиладорлигида қон кетиш такрорланишини олдини оладиган даво олмаганлиги ва тайёргарликсиз туғруққа келганлиги аниқланган.

Перспектив текширишларда интеллектуал фаолият билан шуғулланадиган текширилган ҳомиладорлар орасидан (15,4%) кўпроқ қисмида ҳомиладорлик даври асоратсиз кечган, асосий гуруҳ ҳомиладор аёллар орасида уй бекаси бўлган аёллар кўп бўлган (61,5%). Ҳомиладорлик даврида акушерлик асорати кузатилган аёллар орасида ҳам уй бекалари сони устунлик қилган (66,6%), аммо шуни таъкидлаш лозимки, соғлом ҳомиладор аёллар орасида ҳам уй бекалари улуши баландроқ (46,7%). Текширишларда қон кетишлар аксарият фаол репродуктив ёшда - 20-35 ёш оралиғидаги ёшларда кўп учрагани аниқланган. Паритет бўйича 1-туғувчилар текширишларга жалб қилинмаган, чунки фақат анамнезида қон кетишлари бўлган ҳомиладор аёлларни тадқиқ қилиш мақсад қилинган эди. 2-такрор туғувчиларда қон кетишлар кўпроқ асосий гуруҳда кузатилган (51,9%). Қиёсий гуруҳда эса 3-туғувчиларда қон кетишлар кўпроқ кузатилган (43,3%).

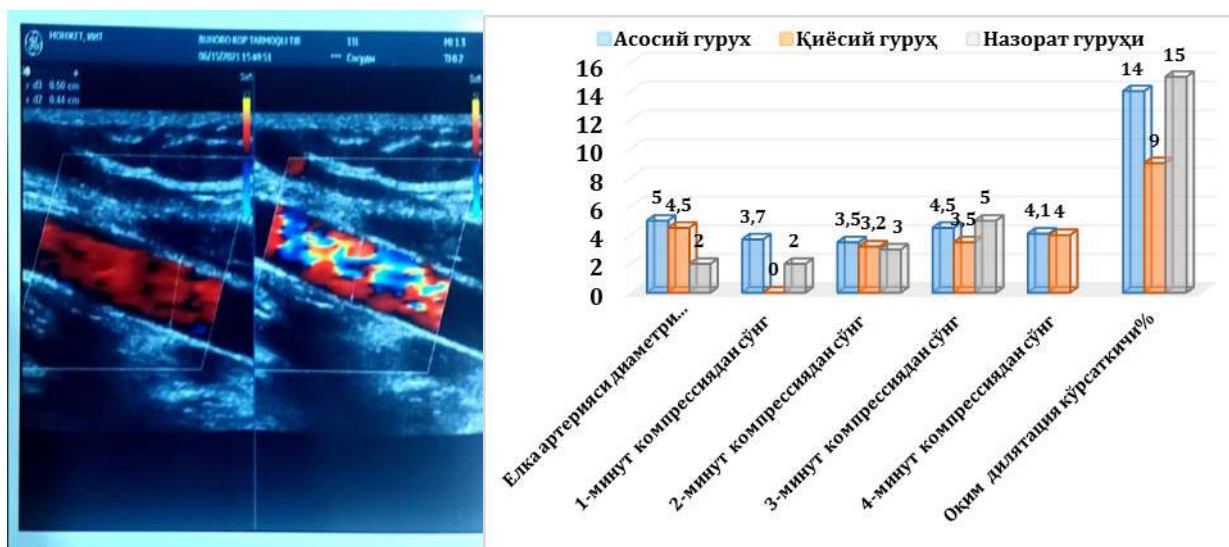
Гинекологик анамнезда асосий ва қиёсий гуруҳ аёлларда ўсмай қолган ҳомиладорлик (44,2% ва 48,3%) ва ўз ўзидан тушиб қолиш ҳолатлари кўп учраган (38,4% ва 38,3%). Бачадон ва ортиқларининг сурункали яллиғланиш касалликлари, TORCH-инфекция текширилувчи гуруҳ ҳомиладорларнинг қиёсий гуруҳдагиларда учраши қисман кўпроқлиги аниқланган (26,9% ва 28,3%). Текширилувчи ҳомиладор аёллар орасида темир танқислиги анемияси бошқа экстрагенитал касалликларга нисбатан кўпчиликни (43,1%) ташкил этган. Қиёсий гуруҳ ҳомиладор аёллар орасида қалқонсимон без касалликлари билан касалланиш 30% ни ташкил этган, асосий гуруҳ аёллар гуруҳида бу кўрсаткич 28,8% натижани ташкил қилган ва назорат гуруҳидаги аёлларда 9,4% кузатилган. Асосий гуруҳ ҳомиладор аёлларда сийдик ажратиш тизими касалликлари учраши бўйича 3-ўринни (19,2%) ташкил қилган. Қиёсий гуруҳ ҳомиладор аёлларда эса сийдик ажратиш тизими касалликлари ва варикоз касаллиги билан ҳомиладор аёллар кўпчиликни ташкил этган (21,6% ва 16,6%), семириш қиёсий гуруҳда нисбатан учраши юқори (13,5% ва 16,6%). Нафас олиш касалликлари асосий гуруҳнинг 7,7% ида ва қиёсий гуруҳ ҳомиладор аёлларнинг 11,6% ида учраган.

Асосий гуруҳ ҳомиладор аёлларининг 82,6% ва қиёсий гуруҳнинг 81,6% ида анамнезида туғруқдан сўнг бачадон атонияси натижасида қон кетиш ҳолатлари кузатилган. Анамнестик маълумотлар йиғиш давомида ҳомиладор аёллар илгариги ҳомиладорлигида преэклампсиянинг енгил ва оғир даражалари билан тукқанликларини айтишган, яъни асосий (50%) ва қиёсий гуруҳларда (46,6%) буларнинг учраш фоизлари яқин, шуларга муносиб равишда оператив туғруқлар, бачадон чандиғи билан бўлган ҳомиладорлар асосий гуруҳда 28,8% ни қиёсий гуруҳда 34,6% ни ташкил қилган. ТҚК сабабларидан бўлган туғруқ травмалари асосий гуруҳ аёллар анамнезида 15,3% ни ва қиёсий гуруҳда эса 16,6% ни, йўлдош қолдиқларининг бачадон ичида қолиб кетиш ҳолатлари асосий гуруҳда 17,3% ни ташкил этган бўлса, қиёсий гуруҳда бу кўрсаткич 13,3% ни ташкил этган. Геморрагик шокнинг I- ва II-даражалари асосий гуруҳ аёлларининг 63,5 % ида, таққосланаётган гуруҳ аёлларининг 60% ида бўлган.

Асосий гуруҳда ҳомиладорликнинг 18-24-34 ҳафталарида анамнезида ТҚК бўлган ҳомиладорларда такрор қон кетишни олдини олишга қаратилган даво

олиб борилган, бу даво туғруқхона протоколига киритилган. Анамнезида қон кетиш асорати кузатилган асосий ва қиёсий гуруҳ ҳомиладор аёлларнинг гемоглобин даражаси даводан олдин $74,37 \pm 1,42$ ($P < 0,05$) $88,0 \pm 1,30$ ($P < 0,05$), даводан сўнг эса асосий гуруҳда кўтарилган - $92,0 \pm 1,30$ ва қиёсий гуруҳда пастлиги билан намоён бўлган - $74,0 \pm 3,51$ ($P < 0,05$). Қон ивиш омилларининг асосий кўрсаткичларидан ҳисобланадиган АКТВ асосий гуруҳда даводан сўнг $35,50 \pm 0,60$ ни ташкил қилган ва бу назорат гуруҳи кўрсаткичларига яқинлигини кўрсатган ($33,66 \pm 0,93$), аксинча қиёсий гуруҳ ҳомиладорларда ушбу кўрсаткич даводан олдин юқори кўрсаткичда бўлиб - $47,40 \pm 0,74$, даводан сўнг эса унинг назорат гуруҳидан ҳам пасайиб кетганлиги қайд қилинган - $29,18 \pm 0,45$. ПТВ кўрсаткичи ҳам асосий гуруҳ ҳомиладор аёллар умумий қон таҳлилида даводан сўнг $14,50 \pm 0,26$ ни ташкил қилиб, назорат гуруҳи кўрсаткичларига анча яқин, қиёсий гуруҳда эса бу кўрсаткич - $17,54 \pm 0,28$ ни ташкил қилиб, назорат гуруҳига нисбатан баланд кўрсаткич ҳисобланади. Тромбоцитлар миқдори асосий гуруҳ ҳомиладорларда даводан сўнг $223,50 \pm 3,63$ ни ташкил қилиб, бу даводан олдинги натижадан анча юқори ва қиёсий гуруҳ кўрсаткичлари ($207,58 \pm 3,10$) анча юқори бўлиб, назорат гуруҳи кўрсаткичларига анча яқинлашган ($251,62 \pm 7,77$). Шунини таъкидлаш керакки, L-аргинин қон ивиш тизимига ижобий таъсир қилиб, коагуляцияни пасайтириш, тромбоцитлар сифати ва сонини ошириш, фибринолизни фаоллаштириш орқали гемостаз ҳолатини юзага келтиришга сабаб бўлган.

Анамнезида қон кетган ҳомиладор аёлларнинг эндотелий дисфункциясини аниқлаш мақсадида ноинвазив функционал текшириш усули УТТ импедансометрия ўтказилган (1-расм).

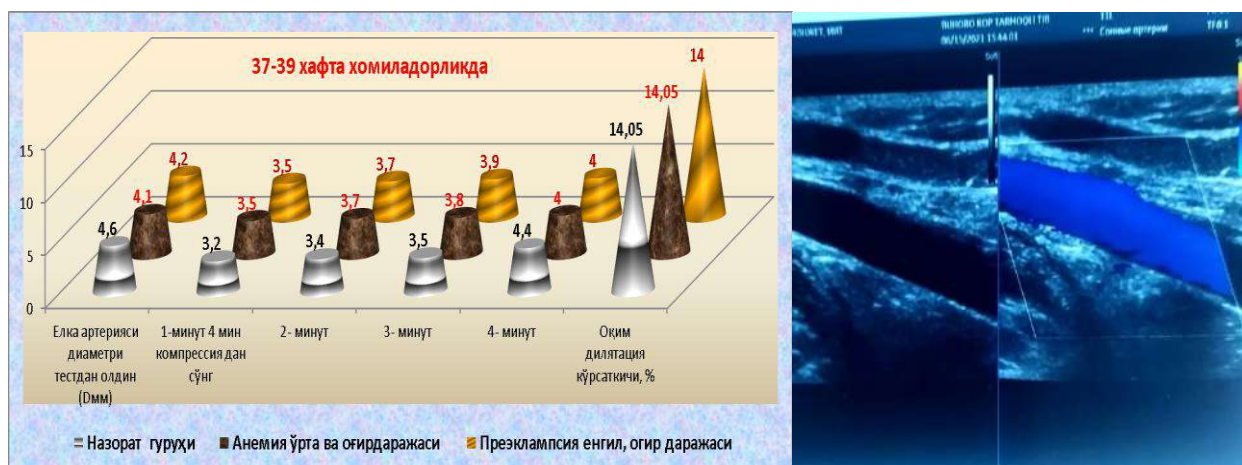


1-расм. Ҳомиладорликнинг 18-28 ҳафталарида олиб борилган даво натижалари (УТТ импедансометрия).

Ҳомиладорликнинг 18-24 ҳафталарида ХПБ аксарият анемиянинг енгил ва ўрта даражаси ва ЎРВИ касалликлари билан ҳомиладор аёллар даволанишган ва уларнинг ОДК натижалари бир бирларига яқин чиққан, яъни 12% ни ($D=3,1 \pm 0,2$, $V=110 \pm 8,3$; 4-мин. $D=4,0 \pm 0,22$, $V=70 \pm 2,0$) ташкил қилган. Бу кўрсаткичнинг 1-минутдаги натижалари қиёсий гуруҳнинг шу вақтдаги

натижаларидан яхши кўрсаткич ҳисобланади, аммо ўтказилган ЎРВИ ҳисобидан ОДК нинг яна пасайиши кузатилган. Шу гуруҳ аёлларнинг муддатидан олдин туғиш хавфи ва хомила ташлаш хавфи бўлган ҳолатларда қиёсий гуруҳдан фарқли ўлароқ, ОДК натижалари 2 баробарга юқори бўлиб, 13% ни ($D=3,3\pm 0,2, V=125\pm 1,3$; 4-мин. $D=4,0\pm 0,22, V=71\pm 1,0$) ташкил қилган. Таклиф этилган даво 2 курс олиб борилган, чунки фақат 1 та курс даво тўлиқ эндотелий дисфункциясини даволай олмайди, агар бемор бир марта ҳам ЎРВИ билан касалланса яна оқим дилатация кўрсаткичи тушиб кетади.

Ҳомиладорликнинг 37-39 ҳафталарида ушбу гуруҳда анемиянинг ўрта ва оғир даражаларда даводан сўнг ОДК 14% ни ($D=3,5\pm 0,2, V=125\pm 2,3$; 4-мин. $D=4,0\pm 0,22, V=70\pm 1,0$) ташкил қилиб, назорат гуруҳи кўрсаткичларига анча яқинлашган (2-расм). L-аргинин билан қайта курс берилганда эса ОДК 14,55% атрофида бўлган ва бу ижобий кўрсаткич бўлиб ҳисобланган. Асосий гуруҳ ҳомиладор аёлларда қиёсий гуруҳга нисбатан муддатидан олдин туғиш хавфи ва преэклампсия оғир даражалари учраши анча кам бўлганлиги қайд этилган.



2-расм. Ҳомиладорликнинг 37-39 ҳафталарида олиб борилган қайта даво натижалари (УТТ импедансометрия).

Допплерометрияда бачадон артериясидаги қон айланиш текширилганда 18-24 ҳафталик ҳомиладорларда асосий гуруҳ ҳомиладорларининг 6 (11,53%) нафариди ва қиёсий гуруҳ ҳомиладорларнинг 17 (28,3 %) нафариди қон томир қаршилигининг юқорилиги қайд қилинган. Шу муддатларда бачадон артерияси қон томир қаршилиги асосий гуруҳ ҳомиладорлари 7(13,5%) ва қиёсий гуруҳ ҳомиладорларнинг 15(25%) нафариди аниқланган (3-расм).



3-расм. Ҳомиладорликнинг 18-24 ҳафталада текширилувчи гуруҳларда доплерометрик натижалар.

Асосий гуруҳ ҳомиладорлари 34 ҳафтасида доплерометрик текширувларда 47 (92%) нафарида киндик артериясида қон айланишининг нормада эканлиги аниқланган. Текширувлар давомида бурчакка боғлиқ бўлмаган индексларнинг ишончли пасайганлиги аниқланган. Асосий гуруҳнинг 37-38 ҳафталик ҳомиладорларида ПИ ва ИР кўрсаткичларининг $(0,75 \pm 0,09)$ ва $(0,52 \pm 0,04)$ мос равишда пасайганлиги аниқланган (4-рам).



4-расм. 34-36 ҳафталик ҳомиладорларда доплерометрик кўрсаткичлар

1-курс L-аргинин билан давдан сўнг асосий гуруҳ ҳомиладорларнинг 4 (8,7%) нафарида киндик артериясида қон томир қаршилиги ошганлиги аниқланган, қиёсий гуруҳ ҳомиладорларида эса бу кўрсаткич 36 (61 %) нафар ҳомиладорларда аниқланган. Асосий гуруҳ ҳомиладорларида 34 ҳафталигида қайта 2-курс ўтказилганда доплерометрик текширувлар қон айланиш кўрсаткичларининг нормалашганлигини кўрсатган, аммо қиёсий гуруҳда бу кўрсаткич 27 (45 %) нафар ҳомиладорларда субкомпенсирланган плацентар дисфункция ҳолати давом этган.

Диссертациянинг тўртинчи бобида «Анамнезида қон кетиши бўлган ҳомиладор аёлларда эндотелий дисфункция маркёрларининг ҳомиладорликнинг турли гестация муддатларида ўрганиш натижалари»

Биокимёвий текширишлар оркали эндотелий дисфункция маркёрлари кўрсаткичлари аниқланган. Текширилувчи ҳомиладор аёлларда 2 марта эндотелий дисфункция маркёрлари (эндотелин-1, азот оксиди, E-селектин, томир эндотелийси ўсиш фактори - VEGF) аниқланган. Бу текширишларни ЎЗР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институти билан ҳамкорликда амалга оширилган.

Анамнезида ТҚК бўлган 18-24 ҳафталик анемияси бўлган, аммо ҳомила ташлаш ва муддатидан олдин туғиш хавфи бўлмаган ҳомиладорларнинг қон зардобида ҳомиладорлиги физиологик кечаётган ҳомиладорларга нисбатан ЭТ-1, NO, E-селектин ва VEGF омилларининг 1,66 (P<0,05); 1,2 (P>0,05); 1,32 (P<0,05) ва 1,17 (P>0,05) юқори бўлиши қайд қилинган. Ҳомила ташлаш ва муддатидан олдин туғиш хавфи бўлган ҳомиладорларда бу кўрсаткичлар физиологик ҳомиладорларга нисбатан мос равишда 3,33 (P<0,001); 1,59 (P<0,05); 1,72 (P<0,01) ва 1,68 (P<0,01) марта ошганлигини кўрсатган. Шунинг айтиб ўтиш керакки, ушбу гуруҳда ҳомила тушиш ва муддатидан олдин туғруқ хавфи бўлмаган ҳомиладорларга нисбатан ЭТ-1, NO, E-селектин ва VEGF омиллари кўрсаткичлари 2 (P<0,001); 1,32 (P<0,05); 1,31 (P<0,05) ва 1,44 (P>0,05) марта баланд эканлиги аниқланган. Анамнезида ТТК мавжуд бўлган ҳомиладорларнинг 37-39 ҳафталаарида эндотелий дисфункцияси кўрсаткичлари юқори даражаларида сақланганлиги аниқланган.

Шундай қилиб, барча қиёсий гуруҳдаги 60 нафар ҳомиладор аёллар қон зардобида ЭТ-1 даражаси ҳомиладорликнинг олдинги даврлардаги кўрсаткичларга нисбатан 1,32 (P<0,05) марта статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошган ва физиологик ҳолатга эга ҳомиладор аёллар кўрсаткичларига нисбатан 3,1 (P<0,001) марта сезиларли даражада ишончли ошган. Азот оксиди ва E-селектин қийматлари аввалги гестация муддатларида текширилган қийматларда сақланиб турган, аммо бу кўрсаткичлар назорат гуруҳидаги ҳомиладорлар кўрсаткичларидан 1,54 (P<0,05) ва 1,66 (P<0,05) марта юқори эканлиги аниқланган. Шу билан бирга, VEGF миқдори, шунингдек ЭТ-1 даражаси олдинги гестация даври текширишлари қийматларига нисбатан 1,24 (P>0,05) марта ошганлиги аниқланган.

Ҳомиладорликнинг 37-39 ҳафталаарида преэклампсия белгилари бўлмаган, аммо анемиянинг ўрта ва оғир даражалари бўлган ҳомиладорларда ҳомиладорлиги физиологик кечаётганларга нисбатан ЭТ-1, NO, E-селектин ва VEGF кўрсаткичлари 2,13 (P<0,05); 1,41 (P<0,05); 1,37 (P<0,05) ва 1,26 (P>0,05) марта ошган. Преэклампсияси бор ҳомиладор аёлларда булар мос равишда 3,73 (P<0,001); 1,63 (P<0,01); 1,85 (P<0,01) ва 2 (P<0,001) ошган (1-жадвал).

1-жадвал

Анамнезида акушерлик қон кетиши бўлган ҳомиладор аёлларда эндотелий дисфункцияси кўрсаткичлари ўзгариш динамикаси, M±m

Гуруҳлар	ЭТ-1, фмоль/мл	NO, мкмоль/л	E-селектин, нг/мл	VEGF, пг\мл
Назорат гуруҳи, n=30	0,605±0,018	15,77±0,38	28,06±1,13	140,16±1,65
Қиёсий гуруҳ, 18-24 ҳафта ҳомиладорликда				
Анемия енгил, ўрта	1,00±0,09 ^a	18,99±0,91	37,05±1,38 ^a	163,49±6,85 ^a

даражаси, n=37				
Тушиш, муддатидан олдин туғиш хавфи, ЎРВИ, n=23	2,00±0,21 ^{а,б}	25,05±1,19 ^а	48,40±0,74 ^а	236,13±4,10 ^{а,б}
Жами, n=60	1,40±0,15 ^а	21,41±1,09 ^а	41,59±1,62 ^а	192,54±11,50 ^а
Қиёсий гуруҳ, 37-39 хафта ҳомиладорликда				
Анемия ўрта ва оғир даражаси, n=18	1,28±0,22 ^а	22,18±2,58 ^а	38,56±2,38 ^а	176,34±10,81 ^а
преэклампсия, ЎРВИ n=42	2,24±0,24 ^{а,б}	25,76±2,58 ^а	51,96±2,86 ^{а,б}	280,84±28,55 ^{а,б}
Жами, n=60	1,85±0,19 ^а	24,33±1,58 ^а	46,60±2,44 ^а	239,04±20,94 ^а

Изоҳ: а – асосий ва назорат гуруҳи кўрсаткичлари ўртасида ишончли фарқ (P<0,05), б – анемияси бўлган ва муддатидан илгари туғиш хавфи бўлган гуруҳлар орасида ва анемия оғир даражаси ва преэклампсияси бўлган гуруҳлар орасида ишончли фарқ мавжуд (P<0,05).

Анамнезида ТҚК мавжуд бўлган ва олдиндан гравидар профилактика олмаган ҳомиладор аёлларда ҳомиладорликнинг 18-24 ҳафталаарида ҳомиладорлиги физиологик кечаётган аёлларга нисбатан ЭТ-1, NO, E-селектин ва VEGF миқдори статистик жихатдан 2,35 (P<0,001); 1,54 (P<0,05); 1,66 (P<0,01) ва 1,71 (P<0,01) марта юқорилиги аниқланган. Яъни, ҳомиладор аёлларнинг бу гуруҳида эндотелиал дисфункция бўлиб, шунга мос равишда ҳомиладорликдаги патологик ҳолатлар билан намоён бўлган. Кейинчалик (ҳомиладорликнинг 27-37 ҳафталаарида) ЭТ-1 даражаси ўсишда давом етиб, аввалги муддат кўрсаткичларидан 1,3 (P<0,05) марта ошиб кетган. Бироқ, NO, E-селектин ва VEGF миқдорлари аввалги текширишлар давридаги кўрсаткичларда сақланиб қолган. Шунга айтиш керакки, ушбу ҳомиладор аёллар гуруҳининг қон зардобидида ҳомиладорликнинг охириги муддатларида ЭТ-1, NO, E-селектин ва VEGF миқдорлари назорат гуруҳи ҳомиладор аёллари кўрсаткичларидан 3,07 (P<0,001); 1,54 (P<0,01); 1,67 (P<0,01) ва 1,74 (P<0,01) марта мос равишда ошганлиги қайд қилинган (2-жадвал).

2-жадвал

Анамнезида акушерлик қон кетишлари бўлган ҳомиладор аёлларда олиб борилган терапиянинг эндотелий дисфункцияси кўрсаткичларига таъсири, M±m

Гуруҳлар	ЭТ-1, фмоль/мл	NO, мкмоль/л	E-селектин, нг/мл	VEGF, пг\мл
Назорат гуруҳи, n=30	0,605±0,018	15,77±0,38	28,06±1,13	140,16±1,65
II гуруҳ, анъанавий даво 18-24 ҳафта, n=28	1,41±0,085 ^а	24,32±0,83 ^а	46,59±1,37 ^а	239,36±12,37 ^а
II гуруҳ, анъанавий даво 27-37 ҳафта, n=32	1,84±0,11 ^а	24,33±0,93 ^а	46,78±1,54 ^а	243,30±13,88 ^а
I гуруҳ, таклиф этилган даводан сўнг 18-24 ҳафта, n=29	0,846±0,048 ^{а,б}	15,88±0,34 ^б	28,51±1,04 ^б	154,44±3,37 ^б
I гуруҳ, таклиф этилган даводан сўнг 27-37	0,695±0,031 ^{а,б}	15,87±0,36 ^б	28,73±1,22 ^б	147,58±1,94 ^б

Изоҳ: а – асосий ва назорат гуруҳи кўрсаткичлари ўртасида ишончли фарқ ($P<0,05$), б – анъанавий даво олган ва биз томонимиздан таклиф қилинган давони олган гуруҳлар ўртасида ишончли фарқ мавжуд ($P<0,05$).

Текширилувчи гуруҳларда туғруқдан сўнг қон кетиш ҳолатларини ўрганиш ва унинг асоратларини бартараф қилиш бўйича қуйидаги натижалар олинган: асосий гуруҳ, яъни анъанавий терапия+L-аргинин билан тўлиқ даво курсини олган туғувчи аёллар қиёсий гуруҳда туққан аёлларга нисбатан бачадон атония ҳолати 3,5 марта кам учраган (15,3% ва 53,3%). Шунинг таъкидлаш керакки, физиологик қон йўқотишнинг кўпайиши асосий гуруҳда қисман, қиёсий гуруҳда эса қон кетиш миқдорининг 3-4 марта гуруҳларга нисбатан ошганлиги ($927,1\pm 459,0$), бу ҳолат эса анамнезида ТҚК мавжуд бўлган аёлларда қон кетиши яна яққолроқ намоён бўлганлиги ва фақатгина қиёсий гуруҳда бачадон ампутацияси 4 нафар, бачадон экстирпацияси 4 нафар ва реллапаратомия операцияси 1 нафар туққан аёлда амалга оширишга мажбур ҳолатлар юзага келганлиги бунинг исботи бўлиб хизмат қилган.

Операция давомида 3 жуфт қон томирларни боғлаш ҳолати асосий гуруҳда қиёсий гуруҳга нисбатан 2 марта кам амалга оширилган (15,3 ва 26,6%, $P<0,05$). Қон кетишини тўхтатиш ва кетган қоннинг ўрнини тўлдириш мақсадида гемотрансфузия фақат қиёсий гуруҳнинг ТҚК 32 (53,3%) нафар аёлларида амалга оширилган. Асосий ва қиёсий гуруҳнинг барча туққан аёлларда туғруқ давомида қон кетишни олдини олиш мақсадида стандарт бўйича тренакса препарати қилинган, аммо қиёсий гуруҳдаги туққан аёлларга бунинг самараси етарли бўлмаган, чунки қон кетиш давом этган, натижада II-авлод замонавий утеротоник - пабал ва эндопрост каби препаратлар ишлатилган (9,6% ва 46,6%).

Асосий гуруҳдагиларнинг туғруқлари эса фақат тренакса ва окситоцин билан олиб борилган ва оғир асоратлар кузатилмаган, сабаби бу аёллар тавсия этилган алгоритм ёрдамида олиб борилган (5-расм).

Текширилган гуруҳларда туғилган чақалоқлар кузатилганда, таклиф этилган даводан сўнг асфиксия ҳолати кам учраганлиги, чақалоқлар вазни ва бўйи ижобий кўрсаткичларда эканлиги қайд қилинган.



5-расм. ТҚК ни башоратлаш, профилактика қилиш ва эндотелий дисфункциясини даволаш алгоритми

ХУЛОСАЛАР

«Эндотелиал дисфункция оқибатида туғруқдан сўнг қон кетишлар истиқболлини белгилаш ва профилактикасини такомиллаштириш» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун бажарилган диссертация бўйича қуйидаги хулосалар тақдим этилган:

1. ТҚК аёлларда ҳомиладорликкача ва ҳомиладорлик вақтида соматик патологиялар 93,4%ни ташкил этган, 49,2% ҳолатларда камқонликнинг турли даражалари ва 66,7% ҳолатда гинекологик анамнез асоратланганлиги аниқланган. ТҚК аёлларнинг 62,4%ида аввалги туғруқлари акушерлик қон кетишлари билан асоратланган бўлиб, ҳозирги ҳомиладорлигида қон кетиш такрорланиши олдини оладиган даво олмасдан туғруққа келган.

2. Анамнезида ТҚК бўлган ҳомиладор аёлларда УТТ- импедансометрия ўтказилганда муддатидан олдин туғиш хавфида ОДК кўрсаткичи 5%, анемиянинг ўрта даражасида 7%, ҳомиладорлик тушиш хавфида эса бу кўрсаткич 9% ни ташкил қилди. Даводан сўнг анемиянинг ўрта ва оғир даражаси бўлган ҳомиладорларда ОДК 11%ни, преэклампсия енгил

даражаларида 12% ни ташкил қилди. Асосий гуруҳ ҳомиладор аёлларда ОДК 14% ва 14,55% атрофида бўлди.

3. ТҚК анамнезига эга бўлган ва анемиянинг ўрта ва оғир даражалари бўлган ҳомиладорда ҳомиладорлиги физиологик кечаётганларга нисбатан ЭТ-1, NO, E-селектин ва VEGF кўрсаткичлари 2,13; 1,41; 1,37 ва 1,26 марта ишонарли равишда ошганлиги, преэклампсия бор ҳомиладор аёлларда бу кўрсаткичлар мос равишда 3,73; 1,63; 1,85 ва 2,0 марта ошганлиги аниқланди. Асосий гуруҳ ҳомиладорларда даводан сўнг ЭТ-1, NO, E-селектин ва VEGF омилларининг юқори кўрсаткичлари қиёсий гуруҳга нисбатан мос равишда 1,67; 1,53; 1,63 ва 1,55 марта пасайганлиги ва ЭТ-1, NO, E-селектин, VEGF омиллари статистик жиҳатдан ишончли равишда 2,65; 1,53; 1,63 ва 1,65 мартагача пасайганлиги аниқланди.

4. Акушерлик асоратлари бўйича юқори хавф гуруҳларида акушерлик қон кетишларини олдини олиш мақсадида анъанавий давога L-аргинин препарати кўшимча даво сифатида 2 курс берилди, агар бемор бир марта ҳам ЎРВИ билан касалланса яна оқим дилатация кўрсаткичи тушиб кетиши, асосий гуруҳ ҳомиладор аёлларда қиёсий гуруҳга нисбатан муддатидан олдин туғиш хавфи ва преэклампсиянинг оғир даражаларининг учраши анча кам бўлганлиги қайд этилди.

5. Ўтказилган таҳлил натижаларига асосланган ҳолда ТҚК хавфи юқори бўлган ҳомиладорларда қон кетиши истиқболлини белгилаш ва профилактикасига қаратилган алгоритм ишлаб чиқилди ва амалиётга тавсия қилинди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD.04/13.05.2020.Tib.93.02 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

КИЛИЧЕВА ОРАСТА ОБИДОВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И
ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕРОДОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ,
ОБУСЛОВЛЕННЫХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

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

БУХАРА – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2021.3.PhD/Tib2046.

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.
Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.bsmi.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель

Каримова Нилуфар Набижоновна
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты

Абдуллаева Лаггия Мирзатуллаевна
доктор медицинских наук

Шалина Раиса Ивановна
доктор медицинских наук, профессор
(Российская Федерация)

Ведущая организация

**Республиканский специализированный
акушерско-гинекологический научно-
практический медицинский центр**


Защита диссертации состоится « 12 » апрель 2022 г. в 12:30 часов на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней PhD.04/13.05.2020.Tib.93.02 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г.Бухара, ул. Навои, 1. Тел / факс: (+998 65) 223-00-50, e-mail: buhmi@mail.ru).


С диссертацией доктора философии (PhD) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за № 045). Адрес: 200118, г.Бухара, ул. Навои, 1. Тел / факс: (+998 65) 223-00-50.

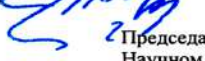
Автореферат диссертации разослан « 25 » март 2022 года.

(Реестр протокола рассылки № 435 от « 25 » март 2022 года).




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


М.Т. Хамдамова
Ученый секретарь Научного совета по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук


Г.А. Ихтиярова
Председатель Научного семинара при
Научном совете по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских
наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Острая кровопотеря во время беременности, родов и в послеродовом периоде, особенно вследствие дисфункции эндотелия, является ведущей причиной материнской смертности в мире, а также основной причиной заболеваний женского организма. По данным Всемирной организации здравоохранения послеродовое кровотечение является одной из актуальных проблем современного акушерства, которая занимает ведущее место среди причин материнской смертности и заболеваемости. Акушерские кровотечения при родах становятся причиной смерти женщин, то есть «...у беременных в 20–45% случаев смертность обусловлена массивным акушерским кровотечением»¹. Частота послеродовых кровотечений составляет от 3% до 8%, и не наблюдается тенденция к снижению. Поэтому важно прогнозировать и улучшить профилактику послеродовых кровотечений вследствие эндотелиальной дисфункции.

В мире несмотря на то, что до сих пор было проведено множество исследований, посвященных изучению различных аспектов ПРК в глобальном масштабе, единственной теории возникновения патогенеза и этиологии кровотечений при атонических кровотечениях, особенно у пациентов с эндотелиальной дисфункцией, до сих пор не существует. Гипоперфузия тканей, образовавшаяся в результате сужения сосудов, гиповолемии, нарушения реологических свойств крови и прогрессирующего ДВС-синдрома, вызванного гиперкоагуляцией, неизбежно приводит к массивному кровотечению. В доступной нам литературе мы не смогли найти исчерпывающих данных о роли эндотелиальной дисфункции в послеродовом гипотоническом кровотечении, методах его функциональной диагностики, влиянии на суставы системы гемостаза, что послужило основой для тщательного изучения их роли в прогнозировании сложного течения послеродового периода.

В нашей республике проводится работа по улучшению качества медицинской помощи населению, ранней диагностике заболеваний у женщин репродуктивного возраста, снижению осложнений заболеваний. В комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения указаны задачи «...расширения спектра качественных медицинских услуг матерям и детям, оказание специализированной и высокотехнологической медицинской помощи, реализация комплексных мер по снижению смертности младенцев и детей»². Большое значение имеют улучшение качества оказания медицинской помощи населению, разработка

¹ Национальный комитет по конфиденциальному исследованию случаев материнской смерти, 2017.

² Постановление Президента Республики Узбекистан от 20 июня 2017 года № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 года»

новых подходов к ранней диагностике и лечению массивной кровопотери при родах у женщин репродуктивного возраста.

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

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

Степень изученности проблемы. Острая кровопотеря во время беременности, родов и послеродового периода является основной причиной материнской смертности, а также основным фактором женских заболеваний в мире. Согласно источникам ВОЗ, ежегодно более полумиллиона женщин умирают в связи с беременностью, и примерно те же 25-30% материнской смертности приходится на долю тяжелых кровотечений. Зарубежные ученые провели исследование по изучению частоты кровотечений после родов и проявления эндотелиальной дисфункции при таких патологических состояниях, как преэклампсия, гестационный сахарный диабет, методы его диагностики и лечения, изменения эндотелиальных маркеров в послеродовом периоде (George E.M., Granger J.P. 2011, Lappas M., Jinks D. 2016, Du X., Dong Y., Xiao L. 2019, Oberg, A. 2014). Также в странах СНГ были изучены маркеры эндотелиальной дисфункции раннего внутриутробного развития плода, влияние на результаты вспомогательных репродуктивных технологий, влияние на систему гемостаза происхождения ее акушерских осложнений, и было проведено научное исследование, посвященное маркерам эндотелиальной дисфункции при преэклампсии (Айени Д.О. 2012, Невзорова И.А. 2015, Гаврилович Л.А. 2015, Перфилова В.Н. и другие 2015, Боташева Т.Л. и другие 2020, Джобава Е.М. 2013). Некоторыми авторами было показано, что хорошие результаты были получены с помощью препарата L - аргинин для профилактики осложнений патологии-преэклампсии, которая является основной причиной акушерских кровотечений. (Ким Янь Дин, Каримов А.Х., 2019). Расул-Заде Ю.Г., Клиmeshкин А.А. и др. изучали маркеры эндотелиальной дисфункции по NO доказали их вариабельность при преэклампсии и положительный эффект донатора оксида азота для их коррекции. Также в нашей стране некоторые

ученые изучали маркеры эндотелиальной дисфункции в ранние и поздние периоды после родов с целью профилактики синдрома Шихана и улучшения качества жизни у женщин с массивными акушерскими кровотечениями после родов (Каримова Н.Н., 2019, Каганова М.А. и другие 2019, Тураева Г.Ю. 2019). В частности, Каримова Н.Н. в своей научной работе изучала показатели маркёров эндотелиальной дисфункции, приводящих к преждевременному старению, и предложила лечебные мероприятия, направленные на их снижение. Рандомизированные клинические исследования, направленные на профилактику и прогнозирование акушерских кровотечений в масштабной акушерской практике, а также отсутствие рекомендаций по клиническому анализу, большое количество нежелательных случаев в послеродовом периоде требуют поиска адекватной тактики и методов лечения данной патологии. В последние годы, когда отечественными учеными были проанализированы показатели материнской заболеваемости и смертности, было установлено, что преобладают осложнения от массивных кровотечений, которые повторяются из года в год (Султанов С.Н., 2012; Наджмутдинова Д.К., 2014). Согласно полученным данным, было установлено, что на территории Бухарской области не проводилось исследований по изучению частоты акушерских кровотечений у женщин с послеродовым кровотечением в анамнезе, а также методов их эффективного и экономически эффективного прогнозирования и профилактики. Проведение исследований в этом направлении имеет актуальное, научно-практическое значение, разработка методов прогнозирования и профилактики таких тяжелых осложнений, как ПРК, позволяет улучшить репродуктивное здоровье и качество жизни женщин.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного 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» №05.2022.PhD.132 (2018–2022).

Цель исследования оптимизировать профилактику послеродовых кровотечений на основании прогнозирования изменений метаболитов и функциональных нарушений дисфункции эндотелия.

Задачи исследования:

ретроспективное исследование доли женщин с акушерскими кровотечениями в анамнезе среди групп с высоким риском акушерских кровотечений;

оценка эндотелиальной дисфункции для профилактики и кровотечений у беременных женщин с послеродовым кровотечением в анамнезе на основании функциональных тестов (ультразвуковая импедансометрия, доплерометрия);

изучение количества маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, оксид азота, E-селектин, сосудистый фактор роста) в периферической крови беременных с акушерскими кровотечениями в анамнезе;

разработать коррекцию лечения с целью профилактики акушерских кровотечений в группах высокого риска по акушерским осложнениям;

на основании результатов проведенного анализа разработать алгоритм, направленный на прогнозирование и профилактики кровотечения у беременных женщин с высоким риском на послеродовое кровотечение.

Объект исследования составил ретроспективный анализ 445 историй родов женщин с послеродовым кровотечением за последние 8 лет (2012–2019), проспективно 112 женщин с послеродовым кровотечением в анамнезе и 30 здоровых беременных находящихся под контролем в родильном комплексе города Бухары.

Предметом исследования явились кровь, сыворотка крови женщин.

Методы исследования. В исследовании использованы общие клинические, функциональные (ультразвуковые, доплерометрические), биохимические, статистические методы исследования.

Научная новизна исследования:

установлено, что до беременности и во время беременности у женщин с послеродовым кровотечением в анамнезе выявлены соматические патологии, различные степени анемии, гинекологический анамнез был отягощен, имели осложнения при предыдущих родах акушерскими кровотечениями, и эта группа не принимала лечебных мер для предотвращения рецидива кровотечения в послеродовом периоде;

впервые при проведении ультразвуковой импедансометрии у беременных с послеродовым кровотечением в анамнезе, в результате традиционной терапии отмечали увеличение количества преждевременных родов, преэклампсии и анемии и отмечалась низкие показатели потока дилатация и у них была выявлена тяжелая эндотелиальная дисфункция;

в основной группе женщин показатели потока дилатации были значительно ближе к показателям контрольной группы, в то время после вторичный курса лечения с L-аргинином этот показатель увеличился и было выявлено, что основная группа имеет значительно более низкий риск преждевременных родов и преэклампсии по сравнению беременных женщин в группе сравнения;

впервые у беременных женщин с послеродовым кровотечением в анамнезе отмечалась резкое повышение уровня эндотелина-1, значительным увеличением оксида азота, E-селектина и фактора роста сосудов, и было определено, что эти показатели повышаются с увеличением гестации;

в целях профилактики акушерских кровотечений в группах высокого риска по акушерским осложнениям была разработана коррекция лечения, и по результатам анализа был разработан алгоритм, направленный на прогнозирование и профилактики послеродового кровотечения.

Практические результаты исследования.

на основании выявленных прогностических (функционально – диагностических и биохимических) критериев, рекомендованных для определения риска развития осложнений ПРК, позволило предотвратить развитие осложнений у беременных с акушерскими кровотечениями в анамнезе;

включение в традиционную терапию L-аргинина беременным с послеродовым кровотечением в анамнезе, улучшило результаты лечения, положительно влияло на течение беременности, что расширило его применение в акушерской практике;

с целью профилактики возникновения патологических состояний во время беременности и развития послеродовых кровотечений у женщин с акушерскими кровотечениями в анамнезе рекомендован алгоритм раннего прогноза и профилактики на основе маркёров эндотелиальной дисфункции.

Достоверность результатов исследования заключается в соответствии примененных подходов и приёмов, теоретических данных полученным результатам, методической правильности проведенных исследований, достаточности количества больных, обработке статистическими методами, а также обоснованности результатов исследования путем сравнения результатов с данными международных и отечественных исследований, подтверждении сделанных заключений и полученных результатов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что в организме беременной женщины с ПРК в анамнезе количество эндотелина-1 очень высоки, в то время как оксид азота, E-селектин и фактор роста сосудов значительно повышены и эти показатели повышаются с увеличением срока гестации, эндотелиальная дисфункция характеризуется снижением показателей потока дилатации при акушерских и соматических патологиях при методов импедансометрии плечевой артерии и доплерометрии, при проведении корригирующей терапии эти показатели изменяются в положительную сторону в зависимости от курса лечения.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что был разработан алгоритм раннего выявления эндотелиальной дисфункции и раннего начала ее коррекции с целью прогнозирования и предотвращения эпизода кровотечения у беременных женщин, входящих в группу риска по ПРК, который включал импедансометрия плечевой артерии, доплерометрию и биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции. Проведенная комплексная терапия снизила количество акушерских и перинатальных осложнений.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов разработаны методы современных подходов к улучшению качества жизни женщин с массивными кровотечениями в родах:

утверждены методические рекомендации «Алгоритм прогнозирования и профилактики кровотечений у беременных с акушерскими кровотечениями в анамнезе» (Заключение Министерства здравоохранения № 8н-д / 662 от 26

июля 2021 года) и «Методы определения эндотелиальной дисфункции у беременных с акушерскими кровотечениями в анамнезе» (Заключение Министерства здравоохранения №8н-д/663 от 26 июля 2021 года). Данные методические рекомендации направлены на внедрение новых методов и алгоритмов прогнозирования и профилактики повторных кровотечений у беременных женщин с ПРК в анамнезе на основе показателей маркеров эндотелиальной дисфункции. Результаты исследования, представленные в данном исследовании, позволили разработать алгоритм, направленный на прогнозирование и профилактику акушерских кровотечений у беременных женщин, у которых в анамнезе были акушерские кровотечения и которые относятся к группам риска по ПРК. Результаты научного исследования были включены в клиническую практику акушерских отделений Бухарского городского родильного дома, Ромитанского и Бухарского районных медицинских объединений, в том числе в практику здравоохранения. (Заключения Министерства здравоохранения № 8н-з/03 от 07 января 2022 года). Результаты внедрения послужили профилактике ПРК у женщин с анамнезом акушерского кровотечения, позволили снизить показатели материнской смертности благодаря снижению осложнений заболевания, улучшить качество оказания медицинской помощи с сокращением сроков стационарного лечения.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены на 5 научно-практических конференциях, в частности на 2 международных и 3 республиканских конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, из них 8 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, из них 5 – в республиканских и 3 – в зарубежных журналах.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации «**Роль атонического кровотечения после родов в современном акушерстве**» представлен анализ литературы и эта глава состоит из пяти глав. В этой главе систематизированы исследования по

проблемам ПРК и эндотелиальной дисфункции, проанализированы их теоретические аспекты и подробно проанализированы преимущества и недостатки существующих методов диагностики, лечения и профилактики, эта проблема не решена и нуждается в уточнении.

Во второй главе **«Клиническая характеристика женщин, перенесших ПРК и примененные методы исследования»** диссертации дана общая характеристика клинического материала и методов исследования. Исследование выполнено на кафедре Акушерства и гинекологии Бухарского государственного медицинского института на базе городского роддома г.Бухары.

Исследования выполнены на два этапа. На первом этапе в архиве Бухарского городского родильного комплекса осуществлён ретроспективный анализ 445 историй родов женщин, перенесших ПРК за 2012-2019 годы. При этом оценивался общесоматический, акушерско-гинекологический анамнез, наличие соматических заболеваний, их длительность и тяжесть течения и осложнения беременности, родов, данные различных видов остановки кровотечения у изучаемого контингента пациенток. Ретроспективный анализ осуществлён для определения и выделения факторов риска по развитию ПРК.

На втором этапе нами применены клинико-лабораторные, гематологические, биохимические, функциональные методы обследования у 112 женщин, перенесших ПРК в анамнезе. Все обследованные пациентки постоянно проживали в Бухарской области. В материалы диссертационной работы были включены результаты исследований 142 пациенток. Первую, основную группу составили 52 беременные женщины, которые получили нами предложенную терапию. Вторую, группу сравнения, составили 60 женщин, которым проведена традиционное лечение. В контрольную группу были включены 30 пациенток с физиологическим течением родов.

Изучали истории родов, исход родов женщин, результаты методов лечения, перенесших ПРК, данные анамнеза и объективного исследования, результаты лабораторных, инструментальных методов обследования, проведенных на базе городского родильного дома. Сбор анамнестических данных включали жалобы, сведения о наличии соматической патологии, гинекологических заболеваний, оперативных вмешательств. От каждой обследуемой пациентки было получено добровольное информированное согласие на забор биологического материала и обработку персональных данных.

Тромбиновое время определяли с помощью метода тромботеста in-vitro при выявлении изменений окончания свертывания. Принцип определения протромбина по Квику определяет активность протромбинового фактора, которую определяют по калибровочному графику и выражается в %. Определение активированного парциального (частичного) тромбопластинового времени (АПТВ или АЧТВ) проводился, чтобы наблюдать за процессом гипер- и гипокоагуляции. Тех фибриноген-тест используется для определения уровня концентрации фибриногена с

помощью метода выявления времени свертывания разбавленной цитратной плазмы при избытке тромбина в плазме крови.

Всем женщинам, помимо общеклинического исследования, произведены ультразвуковое и доплерометрическое исследования с помощью аппарата Aloka 5500 (Япония), оснащенного датчиком высокой частоты (5 МГц). Для определения основных параметров гемостаза использовали аппарат коагулометр «Human Clot Junior» 2013 года выпуска (Wiesbaden, Germany) и автоматические гематологические анализаторы.

С целью определения функции эндотелия проводили метод УЗИ-импедансометрии, которая определялась при измерении плечевой артерии матери, вызывая реактивную гиперемия. Реакция является патологической, когда показатель связанной с эндотелием потока дилатации кровотока плечевых артерий (ПДК) увеличивается более чем на 15% и наоборот менее чем на 15%. Показатель ПДК рассчитывался по следующей формуле: $\text{ПДК} = \frac{D(1 \text{ минута})}{D(4 \text{ минуты})} \times 100\%$. Определение маркёров эндотелиальной дисфункции в периферической крови (эндотелин-1, оксид азота, E-селектин, фактор роста эндотелия сосудов – SEFR) проводили с помощью иммуноферментного анализа. Анализ реакции Грисса состоял в измерении оксида азота в биологических веществах, а концентрация нитритов измерялась спектрофотометрическими и электрохимическими методами. Кроме того, данные, полученные в ходе обследования, были статистически обработаны с использованием функций статистической обработки в персональном компьютере Pentium-V.

В третьей главе **«Результаты ретроспективного и проспективного анализа клинического течения у женщин с ПРК в анамнезе»** диссертации представлены результаты ретроспективных и проспективных исследований. Различные уровни анемии были выявлены в 49,2% случаев, в то время как соматические патологии составляли 93,4% случаев до беременности и во время беременности у женщин с кровотечением в анамнезе. Гинекологический анамнез у 66,7% женщин с кровотечением был осложненным, среди которых было установлено, что хроническим воспалением матки и ее придатков, TORCH - инфекцией страдало 94 (21,1%), так как осложненный гинекологический анамнез также может привести к кровотечению. Было установлено, что у 62,4% женщин с ПРК предыдущие роды осложнились акушерским кровотечением, и эта группа женщин в то же время не принимала никаких профилактических мер для предотвращения повторного кровотечения в послеродовом периоде и было определено, что они поступили на роды без какой-либо подготовки. Среди женщин, у которых наблюдались акушерские осложнения во время беременности, также преобладало число домохозяек (40/66, 6%), но следует отметить, что процент домохозяек среди здоровых беременных женщин было выше (14/46, 7%). В наших исследованиях мы обнаружили, что большая часть кровотечений происходит у женщин в возрасте 20-35 лет, в активном репродуктивном возрасте. В проспективных наших исследованиях по паритету первородящих не было, так как мы проверяли только беременных женщин, у которых в

анамнезе было кровотечение. Кровотечение чаще наблюдалось у женщин после вторых родов в основной группе (27/51,9%). В группе сравнения кровотечение чаще наблюдалось после 3 родов (26/43, 3%). В основной и сравнительной группах женщин в гинекологическом анамнезе встречалось максимальное количество случаев неразвивающейся беременности (23/44,2% и 29/48,3%) и самопроизвольного выкидыша (20/38,4% и 23/38,3%). Установлено, что хронические воспалительные заболевания матки и придатков, TORCH – инфекция чаще встречаются в сравнительной группе беременных (14/26,9% и 17/28,3%). Среди обследованных беременных женщин железодефицитная анемия составляла большинство (42/43,1%) по сравнению с другими экстрагенитальными заболеваниями. Сравнительную группу составили 30% пациенток с заболеваниями щитовидной железы среди беременных, в основной группе женщин этот показатель составил 28,8% и 9,4% наблюдался у женщин в контрольной группе. В основной группе беременных женщин заболевания мочевыводящих путей по частоте занимает 3-е место (10/19,2%). В сравнительной группе беременных женщин выявлено заболевания мочевыделительной системы и варикозной болезнью (13/21,6% и 10/16,6%), в то время как у беременных женщин случаи ожирения выше, чем в сравнительной группе (7/13,5% и 10/16,6%). Некоторые заболевания органов дыхания были выявлены у 7,7% женщин основной группы и 11,6% беременных женщин сравнительной группы. При сборе анамнестических данных выявлено, что предыдущая беременность у женщин осложнилась преэклампсией легкой и тяжелой степенью, и встречаемость данной патологии близки между основной (26/50%) и сравнительной групп (28/46,6%), исходя из этого процент оперативных родоразрешений тоже высоки и сходны. В основной группе беременные с рубцом на матке составляло 28,8%, в сравнительной группе женщин этот показатель составляет - 34,6%. Травма родовых путей в основной группе составляло 15,3%, а в сравнительной группе - 16,6%, остатки плацентарной ткани в основной группе составляло 17,3%, а в группе сравнения этот показатель составил - 13,3%. Геморрагический шок I и II степени в основной группе беременных женщин составляло 63,5 %, а в группе сравнения этот показатель составляет 60% случаев.

У 82,6% беременных основной группы и 81,6% беременных сравнительной группы в анамнезе были случаи кровотечения в результате атонии матки после родов. В основной группе мы провели лечение, направленное на предотвращение повторного кровотечения, беременным женщинам, у которых в анамнезе был ПРК на 18-24-34 неделе беременности, и это лечение включено в протокол нашего родильного дома. Уровень гемоглобина беременных в основной группе и группе сравнения, у которых в анамнезе было кровотечение, до лечения составлял $74,37 \pm 1,42$ ($R < 0,05$) $88,0 \pm 1,30$ ($R < 0,05$), а после лечения эти показатели были достоверно повышены в основной группе - $92,0 \pm 1,30$. А в основной группе, один из основных факторов свертывания крови – АЧТВ, составил $35,50 \pm 0,60$, а после лечения в основной группе он был значительно ближе к показателям контрольной группы ($33,66 \pm 0,93$), но, напротив, в сравнительной группе

беременных женщин этот показатель был очень высоким до лечения - $47,40 \pm 0,74$.

Протромбиновый индекс составлял после лечения в общем анализе крови беременных женщин основной группы $14,50 \pm 0,26$, что значительно ближе к показателям контрольной группы, в то время как в группе сравнения он составил $17,54 \pm 0,28$, что очень высоко по сравнению с контрольной группой. Количество тромбоцитов после лечения в основной группе беременных составило $223,50 \pm 3,63$, что было достоверно выше результатов до лечения и показателей сравнительной группы - $207,58 \pm 3,10$, и было достоверно ближе к показателям контрольной группы ($251,62 \pm 7,77$). Следует отметить, что L-аргинин оказал положительное влияние на систему свертывания крови, вызывая возникновение гемостаза за счет снижения свертываемости крови, повышения качества и количества тромбоцитов и активации фибринолиза.

С целью определения эндотелиальной дисфункции беременных женщин с кровотечением в анамнезе, был проведен метод неинвазивного функционального обследования – УЗИ - импедансометрия.

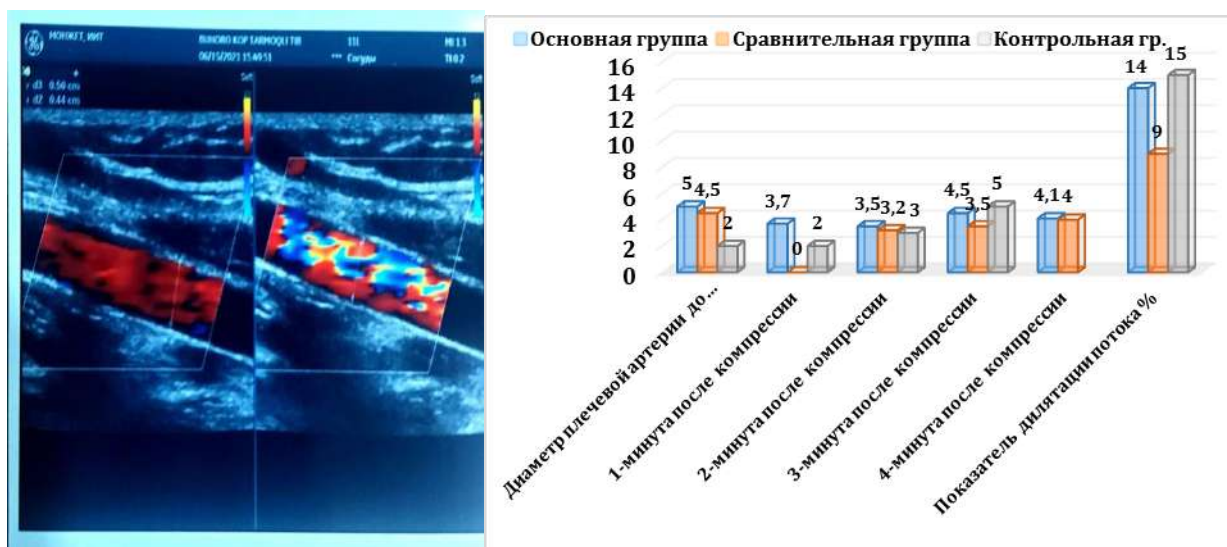


Рис. 1. Результаты лечения, проведенного на 18-28 неделе беременности (УЗИ - импедансометрия).

На 18-24 неделе беременности пациентки лечились в отделение ОПБ в основном по поводу анемии легкой и тяжелой степени, ОРЗ и показатели ПДК были близки при двух патологиях составляло 12% ($D=3,1 \pm 0,2$, $V=110 \pm 8,3$; 4-мин. $D=4,0 \pm 0,22$, $V=70 \pm 2,0$). Результаты данного показателя после 1 минуты в группе сравнения можно считать удовлетворительными, но перенесенный ОРЗ во время беременности сопровождается снижением ПДК в динамике. В отличие от сравнительной группы в случаях, когда беременные женщины той же группы имели повышенный риск преждевременных родов и риск выкидыша, результаты ПДК считаются в 2 раза выше, то есть на 13% ($D=3,3 \pm 0,2$, $V=125 \pm 1,3$; 4-мин. $D=4,0 \pm 0,22$, $V=71 \pm 1,0$). Предложенное нами лечение заняло 2 курса, так, как только один курс лечения не может полностью вылечить эндотелиальную дисфункцию, если пациентка

перенесет ОРЗ, ПДК снова падает (рис. 1.). На 37-39 неделе беременности в этой группе после лечения при средней и тяжелой стадиях анемии ПДК составляет 14 % ($D=3,5\pm 0,2$, $V=125\pm 2,3$; 4-мин. $D=4,0\pm 0,22$, $V=70\pm 1,0$), что значительно ближе к показателям контрольной группы (рис. 2). ПДК составлял около 14,55% при повторном курсе L-аргинина, и это считается более положительным показателем.

Мы отметили, что в основной группе беременных женщин риск преждевременных родов и частота тяжелых форм преэклампсии были значительно ниже, чем в группе сравнения (рис. 2).

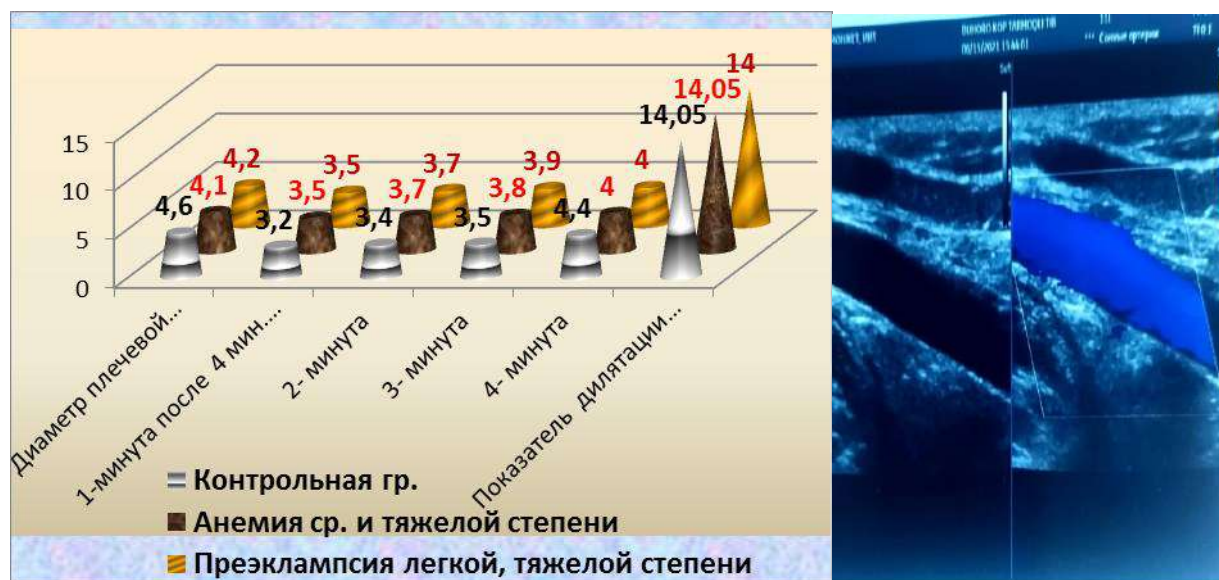


Рис. 2. Результаты повторного лечения (УЗИ-импедансометрия), проведенного на 37-39 неделе беременности.

Когда мы исследовали кровообращения в маточной артерии при доплерометрии, отметили увеличение сосудистого сопротивления у беременных на 18-24 неделе у 6 (11,53%) беременных основной группы и 17 (28,3 %) беременных сравнительной группы. В эти периоды при оценке притока крови к маточной артерии сосудистое сопротивление было выявлено у 7 (13,5%) беременных основной группы и у 15 (25%) беременных сравнительной группы (рис. 3).



Рис. 3. Результаты доплерометрии на сроке 18-24 недели беременности в исследуемых группах.

На 34 неделе беременности основной группы доплерометрические исследования показали, что у 47 (92%) пациенток нормальное кровообращение в пупочной артерии. В ходе исследования мы обнаружили достоверное снижение показателей, которое не зависело от угла наклона. Мы обнаружили, что показатели ПИ и ИР ($0,75 \pm 0,09$) и ($0,52 \pm 0,04$) снизились соответственно при беременности на 37-38 неделе основной группы.

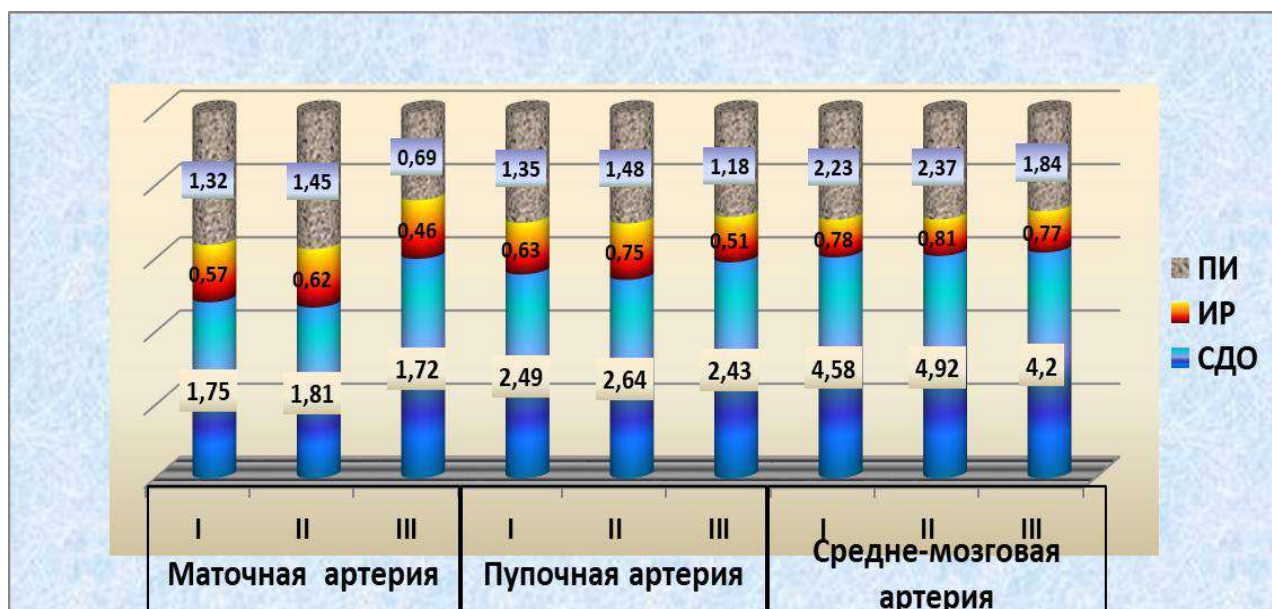


Рис. 4. Допплерометрические показатели у беременных женщин в 34-36 недель

После лечения первым курсом L-аргинина мы обнаружили увеличение сосудистого сопротивления у 4 (8,7%) беременных основной группы в пупочной артерии, в то время как в сравнительной группе беременных этот показатель был обнаружен у 36 (61 %) беременных. Допплерометрические

исследования показали, что показатели кровообращения нормализовались при проведении повторного курса на 34 неделе беременности в основной группе, но в группе сравнения этот показатель сохранялся у 27 (45 %) беременных со статусом субкомпенсированной плацентарной дисфункции (рис. 4.).

В четвертой главе «**Результаты исследования маркёров эндотелиальной дисфункции у беременных женщин с кровотечением в анамнезе на разных сроках беременности**» проведенные биохимические исследования выявили изменения показателей маркеров эндотелиальной дисфункции. У исследуемых групп беременных женщин 2 раза обследовали маркеры эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, NO, E-селектин, фактор роста эндотелия сосудов- VEGF). Мы провели эти исследования в сотрудничестве с Ташкентским научно-исследовательским институтом иммунологии. Индивидуальный разбор показателей дисфункции эндотелия показал выраженное дисфункциональное состояние у беременных группы с риском невынашивания. На 18-24 недели беременности в сыворотке крови беременных с анемией выявлено повышение уровня ЭТ-1, NO, E-селектина и VEGF в 1,66 ($P<0,05$); 1,2 ($P>0,05$); 1,32 ($P<0,05$) и 1,17 ($P>0,05$) раза относительно показателей женщин с физиологическим течением беременности. У беременных с угрозой невынашивания этот показатель составил 3,33 ($P<0,001$); 1,59 ($P<0,05$); 1,72 ($P<0,01$) и 1,68 ($P<0,01$) раза, соответственно. Следует сказать, в этой группе беременных уровень ЭТ-1, NO, E-селектина и VEGF в 2 ($P<0,001$); 1,32 ($P<0,05$); 1,31 ($P<0,05$) и 1,44 ($P>0,05$) раза значения беременных без угрозы невынашивания (таб.1).

Таблица 1

Динамика изменения показателей дисфункции эндотелия у беременных, перенесших массивные кровотечения в анамнезе, $M\pm m$

Группы	ЭТ-1, фмоль/мл	NO, мкмоль/л	E-селектин, нг/мл	VEGF, пг\мл
Контрольная группа, n=30	0,605±0,018	15,77±0,38	28,06±1,13	140,16±1,65
группа сравнения, 18-24 недель беременности				
Анемия легкой и средней степени n=37	1,00±0,09 ^a	18,99±0,91	37,05±1,38 ^a	163,49±6,85 ^a
Угроза невынашивания, ОРЗ n=23	2,00±0,21 ^{a,б}	25,05±1,19 ^a	48,40±0,74 ^a	236,13±4,10 _{a,б}
всего, n=60	1,40±0,15 ^a	21,41±1,09 ^a	41,59±1,62 ^a	192,54±11,50 _a
группа сравнения, 37-39 недель беременности				
Анемия средней и тяжелой	1,28±0,22 ^a	22,18±2,58 ^a	38,56±2,38 ^a	176,34±10,81 _a

степени, n=18				
Преэклампсия, ОРЗ n=42	2,24±0,24 ^{а,б}	25,76±2,58 ^а	51,96±2,86 ^{а,б}	280,84±28,55 ^{а,б}
всего, n=60	1,85±0,19 ^а	24,33±1,58 ^а	46,60±2,44 ^а	239,04±20,94 ^а

Примечание: а – различия между показателями основной и контрольной групп достоверны ($P<0,05$), б – различия между показателями в подгруппах с угрозой и без угрозы, а также с преэклампсией и без преэклампсии достоверны ($P<0,05$).

Следовательно, показатели дисфункции эндотелия более выражено возрастали у беременных с риском невынашивания. Анализируя полученные результаты, надо сказать, что все исследуемые нами показатели играют важную роль в развитии дисфункции эндотелия и взаимосвязаны между собой. Так, в наших исследованиях было показано резкое увеличение фактора роста сосудов в 1,68 ($P<0,01$) раза относительно значений группы женщин с физиологическим течением беременности. В этих условиях развивается фетоплацентарная недостаточность и гипоксия, способствующие активации роста сосудов, в которой эндотелий принимает активное участие. В стабильном состоянии эндотелиоциты не пролиферируют. Под воздействием ангиогенных факторов роста и цитокинов происходит активация пролиферации эндотелиоцитов, которая завершается их дифференцировкой и дальнейшим созреванием сосуда или его ремоделированием, после чего вновь сформулированный сосуд переходит в стабильное состояние. Анализируемая нами вторая молекула, NO - оказывает разнообразные гомеостатические воздействия как активатор растворимой гуанилатциклазы, одним из которых является участие в ангиогенезе и регулятором сокращения гладкой мускулатуры и сосудистого эндотелия, участвует в ангиогенезе. Последняя его функция связана повышением проницаемости эндотелия, необходимо для выхода белков плазмы крови (фибриногена), что приводит к образованию фибриновой основы для последующей миграции эндотелиоцитов. Видимо, поэтому мы наблюдали увеличение оксида азота в 1,59 ($P<0,01$) раза у беременных с угрозой невынашивания, перенесших в анамнезе массивные кровотечения. Следует также сказать, что вазодилаторное действие оксида азота направлено против вазоконстрикторного действия эндотелинов. Однако в наших исследованиях уровень ЭТ-1 возрос более, чем в 3 ($P<0,001$) раза, тогда как уровень оксида азота только в 1,59 ($P<0,01$) раза, что явно недостаточно для ликвидации вазоконстрикции. Следует сказать, что в механизме миграции эндотелиоцитов большое значение играет активация экспрессии эндотелиальных молекул адгезии, в частности E-селектина. E-селектин экспрессируется эндотелиальными клетками и участвует в остановке нейтрофилов (первая стадия миграции). Он служит хемотаксическим сигналом для нейтрофилов и дополнительно активирует $\beta 2$ -интегрины, что приводит к усилению миграции клеток, содержащих эти интегрины, поэтому

мы наблюдали его повышение в 1,72 ($P < 0,01$) раза относительно значений группы женщин с физиологическим течением беременности. Процесс ангиогенеза является необходимым для длительной адаптации тканей в условиях повреждения.

В последующие сроки у женщин с сохраненной беременностью (37-39 недель), перенесших в анамнезе массивные кровотечения, сохранялись высокие значения показателей дисфункции эндотелия. Так, у всех обследованных женщин в сыворотке крови уровень ЭТ-1 статистически значимо возрос в 1,32 ($P < 0,05$) раза относительно значений предыдущего срока и был достоверно выше в 3,1 ($P < 0,001$) раза значений беременных с физиологическим течением. Значения оксида азота и Е-селектина сохранялись в пределах значений предыдущего срока исследования, превышая значения контрольной группы беременных в 1,54 ($P < 0,05$) и 1,66 ($P < 0,05$) раза. В то же время содержание VEGF, также как и уровень ЭТ-1 возрос в 1,24 ($P > 0,05$) раза относительно значений предыдущего срока исследования. Данный показатель достоверно превышал значения группы беременных с физиологическим течением в 1,71 ($P < 0,01$) раза. Однако, следует сказать о высокой индивидуальной вариабельности изучаемых показателей. В связи с этим мы проанализировали индивидуальные показатели в зависимости от течения настоящей беременности. Так как в этой группе наиболее частой сопутствующей акушерской патологией была преэклампсия, мы группу разделили на 2 подгруппы: анемией и с преэклампсией.

Проведенные исследования показали, у беременных с анемией на 37-39 недели беременности в сыворотке крови выявлено повышение уровня ЭТ-1, NO, Е-селектина и VEGF в 2,13 ($P < 0,05$); 1,41 ($P < 0,05$); 1,37 ($P < 0,05$) и 1,26 ($P > 0,05$) раза относительно показателей женщин с физиологическим течением беременности. У беременных с преэклампсией это превышение составило 3,73 ($P < 0,001$); 1,63 ($P < 0,01$); 1,85 ($P < 0,01$) и 2 ($P < 0,001$) раза, соответственно. Следует сказать, в этой группе беременных уровень ЭТ-1, NO, Е-селектина и VEGF в 1,75 ($P < 0,001$); 1,16 ($P > 0,05$); 1,35 ($P < 0,05$) и 1,59 ($P > 0,05$) раза значения беременных без клинических проявлений преэклампсии.

Следовательно, у беременных, перенесших в анамнезе послеродовые кровотечения, в последующей беременности сохраняются проявления дисфункции эндотелия как в ранние, так и в поздние сроки беременности. Это, на наш взгляд, предрасполагает к риску нарушения микроциркуляции в материнской стороне плаценты, обуславливая развитие невынашивания в ранние сроки или преэклампсии – в более поздние сроки гестации. На наш взгляд, для оценки состояния эндотелия сосудов целесообразно определение уровня ЭТ-1 и VEGF в динамике гестации.

Проведенные исследования показали, что у беременных, перенесших в анамнезе массивные кровотечения и не получавшие прегравидарную профилактику, на 18-24 недели беременности в сыворотке крови уровень ЭТ-1, NO, Е-селектина и VEGF статистически значимо были выше в 2,35

($P<0,001$); 1,54 ($P<0,05$); 1,66 ($P<0,01$) и 1,71 ($P<0,01$) раза относительно значений группы женщин с физиологическим течением беременности. То есть у данной группы беременных была установлена дисфункция эндотелия, что совпадала с клиническим течением беременности. В дальнейшем (на 27-37 недели беременности) уровень ЭТ-1 продолжал возрастать, достоверно превышая показатели предыдущего срока в 1,3 ($P<0,05$) раза. В то же время содержание NO, E-селектина и VEGF сохранялись в пределах значений предыдущего срока исследования. Следует сказать, что в сыворотке крови данной группы беременных к концу срока гестации уровни ЭТ-1, NO, E-селектина и VEGF превышали значения группы беременных с физиологическим течением в 3,07 ($P<0,001$); 1,54 ($P<0,01$); 1,67 ($P<0,01$) и 1,74 ($P<0,01$) раза, соответственно. Видимо, это было связано с наличием преэклампсии различной степени выраженности в эти сроки исследования (таб.2).

Таблица 2

Влияние терапии на показатели дисфункции эндотелия у беременных, перенесших массивные кровотечения в анамнезе, $M\pm m$

Группы	ЭТ-1, фмоль/мл	NO, мкмоль/л	E-селектин, нг/мл	VEGF, пг\мл
Контрольная группа, n=30	0,605±0,018	15,77±0,38	28,06±1,13	140,16±1,65
II группа традиционная терапия на 18-24 нед, n=28	1,41±0,085 ^a	24,32±0,83 ^a	46,59±1,37 ^a	239,36±12,37 ^a
II группа традиционная терапия на 27-37 нед, n=32	1,84±0,11 ^a	24,33±0,93 ^a	46,78±1,54 ^a	243,30±13,88 ^a
I группа предлагаемая терапия 18-24 нед, n=29	0,846±0,048 ^{a,б}	15,88±0,34 ^б	28,51±1,04 ^б	154,44±3,37 ^б
I группа предлагаемая терапия 27-37 нед, n=23	0,695±0,031 ^{a,б}	15,87±0,36 ^б	28,73±1,22 ^б	147,58±1,94 ^б

Примечание; а – различия между показателями основной и контрольной группы достоверны ($P < 0,05$), б – различия между показателями традиционной и предлагаемой нами лечения групп достоверны ($P < 0,05$).

Анализ показателей дисфункции эндотелия у беременных, перенесших в анамнезе послеродовое кровотечение и получавших прегравидарное лечение, развития выраженной дисфункции эндотелия нами не было выявлено. Так, лишь уровень достоверно превышал значения контрольной группы беременных с физиологическим течением в 1,4 ($P < 0,05$) раза, тогда как показатели NO, E-селектина и VEGF существенно не отличались от значений контрольной группы женщин. Сравнивая значения показателей леченной и нелеченной группы беременных следует сказать, что проведение лечебных профилактических мероприятий достоверно снизило высокие значения ЭТ-1, NO, E-селектина и VEGF в 1,67 ($P < 0,01$); 1,53 ($P < 0,01$); 1,63 ($P < 0,01$) и 1,55 ($P < 0,01$) раза соответственно относительно значениям нелеченной группы беременных. В последующие сроки (27-37 недель гестации) изучаемые показатели продолжали снижаться и приблизились к значениям женщин с физиологическим течением беременности. Они существенно не отличались от значений предыдущего срока. Однако по сравнению с показателями группы беременных, перенесших массивные кровоизлияния в анамнезе и не получавших лечения, были достоверно ниже. Так, уровень ЭТ-1, NO, E-селектина и VEGF в сыворотке крови снизился статистически достоверно в 2,65 ($P < 0,001$); 1,53 ($P < 0,01$); 1,63 ($P < 0,01$) и 1,65 ($P < 0,01$) раза соответственно.

В этой же главе подробно описаны результаты родов и оценено состояние новорожденных у исследуемых групп. У пациентов получившие полный курс лечения с L-аргинином 3,5 раза меньше встречалась атония матки, по сравнению с сравнительной группой (15,3% и 53,3%). И в группе сравнения наблюдалась эпизоды атонии 3-4 раза больше по сравнению основной группы и 80% случаев гемотрансфузии, 4 случаев ампутации, 4 случаев экстирпации, 1 релапаратомия свидетельствует о том, что необходимости проведения лечения дисфункции эндотелия у женщин, перенесших кровотечение в анамнезе. Перинатальные результаты у групп, получавших L-аргинин, дополнительно к традиционной терапии были намного удовлетворительные по сравнению с сравнительной группой.

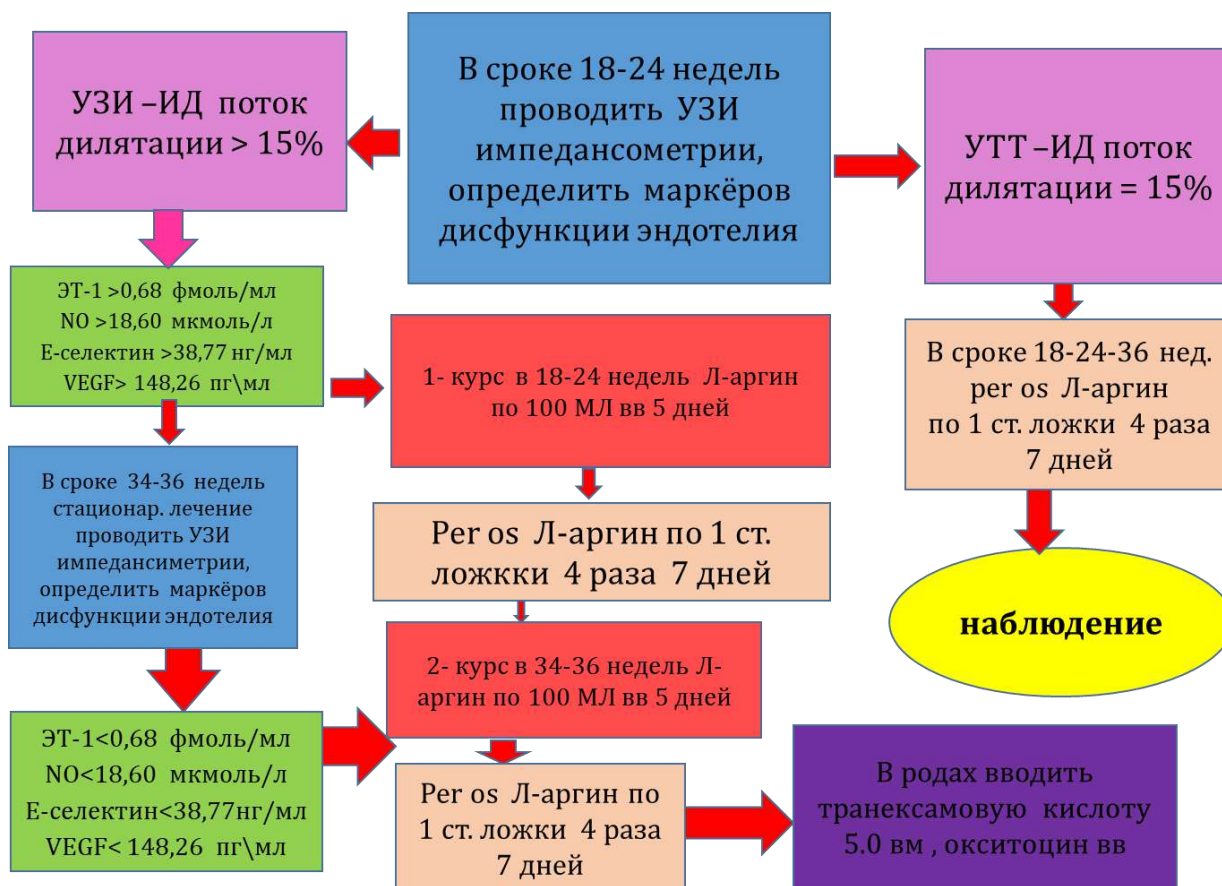


Рис. 5. Алгоритм прогноза, профилактики ПРК и лечение дисфункции эндотелия
ВЫВОДЫ

1. Установлено, что соматические патологии до беременности и во время беременности были в 93,4% случаев у женщин с ПРК, в 49,2% случаев - различные уровни анемии и в 66,7% - осложненный гинекологический анамнез. У 62,4% женщин с ПРК был осложненный анамнез на кровотечение и при данной беременности они поступили на роды не получав профилактическое лечения по предотвращении кровотечения в послеродовом периоде.

2. При проведении УЗИ -импедансометрии у беременных женщин с ПРК в анамнезе ПДК у беременных с угрозой невынашивания составляет 5%, 7% у беременных женщин со средней степенью анемии и только 9% при угрозе выкидыша во время беременности. После лечения ПДК составляет 11% у беременных со средней и тяжелой степенью анемии, 12%. У беременных основной группы результаты ПДК составили 14% и около 14,55%.

3. Проведенные исследования показали, у беременных с анемией в сыворотке крови выявлено повышение уровня ЭТ-1, NO, Е-селектина и VEGF в 2,13 ($P < 0,05$); 1,41 ($P < 0,05$); 1,37 ($P < 0,05$) и 1,26 ($P > 0,05$) раза относительно показателей женщин с физиологическим течением беременности. У беременных с преэклампсией это превышение составило 3,73 ($P < 0,001$); 1,63 ($P < 0,01$); 1,85 ($P < 0,01$) и 2 ($P < 0,001$) раза, соответственно. Уровень ЭТ-1, NO, Е-селектина и VEGF в сыворотке крови снизился

статистически достоверно в 2,65 ($P<0,001$); 1,53 ($P<0,01$); 1,63 ($P<0,01$) и 1,65 ($P<0,01$) раза соответственно.

4. С целью профилактики акушерских кровотечений в группах высокого риска назначается препарат L-аргинин 2 курсами в качестве дополнительного лечения традиционной терапии, так как только 1 курс лечения не может вылечить эндотелиальную дисфункцию, если пациентка перенесет ОРЗ, то снова ПДК падает. Выявили, что в основной группе беременных женщин случаи возникновения невынашивания и тяжелых форм преэклампсии были значительно ниже, чем в группе сравнения.

5. По результатам проведенного анализа был разработан алгоритм, направленный на прогнозирование и профилактики кровотечения у беременных женщин с высоким риском на ПРК и был рекомендован практикующим врачам.

**SCIENTIFIC COUNCIL PhD.04/13.05.2020.Tib.93.02
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT THE
BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

KILICHEVA ORASTA OBIDOVNA

**IMPROVING THE PREDICTION AND PREVENTION OF POSTPARTUM
BLEEDING CAUSED BY ENDOTHELIAL DYSFUNCTION**

14.00.01 – Obstetrics and Gynecology

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

BUKHARA – 2022

The theme of doctoral dissertation was registered at the Supreme Attestation Committee at the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan under number B2021.3.PhD/Tib2046.

The dissertation has been prepared at the Bukhara state medical institute.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website Scientific Council (www.bsmi.uz) and on the website of «ZiyoNet» Information and educational portal (www.ziyounet.uz).

Scientific adviser

Karimova Nilufar Nabijonovna
Doctor of Medical Sciences

Official opponents

Abdullaeva Lagiya Mirzatullaevna
Doctor of Medical Sciences

Shalina Raisa Ivanovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization


Republican specialized obstetrics and gynecological scientific-practical Medical Center


Defense will take place « 12 » aprel 2022 at 12:30 the meeting of Scientific Council PhD. 04/13.05.2020.Tib.93.02 at the Bukhara state medical institute. (Address: 200118, Bukhara city, A.Navoi street №1, Tel/fax: (+99865)223-00-50; e-mail: mail@tashpmi.uz).


The doctoral dissertation can be looked in the Information Resource Center of Bukhara state medical institute (registred under № 079. Address: 200118, Bukhara city, A.Navoi street №1, Tel/fax: (+99865)223-00-50.

Abstract of dissertation sent out on « 25 » mart 2022 year
(mailing report R135 on « 25 » mart 2022 year)




D.T. Khodjueva
Chairman of the Scientific Council
for the award of the degree of
Doctor of Science, Doctor of
Medical Sciences


M.T. Xamdamova
Scientific Secretary of the Scientific
Council for the award of the degree
of Doctor of Science, Doctor of
Medical Sciences


G.A. Ikhtiyarova
Chairman of the Scientific Seminar
of the Scientific Council for the
award of the degree of Doctor of
Sciences, Doctor of Medical
Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of research work is optimize the prevention of hypotonic postpartum bleeding based on the prediction of changes in endothelial dysfunction metabolites.

The object of the scientific research was he compiled a retrospective analysis of 445 case histories of pregnant women over the past 8 years (2012-2019) under control in the maternity complex of the city of Bukhara, 112 women with a history of massive postpartum bleeding and 30 healthy pregnant women.

The scientific novelty of the research is as follows:

the ideas about the pathogenesis of postpartum hypotonic bleeding on the background of endothelial dysfunction are expanded. For the first time, the content of markers of endothelial dysfunction (ET-1, nitric oxide, E-selectin) in the peripheral blood of women with postpartum hypotonic bleeding will be studied. It will be shown that the main signs of vascular endothelial dysfunction are a decrease in nitric oxide and E-selectin levels and an increase in ET-1.

it is proved that the predictors of the development of postpartum hypotonic bleeding are changes in the levels of markers of endothelial dysfunction (nitric oxide, E-selectin and ET-1) in combination with the heterogeneity of the circulating platelet population (an increase in the content of activated cells, an increase in their size parameters).

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results, methods of modern approaches to improving the quality of life of women with massive bleeding in childbirth have been developed:

The methodological recommendations «Algorithm for predicting and preventing bleeding in pregnant women with a history of obstetric bleeding» (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-d / 662 of 2021) and «Methods for determining endothelial dysfunction in pregnant women with a history of obstetric bleeding were approved» (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-d/663 of 2021). These guidelines are aimed at introducing new methods and algorithms for predicting and preventing recurrent bleeding in pregnant women with a history of PD based on indicators of markers of endothelial dysfunction.

The results of the study presented in this study made it possible to develop an algorithm aimed at predicting and preventing obstetric bleeding in pregnant women who had a history of obstetric bleeding and who belong to risk groups for PRK. The results of the research were included in the clinical practice of obstetric departments of the Bukhara City Maternity Hospital, Romitan and Bukhara regional medical associations, including in the practice of healthcare. The results of the implementation served as the prevention of PRK in women with a history of obstetric bleeding, allowed to reduce maternal mortality rates by reducing complications of the disease, improve the quality of medical care with a reduction in the duration of inpatient treatment.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusion, conclusions and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Киличева О.О., Каримова Н.Н. Показатели дисфункции эндотелия и доплерометрического исследования женщин, перенесших послеродовое кровотечение // Проблема биологии и медицины. - Самарканд, 2021. - №1.1(126). - С.158-162. (14.00.00; №19).

2. Каримова Н.Н., Киличева О.О. Определение маркеров дисфункции эндотелия у женщин, перенесших массивные кровотечения в родах, с целью предупреждения поздних осложнений // Тиббиётда янги кун. - Ташкент, 2021. - №3(19). – С.421-424. (14.00.00; №22).

3. Каримова Н.Н., Киличева О.О., Поянов О.Й. Терапия дисфункции эндотелия - предупреждение повторных кровотечений у женщин, с кровотечением в анамнезе // Тиббиётда янги кун. - Ташкент, 2021. - №3 (35/1). - С. 199-202. (14.00.00; №22).

4. Киличева О.О., Каримова Н.Н. Анамнезида акушерлик қон кетиши бўлган аёллар улушини аниқлаш мақсадида туғруқдан сўнг қон кетган аёллар туғруқ тарихларини ўрганиш // Тиббиётда янги кун. - Ташкент, 2021. - №3 (38/1). - С. 693-696. (14.00.00; №22).

5. Қиличева О.О. Акушерлик қон кетган аёлларда асоратланган анамнез ўрни ва ўтказилган инфузион-трансфузион терапия самарадорлигини баҳолаш // Тиббиётда янги кун. - Ташкент, 2021. - №3(38/1). – С.544-547. (14.00.00; №22).

6. Orasta O. Kilicheva, Nilufar N. Karimova The effectiveness of the therapy on endothelial dysfunction and doppler parameters of women who have suffered postpartum bleed // Journal of Natural Remedies. – 2021. - Vol. 22, No. 1(1). - P.36-39 (Scopus).

7. Kilicheva O.O., Poyonov O.Y., Karimova N.N., Halimova E.M. Clinical analysis birth histories to prevent and predict postpartum hemorrhage // Web of scientist // International Scientific Research Journal. - 2021. - Vol. 2, No. 09. - P.36-39. Impac factor - 7,565.

8. Karimova Nilufar Nabijanovna, Kilicheva Orasta Obidovna, Poyonov Otaniyoz Yo'ldosh Evaluation of the Effectiveness of the Methods for Determining Endothelium Dysfunctions in Pregnant Women with Obstetric Bleeding in Anamnesis // American journal of Medicine and Medical Science. – 2021. - N11 (9). - P.635-639. (14.00.00; №2).

II бўлим (II часть; Part II)

9. Киличева О.О., Каримова Н.Н., Ахмедов Ф.К. Результаты дисфункциональных изменений эндотелия у женщин, перенесших послеродовое кровотечение // Проблема биологии и медицины. Материалы

международной научно-практической конференции “Здоровья женщины - здоровья нации” - Самарканд, 2021. - №1.1(126). - С.428-429.

10. Киличева О.О., Каримова Н.Н., Халимова Э.М., Поянов О.Й. Изучение дисфункции эндотелия у женщин, перенесших массивные кровотечения в родах, с целью предупреждения синдрома Шихана // Тиббиётда янги кун. - Ташкент, 2021. - №3 (35/1). - С.209-211. (14.00.00; №22).

11. Kiliicheva O.O., Poyonov O.Y., Karimova N.N. Clinical analysis of birth histories to prevent and predict postpartum hemorrhage // Материалы международной научно-практической конференции «Современные научные решения актуальных проблем». - Ростов-на-Дону, 2021. - С.13- 14.

12. Каримова Н.Н., Кличева О.О., Поянов О.Й., Каримов Д.Н. Оценка эффективности донатора оксида азота при лечении дисфункции эндотелия у женщин, перенесших кровотечения в родах // Материалы международной научно-практической конференции. - Тиббиётда янги кун. – Ташкент, 2021. - №3 (35/1). – С. 528.

13. Киличева О.О., Каримова Н.Н., Поянов О.Й. Современные методы лечения дисфункции эндотелия у женщин, перенесших кровотечение в анамнезе // Тиббиётда янги кун. – Ташкент, 2021. - №3(35/1). - С.527.

14. Каримова Н.Н., Кличева О.О., Кононова И.Н., Поянов О.Й., Рустамов М.У. Применение донатора оксида азота при лечении дисфункции эндотелия у женщин, перенесших кровотечения в родах // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Клиническая и экспериментальная фармакология: достижения в науке, практике, образовании». – Курск, 2021. - С.33-35.

15. Киличева О.О., Кононова И.Н., Каримова Н.Н., Поянов О.Й. Оценка эффективности препарата Тивортин при лечении дисфункции эндотелия у женщин, перенесших кровотечение в анамнезе // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Клиническая и экспериментальная фармакология: достижения в науке, практике, образовании». – Курск, 2021. - С. 35-38.

16. Киличева О.О. Эффективность донатора оксида азота при изменении эндотелия у женщин, перенесших кровотечения в родах // Талабалар ва ёш олимлар III-халқаро илмий-амалий онлайн анжумани материаллари тўплами. - Бухоро, 2021. - С.27.

17. Киличева О.О., Каримова Н.Н. Методика определения дисфункции эндотелия у беременных с акушерским кровотечением в анамнезе // Методические рекомендации. – Бухара, 2021. - 11 с.

18. Киличева О.О., Каримова Н.Н. Алгоритм прогноза и профилактики кровотечения у беременных с акушерским кровотечением в анамнезе // Методические рекомендации. – Бухара, 2021. -10 с.

19. Каримова Н.Н., Киличева О.О. Туғруқдан сўнг қон кетган аёлларда эндотелий дисфункцияси ва доплерометрик текширувлар кўрсаткичлари. Свидетельство об официальной регистрации программы для электронно-вычислительных машин от 25.05.2021 года. DGU 11929.