

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ  
14.07.2016.Тib.18.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**КОМИЛОВА МАСТУРА САФАРОВНА**

**БИРИНЧИ ТУҒУВЧИ АЁЛЛАРДА НОРМАЛ ЖОЙЛАШГАН  
ЙЎЛДОШ БАРВАҚТ КЎЧИШИНИНГ ПАТОГЕНЕЗИ  
ДИАГНОСТИКАСИ ВА ОЛИБ БОРИШ ТАКТИКАСИ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология  
(тиббийёт фанлари)**

**ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2016**

**Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата докторской диссертации**  
**Content of the abstract of doctoral dissertation**

**Комилова Мастура Сафаровна**

Биринчи туғувчи аёлларда нормал жойлашган йўлдош барвақт  
кўчишининг патогенези диагностикаси ва олиб бориш  
тактикаси..... 3

**Комилова Мастура Сафаровна**

Патогенез, диагностика и тактика ведение первородящих женщин с  
преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты ..... 27

**Komilova Mastura Safarovna**

Pathogenesis, diagnosis and management tactics nulliparous women with  
premature detachment of normally located placenta..... 52

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 75

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ  
16.07.2016.Тиб.18.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**КОМИЛОВА МАСТУРА САФАРОВНА**

**БИРИНЧИ ТУҒУВЧИ АЁЛЛАРДА НОРМАЛ ЖОЙЛАШГАН  
ЙЎЛДОШ КЎЧИШИНИНГ ПАТОГЕНЕЗИ, ДИАГНОСТИКАСИ ВА  
ОЛИБ БОРИШ ТАКТИКАСИ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология  
(тиббий фанлари)**

**ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2016**

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.09.2014/Б2014.3-4.Тиб8 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) илмий кенгашнинг веб-саҳифасига ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталига ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий  
маслаҳатчи:**

**Пахомова Жанна Евгеньевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий  
оппонентлар:**

**Дошанова Айкерим Мжаверовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Султонов Саидазим Носирович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Садриддинов Асомиддин Фаязович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи  
ташқилот:**

« Д.О. Отт номидаги акушерлик, гинекология ва репродуктология илмий- тадқиқот институтити»  
федерал давлат бюджет муассасаси (Россия  
Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги 16.07.2013.Тиб.18.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2016 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни соат \_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14), e-mail: mail@tashpmi.uz)

Докторлик диссертацияси билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин ( \_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14.

Диссертация автореферати 2016 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2016 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.В. Алимов**

Фан доктори илмий даражасини берувчи  
Илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

**Э.А. Шамансурова**

Фан доктори илмий даражасини берувчи Илмий  
кенгаш илмий котиби, т.ф.д., профессор

**А.М. Шарипов**

Фан доктори илмий даражасини берувчи  
Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар  
раиси, т.ф.д., профессор

## КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти.** Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра дунёда ҳар йили ҳомиладорлик ва туғруқ жараёнида тахминан 550 мингта, акушерлик қон кетишидан эса 125–150 мингта ўлим ҳолати этилади ва ҳар йили 14000000 ҳолатда туғруқдан кейинги қон кетишлар кузатилиб, шундан 120000–140000 нафари ўлим (биринчи 24 соатда) ҳамда 200000 нафари оналар касалланиши билан яқунланади.

Мустақиллик йилларида мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилиш жараёнида оналик ва болаликни муҳофаза қилишга алоҳида эътибор қаратилиб, бу борада муайян натижаларга эришилди. Амалга оширилган тадбирлар натижасида нормал жойлашган йўлдошнинг барвақт кўчишини эрта ташхислаш 31,2% ошди<sup>1</sup> ва профилактика чора-тадбирлари кўрилганлиги сабабли асоратлар юзага келиши 28,5% камайишига эришилди<sup>2</sup>.

Дунёда нормал жойлашган йўлдош барвақт кўчишини ташхислашда замонавий усулларни ишлаб чиқишга алоҳида эътибор қаратилиб ушбу йўналишда бачадон-йўлдош-ҳомила қон оқими ҳолатини, йўлдош ва бачадон қон томири эндотелийсидаги ўзгаришларни (клиник, лаборатор ва инструментал) текшириш усуллари такомиллаштириш, ҳомиладор аёлларда массив акушерлик қон кетишлари, геморрагик шок клиникаси ривожланиши, бачадон тампонадаси, аёллар ногиронлигини (бачадон ампутацияси ва экстирпацияси), оналар ўлимини олдини олиш муаммоси акушерлик ва гинекологиянинг муҳим йўналишларидан бири ҳисобланади. Шу жиҳатдан юқорида кўрсатилган тадқиқотларга йўналтирилган илмий изланишлар мазкур диссертация мавзусининг долзарблигини изоҳлайди.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2014 йил 19 февралдаги ПҚ–2133-сон «Соғлом бола йили» Давлат дастури тўғрисида»ги, 2016 йил 9 февралдаги ПҚ–2487-сон «Соғлом она ва бола йили» Давлат дастури тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ ДИТД-10 «Инсон касалликлари профилактикаси, ташхиси, даволаш ва реабилитациясининг янги технологияларини ишлаб чиқиш» лойиҳаси доирасида бажарилган.

<sup>1</sup> Бабаджанова Г.С., Мавлонов О.М. Доклиническая диагностика и прогнозирования преждевременной отслойки плаценты у беременных // Медицинский журнал Узбекистана - 2012. №5. –С. 36-38.

<sup>2</sup>Нажмутдинова Д.К., Ким Д.К. Значение иммунных механизмов в формировании преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты // Новосибирский государственный университет.-2011.-Т.9.-Вып. 3.-С.107-109.

### **Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи.<sup>3</sup>**

Ҳомиладор аёлларда НЖЙБКнинг эпидемиологик кўрсаткичлари, келиб чиқиш сабаблари, хавф омиллари ва ташхислаш ишлари бўйича жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Нью-Жерси тиббиёт ва стоматология университети (АҚШ), American Academy of Family Physicians, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), School of Public Health, and Carolina Population Center, University of North Carolina at Chapel Hill, NC (АҚШ), Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia (Канада), From the Departments of Radiology, Gynecology and Obstetrics and Medical Sciences, Umberto I Hospital, La Sapienza University, Viale del Policlinico Rome (Италия), Department of Obstetrics & Gynaecology, Pushpagiri Medical College (Ҳиндистон), Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica (Дания) ва Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон)да илмий-тадқиқот ишлари олиб борилмоқда.

НЖЙБК сабаблари, хавф омиллари ва ташхислаш усулларини такомиллаштириш юзасидан жаҳонда олиб борилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги натижалар олинган: йўлдошнинг морфологик тадқиқотларида йўлдошда кузатиладиган қон-томир аномалияси, тромбозлар ва плацентар перфузиянинг пасайиши нормал жойлашган йўлдошнинг барвақт кўчишига олиб келиши асосланган (University of North Carolina at Chapel Hill, АҚШ), сурункали гипертония, преэклампсия, хориамнионит ва қоғоноқ пардаларининг барвақт ёрилиши хавф омили сифатида кўрсатиб берилган (Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of Medicine of New Jersey, АҚШ); ҳомиладорлик даврида қондаги темир микдори 100 г/л дан кам бўлган аёлларда соғлом ҳомиладорларга нисбатан нормал жойлашган йўлдошнинг барвақт кўчиши, ҳомиладорлик вақтида ҳомила ичи ривожланишининг орқада қолиши ва гестацион ёшига нисбатан ҳомила вазнининг кичик бўлиши, эрта муддатдаги туғруқларнинг юзага келиши аниқланган (Soroka University Medical Center, Ирландия); НЖЙБК ривожланиши преэклампсия, гипотериоз, анамнезида кесарча кесиш ва мазкур ҳомиладорликда бола тушиши хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда салбий прогнозни белгилаш асосланган, йўлдошнинг барвақт кўчишида чақалоқларда туғма ривожланиш нуқсонлари, неонатал ўлим кўрсаткичлари ҳамда перинатал асоратларнинг ошиши исботланган (Department of Obstetrics & Gynaecology, Ҳиндистон); туғруқ даврида магнит резонанс томографияда йўлдош (қон-томир

---

<sup>3</sup>Мазкур қисмни ёзишда қуйидаги манбаларга асосланилди: e-mail: cande.ananth@umdnj.edu; <http://medical-diss.com/medicina/patomorfologiya-vorsin-i-platsentarnogo-lozha-matki-pri-prezhdevremennoy-otsloyke-normalno-raspolozhennoy-platsenty#ixzz3z0f93V2U>; <http://medical-diss.com/medicina/klinicheskoe-znachenie-vyavleniya-geneticheskii-obuslovlennoy-i-priobretennoy-trombofilii-u-beremennyh-s-prezhdevremennoy#ixzz3z0fUOa3y>; <http://radiology.rsna.org/lookup/suppl/doi:10.1148/radiol.10101547/-/DC1>; [www.medicaljournal.in](http://www.medicaljournal.in); E-mail: drvinithajacob@gmail.com.

тизимидаги тромб ва фибринлар натижасида) кўчиши кўрсатилган (La Sapienza University, Италия).

Дунёда ҳомиладор аёлларда нормал жойлашган йўлдош барвақт кўчишининг сабабларини аниқлаш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: эндотелиал дисфункция ва фетоплацентар етишмовчиликни эрта тасхислаш усулларини такомиллаштириш, нормал жойлашган йўлдош барвақт кўчишини профилактикаси, НЖЙБК ривожланишида генетик факторларнинг ўрни, ҳамда туғма ва орттирилган тромбофилияларнинг мазкур касаллик ривожланишига олиб келадиган сабабларни прогнозлаш ва антикоагулянт терапия режасини оптималлаш билан самарали даволаш усулларини ишлаб чиқиш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** НЖЙБК гипертензив синдром билан биргаликда юзага келишини ўрганишда маълум муваффақиятларга эришилган. Бу текширишлар натижасида НЖЙБК ривожланишининг патогенезида ҳомиладорларда гипертензив бузилишларнинг бўлиши ва бу ҳолатлар йўлдош тўқимаси томирларида босим ортиши натижасида йўлдошнинг кўчишига олиб келиши аниқланган (T.Chaiworapongsa, et al, 2010). НЖЙБК ривожланиши ҳомиладор аёлдаги гипертензив синдром туфайли икки хил типдаги бачадонинг гипертоник дисфункцияси туфайли намоён бўлади. Биринчиси гиперэргик дисфункция бўлиб, бунинг оқибатида жадал туғруқ кузатилади. Иккинчиси миометрийнинг юқори тонуси сабабли самарасиз тўлғоқлар кўринишида намоён бўлади. Бачадон миометрийсидаги юқори тонус бачадон веноз томирларининг димланиши ва йўлдош кўчишига олиб келади (Caldeyro Barcia, 2011). Йўлдош ворсинкалари юзасида тромб ҳосил бўлиши қон стазига, веноз қон оқимининг бузилишига ва бу ўз навбатида бачадон йўлдош томирларида қон босимининг ошиши, бачадон базал пластинкасида гематома ҳосил бўлишига олиб келиши аниқланган (М.С.Зайнулина, 2006). НЖЙБК патогенезида миометрал ва гемодинамик факторларнинг таъсири ҳам ўрганилган. Бачадоннинг гипертоник дисфункцияси ва бачадондаги веноз қон оқимининг димланиши нормал жойлашган йўлдош барвақт кўчишининг патогенезида ушбу омиллар аҳамияти кўрсатиб берилди (А.Г.Савицкий ва ҳаммуаллифлар, 2011). Гемостазиологик концепцияга биноан НЖЙБК патогенезида бачадон–йўлдош артерияларининг облитерацияси туфайли интервиллез ораликдаги гипоперфузия ва ҳомиладор аёл қонининг гиперкоагуляцияси ҳамда ҳомила антикоагуляцион гемостаз бўғини функциясининг бузилиши ва бунинг оқибатида йўлдошдаги маҳаллий гемостазнинг ўзгариши, ретроплацентар гематоманинг ривожланишига олиб келиши аниқланган (М.А.Репина, 2008).

Мамлакатимизда бу борада санокли тадқиқотлар ўтказилиб, ушбу тадқиқотларда иммун механизмларининг гипертензив бузилишлар билан бўлган бузилиши ҳомиладор аёлларда НЖЙБК ривожланишига олиб келиши кўрсатилган (Д.К.Нажмутдинова ва бошқалар, 2011). Биринчи марта туғадиган аёлларда ҳамда гипертензив синдромсиз ҳомиладорларда йўлдош кўчиши ривожланиши патогенезига бағишланган илмий-тадқиқотлар олиб

борилмаган. Касаллик ривожланишининг клиник босқичигача бўлган даврда она ва болада кузатилиши мумкин бўлган асоратлар олдини олишнинг махсус диагностик маркерлари ишлаб чиқилмаган. Соғлиқни сақлаш амалиётида нормал жойлашган йўлдошнинг барвақт кўчиши ва ҳомиладор аёллар профилактикасини олиб боришда илмий асосланган, рационал ҳамда сифатли ёрдам муҳим аҳамиятга эгаллиги илгари сурилган муаммонинг долзарблиги ва устуворлигини белгилайди.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Бухоро тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 002406 «Оналик ва болаликни ҳимоя қилиш» лойиҳаси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** биринчи туғувчи ҳомиладор аёлларда гипертензив синдромсиз НЖЙБК ривожланишини ташхислашни такомиллаштириш ва ҳомиладорликни олиб бориш учун патогенетик механизмларини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

гипертензив синдром кузатилмаган биринчи марта туғувчи ҳомиладор аёлларда НЖЙБК ривожланиши хавф омилларини аниқлаш;

гипертензив синдромсиз НЖЙБКда она-йўлдош-ҳомила қон оқими хусусиятларини аниқлаш;

гипертензив синдромсиз НЖЙБКда ҳомиладорларда ва уларнинг чақалоқларида эндотелиал дисфункциянинг намоёнлигини аниқлаш;

НЖЙБКда ҳомиладорлар ва уларнинг чақалоқларида систем яллиғланишга жавоб реакцияси намоёнлигини таҳлил этиш;

гипертензив синдромсиз НЖЙБКда йўлдош тўқимасининг морфометрик, морфологик, электромикроскопик ва иммуноцитокимёвий хусусиятларини таҳлил этиш;

ҳомиладорлар ва уларнинг чақалоқларида эндотелиал дисфункция, қондаги цитокинлар статуси ва она-йўлдош-ҳомила қон оқими кўрсаткичларининг корреляцион боғлиқлигини аниқлаш;

гипертензив синдром кузатилмаган ҳомиладор аёлларда НЖЙБКнинг ташхис мезонларини аниқлаш ва такомиллаштириш йўллари ишлаб чиқиш;

гипертензив синдромсиз ҳомиладор аёлларда НЖЙБК ривожланиши патогенетик бўғинини аниқлаш ва шу асосда тавсиялар ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида ҳомиладорликнинг 22 ҳафталигидан 41 ҳафталигигача НЖЙБКнинг турли оғирлик даражасида бўлган 132 нафар ҳомиладор аёл ва уларнинг 94 нафар янги туғилган чақалоқлари эрта неонатал даврда ҳамда 30 нафар соғлом ҳомиладор аёл ва уларнинг чақалоқлари олинди.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида эндотелиал дисфункция маркерлари ва иммун тизими асосий кўрсаткичларини аниқлаш учун вена қони ва киндик қони (зардоб), ультратовуш, она-йўлдош-ҳомила қон оқими доплерометрияси ва йўлдош тўқимаси олинган.



**Тадқиқотнинг усуллари.** Диссертацияда умумий клиник, функционал (она-йўлдош-ҳомила қон оқимини доплерометрик текшириш), ультратовуш, биокимёвий (NO тизим фаоллигини баҳолаш), иммунофермент таҳлил (ўсиш омили, цитокинлар, фибронектин), клиник-морфологик, иммуноцитокимёвий ва статистик усулларида фойдаланилди.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор гипертензия синдромсиз НЖЙБКда томир-эндотелиал ҳамда йўлдошнинг ўсиш омили, Виллебранд омил, фебронектин, оксидатив стресс, яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар кўрсаткичлари баҳоланиб, бу ўзгаришлар натижасида қон-томир деворларида эндотелиал дисфункция ривожланиши ва организмда тизимли яллиғланиш юзага келиши исботланган;

илк бор гипертензия синдроми кузатилмаган НЖЙБКнинг енгил даражасида она-йўлдош-ҳомила қон оқими ҳолати баҳоланган, йўлдошнинг барвақт кўчишида ҳомилада сифатли қон оқимининг маълум вақтгача сақланишига таъсир қилувчи она-ҳомила қон оқими ҳимоя механизмларининг ривожланиши аниқланган ва қон оқими ҳолатига қараб ҳомиладорларни олиб бориш такатикаси ишлаб чиқилган;

эндотелиал дисфункция, цитокин статус кўрсаткичлари, ҳомиладорлар ва уларнинг чақалоқларида она-йўлдош-ҳомила қон оқими кўрсаткичлари тўғри ва тесқари корреляцион ўзаро боғлиқлиги аниқланган;

гипертензив синдромсиз НЖЙБКда йўлдош ва бачадоннинг она-йўлдош юзасидаги децидуал хужайралар деструкцияси, капиллярлар эндотелийсининг ойдинлашиши, синцитиотрофобласт ва базал мембрананинг йўлдош эндотелийси билан биргаликда унинг тўқима антигенларига нисбатан иммуноцитокимёвий реакция юзага келиши аниқланган;

гипертензив синдром кузатилмаган НЖЙБКнинг патогенези ривожланиш чизмаси ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

гипертензия синдроми кузатилмаган НЖЙБКнинг ривожланиш хавф омиллари аниқланган;

гипертензия синдромсиз НЖЙБКнинг диагностик мезонлари ишлаб чиқилган ва таклиф этилган;

текширишлар натижасида НЖЙБКнинг ривожланиш маркерлари: эндотелин-1, томир-эндотелиал ўсиш омили, йўлдош ўсиш омили, интерлейкин-6, фибронектин ҳисобланиши аниқланган;

гипертензия синдромсиз НЖЙБКнинг патогенези асосида ҳомиладорларни текшириш ва олиб бориш алгоритми ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган клиник, биокимёвий, иммунологик, доплерометрик, морфологик тадқиқот усулларида маълумотларига асосланган. Статистик усулларида қўлланилиши олинган натижаларнинг ишончлигини таъминлаган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, унда гипертензив

синдромсиз нормал жойлашган йўлдош барвақт кўчиши ривожланишининг патогенетик механизмлари ёритиб берилган. НЖЙБК ривожланишида иммун тизим фаолияти ва унинг ўзгаришлари роли муҳимлиги, жумладан, НЖЙБК патогенезида яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар дисбаланси, қон-томирлардаги эндотелиал дисфункция, организмнинг систем яллиғланишга жавоб реакцияси ҳамда томир эндотелиал ўсиш, йўлдош ўсиш омиллари, эндотелин-1, интерлейкин-6 ва фибронектиннинг иштироки аниқланган. Бу кўрсаткичларнинг сезгирлиги ва махсуслигини аниқлаш ва ушбу асорат оқибатининг маркери сифатида қўллаш имкониятини асослашга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти НЖЙБК ривожланиш патогенезини асослаш ушбу асорат ривожланиш хавф гуруҳидаги ҳомиладорларда амалий фаолиятда мақсадли профилактик чораларни ишлаб чиқиш усулларини яратади, бу эса акушерлик қон кетишлар, кўп қон қуйишлар сонининг камайиши, оналар ўлими, перинатал касалланиш ва ушбу патологияда ўлимнинг камайишига олиб келади. НЖЙБКда ҳомиладорлар ва хавф гуруҳларини амалий соғлиқни сақлашда олиб бориш алгоритмининг татбиқ қилиш ҳомиладорларни индивидуал олиб бориш, ушбу патологияда антенатал парвариш бўйича касалхона ва соғлиқни сақлаш тизими учун клиник баённомалар ишлаб чиқишда ёрдам беришни таъминлаши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Олинган илмий натижалари асосида: «Нормал жойлашган йўлдошнинг барвақт кўчишида аёлларни текшириш усуллари ва олиб бориш тактикаси» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган ва соғлиқни сақлаш вазирлигида тасдиқланган (2015 йил 23 декабрдаги 8Н-р/631-сон). Ушбу услубий қўлланмадан соғлиқни сақлаш тизимида НЖЙБК ривожланишини прогнозлаш ҳамда унинг асротларини камайтириш йўллари урганишда самарали фойдаланилади.

Нормал жойлашган йўлдошнинг барвақт кўчишининг эрта ташхислаш, прогнозлаш мезонларини аниқлаш ва даволашни унумли усулларини қўллаш соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Андижон вилояти перинатал маркази ва Тошкент шаҳар 6-туғруқ комплексига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2015 йил 7 сентябрдаги 8Н-д/48-сон маълумотномаси). НЖЙБК билан бўлган ҳомиладорларнинг олиб бориш алгоритми жорий этилиши натижасида аёллар ва уларнинг чақолоқларини реанимация, стационар бўлимларда бўлишининг 38,5%, перенатал ўлим кўрсаткичининг 11,3% ва аёлларда асоратлар частотасининг 2,5 бараварга камайди.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқот натижалари илмий-амалий анжуманларда, жумладан, «Ўзбекистон акушер-гинекологларининг VIII съезди» (Тошкент, 2013), «Репродуктив саломатликнинг долзарб муаммолари» (Самарқанд, 2013), «Актуальные проблемы теоритической и экспериментальной клинической медицины – XV» (Ханти Мантыйск, 2013), «Репродуктив саломатликда замонавий йўналишлар» (Тошкент, 2014), «Имунология – фанлараро муаммолар»

(Тошкент, 2014), «Ибн Сино юлдузлари» (Бухоро, 2014), «Перинатальная медицина» (Санкт-Петербург, 2014), «Репродуктивная медицина» (Москва, 2015), «Акушерлик ва гинекологиянинг долзарб саволлари» (Тошкент, 2015), «Аллергология, иммунология ва геном технологияда замонавий муаммолар» (Тошкент, 2015), «Оналик ва болаликни химоя қилиш» (Бухоро, 2015) мавзуларидаги республика ва халқаро конференцияларда маъруза кўринишида баён этилган ҳамда апробациядан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 29 та илмий иши чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 7 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, ишлаб чиқаришга тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати, 22 та расм, 42 та жадвалдан иборат. Диссертациянинг ҳажми 179 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурияти асослаб берилган; тадқиқотларнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Нормал жойлашган йўлдош барвақт кўчишининг патогенезига замонавий қарашлар, бачадон–йўлдош–хомила қон айланиши ва йўлдошдаги морфологик ўзгаришлар»** деб номланган биринчи бобида мавзу бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили ёритилган. Шунингдек, тадқиқотлар мақсадидан келиб чиқиб адабиётлар шарҳи репродуктив ёшдаги аёлларда НЖЙБК муаммосининг замонавий ҳолати тўғрисида маълумотлар келтирилган 8 та кичик бобдан иборат. Патогенезнинг иммунологик механизмлари ва цитокинлар қатнашиши перинатал асоратлар ривожланиши билан бирга келиши; НЖЙБКда йўлдошдаги морфологик ўзгаришлар; эндотелиал дисфункция ва систем яллиғланиш жавобининг ўрни таҳлили келтирилган.

Диссертациянинг **«Нормал жойлашган йўлдошнинг барвақт кўчиши билан бўлган аёлларни текшириш ва тадқиқот усуллари таҳлили»** деб номланган иккинчи бобида мақсадга эришиш ва қўйилган вазифалар ечимини таъминловчи тадқиқот объектининг тавсифи, клиник функционал, биокимёвий, иммунологик текшириш усуллари ва услубий ёндашувлар баён қилинган.

Мақсад ва вазифаларга мос ҳолда 2012–2014 йилларда 162 нафар ҳомиладор аёл комплекс текширилиб, улардан 132 нафариди НЖЙБКнинг турли оғирлик даражаси кузатилган. НЖЙБК кузатилган ҳомиладор аёллар икки гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳ 60 нафар НЖЙБК гипертензив синдромсиз биринчи туғаётган ҳомиладор аёллар ва уларнинг янги туғилган чақалоқлари; 2-гуруҳ 72 нафар НЖЙБК гипертензив синдромсиз қайта туғаётган аёллар ва уларнинг янги туғилган чақалоқлари; назорат гуруҳини 30 нафар соғлом ҳомиладор ва уларнинг янги туғилган чақалоқлари ташкил қилди. Бундан ташқари НЖЙБК гипертензив синдромсиз 240 нафар аёлнинг туғруқ тарихи ретроспектив таҳлил қилинди.

НЖЙБКда гипертензив синдром кузатилмаган ҳомиладор аёллар проспектив усулда, умумқабул қилинган клиник-лаборатор текширувлар, ҳомилали бачадоннинг ультратовуш текшируви, бачадон–йўлдош–ҳомила қон-томир оқими доплерометрияси орқали текширилди.

Биокимёвий усул ёрдамида икки нурли спектрофотометрда NO тизими фаоллиги ( $\text{ONO}_2^-$ , i-NOS, e-NOS, СОД), циркуляцияланувчи эндотелиал хужайралар (ЦЭХ) ва фон Виллебранд омили агрометрда; эндотелий дисфункцияси даражасини аниқлаш ЭТ–1 (BIOMEDICA, Австрия); VEGF (ЗАО «Вектор–Бест»); PLGF («ELISA», Germany); фибронектин (BIOMEDICA, Австрия) ва интерлейкинлар IL–1, IL–6, IL–10 ва TNF– $\alpha$  (ЗАО «Вектор–Бест», Россия) корхоналари тест тўпламларида иммунофермент усулида ўрганилди.

Маълумотларнинг статистик таҳлили Microsoft office Excel 7,0 ҳамда Statistica 6,0 таянч дастури пакети ёрдамида ўртача (M) ва нисбий (P) катталикларни, уларнинг ўрта статистик хатолиги (m), параметрик ва нопараметрик усулларни қўллаш, t-Стюдент ишончилилик мезони кейинчалик фарқларнинг ишончилилик даражасини аниқлаш орқали ўтказилди. Фарқлар  $P < 0,05$  да статистик аҳамиятли деб ҳисобланди. Корреляцион таҳлил Пирсон усули бўйича ўтказилди.

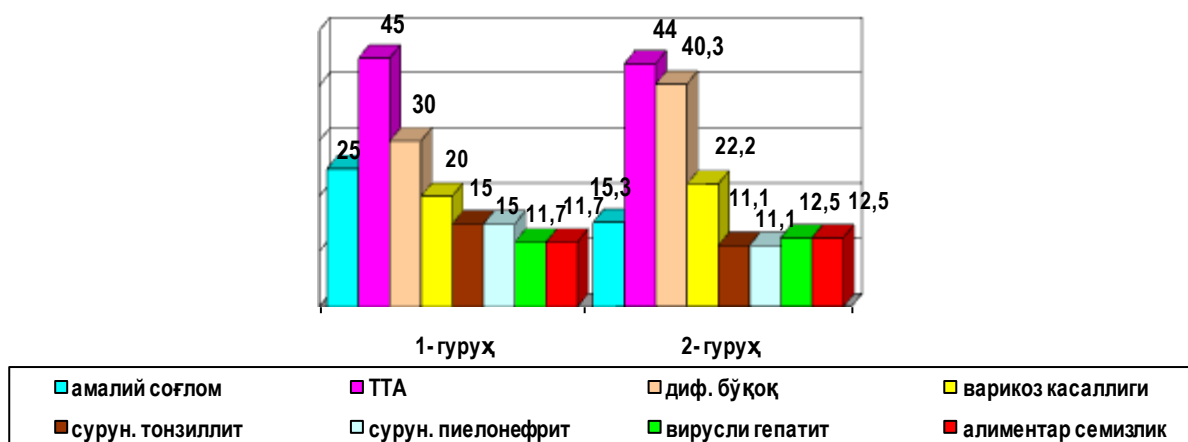
Диссертациянинг «**Нормал жойлашган йўлдош барвақт кўчиши билан бўлган биринчи туғувчи ҳомиладорлар аёлларни клиник баҳолаш ва бачадон–йўлдош–ҳомила қон оқимининг ҳолати**» деб номланган учинчи бобида НЖЙБКда ҳомиладорликнинг клиник кечиш хусусиятларини ўрганиш бўйича олиб борилган текшириш натижалари келтирилган. НЖЙБК ривожланиши хавф омилларини аниқлаш учун 240 нафар ҳомиладор аёлнинг туғруқ тарихи ретроспектив таҳлил қилинган.

Ретроспектив таҳлил натижасига кўра НЖЙБК ривожланишида жинсий йўл орқали юқадиган инфекция (хламидиялар, ОГВ, ЦМВ, уреоплазма), ҳомиладорлик қусишлари, ҳомиладорликнинг I–II ярмидаги хатарлар, фетоплацентар етишмовчилик, кичик чаноқ аъзоларининг сурункали яллиғланиш касалликлари каби хавф омиллари аниқланган.

НЖЙБКда текширилган ҳомиладор аёллар проспектив баҳоланганда 95 нафар ҳомиладор аёлнинг (74,0%) ёши 21 дан 30 ёшгача эканлиги кузатилди. НЖЙБКда биринчи марта туғаётган ва қайта туғаётган аёллар ёши ўртасида аҳамиятли ўзгариш аниқланмади. Муддатига етган ҳомиладорлик 90 нафар

(68,2%) ва муддатига етмаган ҳомиладорлик 42 нафар (31,8%). Қайта тукқан аёлларда муддатига етмаган ҳомиладорлик биринчи марта тукқан аёлларга нисбатан 1,5 марта кўп учради. Ҳомиладорларда НЖЙБКнинг энгил даражаси 6 нафар (4,5%), ўрта оғир даражаси 110 нафар (83,5%) ва оғир даражаси 16 нафар (12,1%) аниқланди.

Шуни айтиб ўтиш керакки, НЖЙБКда ҳомиладорлардаги соматик касалликлар орасида биринчи ўринда темир танқислиги анемияси (ТТА) (59 нафар, 44,7%), иккинчи ўринда диффуз бўқоқ (47 нафар, 35,6%), учинчи ўринда варикоз касаллиги (21,2%), тўртинчи ўринда сурункали тонзиллит (17 нафар, 12,9%) ва сурункали пиелонефрит (17 нафар, 12,9%), бешинчи ўринда вирусли гепатит (34 нафар, 12,1%) эгаллаши аниқланди (1-расм).



**1-расм. Нормал жойлашган йўлдошнинг барвақт кўчиши юзасидан текширилган ҳомиладорларда учраган соматик касалликлар.**

Ҳомиладорлар орасидаги соматик касалликлар таҳлил қилинганда 1-гурӯҳда ТТА 1,2 марта, қалқонсимон без касалликлари 1,6 марта, варикоз касаллиги 1,3 марта 2-гурӯҳ ҳомиладорларига нисбатан кам эканлигини кўрсатди. НЖЙБКда амалий соғлом аёллар 26 нафар (19,7%)ни ташкил этди. Жумладан, биринчи тукқан аёлларда соғломлари 15 нафар (25,0%), қайта тукқанларда эса 11 нафар (15,3%).

НЖЙБКда ҳомиладор аёллар орасида кичик чаноқ аъзоларининг яллиғланиш касалликлари 49 нафар (37,1%) ҳомиладорда аниқланганлиги диққатни жалб қилади. Жумладан, жинсий йўл орқали юқадиган инфекция ташувчилар (хламидия, ОГВ, ЦМВ, уреоплазма) 99 нафар (75%)ни ташкил этди (2-расм).

Шуни айтиб ўтиш керакки, биринчи марта тукқан аёлларда НЖЙБК қайта тукқан аёлларга нисбатан 2 марта кўп учради. Артифициал абортлар 22 нафар (16,7%) аёлда аниқланди.

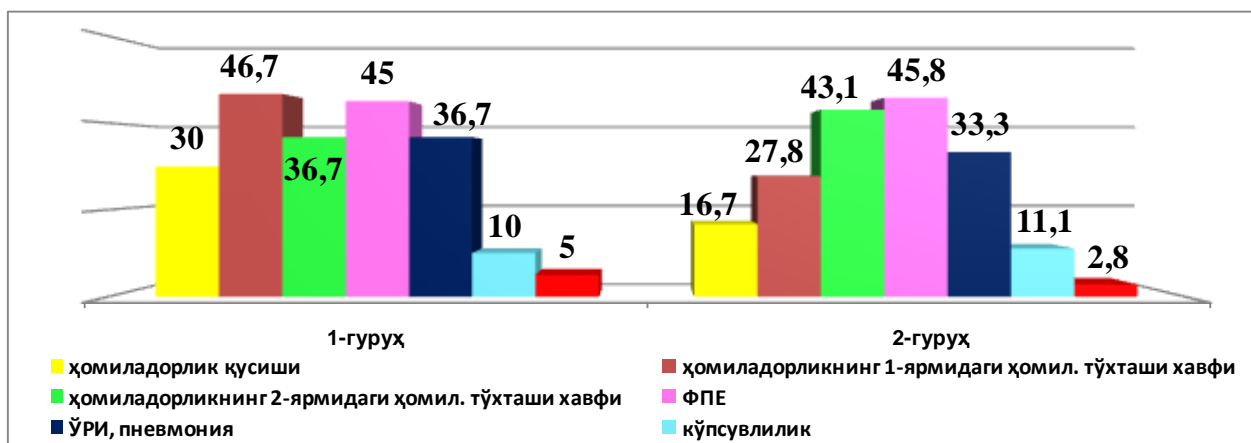
Акушерлик анамнези таҳлиliga кўра ўз-ўзидан бола ташлашлар 6 нафар (4,5%), ривожланмаган ҳомиладорлик 5 нафар (38%) аёлда учради. Ҳомиладорлик кечиши ҳомиладорликнинг I ва II ярмида ҳомиладорликнинг тўхташи хатари фонида кечди. 1-гурӯҳдаги биринчи тукқан аёлларда

ҳомиладорликнинг I ярмидаги хатар 28 нафар (46,7%) аёлда, 2-гурухда эса 20 нафар (27,8%) аёлда учради. Ҳомиладорликнинг II ярмидаги хатар 1-гурухдаги ҳомиладорларга нисбатан 22 нафар (36,7%), 2-гурухдаги 31 нафар (43,1%) ҳомиладорда учради.



2-расм. Нормал жойлашган йўлдошнинг барвақт кўчишида текширилган ҳомиладорларнинг гинекологик анамнези.

Ҳомиладорликнинг I ярмидаги токсикоз 30 нафар (22,7%) аёлда учради. Жумладан, қайта тукқан аёлларга нисбатан биринчи тукқан аёлларда ҳомиладорлик қусишлари 1,5 марта кўп кузатилди (3-расм). Шу билан бирга 78 нафар (59,1%) ҳомиладорларда йўлдошнинг кўчиши нафас йўллариининг ўткир касалликлари (ЎРИ, бронхопневмония) билан бирга келиб, иккала гурӯҳда бир хилда учради.



3-расм. Нормал жойлашган йўлдошнинг барвақт кўчиши билан бўлган аёлларда мазкур ҳомиладорликнинг кечиши.

Кўп сувлилик билан ҳомиладорликнинг кечишилар 14 нафар (10,6%) аёлда учради. Фетоплацентар етишмовчилик НЖЙБК клиникаси 60 нафар (45,5%) аёлда аниқланди. Иккала гурӯҳда ҳам бир хил мос равишда 45,% ва 45,8% учради (3-расм).

Ҳомиланинг кўндаланг жойлашиши 5 нафар (3,5%), чаноқ билан жойлашуви 2 нафар (1,5%), кўп ҳомилалик 2 нафар (1,5%) аёлда аниқланди.

Йўлдош жойлашган жой аниқланганда, олдинги деворда йўлдошнинг жойлашганлиги 64 нафар (48,5%), орқа деворда 60 нафар (45,5%), тубида 3 нафар (2,3%) аёлда аниқланди. НЖЙБК клиникаси туғруқ фаолияти бошланмасдан 67 нафар (50,8%), латент фазада 24 нафар (18,2%) ва туғруқ жараёнида 41 нафар (31,1%) аёлда бошланди. НЖЙБК билан бўлган 131 нафар (99,2%) аёл иккала гуруҳда бир хил нисбатда жарроҳлик йўли билан туғдирилди. Улардан 8 нафариди (6,1%) қон кетишини тўхтатиш учун субтоталгистерэктомия, 3 нафарига (2,3%) тоталгистерэктомия, бачадоннинг 2 жуфт магистрал томирларини боғлаш 16 нафар (12,1%) аёлда амалга оширилди. Бунда қон йўқотиш ҳажми 1000 млгача 116 нафар (87,9%), 1000 мл дан 1500 млгача 11 нафар (8,3%), 1500 мл дан 2000 млгача 3 нафар (2,3%) ва 2000 млдан кўп 2 нафар (1,5%) аёлда учради. Енгил даражадаги асфикция билан 86 нафар (35,8%), ўрта-оғир даража 63 нафар (26,2%) чақалоқ туғилди. Перинатал ўлим 24 нафар (10,0%)ни ташкил қилди. Шундан ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши 14 нафар (5,8%), эрта неонатал 10 нафар (4,2%) чақалоқларда учради.

НЖЙБКда она-йўлдош-ҳомила қон оқимини функционал баҳолашда 124 нафар ҳомиладорда она-йўлдош-ҳомила қон оқими доплероетрик текширилди. Уларни гестация муддати мос келган 104 нафар НЖЙБК билан ва 20 нафар соғлом ҳомиладор аёллар ташкил қилди. НЖЙБКнинг енгил даражаси ва қисман геморрагик шок клиникаси кузатилмаган НЖЙБКнинг ўрта оғир даражасида ҳомиладорлар текширишдан ўтказилди.

1-гуруҳга 51 нафар НЖЙБК кузатилган биринчи марта туғувчи аёллар, 2-гуруҳга 53 нафар қайта туғувчи ҳомиладорлар ва 3-гуруҳга (назорат) 20 нафар соғлом, гестация муддати мос келган ҳомиладорлар киритилди.

Она-йўлдош-ҳомила қон оқими баҳоланганда назорат гуруҳида ўнг ва чапдан бачадон артериясида (ў ва ч БА) систола-диастолик муносабат (СДМ)  $1,71 \pm 0,039$  ва  $1,72 \pm 0,032$ ни, киндик артериясида (КА)  $2,41 \pm 0,048$ ; ҳомиланинг ўрта мия артериясида (ЎМА)  $2,82 \pm 0,059$  (1-жадвал)ни ташкил этиши аниқланди.

Шуни айтиб ўтиш керакки, 1- ва 2-гуруҳларда назорат гуруҳига нисбатан СДМ ишончли юқори эди; ўнг ва чапдан бачадон артерияларида 1-гуруҳда  $1,93 \pm 0,059$  ва  $1,91 \pm 0,064$  ( $P < 0,01$ , мос равишда); киндик артериясида СДМнинг бироз кўтарилиши аниқланди, лекин ишончли эмас ( $2,52 \pm 0,86$  ва  $2,53 \pm 0,084$ ). Ҳомиланинг ўрта мия артериясида 1-гуруҳ ҳомиладорларида ( $3,31 \pm 0,096$ ,  $P < 0,01$ ) назорат гуруҳига нисбатан ишончли кўтарилиши аниқланди. Назорат гуруҳида резистентлик индекси (РИ) бачадон артерияларида ўнгдан  $-0,36 \pm 0,007$  ва чапдан  $-0,35 \pm 0,008$ ; киндик артериясида  $-0,57 \pm 0,012$ ; ҳомила ўрта мия артериясида  $-0,89 \pm 0,018$ ни ташкил қилди. 1- ва 2-гуруҳларда назорат гуруҳи ҳомиладорларига нисбатан бачадон артерияларида ўнгдан  $0,44 \pm 0,014$ ,  $P < 0,001$  ва  $0,50 \pm 0,016$ ,  $P < 0,001$  мос равишда ҳамда чапдан  $0,46 \pm 0,016$ ,  $P < 0,001$  ва  $0,47 \pm 0,021$ ,  $P < 0,001$  мос равишда ишончли ошганлиги аниқланди.



Ҳомиланинг ўрта мия артериясиданазорат гуруҳига нисбатан РИ ишончли пастлиги аниқланди. 1-гуруҳда:  $0,71\pm 0,021$ ,  $P<0,001$  ва 2-гуруҳда  $0,76\pm 0,025$ ,  $P<0,001$  (1-жадвал).

### 1-жадвал

#### НЖЙБК билан бўлган ҳомиладорларда бачадон–йўлдош–ҳомила қон айланишини баҳолаш

Томирлар		1-гуруҳ n=51	2-гуруҳ n= 53	Назорат гуруҳи n=20
art.uterinae dextra	СДМ	$1,93\pm 0,059^{**}$	$1,94\pm 0,063^{**}$	$1,71\pm 0,039$
	РИ	$0,44\pm 0,014^{***}$	$0,50\pm 0,016^{***\wedge}$	$0,36\pm 0,007$
art. uterinae sinistra	СДМ	$1,91\pm 0,064^{**}$	$1,96\pm 0,077^{**}$	$1,72\pm 0,032$
	РИ	$0,46\pm 0,016^{***}$	$0,47\pm 0,021^{***}$	$0,35\pm 0,008$
aa.umblicalis	СДМ	$2,52\pm 0,086$	$2,53\pm 0,084$	$2,41\pm 0,048$
	РИ	$0,61\pm 0,021$	$0,56\pm 0,018$	$0,57\pm 0,012$
art.cerebrimedia	СДМ	$3,13\pm 0,096^{**}$	$2,90\pm 0,088$	$2,82\pm 0,059$
	РИ	$0,71\pm 0,021^{***}$	$0,76\pm 0,025^{***}$	$0,89\pm 0,018$

**Изоҳ:** \* –  $P<0,01$ ; \*\* –  $P<0,001$  назорат гуруҳи билан солиштирилганда;  $\wedge$  1– $P<0,0$ гуруҳлар ўртасида.

Шундай қилиб, 1- ва 2-гуруҳ ҳомиладорларда иккала бачадон артерияларида назорат гуруҳига қараганда СДМ ва РИ ошган. Аммо бу кўрсаткичлар орасидаги фарқ ўнгдан ва чапдан аниқланмаган. Ҳомила томирларида ўрта мия артериясида РИнинг назорат гуруҳига нисбатан пасайиши аниқланган. Бу кўрсаткичлар фарқи 1- ва 2-гуруҳда ўнг бачадон артериясида кузатилган. Қайта туғувчи ҳомиладорларда РИ биринчи туғувчиларга нисбатан  $0,50\pm 0,016$  га ошган,  $P<0,01$ .

Диссертациянинг «Нормал жойлашган йўлдош барвақт кўчиши ривожланишининг патогенетик механизмлари асослаш» деб номланган тўртинчи бобида эндотелийнинг дисфункционал бузилишлари аниқланган. Ҳомиладорлар қонида ва янги туғилган чақалоқ киндик қонида ЭТ–1, VEGF, PLGF, Виллебранд омили (vFW) ва фибронектин даражаси ўрганилди. НЖЙБК бўлган биринчи туғувчи ва қайта туғувчи ҳомиладорлар қонида назорат гуруҳига нисбатан ЭТ–1 ошганлиги аниқланди. 1- ва 2-гуруҳларда ЭТ–1 миқдоридagi фарқ аниқланмади. Иккала гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан VEGF ошиши, биринчи туғувчиларда PLGF камайиши аниқланди. НЖЙБК бўлган иккала гуруҳ ҳомиладорларида vFW назорат гуруҳга нисбатан ошганлиги аҳамиятга моликдир (2-жадвал).

НЖЙБК бўлган ҳомиладорлар қонида фибронектин миқдори назорат гуруҳига нисбатан ошган, аммо биринчи ва қайта туғувчиларда Виллебранд



омили ва фибронектин кўрсаткичлари миқдори орасидаги фарқ аниқланмаган (2-жадвал).

Шундай қилиб, НЖЙБК эндотелий функциясини, томир ва йўлдош ўсиш омилларини фаоллаштиради. НЖЙБК бўлган ҳомиладорлар қонида соғлом ҳомиладорларга нисбатан ЭТ–1, VEGF, PLGF миқдорининг ошиши бачадон томирлари деворидаги эндотелийнинг шикастланишидан дарак беради, бу эса НЖЙБК клиникасининг юзага чиқишига олиб келиши мумкин. Киндик қонида 1- ва 2-гуруҳ аёлларда ЭТ–1 ошиши аниқланган, бундан ташқари VEGF назорат гуруҳига нисбатан кўтарилган. PLGF 1- ва 2-гуруҳда ишончли пасайган. Янги туғилган чақалоқлар киндик қонида фибронектин ва vFW назорат гуруҳига нисбатан 1- ва 2-гуруҳларда ишончли ошган (2-жадвал).

## 2-жадвал

### НЖЙБК билан бўлган ҳомиладорларда ва уларнинг чақалоқларида эндотелиал дисфункция кўрсаткичлари

Кўрсаткич	1-гуруҳ (n=60)		2-гуруҳ (n=72)		3-гуруҳ (n=30)	
	Ҳомилад.	Чақалоқ	Ҳомилад.	Чақалоқ	Ҳомилад.	Чақалоқ
ЭТ–1 fmol/ml	1,21±0,69***	1,10±0,06* *	1,16±0,07*	1,07±0,05	0,952±,05	0,895±0,04
VEGF пг/мл	14,2±0,7***	12,6±0,7** *	13,8±0,6***	11,7±0,5** *	9,6± 0,47	8,72± 0,38
PLGFпг/мл	183±8,24***	174±9,34***	204±1,9***	192±8,92** *	345,6±18,2	318,9±13,7
FW, %	104±6,06***	92±5,86***	102±5,06***	92,6±3,7** *	74,5±3,74	72,9±5,93
Фибро нектин пг/мл	393±16,3***	320±12,7***	356±14,7***	297±9,62** *	228±9,47	205,9±9,17

**Изоҳ:** \* – P<0,05; \*\* – P<0,01; \*\*\* – P<0,001 назорат гуруҳи билан солиштирилганда.

НЖЙБК бўлган ҳомиладорларда ЭТ–1, VEGF, vFW, фибронектин ишончли ошиши ва PLGF пасайиши аниқланди. 1- ва 2-гуруҳ ҳомиладорлари орасида фарқ аниқланмади. Тадқиқотлар натижаларига кўра юқоридаги кўрсаткичларда ўзгаришлар бир йўналишда бўлган. Эндотелиал дисфункция факторларининг бир йўналишда ўзгариши она–йўлдош–ҳомила тизимининг ягона функциясини янада кўпроқ зарарлайди.

НЖЙБКда биокимёвий жараёнларни баҳолаш учун НЖЙБК бўлган ҳомиладорлар қонида ва янги туғилган чақалоқлар киндик қонида NO, e-NOS, i-NOS, ONO<sub>2</sub><sup>-</sup>; СОД, ЦЭХ кўрсаткичлари ўрганилди (3-жадвал). Иккала гуруҳдаги НЖЙБК бўлган ҳомиладорларда назорат гуруҳига нисбатан NO миқдори ошган. Янги туғилган чақалоқларда NO миқдори иккала гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан ишончли пасайган. 1- ва 2-гуруҳдаги янги туғилган чақалоқларда ишончли фарқ кузатилмаган. НЖЙБК бўлган иккала гуруҳдаги ҳомиладорлар қонида назорат гуруҳига нисбатан e-

NOS, СОД миқдори пасайган, NO, i-NOS, ONO<sub>2</sub>, ЦЭХ миқдори ошган. Киндик қонидаги e-NOS, i-NOS миқдори 1- ва 2-гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан пасайган. i-NOS миқдори ҳам иккала гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан пасайган.

### 3-жадвал

#### НЖЙБК билан бўлган ҳомиладорлар ва уларнинг чақалоқлари қонида NO тизими фаоллиги кўрсаткичлари

Кўрсаткич	1-гуруҳ (n=60)		2-гуруҳ (n=72)		3-гуруҳ (n=30)	
	Ҳомиладорлар	Чақалоқлар	Ҳомиладорлар	Чақалоқлар	Ҳомиладорлар	Чақалоқлар
NO МК МОЛЬ/Л	25,2±0,8***	17,9±0,7***	23,9±0,8***	16,7±0,6***	18,5±0,93	20,6±0,64
e-NOS НМОЛЬ/ МИН/Л	15,4±0,5***	6,6±0,2***	16,2±0,6***	7,1±0,2***	20,6±0,99	9,4±0,26
i-NOS НМОЛЬ/ МИН/Л	10,6±0,4***	3,0±0,1***	9,8±0,4***	2,6±0,1***^	7,3±0,33	5,8±0,15
ONO <sub>2</sub> <sup>-</sup> МКМОЛЬ/Л	0,16±0,02***	0,24±0,01***	0,15±0,005***	0,21±0,01***^	0,12±0,003	0,16±0,004
СОДУЕ/МЛ	0,34±0,01***	0,11±0,004***	0,39±0,01***^	0,14±0,01***^	0,52±0,01	0,21±0,005
ЦЭХ, 10 <sup>4</sup> /Л	6,2±0,2***	7,9±0,3***	5,5±0,1***^	7,3±0,2***	3,7±0,05	5,1±0,21

**Изоҳ:** \* – асосий ва назорат гуруҳ кўрсаткичлари ўртасидаги ҳаққонийлик (\* – P<0,001);  
^ – асосий гуруҳ ўртасидаги ҳаққонийлик (^ – P<0,05, ^^ – P<0,001).

Ўтказилган текширувлар e-NOS миқдори иккала гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан ҳам ҳомиладорлар қонида, ҳам киндик қонида пасайганлигини кўрсатди. NO, i-NOS миқдори иккала гуруҳ ҳомиладорларида назорат гуруҳига нисбатан ошган. Шу вақтнинг ўзида киндик қонидаги бу кўрсаткичлар иккала гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан пасайган. ONO<sub>2</sub> миқдори биринчи ва қайта туғувчи ҳомиладорлар киндик қонида назорат гуруҳига нисбатан ошган.

НЖЙБК бўлган ҳомиладорларда супероксиддисмутаза (СОД) миқдорининг пасайиши аниқланди. Бундан ташқари 1-гуруҳда 2-гуруҳга нисбатан СОД миқдори ҳам ҳомиладорлар қонида, ҳам киндик қонида ишончли пасайган. Циркуляцияланувчи эндотелиал ҳужайралар (ЦЭХ) миқдори эса НЖЙБК бўлган она ва болада ишончли ошди. Қайта туғувчи ҳомиладорлар гуруҳида эса биринчи туғувчи ҳомиладорларга нисбатан ишончли пасайди (3-жадвал).

НЖЙБКда тизимли яллиғланишга жавоб реакцияси ривожланишини баҳолаш учун ҳомиладорлар қонида ва янги туғилган чақалоқлар қонида цитокинлар миқдорини аниқлаш текшируви ўтказилди. Қонда IL-1β, TNFα, IL-6, IL-10 миқдори ва TNFα /IL-10 нисбати аниқланди. 3-жадвалдан кўриниб турибдики, НЖЙБК бўлган иккала гуруҳ ҳомиладорларида назорат

гуруҳига нисбатан яллиғланишга қарши ҳамма цитокинлар миқдори ошган. Энг кўп IL-6 ва TNF $\alpha$  миқдори назорат гуруҳига нисбатан ошган. Яллиғланишга қарши IL-10 эса НЖЙБК бўлган иккала гуруҳ хомиладорларида назорат гуруҳига нисбатан биров пасайган (4-жадвал).

Биринчи ва қайта туғувчи аёлларда бу кўрсаткичлар қиёсий баҳоланганда ўзгаришлар топилмади. Киндик қонида иккала гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6 миқдори ишончли ошганлиги аниқланди. Шунингдек, киндик қонида иккала гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан IL-10 ҳам ошган. Иккала гуруҳда бу кўрсаткичларда ишончли фарқли ўзгаришлар топилмади. TNF $\alpha$  /IL-10 нисбати ҳам баҳоланди. НЖЙБКда хомиладорлар қонида бу индекс биринчи туғувчи аёлларда 4,1 марта ва қайта туғувчиларда 3,3 марта ошган бўлиб, биринчи марта туғувчи аёлларда ишончли бўлди. Биринчи туғувчилар киндик қонида бу индекснинг ошиши 2,3 марта бўлиб, иккала гуруҳда ҳам бир хилда ошган (4-жадвал).

Шундай қилиб, НЖЙБК она ва янги туғилган чақалоқлар қонида цитокинлар миқдорини оширади. Хомиладорлар қонида назорат гуруҳига караганда яллиғланишга қарши цитокинлар: IL-1 $\beta$  2,7–3,0 марта; IL-6 7,3–8,0 марта; TNF- $\alpha$  2,4–2,6 марта ошганлиги аниқланди. Киндик қонида эса IL-1 $\beta$  2,7–2,9 марта; IL-6 11,9–14,2; TNF- $\alpha$  2,7–2,9 марта ошган. Аммо НЖЙБКда киндик қонида IL-10 миқдори иккала гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан 2,3–2,5 марта, биринчи туғувчи аёлларда кўпроқ ошган. Баъзи хомиладорлар қонида бу кўрсаткич 1,4–1,6 марта ишончли бўлмаса ҳам пасайганлиги аниқланган. IL-10 миқдорининг пасайиши биринчи туғувчи аёлларда кўпроқ намоён бўлган.

#### 4-жадвал

#### НЖЙБК билан бўлган хомиладорлар ва уларнинг чақалоқлари қонида цитокинлар миқдори

Цито-кинлар пг/мл	1-гуруҳ (n=60)		2-гуруҳ (n=72)		3-гуруҳ (n=30)	
	Хомиладор	Чақалоқ	Хомиладор	Чақалоқ	Хомиладор	Чақалоқ
TNF- $\alpha$	69,7 $\pm$ 4,1***	84,5 $\pm$ 5,2***	63,2 $\pm$ 4,1***	76,8 $\pm$ 4,7***	26,7 $\pm$ 2,57	28,9 $\pm$ 2,8
IL-1 $\beta$	80,4 $\pm$ 4,6***	68,6 $\pm$ 4,4***	73,2 $\pm$ 4,9***	64,1 $\pm$ 3,8***	27,1 $\pm$ 2,33	23,4 $\pm$ 1,75
IL-6	58,2 $\pm$ 3,4***	49,6 $\pm$ 3,3***	53,1 $\pm$ 3,9***	41,8 $\pm$ 2,7***	7,3 $\pm$ 0,52	3,5 $\pm$ 0,34
IL-10	6,3 $\pm$ 0,4***	13,9 $\pm$ 0,9***	7,1 $\pm$ 0,5**	12,7 $\pm$ 0,8***	9,8 $\pm$ 0,89	5,6 $\pm$ 0,45
TNF- $\alpha$ / IL-10	11,1	6,1	8,9	6,0	2,7	5,1

Изоҳ: назорат гуруҳидагиларга нисбатан ҳаққонийлик (\*\* – P<0,01;\*\*\* – P<0,001).

Хомиладорликнинг 22–28-ҳафталарида НЖЙБКда йўлдошнинг марфометрик, патоморфологик, электромикросколик, иммуногистокимёвий хусусиятлари ўрганилганда она-йўлдош чўлтоғининг децидуал пластинкасида децидуал хужайралар камроқ ўзгарганлиги, томирлар девори цитотрофобласт хужайралар билан қопланмаганлиги учун улар бўшлиғи тор,

нотекис эканлиги кузатилган. Лангарсимон ворсинкалар бирикадиган жойда Рор ва Нитабух фибриноид ворсинкалари ингичка. Уларга бирикадиган децидуал хужайралар кичик, кам сонли. Текширилган плаценталарда улар сони 20–25% ҳолатларда децидуал пластинка сезиларли қалинлашган, таркибида ўртача ўлчамдаги децидуал хужайраларва айлана хужайрали элементлар ҳам мавжуд. Децидуал хужайралар орасида цитоплазмада гиперхром бужмайган ядролар, вакуолалар мавжуд. Йўлдошнинг онаюзасида ва бачадоннинг инвазияланадиган юзасида яққол ифодаланган фибриноид қават аниқланди. Юзасида цитотрофобластли лангарсимон ворсинкалар мавжуд. Терминал ворсинкалар асосий массасида кенгайган капиллярлар бор, улар атрофида интерстиций қавати ва коллаген толалар тутами мавжуд.

Шундай қилиб, бир гуруҳ аёлларда НЖЙБКда йўлдош ва бачадоннинг она-йўлдош юзасидаги децидуал тўқима яққол патоморфологик ўзгаришлар, децидуал цитотрофобласт етишмовчилиги, терминал ворсинкалар склерозланиши, ортиқча фибрин ривожланиши мумкин. Ҳомиладорликнинг 22–28-ҳафтасида ҳомиладорлик узилишида йўлдош ва она юзасида характерли ўзгаришлар хусусиятлари терминал ворсинкалар структур морфометрик кўрсаткичлари орасида аниқ фарқлар аниқланди.

НЖЙБК билан бўлган ҳомиладор аёлларда йўлдошнинг электрон-микроскопик текширувида децидуал тўқимада бужмайган, қалин ядроли айлана децидуал хужайралар аниқланган. Алоҳида соҳаларда ҳалок бўлган хужайралар қолдиқлари, қон қуюлиш кичик ўчоқлари, лимфоид инфилтратлар ва яққа плазматик хужайралар топилган. Улар орасида аниқланган децидуал хужайралар нотўғри шаклли, ядроси юлдузсимон. Цитоплазмада грануляр эндоплазматик ретикулум нотекис кенгайган, турли катталиқдаги бўшлиқлар ҳосил қилган. Митохондриялар кичик, матрикси қалинлашган ва кристаллари кам сонли. Гольджи комплекси деярли аниқланмаган. Лизосомалар кўп сонли, турли қалинликда ва турлича жойлашган. Хужайра атрофидаги строма шишган, унда коллаген толалар тутами мавжуд. Плазматик хужайралар йирик ўлчамли, эксцентрик жойлашган чўзинчоқ, айлана ядроли, кўп сонли грануляр эндоплазматик ретикулум, бўшлиғида сезиларли электрон қалинликда моддалар мавжудлиги билан характерланади. Шундай қилиб, НЖЙБКда Пучойлик охирида децидуал хужайралар структурасида, терминал ворсинкалар ва йўлдош, томирлар тизими ва ўзагида яққол ўзгаришлар кузатилади.

Ҳомиладорликнинг 29–41-ҳафтасида НЖЙБКда йўлдошнинг патоморфологик ва иммуноцитокимёвий хусусиятларидан децидуал қават фибриноид билан қопланган; децидуал хужайралар кам сонли, бужмайган ядроли, вакуолизациялашган, кичик хужайралардан таркиб топган. Алоҳида соҳаларида лимфоцитлар ва моноцитлардан иборат инфилтрат аниқланган. Терминал ворсинкалар полиморф: ўрта ва кичик калибрли ворсинкалар каторида, айлана шаклли йирик, катта диаметрли, томирсиз. Қисман ворсинкаларда шиш белгилари, строма ҳисобидан масофанинг капиллярларгача ошиши, катта сонли синцитий аниқланган. Шу асосда НЖЙБКдайўлдошнинг она юзасидагина ўзгариш кузатилмасдан, хориал

пластинка яқинида, яъни стромаворсинкалар шаклланиши бошланишида ҳам бўлади. Ҳомиладорликнинг 29-хафтасидан 41-хафтасигача НЖЙБКда йўлдошнинг она юзасида электронмикроскопик ўрганиш децидуал хужайраларда деструктив ўзгаришлар: бужмайган ядролар, аморф материалнинг ўчоқли тўпланиши, қалинлашган цитоплазмаларни аниқлашга имкон беради. Митохондриялар кескин ёруғлашган, деярли кристаллардан холи. Деструктив ўзгарган децидуал хужайралар орасида лимфоид ва плазматик хужайралар тўплами аниқланган. Ҳомиладорликнинг 29–41-хафтасида НЖЙБКда йўлдош она юзаси ультраструктураси деструктив ўзгарган децидуал қават, синцитиотрофобластнинг ва терминал ворсинкалар стромасининг ўчоқли деструктив ўзгариши, синцитио-капилляр мембраналарнинг структур-функционал «етилмаган»лиги, строманинг нисбатан устунлиги билан характерланади. Йўлдошнинг умумий морфологик, морфометрик ва ультраструктур ўзгариши бу она–йўлдош–ҳомила функционал тизими ва НЖЙБКда ўзаро боғлиқлик бузилишининг морфологик эквиваленти ҳисобланади.

Ҳомиладорлик динамикасида йўлдошнинг структур иммуноцитокимёвий хусусиятлари текширилганда НЖЙБКда йўлдош кесмасида децидуал хужайралар, цитоплазмаси ва плазмолеммаси, яссиланган синцитиотро-фобласт, базал мембрана ва деярли барча терминал ворсинкалар капилляр эндотелийси яққол флуоресцент цитогистокимё реакцияси кузатилган. НЖЙБКда йўлдош структураларида кўриниб турган бундай фарққа бачадон шиллиқ қавати – йўлдош терминал ворсинкалари тизими орасида табиий боғлиқликбузилишинингморфологик эквиваленти сифатида қараш керак.

Диссертациянинг «**Нормал жойлашган йўлдош барвақт кўчиши юзага келган биринчи туғувчи ҳомиладор аёлларни олиб бориш тактикаси ва диагностикасини ишлаб чиқиш**» деб номланган бешинчи бобида НЖЙБК прогностик маркерларини ишлаб чиқиш амалга оширилган. НЖЙБКни ташхислаш сифатини ошириш учун она қонида ва янги туғилган чақалоқлар киндик қонида кўрсатилган маркерларнинг прогностик аҳамиятини аниқлаш мақсадида эндотелиал дисфункция ва цитокинлар миқдори каби кўрсаткичларга статистик ишлов ўтказилган. Шундан ҳар бир маркернинг сезгирлиги, хусусийлиги ва аниқлиги аниқланди.

Бундан ташқари она–йўлдош–ҳомила қон оқими доплерометрияси, ҳомиладорлар қони ва туғилган чақалоқлари қонида эндотелиал дисфункция ва цитокинлар миқдори кўрсаткичларининг корреляцион анализи ўтказилди. Шунингдек, ҳомиладорлар қони ва уларнинг туғилган чақалоқлари қонида эндотелиал дисфункция ва цитокинлар миқдори кўрсаткичлари орасида, бу кўрсаткичларнинг ҳомиладорлар ва уларнинг туғилган чақалоқлари орасида корреляцион анализини ўтказиш зарурияти туғилди.

Биринчи марта туғадиган ҳомиладорларда ЎМАда ИР ва TNF- $\alpha$  ( $r = +0,55$ ) орасида ўртача кучдаги бевосита корреляцион боғлиқлик ва ўнг БА да СДМ ва IL-1 $\beta$  ( $r = -0,52$ ) ва КАда СДМ ва vFW ( $r = -0,50$ ) орасида ўртача

кучдаги қайта боғлиқлик мавжуд. Қайта туққанларда фақат КАда ИР ва PLGF ( $r = + 0,50$ ) бўйича бевосита корреляцион боғлиқлик аниқланган.

## 5-жадвал

### НЖЙБК билан бўлган аёлларда эндотелиал дисфункция маркерларининг маълумотлиги

Т/р	Маркер	Маълумотлилик		
		Сезувчанлик, %	Хусусийлик, %	Аниқлик, %
1	ЭТ-1	92,6	88,0	88,9
2	VEGF	87,2	87,9	91,5
3	IL-6	92,6	88,9	91,5
4	Фибронектин	89,6	88,0	91,8
5	PLGF	93,6	88,9	87,6

Фақат 2-гурухдаги янги туғилган чақалоқларда аниқ бевосита ўртача кучдаги корреляцион боғлиқлик ўнг БА СДМ ва ЦЭХ ( $r = + 0,50$ ), ўнг БАда СДМ ва ЭТ-1 ( $r = + 0,51$ ), ўнг БАда СДО ва IL-10 ( $r = + 0,54$ ) ва қайта ўМАда СДО ва СОД ( $r = - 0,55$ ) ва БАда СДО ва IL-10 ( $r = - 0,50$ ) боғлиқлик аниқланган.

Ҳомиладорлар ва уларнинг янги туғилган чақалоқлари қонида эндотелиал дисфункция кўрсаткичлари орасида корреляцион боғлиқликда ҳомиладорлар қонида ўртача кучдаги бевосита корреляцион боғлиқлик e-NOS ва IL-6 ( $r=+0,52$ ), IL-10 ва IL-1 $\beta$  ( $r=+0,54$ ), ЦЭХ ва IL-6 ( $r=+0,5$ ), ONO<sub>2</sub> ва NO ( $r=+0,50$ ) орасида ҳамда PLGF ва iNOS ( $r= - 0,50$ ) орасида қайта боғлиқлик аниқланган.

Киндик қонида ЦЭХ ва IL-6 ( $r=+0,52$ ), фибронектин ва IL-6 ( $r=+0,54$ ) билан ва VEGF ва IL-1 $\beta$  ( $r=+0,50$ ) орасида бевосита боғлиқлик ва eNOS ва NO ( $r=-0,53$ ) орасида қайта боғлиқлик аниқланган.

Фетоплацентар комплексни ягона тизим сифатида қабул қилган ҳолда она ва чақалоқ ЭТ-1 ва СОД ( $r=+0,57$ ), IL-16 ва ЭТ-1 ( $r=+0,50$ ), NO ва PLGF ( $r =+0,57$ ), IL-1 $\beta$  ва i-NOS ( $r=+0,50$ ), IL-10 ва e-NOS ( $r=+0,52$ ), ONO<sub>2</sub> ва NO ( $r =+0,50$ ), NO ва ЦЭХ ( $r=+0,59$ ) орасида бевосита, онада ЦЭХ ва чақалоқда vFW ( $r = - 0,55$ ) орасида қайта боғлиқлик, IL-6 ва NO ( $r = - 0,52$ ), онада i-NOS ва чақалоқда i-NOS ( $r = - 0,50$ )ни ташкил қилган.

Шундай қилиб, ҳомиладорларда IL-10 ва IL-1 $\beta$ , e-NOS ва IL-6 орасида бевосита корреляцион боғлиқлик ҳамда она ва чақалоқ орасида ЭТ-1 ва СОД, NO ва PLGF, NO ва ЦЭХ, IL-10 ва e-NOS бевосита боғлиқлик, ЦЭХ ва vFW; IL-6 ва NO орасида қайта боғлиқлик аниқланган.

Тадқиқотлар натижаси асосида НЖЙБК ривожланиши оқибати маркерлари аниқлангач ва гипертензив синдромсиз ҳомиладорларда НЖЙБК ривожланиши патогенези ўрганилгач, НЖЙБК билан бўлган ҳомиладорларни стационарда олиб бориш ҳамда антенатал босқичда

(бирламчи тиббий бўғин: оилавий поликлиника (ОП), қишлоқ врачлик пункти (ҚВП) ва бошқалар) хавф гуруҳидаги ҳомиладорларда НЖЙБК ривожланганда олиб бориш алгоритмини ишлаб чиқиш имконияти яратилган.

Йўлдош кўчиши клиник белгилари кузатилган ҳамма ҳомиладорлар шошилишч акушерлик стационарга ётқизилди. Стационарда аёл ҳолати баҳоланди, керакли текширишлар ўтказилди ва НЖЙБК оғирлик даражаси аниқланди.

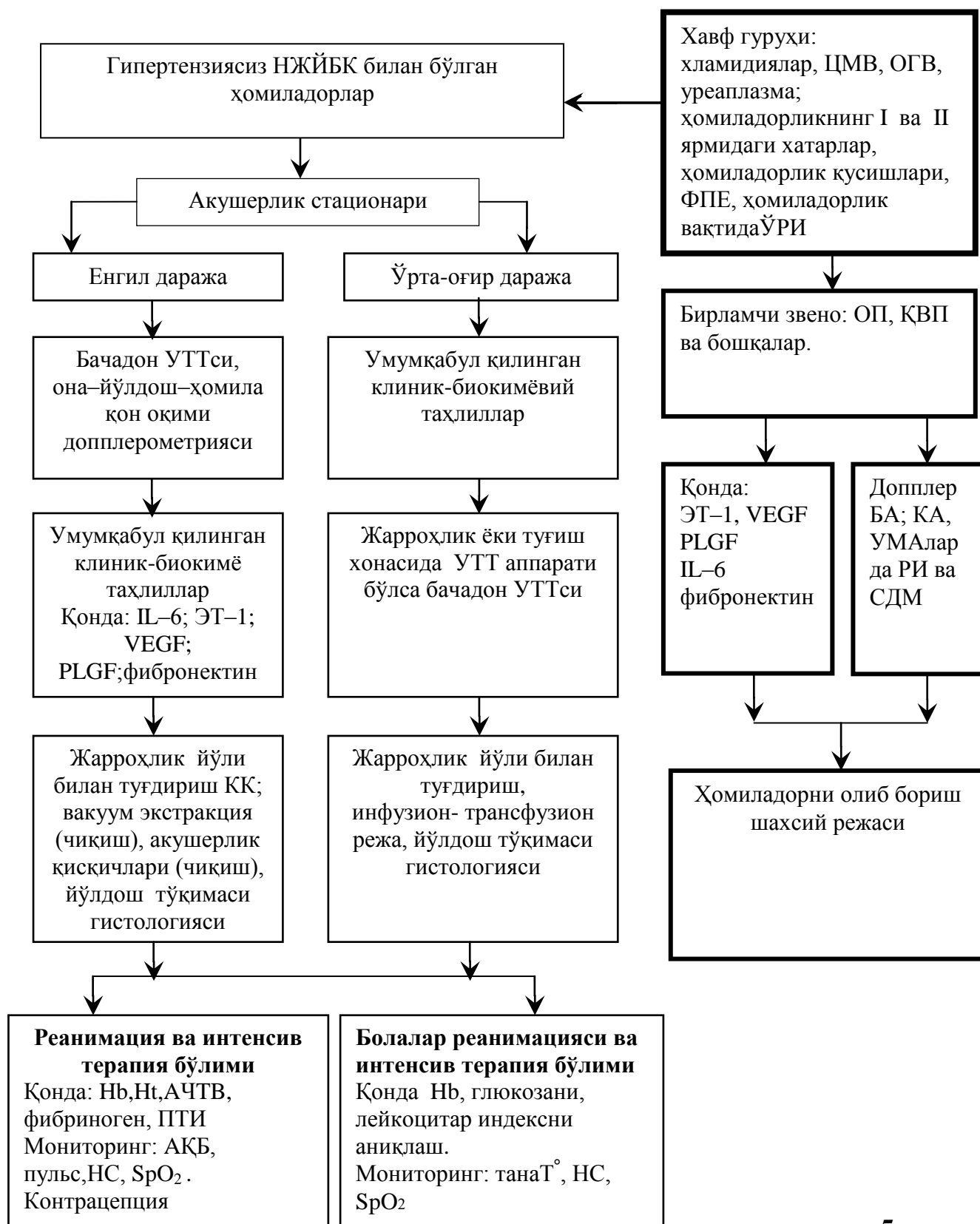
НЖЙБК клиникаси ривожланиши клиник кечишининг энгил ва оғир даражаси тафовут қилинади. НЖЙБК клиникасини 3 та даражага бўлиш мақсадга мувофиқ эмас, чунки унинг диагностикаси ўта қийин, НЖЙБКнинг энгил даражасида ҳам, оғир даражасида ҳам ҳомиладорларни олиб бориш тактикасида тафовут йўқ.

НЖЙБКнинг энгил даражасида йўлдошнинг жойлашган жойини аниқлаш, ҳомила ўлчамини баҳолаш, гематома ўлчамини ва унинг юрак уришини аниқлаш учун УТТ ҳамда икки томонлама бачадон артерияларида, киндик артериялари ва ҳомила ўрта мия артериясида РИ ва СДОни баҳолаш учун она-йўлдош-ҳомила қон оқимини доплерометрия қилиш зарур. Сўнгра умумқабул қилинган клиник-биокимё таҳлиллар ўтказилди. Кейин ҳомиладор аёллар қонида IL-6, фибронектин ва эндотелиал дисфункция маркерлари VEGF, PLGF, ЭТ-1 миқдори аниқланди.

Ҳомиладорда гемодинамик бузилишларда катта ўлчамдаги (5 ва катта диаметрда), йўлдошнинг марказий жойлашганида, она-йўлдош-ҳомила қон оқими бузилишида ва ЭТ-1  $1,16 \pm 0,07$  fmol/ml ва юқори, VEGF  $13,8 \pm 0,63$  пг/мл ва юқори IL-6 юқори  $53,1 \pm 3,93$  пг/мл ва юқори, фибронектин  $356,4 \pm 14,7$  пг/мл ва юқори ва PLGF  $192,3 \pm 8,92$  пг/млгача пасайгандатуғдириш зарур. Туғдириш кесар кесиш операцияси ёки акушерлик ҳолатини эътиборга олиб қин операциялари: ҳомилани вакуум экстракция (чиқувчи) ёки акушерлик қисқичлари (чиқувчи)ни қўйиш орқали амалга оширилади. Туғдиргандан сўнг йўлдош тўқимаси гистологик текширишга олинади, бемор реанимация ва интенсив терапия бўлимига кўчирилади. НЖЙБК ўрта-оғир даражасида умумқабул қилинган клиник-биокимёвий таҳлиллар ўтказилади ва шошилишч равишда кесар кесиш операцияси орқали туғдирилади. НЖЙБК ўрта-оғир даражасида УТТ аппарати операция ёки унга яқин хона (туғруқзали ва бошқалар)да мавжуд бўлса, УТТ ёрдамида сифатли ва тўлиқ маълумот олиш мумкин.

НЖЙБК ўрта-оғир даражасида туғдириш 9,8% ҳолларда операция ҳажми кенгайиши (12,1%) 16 нафар ҳолатда бачадоннинг 2 жуфт магистрал томирларини боғлаш, 8,3% 11 нафар ҳолатда бачадон субтотал ва тотал экстипацияси билан кечади, шунинг учун кесар кесиш операциясини ўтказишда юқори малакали, барча оператив муолажаларни биладиган акушер-гинекологлар жамоаси талаб қилинади. Бир вақтнинг ўзида аёлга эритроцитар масса, янги музлатилган зардоб қуйиш, криопреципит ва бошқа *инфузион-трансфузион дастур* асосида ўтказилади, бемор реанимация ва интенсив терапия бўлимига ўтказилади, йўлдош тўқимаси гистологик

текширишга олинади. Реанимация ва интенсив терапия бўлимида АҚБ, пульс, НС, SpO<sub>2</sub>, Hb, Ht ҳамда фибриноген, ПТИ, АЧТВ мониторинги ўтказилади. Стационардан чиққач, контрацепция бўйича қатъий маслаҳат берилади.



5-расм.

**Нормал жойлашган йўлдошнинг барвақт кўчиши билан бўлган ҳомиладорлар ва хавф гуруҳини олиб бориш алгоритми.**



Чақалоқ туғилгач, реанимация ва интенсив терапия бўлимига кўчирилади, у ерда Hb, HС, SpO<sub>2</sub>, тана ҳарорати T<sub>о</sub>, қонда глюкоза миқдори мониторинги ўтказилади.

Профилактик чора-тадбирлар антенатал даврда – оилавий поликлиникаларда (ОП, ҚВП) олиб борилади. НЖЙБК ривожланиши хавф гуруҳини НЖЙБК (хламидиялар, ОГВ, ЦМВ, уреоплазма), кичик чаноқ аъзоларининг яллиғланиш касалликлари, ҳомиладорликнинг I ва II ярмида ҳомила тушиш хавфи, ҳомиладорлик қусишлари, ҳомиладорлик даврида ЎРИ, анамнезида НЖЙБК бўлган, ФПЕ бор ҳомиладор аёллар ташкил қилади. Хавф гуруҳидаги ҳомиладор аёлларга ҳомиладорликнинг 30–32 ва 35–36 ҳафталигида доплерометрия ўтказиш ҳамда 22–24 ва 28–32, 36 ҳафталигида қонда ЭТ–1, VEGF, IL–6, фибронектин PLGF миқдорини аниқлаш зарур. НЖЙБК хавф гуруҳига кирадиган ҳомиладорлар учун олиб бориш, текшириш шахсий режаси ва II–III даража (иложи бўлса III даража) госпитализацияни аниқлаш зарур.

### Хулосалар

1. Нормал жойлашган йўлдош барвақт кўчишининг ривожланиш хавфи омилларига жинсий йўл орқали юқадиган инфекциялар (хламидиялар, оддий герпес вируси, цитомегаловирус, уреоплазма ва бошқалар) (75%), кичик чаноқ аъзоларининг яллиғланиш касалликлари (37,1%), ҳомиладорликнинг I ярми (75%) ва II ярмида ҳомиланинг тушиш хавфи (76,5%), ҳомиладорлик қусиши (22,7%), ҳомиладорлик даврида ўткир респиратор инфекциялар (59,1%), фетоплацентар етишмовчилик (45,0%)лар киради.

2. Нормал жойлашган йўлдошнинг барвақт кўчиши фетоплацентар комплекда қон айланишининг бузилиши билан бирга кузатилиб, бу эса бачадон артерияларида иккала томонида ҳам СДМнинг  $1,91 \pm 0,064$  гача ва РИнинг  $0,44 \pm 0,014$  гача ошишига олиб келади.

3. Нормал жойлашган йўлдошнинг барвақт кўчиши эндотелиал дисфункция фонида ривожланиб, VEGF, ЭТнинг ошиши ҳамда PLGF пасайиши билан тавсифланади. Бундан ташқари vFW ва фибронектиннинг ошиши қон-томир деворининг зарарланиши ва тромб ҳосил бўлишига сабаб бўлади.

4. Нормал жойлашган йўлдош барвақт кўчишининг клиник белгилари яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар балансининг бузилиши натижасида ривожланади. Бунда IL–1 $\beta$  3 баробар, TNF $\alpha$  2,6 баробар, IL–6 8,0 баробар ошади, IL–10 эса 1,5 баробар камади.

5. Ҳомиладорлик динамикасида (II–III уч ойликда) НЖЙБКда децидуал хужайралар деструкцияси, лимфоид ва плазматик хужайралар билан инфильтрация, синцитиотрофобласт вакуолизацияси ва органеллар деструкцияси кузатилади. Терминал ворсинкалар ўзаги склерозланиш ўчоқларига эга бўлиб, капилляр эндотелийлари ойдинлашган, кам миқдорда органеллардан таркиб топган, базилляр мембранаси ғовак ва қалин. II уч ойлик охирида ва III учойлик бошларида децидуал хужайралар, синцитиотрофобласт ва базал мембрананинг йўлдош эндотелийси билан

биргаликда унинг тўқима антигенларига нисбатан яққол иммуногистохимёвий реакцияси она-йўлдош тизимида бузилишлар ва нормал жойлашган йўлдош кўчишининг морфологик эквиваленти ҳисобланади.

6. Ҳомиладорлар ва киндик қонидаги маркерлар орасида коррелляцион боғлиқлик аниқланган. TNF- $\alpha$  ва IL-6  $r=+0,64$ ; NO ва IL-6  $r=+0,063$ ; NO<sub>2</sub> ва IL-6  $r=+0,56$ ; СОД ва IL-6  $r=+0,53$  ораларида ўрта кучдаги бевосита коррелляцион боғлиқлик аниқланди.

7. НЖЙБК ривожланиши прогнози маркерлари ҳомиладорлар қонидаги қуйидаги кўрсаткичлар: IL-6  $53,1 \pm 3,93$  пг/мл ва ундан кўп, ЭТ-1  $1,16 \pm 0,07$  fmol/ml ва ундан кўп; VEGF  $13,8 \pm 0,68$  пг/мл ва ундан ортиқ; фибронектин  $356,4 \pm 14,768$  пг/мл ва ундан ортиқ; PLGF  $182,8 \pm 8,2$  пг/мл ва ундан паст бўлиши ҳисобланади.

8. Гипертензив синдромсиз ҳомиладор аёлларда НЖЙБК ривожланиши патогенези она ва ҳомила организмига инфекция кириши (кўпинча хламидиялар, ЦМВ, ОГВ, уреоплазма) ва тизимли яллиғланиш жавобининг фаоллашуви, эндотелиал дисфункция ривожланиши, гемодинамик бузилишлар, фетоплацентар комплекда компенсатор механизмлар узилишига олиб келади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
ДОКТОРА НАУК 14.07.2016.Тib.18.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ  
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

---

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**КОМИЛОВА МАСТУРА САФАРОВНА**

**ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПЕРВОРОДЯЩИХ  
ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКОЙ НОРМАЛЬНО  
РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ**

**14.00.01 – Акушерство и гинекология  
(медицинские науки)**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ**

**ТАШКЕНТ – 2016**

**Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № 30.09.2014/Б2014.3-4.Tib8**

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской Медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском) размещен на веб-странице Научного Совета ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz))

<b>Научный консультант:</b>	<b>Пахомова ЖаннаЕвгеньвна</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Дошанова Айкерим Мжаверовна</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Султанов Саидазим Насирович</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Садриддинов Асомиддин Фаязович</b> доктор медицинских наук, доцент
<b>Ведущая организация:</b>	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» (Российская Федерация).

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г. в \_\_\_\_ часов, на заседании Научного совета 16.07.2013.Tib.18.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Докторская диссертация зарегистрирована в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института за № ..., с которой можно ознакомиться в ИРЦ (100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223.Тел./факс: (+99871) 262-33-14).

Автореферат диссертации разослан«\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 год.  
(Протокол рассылки №\_\_от \_\_\_\_\_ 2016 года)

**А.В. Алимов**  
председатель Научного совета по присуждению  
ученой степени доктора наук, д.м.н., профессор

**Э.А. Шомансурова**  
ученый секретарь Научного совета по  
присуждению ученой степени доктора наук, д.м.н.,  
профессор

**А.М. Шарипов**  
председатель научного семинара при Научном совете  
по присуждению учёной степени доктора наук,  
д.м.н., профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире умирают около 550 тысяч женщин в связи с беременностью и родами. От акушерских кровотечений, которые занимают первое место в структуре материнской смертности, ежегодно умирает 125–150 тыс. женщин. По данным ВОЗ ежегодно в мире встречаются 14000000 послеродовых кровотечений, из которых 120000–140000 со смертельным исходом (в первые 24 ч) и 200000 заканчиваются материнской заболеваемостью.

За годы независимости в процессе реформирования системы здравоохранения особое внимание уделяется охране материнства и ребенка, достигнуты определенные результаты в этой сфере. В результате проведенных мероприятий по ранней диагностики преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у пациенток увеличилось на 31,2%<sup>4</sup>, и в связи с предпринятыми мерами по профилактике осложнений достигнуто снижение такового на 28,5%<sup>5</sup>.

Особое внимание в мире уделяется развитию современных методов по диагностике преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Приоритетными направлениями современных методов по диагностике являются профилактика материнской смертности в акушерстве и гинекологии, изучение состояния маточно-плацентарного плодового кровотока, изменение эндотелия сосудов плаценты и матки, улучшение методов обследования (клинических, лабораторных и инструментальных), массивные акушерские кровотечения у беременных, развитие клиники геморрагического шока, тампонады матки женщин и инвалидность женщин (ампутация и экстирпация матки). Указанные выше научные исследования определяют актуальность данной диссертационной темы.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач поставленных в Постановлении Президента Республики Узбекистан «О государственной программе «Год здорового ребенка» от 19 февраля 2014 года, № ПП-2133 «Об организационных мерах по разработке и реализации государственной программы «Год здоровой матери и ребенка» от 9 февраля 2016 года № ПП-2487, выполнение которых позволили улучшить качество оказываемой медицинской помощи беременным, новорожденным и снизить материнскую и младенческую смертность по республике в целом.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики – VI «Медицина и фармакология»

---

<sup>4</sup> Бабаджанова Г.С., Мавлонов О.М. Доклиническая диагностика и прогнозирование преждевременной отслойки плаценты у беременных // Медицинский журнал Узбекистана 2012. № 5. – С. 36-38.

<sup>5</sup> Нажмутдинова Д.К., Ким Д.К. Значение иммунных механизмов в формировании преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты // Новосибирский государственный университет. – 2011. – Т.9. – Вып. 3. – С. 107-109.

ГНТП-10: «Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека».

**Обзор международных научных исследований по теме диссертации<sup>6</sup>.** Проведены широкомасштабные научные исследования преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты: эпидемиологические показатели, факторы риска по ранней диагностики изучены ведущими научно-исследовательскими центрами мира, в том числе научно-исследовательским университетом медицины и стоматологии Нью-Джерси (США), American Academy of Family Physicians, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), School of Public Health, and Carolina Population Center, University of North Carolina at Chapel Hill, NC (США), Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia (Канада), From the Departments of Radiology, Gynecology and Obstetrics and Medical Sciences, Umberto I Hospital, La Sapienza University, Viale del Policlinico Rome (Италия), Department of Obstetrics & Gynaecology, Pushpagiri Medical College (Индия), Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica (Дания) и в Ташкетской медицинской академии (Узбекистан).

В результате исследований, проведенных в мире по совершенствованию методов диагностики и факторов риска развития ПОНРП у беременных женщин, получены ряд научных результатов, в частности: при морфологических исследованиях плаценты выявлены аномалии сосудов плаценты, тромбозы и снижение плацентарной перфузии (University of North Carolina at Chapel Hill, США); хроническая гипертензия, преэклампсия, преждевременный разрыв плодных оболочек выявлены как предрасполагающими факторами отслойки плаценты (Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, США); у женщин с ЖДА во время беременности и снижение гемоглобина ниже 100 г/л ПОНРП и преждевременные роды развивались 2 раза чаще чем у здоровых беременных (Soroka University Medical Center, Ирландия), ПОНРП встречается чаще у беременных женщин с преэклампсией, гипотиреозом, угрозой прерывания беременности и кесаревым сечением в анамнезе, а также при ПОНРП у детей встречаются чаще врожденные пороки развития, повышение неонатальной смертности и перинатальные осложнения (Department of Obstetrics&Gynaecology, Индия); в диагностике ПОНРП во время родов на магнитно-резонансном томографе можно точно отобразить отслойку плаценты (La Sapienza University, Италия).

---

<sup>6</sup>Описание данной части обосновано следующими ресурсами: e-mail: [cande.ananth@umdnj.edu](mailto:cande.ananth@umdnj.edu); <http://medical-diss.com/medicina/patomorfologiya-vorsin-i-platsentarnogo-lozha-matki-pri-prezhdevremennoy-otsloyke-normalno-raspolozhennoy-platsenty#ixzz3z0f93V2U>; <http://medical-diss.com/medicina/klinicheskoe-znachenie-vyyavleniya-geneticheskii-obuslovlennoy-i-priobretennoy-trombofilii-u-beremennyh-s-prezhdevremennoy#ixzz3z0fUOa3y>; <http://radiology.rsna.org/lookup/suppl/doi:10.1148/radiol.10101547/-/DC1>; [www.medicaljournal.in](http://www.medicaljournal.in); E-mail: [drvinitahajacob@gmail.com](mailto:drvinitahajacob@gmail.com).

В мире по решению проблем причины развития ПОНРП по ряду приоритетных направлений проводятся научные исследования, в том числе: роли факторов роста, системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции в развитии ПОНРП, совершенствование ранней диагностики ПОНРП и фетоплацентарной недостаточности, профилактика преждевременной отслойки плаценты, изучение роли генетических факторов, врожденных и приобретенных тромбофилии в развитии ПОНРП с прогнозированием причин развития данной патологии и разработка эффективных методов лечения с оптимизацией режимов терапии с антикоагулянтами.

**Степень изученности проблемы.** Определенные успехи достигнуты в изучении патогенеза ПОНРП с гипертензивным синдромом. Результаты этих исследований выявили, что в патогенезе развития ПОНРП лежат гипертензивные нарушения которые приводит к увеличению давления внутри сосудов плацентарной ткани (Т.Chaiworapongsa et al, 2010). Развитие ПОНРП с гипертензивными нарушениями у матери часто наблюдается развитие гипертонической дисфункции матки двух типов: один связан с гиперэргической дисфункцией – быстрыми родами, второй – с высоким базальным тонусом миометрия и неэффективными схватками. Высокий базальный тонус миометрия способствует венозному застою матки и отслоению плаценты (Caldeyro Barcia, 2011). В патогенезе ПОНРП изучены воздействие миометральных и гемодинамических факторов: образование тромбов на поверхностях ворсин плаценты приводит к застою крови, затруднению венозного оттока и это в свою очередь приводит к увеличению давления в сосудах плаценты, образованию гематомы в базальной пластинке матки (М.С.Зайнулина, 2006). Доказана роль гипертонической дисфункции матки и застой венозного оттока в сосудах матки при патогенезе ПОНРП (А.Г.Савицкий и соавт, 2011). Гемостазиологическая концепция патогенеза ПОНРП при прогрессирующей облитерации просвета маточно-плацентарных артерий, приводит к гипоперфузии интервиллезного пространства и гиперкоагуляции материнской крови, нарушению функционирования антикоагуляционного «плодового» звена гемостаза, что и приводит к срыву механизмов местного гемостаза и возникновению условий для нарастающего тромбоза в межворсинчатом пространстве и образованию ретроплацентарной гематомы (М. А. Репина, 2008).

В Республики Узбекистан имеются единичные исследования, которые показали, что нарушение иммунных механизмов приводит к формированию преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты с гипертензивными нарушениями (Д.К.Нажмутдинова и соавт., 2011). В настоящее время отсутствуют научные исследования, посвященные патогенезу развития отслойки плаценты у первородящих женщин, а также у беременных без гипертензивного синдрома; диагностические маркеры развития этого грозного осложнения, имеющие предикторную значимость, что на доклиническом этапе развития заболевания смогло бы предотвратить многие осложнения у матери и ее ребенка. Важное значение, для

практического здравоохранения, имеет качественная, рациональная, научно-обоснованная тактика ведения и профилактика беременных с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты у беременных. Изложенное выше определило актуальность данного научного исследования.

**Связь диссертационного исследования с планом научно-исследовательских работ отражена в следующих проектах:** Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательского проекта Бухарского государственного медицинского института № 002406 «Охрана материнства и детства».

**Цель исследования:** определить патогенетические механизмы развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у первородящих женщин для совершенствования диагностики и ведения беременности.

**Задачи исследования:**

определить факторы риска развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у первородящих женщин без гипертензивного синдрома;

оценить особенности нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока при ПОНРП без гипертензивного синдрома;

определить выраженность эндотелиальной дисфункции у беременных с ПОНРП без гипертензивного синдрома и у новорожденных;

изучить выраженность системного воспалительного ответа у беременных с ПОНРП и у новорожденных;

определить морфометрические, морфологические, электронно-микроскопические и иммуноцитохимические особенности ткани плаценты у беременных с ПОНРП без гипертензивного синдрома;

проанализировать корреляционные связи показателей эндотелиальной дисфункции, цитокинового статуса и маточно-плацентарно-плодового кровотока у беременных и их новорожденных;

установить диагностические критерии ПОНРП у беременных женщин без гипертензивного синдрома;

определить патогенетические звенья развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у беременных без гипертензивного синдрома.

**Объект исследования:** проведено обследование 132 беременных с различной степенью тяжести ПОНРП при сроках гестации от 22 недель до 41 недель беременности и их 94 новорожденных в течение раннего неонатального периода, а также 30 здоровых беременных и их новорожденных.

**Предмет исследования** – для определения маркеров эндотелиальной дисфункции и основные показатели иммунной системы взята венозная и пуповинная кровь (сыворотка), ультразвуковое исследование доплерометрическая оценка маточно-плацентарно-плодового кровотока, ткань плаценты.



**Методы исследований.** Общие клинические исследования, клинико-функциональные (доплерометрические исследования маточно-плацентарно-плодового кровотока), ультразвук, биохимические (оценка активности NO-системы, фактор Виллебранда), иммуноферментный анализ (факторы роста, цитокины, фибронектин), клинико-морфологические, иммуноцитохимические и статистические методы медицинской статистики.

**Научная новизна диссертационного исследования** заключается в следующем:

впервые проведена оценка показателей сосудисто-эндотелиального и плацентарного факторов роста, фактора Виллебранда, фибронектина, оксидативного стресса, про- и противовоспалительных цитокинов и обосновано развитие эндотелиальной дисфункции в сосудах, развитии системного воспалительного ответа организма у беременных с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты без наличия гипертензивного синдрома.

впервые оценено состояние маточно-плацентарно-плодового кровотока при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты легкой степени у беременных без гипертензивного синдрома. На основании чего показано развитие защитных механизмов маточно-плацентарного кровотока, способствующих сохранению на определенное время качественного кровотока у плода при преждевременной отслойке плаценты и по состоянию кровотока разработана тактика ведения беременных;

оценены корреляционные взаимосвязи между показателями эндотелиальной дисфункции, цитокинового статуса и показателями маточно-плацентарно-плодового кровотока у беременных и их новорожденных;

комплексно изучены изменения деструкции децидуальных клеток, просветления капилляров эндотелия в плаценте и материнской части плаценты, определены развитие иммуноцитохимической реакции синцитиотрофобласта и базальной мембраны вместе с эндотелием плаценты к тканевому антигену плаценты у беременных с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты без гипертензивного синдрома;

разработана схема патогенеза развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у беременных без гипертензивного синдрома.

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

определены факторы риска развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у первородящих женщин без гипертензивного синдрома;

предложены диагностические критерии преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у беременных женщин без гипертензивного синдрома;

на основании исследования установлено, что маркерами развития ПОНРП являются эндотелин-1, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, фактор роста плаценты, интерлейкин-6 и фибронектин;

на основании предложенного патогенеза развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у беременных женщин без гипертензивного синдрома, разработан алгоритм обследования и ведения беременных с этой патологией.

**Достоверность полученных результатов** подтверждается данными клинических, биохимических, иммунологических, доплерометрических, морфологических и статистических методов исследований.

**Теоретическая и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования раскрывает существенные патогенетические механизмы развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у беременных без гипертензивного синдрома. Полученные результаты оценки показателей эндотелиальной дисфункции, системного воспалительного ответа позволили определить роль сосудисто-эндотелиального фактора роста, фактора роста плаценты, эндотелина-1, интерлейкина-6 и фибронектина в развитии и прогрессировании преждевременной отслойки плаценты.

Практическая значимость результатов исследования и обоснование патогенеза ПОНРП развития осложнений у женщин в группе риска в практической деятельности даёт разработки методов целенаправленных профилактических мероприятий, что приведет к снижению акушерских кровотечений, массивных гемотранфузий и снижению материнской смертности и перинатальной заболеваемости при данной патологии. Внедрения алгоритма тактики ведения женщин с ПОНРП в практическое здравоохранение обеспечивает разработки клинических протоколов для стационара и систему здравоохранения по антенатальному уходу и индивидуальному ведению беременных с данной патологией.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты научного исследования разработаны в виде методической рекомендации «Методы обследования и тактика ведения женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты» утвержденной Министерством здравоохранения (№ 8Н-р/631 от 23 декабря 2015 года). Методическая рекомендация эффективно используется в системе здравоохранения для прогнозирования развития отслойки плаценты и изучению путей снижения осложнения ПОНРП.

Ранняя диагностика, определение критериев прогнозирования и использование эффективных методов лечения ПОНРП внедрены в практику здравоохранения в том числе, в Андижанском перинатальном центре и ГРК № 6 города Ташкента (Заключение Министерства здравоохранения № 8Н-д/48 от 7 сентября 2015 года). В результате внедрения алгоритма тактики ведения беременных с ПОНРП и новорожденных снизило их нахождение в реанимации, стационарном отделении на 38,5%, показателей перинатальных показателей 11,3% и снижению частоту осложнений у женщин на 2,5 раза.

**Апробации работы.** Основные положения, изложенные в диссертации, представлены и доложены: на VIII съезде акушер-гинекологов Узбекистана (Ташкент, 2013); «Актуальные проблемы репродуктивного здоровья»

(Самарканд, 2013), «Актуальные проблемы теоретической и экспериментальной клинической медицины – XV» (Ханты-Мансийск, 2013); «Современные направления репродуктивного здоровья» (Ташкент, 2014); «Иммунология – междисциплинарные проблемы» (Ташкент, 2014); молодых ученых «Ибн-Сино юлдузлари» (Бухара, 2014); «Перинатальная медицина» (Санкт-Петербург, 2014); «Репродуктивная медицина» (Москва, 2015); «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Ташкент, 2015); Международной научно-практической конференции «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и геномных технологий» (Ташкент, 2015), «Охрана материнства и детства» (Бухара, 2015).

**Опубликованность работы:** по теме диссертации всего опубликовано 29 научных работ. Из них 1 методическая рекомендация, 1 учебно-методическое пособие, 11 научных статей, в том числе 7 в республиканских и 4 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации:** диссертация состоит из введения, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка цитированной литературы, 22 рисунков, 42 таблиц. Объем работы составляет 179 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснована актуальность и степень изученности проблемы; связь исследовательской работы с тематическими планами НИР; изложены цель и задачи исследования, научная новизна и научно-практическая значимость результатов, даны сведения по апробации и опубликованности результатов работы, объеме и краткой структуре диссертации.

Первая глава **«Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: патогенетические аспекты, изменения в маточно-плацентарно-плодовом кровотоке и тактика ведения»** в обзоре литературы диссертации приведен анализ современной литературы опатогенезе, диагностике и тактике ведения ПОНРП. Обзор литературы, состоит из восьми подглав, в которых приводятся сведения о современном состоянии проблемы ПОНРП в популяции женщин репродуктивного возраста; иммунологических механизмах патогенеза и участии цитокинов, предшествующих развитию перинатальных осложнений; морфологические изменения плаценты при ПОНРП, роль эндотелиальной дисфункции и системного воспалительного ответа.

Вторая глава **«Оценка материалов и методов исследования при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты»**. В соответствии с целями и задачами работы проведено комплексное обследование 162 беременных, за период с 2012 по 2014 гг., из них проведено обследование 132 беременных женщин с различной степенью тяжести

преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Все беременные с ПОНРП были разделены на группы: 1-я – 60 первородящих беременных с ПОНРП без гипертензивного синдрома и их новорожденные; 2-я – 72 повторнородящих беременных с ПОНРП без гипертензивного синдрома и их новорожденные. Контрольную группу составили 30 здоровых беременных и их новорожденные. Также, проведен ретроспективный анализ истории родов с ПОНРП 240 женщин без гипертензивного синдрома и 240 историй развития новорожденных.

Все беременные, входящие в группу обследования, были подвергнуты следующим обследованиям: общепринятые клинико-лабораторные обследования, ультразвуковое исследование беременной матки и доплерометрия сосудов маточно-плацентарно-плодового кровотока, с использованием аппарата «LOGIC» (США).

Изучали активность NO системы в двулучевом спектрофотометре NO, NOO<sub>2</sub><sup>-</sup>, i-NOS, e-NOS, СОД, ЦЭК и фактор Виллебранда на агрегометре биохимическим методом; факторы эндотелиальной дисфункции: ЭТ-1, VEGF, PLGF, фибронектин (BIOMEDICA Австрия; ЗАО «Вектор-Бест», Россия; «ELISA» Germany (DRGPLGFELISAEIA-4529). Фибронектин (BIOMEDICA Австрия) и интерлейкинов IL-1β, IL-6, IL-10 и TNF-α (фирмы ЗАО «Вектор-Бест», Россия) иммуноферментным методом.

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

В третьей главе диссертации **«Клиническая оценка и состояние маточно-плацентарно-плодового кровотока у первородящих беременных с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты»** предложены результаты исследований по изучению особенности клинического течения беременности у женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Нами был проведен ретроспективный анализ 240 историй родов беременных с ПОНРП и 240 историй развития новорожденных для выявления факторов риска развития данной патологии. По результатам ретроспективного анализа выявлены следующие факторы риска развития ПОНРП: инфекция передающаяся половым путем (хламидии, ВПГ, ЦМВ, уреаплазма), рвота беременных, угроза I и II половины беременности, фетоплацентарная недостаточность (ФПН), ОРИ во время беременности и воспалительные заболевания органов малого таза.

Перспективная оценка обследованных беременных женщин с ПОНРП показала следующее. Возраст беременных с ПОНРП у 95 (72,0%) беременных был от 21 до 30 лет. Доношенная беременность была у 90 (68,2%) и

недоношенной – у 42 (31,8%) пациенток. Причому повторнородящих недоношенная беременность была в 1,5 раза чаще, чем у первородящих. Так, беременных с ПОНРП легкой степенью тяжести было 6 (4,5%), со средней степенью тяжести – 110 (83,5%) и тяжелой степенью – 16 (12,1%). Следует отметить, что первое место среди соматических заболеваний у беременных с ПОНРП занимала ЖДА – 59 (44,7%) заболеваний, второе – диффузный зоб 47(35,6%), третье – варикозная болезнь 21,2% , четвертое – хронический тонзиллит 17 (12,9%) и хронический пиелонефрит 17(12,9%), пятое – вирусный гепатит 34 (12,1%) (рис.1).

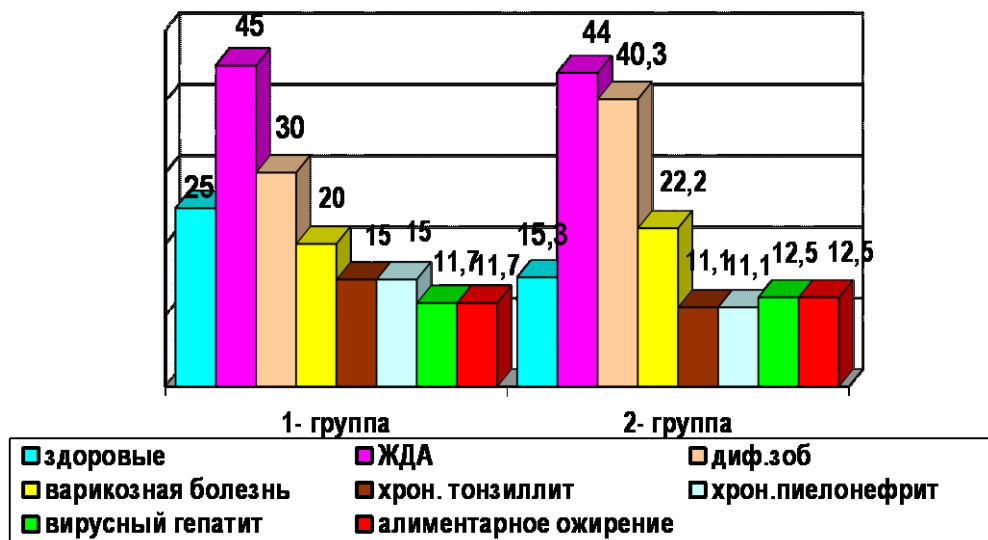


Рис.1.

### Соматические заболевания у обследованных беременных с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты

Анализ соматических заболеваний среди беременных в 1-й группе показал, что ЖДА был на 1,2 раза ниже, заболевания щитовидной железы соответственно в 1,6 раза, варикозная болезнь в 1,3 раза ниже, чем во 2-й группе беременных. Практически здоровых женщин с ПОНРП было 26 (19,7%), причем среди первородящих женщин здоровых было 15 (25,0%), среди повторнородящих – 11 (15,3%).

Обращает на себя внимание, что среди беременных с ПОНРП воспалительные заболевания органов малого таза были у 49 (37,1%). Причем носители инфекции, передаваемой половым путем: хламидии, ВПГ, ЦМВ, уреаплазма – составляли 99 (75,0%). Следует отметить, что у первородящих женщин ИППП встречалось в 2 раза чаще, чем у повторнородящих. Также, следует обратить внимание, что искусственные аборты имели место у 22 (16,7%) женщин (рис. 2).

Анализ акушерского анамнеза показал следующее. Самопроизвольные выкидыши были у 6 (4,5%), неразвивающаяся беременность у 5 (3,8%) пациентках. Течение беременности протекало на фоне угрозы прерывания беременности I и II половины беременности.



## Рис.2.

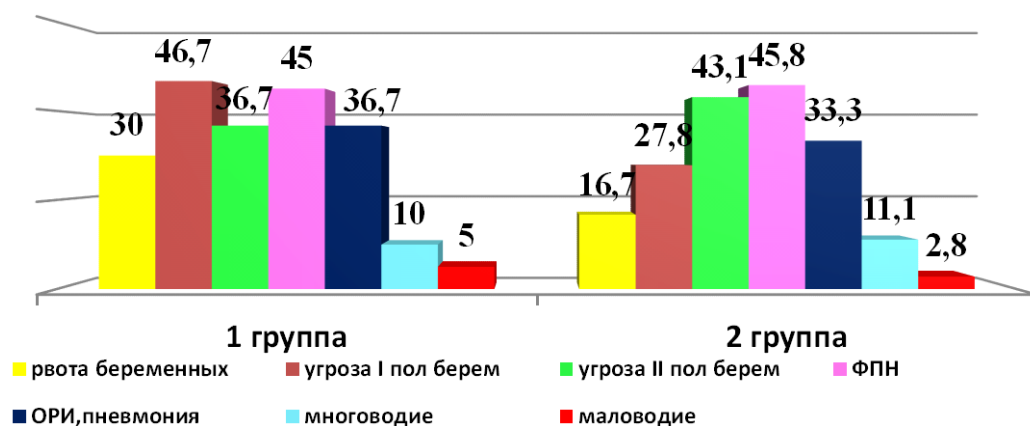
### Гинекологический анамнез у обследованных беременных с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты

Причем в 1-й группе первородящих беременных угроза I половины беременности встречалась у 28 (46,7%), тогда как во 2-й группе – у 20 (27,8%) беременных. Угроза II половины беременности чаще встречалась в 2-й группе: у 31 (43,1%) по сравнению с беременными во 1-й группе – 22 (36,7%). Рвота беременных была у 30 (22,7%) женщин. Причем у первородящих рвота беременных встречалась в 1,5 раза чаще, чем у повторнородящих (рис.3).

Также, у 78 (59,1%) беременных отслойке плаценты предшествовали острые заболевания дыхательных путей (ОРИ, бронхопневмония), которые одинаково встречались в обеих группах. Число беременных с многоводием было 14 (10,6%), причем среди повторнородящих их было в 1,3 раза больше, чем среди первородящих. Фетоплацентарная недостаточность до развития клиники ПОНРП была у 60 (45,5%), причем в обеих группах ее частота была почти одинаковой: 45,0% и 45,8% соответственно (рис.3). Поперечное положение имело место у 5 (3,8%), тазовое предлежание – у 2 (1,5%), многоплодная беременность была у 2 (1,5%). При определении места локализации плаценты определено, что по передней стенке плацента располагалась у 64 (48,5%), по задней – у 60 (45,5%), у дна – 3 (2,3%).

Клиника ПОНРП возникала без родовой деятельности у 67 (50,8%), у 24 (18,2%) – в латентную фазу и у 41 (31,1%) – в процессе родов. Оперативно были родоразрешены 131 (99,2%) беременная с ПОНРП в одинаковом соотношении в обеих группах. Из них для остановки кровотечения пришлось произвести субтотальную гистерэктомию у 8 (6,1%), тотальную гистерэктомию – у 3 (2,3%), перевязку 2-х пар магистральных сосудов матки – у 16 (12,1%). При этом объем кровопотери до 1000 мл был у 116 (87,9%), от 1000 до 1500 мл – у 11 (8,3%), от 1500 до 2000 мл у 3 (2,3%) и более 2000 мл – у 2 (1,5%) пациенток. Новорожденные родились с асфиксией в легкой степени – 86 (35,8%), средне-тяжелой степени – 63 (26,2%). Перинатальная

смертность составила 24 (10,0%). Из них антенатальная гибель плода имела место у 14 (5,8%), ранняя неонатальная – у 10 (4,2%) новорожденных.



**Рис.3.**

### **Течение настоящей беременности у обследованных беременных с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты**

Допплерометрическое исследование маточно-плацентарно-плодового кровотока произведено у 124 беременных, из них у 104 беременных с ПОНРП и у 20 здоровых беременных соответствующего срока гестации. Исследование проводилось у беременных с ПОНРП легкой степени и частично со средней степенью тяжести ПОНРП без клиники геморрагического шока. В 1-ю группу вошли 51 первородящая беременная с ПОНРП, во 2-ю – 53 повторнородящих беременных и в 3-ю (контрольную) группу – 20 здоровых беременных соответствующего срока гестации.

Оценка маточно-плацентарно-плодового кровотока показала следующее: в контрольной группе СДО в маточной артерии справа и слева составило  $1,71 \pm 0,039$  и  $1,72 \pm 0,032$ ; в артериях пуповины:  $2,41 \pm 0,048$ ; в средней мозговой артерии у плода –  $2,82 \pm 0,059$  (табл.1). Следует сказать, что СДО было достоверно выше как в 1-ой, так и во 2-й группах по сравнению с контрольной группой: в маточных артериях справа и слева: в 1-й группе –  $1,93 \pm 0,059$  и  $1,91 \pm 0,064$  ( $P < 0,01$  и  $P < 0,01$  соответственно) и во 2-й группе –  $1,94 \pm 0,063$  и  $1,96 \pm 0,077$  ( $P < 0,01$  и  $P < 0,01$  соответственно); в артериях пуповины отмечено некоторое повышение СДО, но оно не было достоверным ( $2,52 \pm 0,86$  и  $2,53 \pm 0,084$ ). В средней мозговой артерии у плода, достоверное повышение отмечено в 1-й группе беременных ( $3,13 \pm 0,096$ ,  $P < 0,01$ ), по сравнению с группой контроля. В контрольной группе ИР составил в маточных артериях: справа –  $0,36 \pm 0,007$  и слева –  $0,35 \pm 0,008$ ; в артериях пуповины –  $0,57 \pm 0,012$ ; в средней мозговой артерии у плода –  $0,89 \pm 0,018$  (табл.1).

Достоверное повышение по сравнению с контрольной группой установлено в 1-й и 2-й группах в маточных артериях справа –  $0,44 \pm 0,014$ ,  $P < 0,001$  и  $0,50 \pm 0,016$ ,  $P < 0,001$  соответственно; а также слева –  $0,46 \pm 0,016$ ,  $P < 0,001$  и  $0,47 \pm 0,021$ ,  $P < 0,001$ .

**Оценка маточно-плацентарно-плодового кровотока  
у беременных с ПОНРП**

Сосуды		1-я группа n=51	2-я группа n= 53	Контрольная группа n=20
Art. uterinae dextra	СДО	1,93±0,059**	1,94±0,063**	1,71±0,039
	ИР	0,44±0,014***	0,50±0,016***^^	0,36±0,007
art. uterinae sinistra	СДО	1,91±0,064**	1,96±0,077**	1,72±0,032
	ИР	0,46±0,016***	0,47±0,021***	0,35±0,008
aa.umbilicalis	СДО	2,52±0,086	2,53±0,084	2,41±0,048
	ИР	0,61±0,021	0,56±0,018	0,57±0,012
art.cerebrimedia	СДО	3,13±0,096**	2,90±0,088	2,82±0,059
	ИР	0,71±0,021***	0,76±0,025***	0,89±0,018

**Примечание:** достоверность\* – P<0,01; \*\* – P<0,001 по сравнению с контролем; ^ – P<0,01 между группами.

В средней мозговой артерии у плода достоверно был снижен ИР по сравнению с группой контроля. Так, в 1-й группе – 0,71±0,021, P<0,001; во 2-й группе – 0,76±0,025, P<0,001 (табл.1). Таким образом, у беременных в 1-й и 2-й группах СДО и ИР в обеих маточных артериях были достоверно повышены по сравнению с группой контроля. Однако разница этих показателей справа и слева не определено. В сосудах у плода в средней мозговой артерии установлено достоверное снижение ИР по сравнению с контрольной группой. Различия этих показателей в 1-й и 2-й группе обнаружены только в маточной артерии справа. Так, у повторнородящих беременных ИР достоверно выше 0,50±0,016, P<0,01 по сравнению с первородящими беременными.

Четвертая глава «Патогенетические механизмы развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты» – изучены патогенетические механизмы развития ПОНРП, проведено исследование функции эндотелия. Нами были изучены уровень таких показателей как: ЭТ-1, VEGF, PLGF, фактор Виллебранда (vFW) и фибронектин в крови у беременной женщины и в пуповинной крови их новорожденных. В крови у первобеременных и повторнобеременных с ПОНРП установлено достоверное увеличение ЭТ-1 по сравнению с контрольной группой. Достоверных отличий содержания ЭТ-1 в 1-й и 2-й группах не установлено. В обеих группах установлено достоверное увеличение VEGF и снижение PLGF в крови первобеременных женщин по сравнению с контрольной группой. Следует обратить внимание, что в обеих группах беременных с ПОНРП обнаружено достоверное повышение vFW по сравнению с контрольной группой (табл.2). Содержание фибронектина в крови у беременных с ПОНРП также достоверно было увеличено по



сравнению с контрольной группой. Однако различий уровня в показателях фактора Виллебранда и фибронектина у первородящих и повторнородящих не установлено (табл.2).

**Таблица 2**

**Показатели эндотелиальной дисфункции у беременных с ПОНРП и у новорожденных**

Показатели	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=72)		3-я группа (n=30)	
	Беременная	Новорож.	Беременная	Новорож.	Беременная	Новорож.
ЭТ-1 fmol/ml	1,2±0,5***	1,10±0,1**	1,16±0,07*	1,07±0,05	0,952±0,1	0,89±0,04
VEGF пг/мл	14,2±0,7***	12,6±0,7***	13,8±0,6***	11,7±0,5***	9,6±0,47	8,72±0,38
PLGF пг/мл	183±8,2***	174±9,3***	204±11,9***	192±8,9***	346±18,2	319±13,7
FW%	104±6,1***	92±5,9***	102±5,1***	93±3,7***	74,5±3,74	72,9±5,93
Фибронектин пг/мл	393±16,3***	320±12,7***	356±14,7***	297±9,6***	228,3±9,5	205,9±9,2

**Примечание:** достоверность\* – P<0,05; \*\* – P<0,01; \*\*\* – P<0,001 по сравнению с группой контроля.

В пуповинной крови обнаружено достоверное повышение ЭТ-1 в 1-й и 2-й группах женщин по сравнению с контрольной группой, а также VEGF увеличение по сравнению с контрольной группой. PLGF был достоверно снижен в 1-й группе и во 2-й группе. В пуповинной крови установлено достоверное повышение фибронектина и vFW у новорожденных в 1-й группе и во 2-й группе по сравнению с группой контроля (табл.2).

Таким образом, установлено у беременных с ПОНРП достоверное увеличение ЭТ-1, VEGF, vFW, фибронектина и снижение PLGF. Существенных различий в 1-й и 2-й группах беременных не установлено. В пуповинной крови установлено также повышение ЭТ-1, VEGF, фибронектина, vFW и снижение PLGF.

Как видно из проведенного исследования имеют место однонаправленные изменения по данным показателям. Однонаправленность изменений факторов эндотелиальной дисфункции еще больше подтверждает единое функционирование системы мать-плацента-плод.

Роль NO-системы в развитии ПОНРП у первородящих беременных женщин. Для оценки биохимических процессов при ПОНРП мы изучили показатели NO, e-NOS, i-NOS, ONO<sub>2</sub><sup>-</sup>; СОД, ЦЭК в крови у беременных с ПОНРП и в пуповинной крови их новорожденных (табл.3). Так уровень NO увеличился в обеих группах беременных с ПОНРП по сравнению с группой контроля. У новорожденных содержание NO достоверно снижено в обеих группах по сравнению с группой контроля. Достоверных различий между новорожденными 1-й и 2-й группами не установлено. В крови у беременных

в обеих группах с ПОНРП достоверно снижено по сравнению с контрольной группой содержание e-NOS и СОД. Достоверно увеличено NO, ONO<sub>2</sub><sup>-</sup> i-NOS и ЦЭК по сравнению с контрольной группой. Показатели в пуповинной крови e-NOS, i-NOS достоверно снизились в 1-й и 2-й группах по сравнению с контрольной. Уровень i-NOS также достоверно снизился в обеих группах по сравнению с контролем (табл.3).

**Таблица 3**

**Показатели активности NO-системы  
в крови у беременных с ПОНРП и их новорожденных**

Показатели	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=72)		3-я группа (n=30)	
	Беремен	Новорож	Беремен	Новорож	Беремен	Новорож
NO мкмоль/л	25,2±0,8***	17,9±0,7***	23,9±0,8***	16,7±0,6***	18,5±0,93	20,6±0,64
e-NOS нмоль/ мин/л	15,4±0,5***	6,6±0,2***	16,2±0,6***	7,1±0,2***	20,6±0,99	9,4±0,26
i-NOS нмоль/ мин/л	10,6±0,4***	3,0±0,1***	9,8±0,4***	2,6±0,1***^	7,3±0,33	5,8±0,15
ONO <sub>2</sub> <sup>-</sup> мкмоль/л	0,16±0,02***	0,24±0,01***	0,15±0,01***	0,2±0,01***^	0,12±0,003	0,16±0,004
СОДУЕ/ мл	0,34±0,01***	0,11±0,01***	0,39±0,01***^	0,14±0,01***^	0,52±0,009	0,21±0,005
ЦЭК, 10 <sup>4</sup> /л	6,2±0,2***	7,9±0,3***	5,5±0,1***^	7,3±0,2***	3,7±0,05	5,1±0,21

**Примечание:** достоверность \* – различия относительно данных контрольной группы значимы (\* – P<0,001); ^ – различия относительно данных 1 группы значимы (^ – P<0,05, ^^ – P<0,001).

Таким образом, проведенные исследования показали, что уровень eNOS снизился в 1-й и 2-й группах по сравнению с контрольной, как в крови у беременных, так и в пуповинной крови. Уровень iNOS и NO увеличился в обеих группах по сравнению с контрольной группой в крови у беременных. Тогда как, эти показатели в пуповинной крови снизились в обеих группах по сравнению с контрольной. Уровень ONO<sub>2</sub><sup>-</sup> повысился и в пуповинной крови у первородящих и повторнородящих беременных по сравнению с контрольной группой. Установлено достоверное снижение СОД у беременных с ПОНРП. Кроме того, достоверно снижено количество СОД в 1-й группе по сравнению со 2-й группой, как у беременных, так и в пуповинной крови. Количество ЦЭК увеличено достоверно как у матери, так и у ребенка при ПОНРП. А в группе повторнородящих беременных достоверно снижено по сравнению с группой первородящих женщин (табл. 3).

Для оценки развития реакции системного воспалительного ответа при развитии ПОНРП мы провели исследования уровня цитокинов в крови у беременной женщины и в пуповинной крови их новорожденных. Определяли в крови уровень IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и IL-10 и соотношение TNF $\alpha$ /IL-10. Как видно из табл.3, все провоспалительные цитокины у беременных с ПОНРП в обеих группах достоверно повышены по сравнению с группой контроля. Наибольшего повышения достигли IL-6, TNF- $\alpha$  по сравнению с группой контроля. Тогда как противовоспалительный IL-10, несколько снизился в обеих группах у беременных с ПОНРП по сравнению с контрольной группой (табл.4).

**Таблица 4**

**Содержание цитокинов в крови  
у беременных с ПОНРП и в пуповинной крови**

Циток ины пг/мл	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=72)		3-я группа (n=30)	
	Беремен	Новорож	Беремен	Новорож	Беремен	Новорож
TNF- $\alpha$	69,7 $\pm$ 4,1***	84,5 $\pm$ 5,17***	63,2 $\pm$ 4,11***	76,8 $\pm$ 4,66***	26,7 $\pm$ 2,6	28,9 $\pm$ 2,8
IL-1 $\beta$	80,4 $\pm$ 4,57***	68,6 $\pm$ 4,36***	73,2 $\pm$ 4,93***	64,1 $\pm$ 3,79***	27,1 $\pm$ 2,3	23,4 $\pm$ 1,8
IL-6	58,2 $\pm$ 3,37***	49,6 $\pm$ 3,30***	53,1 $\pm$ 3,93***	41,8 $\pm$ 2,74***	7,3 $\pm$ 0,52	3,5 $\pm$ 0,34
IL-10	6,3 $\pm$ 0,40***	13,9 $\pm$ 0,88***	7,1 $\pm$ 0,45**	12,7 $\pm$ 0,78***	9,8 $\pm$ 0,89	5,6 $\pm$ 0,45
TNF- $\alpha$ / IL-10	11,1	6,1	8,9	6,0	2,7	5,1

**Примечание:** достоверность \* – P<0,01; \*\* – P<0,001 по сравнению с группой контроля.

Сравнительная оценка этих показателей в группах первородящих и повторнородящих существенных изменений не обнаружили. В пуповинной крови установлено достоверное повышение всех показателей в обеих группах: IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF $\alpha$  по сравнению с группой контроля. Также, отмечено увеличение IL-10 в пуповинной крови в обеих обследованных группах по сравнению с контрольной группой. Достоверных различий в показателях в 1-й и 2-й группах не установлено. Нами была проведена оценка соотношения TNF $\alpha$ /IL-10: при ПОНРП этот индекс в крови у беременных увеличивался в 4,1 раза у первородящих и 3,3 раза чем у повторнородящих. В пуповинной крови первородящих женщин повышение этого индекса было в 2,3 раза, в обеих группах было одинаковым (табл.4).

Таким образом, ПОНРП существенно инициирует изменения уровня цитокинов в крови у матери и ее новорожденного. Так, в крови у беременных отмечено увеличение провоспалительных цитокинов по сравнению с группой контроля: IL-1 $\beta$  в 2,7-3,0 раза; IL-6 – в 7,3-8,0 раза; TNF- $\alpha$  – в 2,4-2,6 раза. В пуповинной крови имело место однотипная тенденция: IL-1 $\beta$  – в 2,7-2,9; IL-6 – в 11,9-14,2; TNF-  $\alpha$  – в 2,7-2,9 раза. Однако при ПОНРП в пуповинной

крови IL-10 увеличился в обеих по сравнению с контрольной в 2,3-2,5 раза. Причем большее увеличение отмечено в группе первородящих женщин. Тогда как в крови у беременных, имело место снижение этого показателя в 1,4-1,6 раза, хотя и не было достоверным. Более выраженное снижение IL-10 было в группе первородящих.

Морфометрические, патоморфологические и иммуноцитохимические особенности плаценты у беременных женщин с ПОНРП. Патоморфологические и иммуногистохимические особенности плаценты при ПОНРП в 22-28 недель беременности. В децидуальной пластинке маточно-плацентарного ложа децидуальные клетки немного изменены – стали мельче, стенка их сосудов не замещена клетками цитотрофобласта, поэтому просвет их узкий, не ровный. В области прикрепления якорных ворсин фибриноидные пластинки Рора и Нитабух тонкие. Прилежащие к ним децидуальные клетки мелкие, немногочисленны. Из числа обследованных нами плацент в 20-25% случаев отмечается децидуальная пластинка умеренной толщины, в составе которой различаются средних размеров группы децидуальных клеток и небольшие инфильтраты круглоклеточных элементов. Среди децидуальных клеток отдельные имеют гиперхромные сморщенные ядра, вакуоли в цитоплазме. Между материнской поверхностью плаценты и инвазированной поверхностью матки постоянно выявляется относительно хорошо выраженный слой фибриноида. В него вдаются якорные ворсины, выстланные цитотрофобластом. Основная масса терминальных ворсин содержит несколько расширенных капилляров, вокруг которых выявлены значительные прослойки интерстиции и пучков коллагеновых волокон.

Таким образом, при ПОНРП плацента и децидуальная ткань маточно-плацентарной области матки у части женщин подвергается выраженным патоморфологическим изменениям, выражающимся в недостаточной децидуализации цитотрофобласта, склерозировании терминальных ворсин, избыточном развитии фибриноида. Характерной особенностью материнской поверхности плаценты при прерывающейся беременности на 22-28 неделе является существенное различие морфометрических параметров структур терминальных ворсин.

Приэлектронно-микроскопическом изучении плаценты у беременных женщин с ПОНРП в децидуальной ткани выявлены округлые децидуальные клетки со сморщенным уплотненным ядром. В отдельных участках отмечаются остатки разрушенных клеток, мелкие очаги кровоизлияния, лимфоидные инфильтраты и единичные плазматические клетки. Децидуальные клетки, обнаруживаемые среди них, неправильной формы, ядра звездчатые. В цитоплазме гранулярный эндоплазматический ретикулум неравномерно расширен, образует полости различной величины. Митохондрии мелкие с уплотненным матриксом и меньшим числом крист. Комплекс Гольджи почти не выявляется. Лизосомы многочисленны, различной плотности и локализации. Строма вокруг клеток отечна, содержит пучки коллагеновых волокон. Плазматические клетки характеризуются

крупными размерами, эксцентрично расположенным овальным, округлым ядром, многочисленными профилями гранулярного эндоплазматического ретикулума, в полостях которого выявляются умеренной электронной плотности вещества. Таким образом, при ПОНРП в конце II триместра наблюдаются выраженные изменения структуры децидуальных клеток, терминальных ворсин и плаценты, сосудистой системы и стромы.

Патоморфологические особенности плаценты при ПОНРП в 29-41 недель беременности. Гистологически децидуальная оболочка представлена в основном фибриноидом; децидуальные клетки немногочисленны, состоят из небольших скоплений мелких клеток, которые вакуализированы, имеют сморщенное ядро. В отдельных участках обнаруживаются инфильтраты из лимфоцитов и моноцитов. Терминальные ворсины полиморфны: наряду с ворсинами среднего и мелкого калибра округлых по форме отмечаются крупные, большого диаметра, бессосудистые. В части ворсин наблюдаются признаки отека, а также увеличение расстояния до капилляров, как за счет стромы, так и большего числа синцитиальных почек. На основании этого можно сделать заключение, что при ПОНРП имеют место выраженные изменения не только на материнской поверхности плаценты, но и вблизи к хориальной пластинке, где начинается формирование стволовы хворсин. Электронно-микроскопическое изучение материнской поверхности плаценты при ПОНРП в сроки от 29 до 41 нед. беременности позволяет выявить деструктивно измененные децидуальные клетки: сморщенные ядра, уплотнение цитоплазмы с очаговыми скоплениями аморфного материала. Митохондрии резко просветлены, почти лишены крист. Среди участков деструктивно измененных децидуальных клеток выявляются участки лимфоидных скоплений и плазматические клетки.

Иммуноцитохимические особенности структур плаценты при ПОНРП выраженной флуоресцентной цитогистохимической реакцией децидуальных клеток, их цитоплазмы и плазмолеммы, уплощенного синцитиотрофобласта, базальной мембраны и эндотелия почти всех капилляров терминальных ворсин. Отмеченную разницу реакции структур плаценты при ПОНРП следует рассматривать в качестве морфологического эквивалента нарушения естественной (эволюционно сложившейся) взаимосвязи в системе слизистой оболочки матки и терминальных ворсин плаценты.

Таким образом, ультраструктура материнской поверхности плаценты при ПОНРП в сроке 29-41 нед. беременности характеризуется деструктивно измененной децидуальной оболочкой, очаговыми деструктивными изменениями синцитиотрофобласта и стромы терминальных ворсин, структурно-функциональной «незрелостью» синцитио-капиллярных мембран, относительным преобладанием стромы. Отмеченные общеморфологические, морфометрические и ультраструктурные изменения плаценты являются морфологическим эквивалентом нарушений взаимосвязи в функциональной системе мать – плацента – плод и при ПОНРП.

**Пятая глава «Диагностика и тактика ведения первородящих беременных с преждевременной отслойкой нормально расположенной**

**плаценты»** разработка прогностических маркеров ПОНРП. Принимая во внимание сложность диагностики ПОНРП, как правило, связанное с массивностью кровотечения, продолжающимся кровотечением, отсутствием наружного кровотечения, нахождением беременной дома и, в связи с чем, невозможностью правильного подсчета объема кровопотери, разработка маркеров ПОНРП на доклиническом этапе и для прогноза прогрессирования отслойки плаценты, имеет очень важную задачу.

Для повышения качества диагностики ПОНРП мы провели статистическую обработку показателей эндотелиальной дисфункции и интерлекинов в крови у матери и в пуповинной крови у их новорожденных с целью определения прогностической значимости указанных маркеров. Так, мы определили чувствительность и специфичность каждого маркера. Таким образом, можно определить, что с учетом чувствительности, специфичности и точности маркеры ПОНРП: ЭТ-1, VEGF, IL-6, фибронектин и PLGF.

**Таблица 5**

**Информативность маркеров эндотелиальной дисфункции у беременных при ПОНРП**

№	Маркер	Информативность		
		Чувствительность%	Специфичность%	Точность%
1	ЭТ-1	92,6	88,0	88,9
2	VEGF	87,2	87,9	91,5
3	IL-6	92,6	88,9	91,5
4	фибронектин	89,6	88,0	91,8
5	PLGF	93,6	88,9	87,6

Кроме того, нами был проведен корреляционный анализ показателей доплерометрии маточно-плацентарно-плодового кровотока, эндотелиальной дисфункции и цитокинами в крови у беременных и в пуповинной крови их новорожденных. Также, нам представилось необходимым провести корреляционный анализ между показателями эндотелиальной дисфункции и цитокинами в крови у беременных и их новорожденных, а также между этими показателями у беременных и их новорожденными.

У первородящих беременных имеются прямые корреляционные связи средней силы между ИР в СМА и TNF- $\alpha$  ( $r = + 0,55$ ) и обратные средней силы связимежду СДО в МАп и IL-1 $\beta$  ( $r = - 0,52$ ) и СДО в АП и vFW ( $r = - 0,50$ ). У повторнородящих установлены прямые корреляционные связи только в АП по ИР и PLGF ( $r = + 0,50$ ). Определенные прямые корреляционные связи средней силы установлены только у новорожденных по 2-й группе: прямые СДО в МАп и ЦЭК ( $r = + 0,50$ ), СДО в МАп и ЭТ-1 ( $r = + 0,51$ ), СДО в МАп и IL-10 ( $r = + 0,54$ ) и обратные: СДО в СМА и СОД ( $r = - 0,55$ ) и СДО в СМА и IL-10 ( $r = - 0,50$ ).

Корреляционные связи между показателями эндотелиальной дисфункции в крови у беременных и у их новорожденных определены следующие: в крови у беременных прямые корреляционные связи средней силы между e-NOS и IL-6 ( $r=+0,52$ ), IL-10 и IL-1 $\beta$  ( $r=+0,54$ ), ЦЭК и IL-6 ( $r=+0,5$ ), ONO<sub>2</sub><sup>-</sup> и NO ( $r=+0,50$ ), а также обратные связи между PLGF и iNOS ( $r=-0,50$ ).

В пуповинной крови прямые связи между ЦЭК и IL-6 ( $r=+0,52$ ), фибронектином и IL-6 ( $r=+0,54$ ), VEGF и IL-1 $\beta$  ( $r=+0,50$ ) и обратные связи между eNOS и NO ( $r=-0,53$ ).

Принимая во внимание функционирование фетоплацентарного комплекса как единую систему, установлены прямые связи у матери и новорожденного между ЭТ-1 и СОД ( $r=+0,57$ ), IL-16 и ЭТ-1 ( $r=+0,50$ ), NO и PLGF ( $r=+0,57$ ), IL-1 $\beta$  и i-NOS ( $r=+0,50$ ), IL-10 и e-NOS ( $r=+0,52$ ), ONO<sub>2</sub><sup>-</sup> и NO ( $r=+0,50$ ), NO и ЦЭК ( $r=+0,59$ ), обратные связи между ЦЭК у матери и vFW у новорожденного ( $r=-0,55$ ), IL-6 и NO составило ( $r=-0,52$ ), i-NOS матери и i-NOS новорожденного ( $r=-0,50$ ).

Таким образом, установлены прямые корреляционные связи у беременных между IL-10 и IL-1 $\beta$ , e-NOS и IL-6; прямые связи между матерью и новорожденным ЭТ-1 и СОД, NO и PLGF, NO и ЦЭК, IL-10 и e-NOS; обратные связи между ЦЭК и vFW; IL-6 и NO.

На основании результатов проведенных нами исследований, после определения маркеров прогноза развития ПОНРП и изучения вопросов патогенеза развития ПОНРП у беременных без гипертензивного синдрома, нам представилась возможность разработать алгоритм (рис 5.1) ведения беременных с ПОНРП для стационара, а также для беременных группы риска на развитие ПОНРП на антенатальном этапе (в первичном звене: СП, СВП и др.). Все беременные с клиническими проявлениями отслойки плаценты должны быть срочно госпитализированы в акушерский стационар. В стационаре оценивают состояние, проводят необходимые обследования и устанавливают степень тяжести ПОНРП.

Так, при развитии клиники ПОНРП различают две степени тяжести клинического течения: легкая и среднетяжелая степень. Деление клиники ПОНРП на три степени тяжести нам не представляется необходимым, так как имеет место крайняя сложность диагностики, а тактика ведения беременности не различается как при легкой, так и тяжелой степени тяжести ПОНРП.

При *легкой степени* ПОНРП необходимо УЗИ матки: определение места локализации плаценты, размера гематомы, оценка размеров плода и его сердцебиения. Также, проведение доплерометрии маточно-плацентарно-плодового кровотока с оценкой ИР и СДО в маточных артериях с обеих сторон, артериях пуповины и среднемозговой артерии у плода. Далее проводят общепринятые клинико-биохимические анализы. Затем определяют в крови у беременных уровень IL-6, фибронектина маркеров эндотелиальной дисфункции: VEGF, PLGF, ЭТ-1. При нарушении гемодинамики у беременной, больших размеров гематомы (5 и более в диаметре),

центральном расположении плаценты, нарушение маточно-плацентарноплодового кровотока и при показателях ЭТ-1-1,  $16 \pm 0,07$  fmol/ml и выше, VEGF –  $13,8 \pm 0,63$  пг/мл и выше IL-6 выше  $53,1 \pm 3,93$  пг/мл и выше, фибронектин  $356,4 \pm 14,7$  пг/мл и выше и снижение PLGF до  $192,3 \pm 8,92$  пг/мл – необходимо произвести родоразрешение. Родоразрешение проводится путем операции кесарево сечение или, при возможной акушерской ситуации, влагалищные операции: вакуум-экстракция плода (выходной) или наложение акушерских щипцов (выходные). После родоразрешения – взятие ткани плаценты на иммуногистохимическое исследование. Затем пациентка переводится в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

При *среднетяжелой степени* ПОНРП проводят общепринятые клинико-биохимические анализы и производят оперативное родоразрешение путем операции КС в срочном порядке.

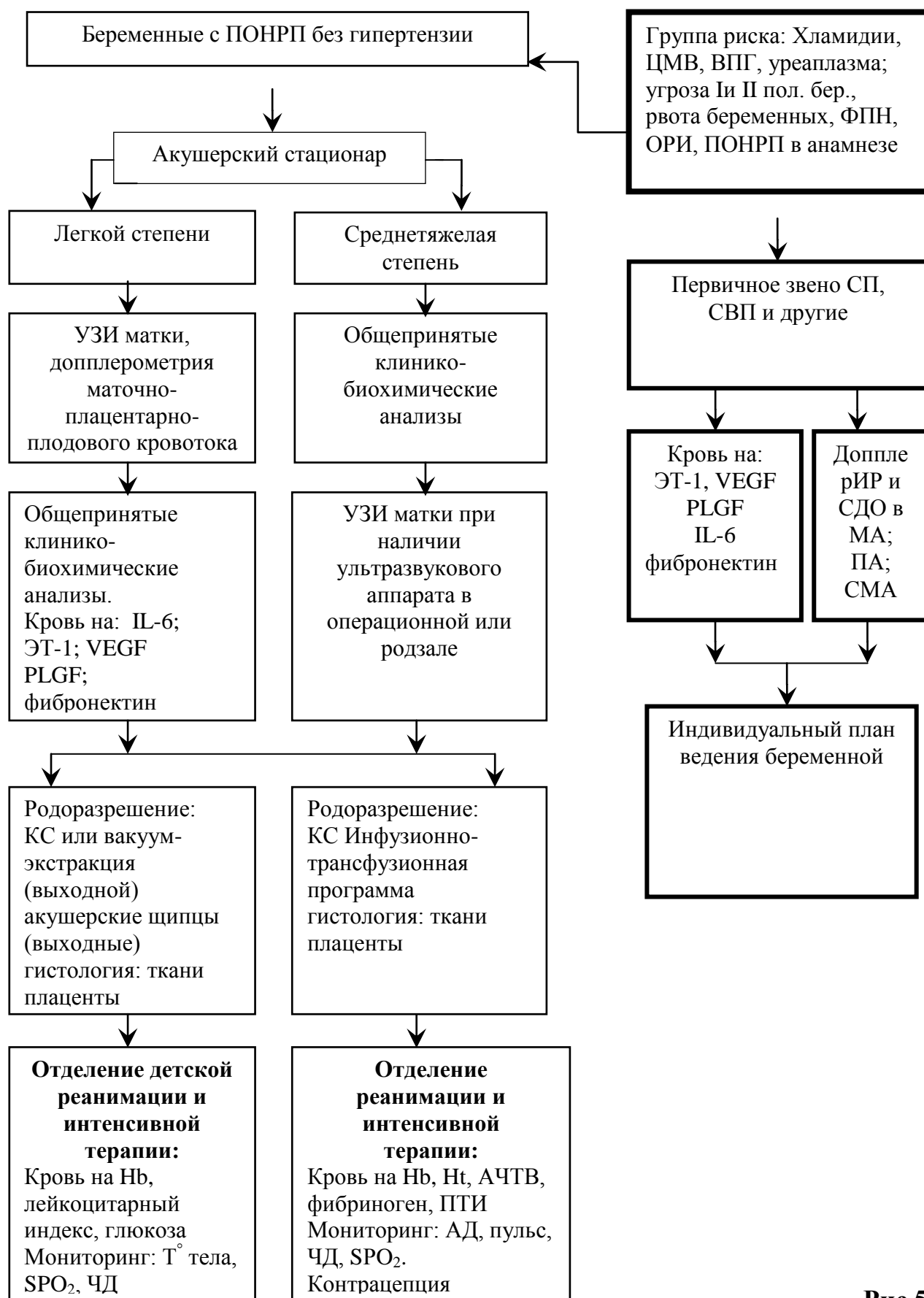
УЗИ дает качественную и полноценную информацию, но при среднетяжелой степени ПОНРП эту процедуру можно проводить, только если ультразвуковой аппарат находится в операционной или близко от нее (родильный зал и др.).

*Родоразрешение* при ПОНРП среднетяжелой степени 9,8% случаев сопровождается расширением объема операции (перевязка двух пар магистральных сосудов матки, в 12,1% (16) случаях, субтотальная и в 8,3% (11) случаях тотальная экстирпация матки, поэтому для проведения КС требуется высококвалифицированная бригада акушеров-гинекологов, владеющих всеми объемами оперативных вмешательств.

Одновременно проводится *инфузионно-трансфузионная программа*, переливание эритроцитарной массы, свежезамороженной плазмы, криопреципитата и др. Затем пациентка переводится в ОРИТ. Необходимо взятие ткани плаценты на гистологическое исследование. В ОРИТ проводится мониторинг: АД, пульс, ЧД, SpO<sub>2</sub>, Hb, Ht, а также фибриногена, ПТИ, АЧТВ. При выписке из стационара необходима строгая рекомендация по контрацепции. *Новорожденный* после родоразрешения переводится в отделение реанимации и интенсивной терапии, где осуществляется мониторинг: Hb ЧД с SpO<sub>2</sub>, T° тела уровень глюкозы в крови.

*Профилактические мероприятия* проводятся на антенатальном периоде – в семейной поликлинике (СП, СВП). Группу риска на развитие ПОНРП составляют беременные с: ИППП (хламидии, ВПГ, ЦМВ, уреаплазмы), угрозой прерывания беременности I и II половины беременности, рвота беременных, ПОНРП в анамнезе, ФПН. В группе риска беременных необходимо проведение доплерометрии в 22-24 недели, 28-32, 30-32 и 35-36 недель определить в крови уровень: ЭТ-1, VEGF, IL-6, фибронектин PLGF. Для беременных, входящих в группу риска на ПОНРП, необходимо разработать индивидуальный план ведения обследования и определить уровень госпитализации на II-III уровень (желательно III уровень).





**Рис.5**  
**Алгоритм ведения беременных с ПОНРП и в группе риска на ее развитие**

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Факторами риска развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у первородящих женщин без гипертензивного синдрома являются инфекции, передаваемые половым путем (хламидии, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, уреаплазмы) (75%), воспалительные заболевания органов малого таза (37,1%), угроза прерывания I (86,7%) и II (83,4%) половины беременности, рвота беременных (22,7%), острая респираторная инфекция во время беременности (59,1%), фетоплацентраная недостаточность (45,0%).

2. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты сопровождается нарушением кровообращения в фетоплацентраном комплексе, характеризующимся повышением СДО до  $1,91 \pm 0,064$  и ИР до  $0,44 \pm 0,014$  в маточных артериях с обеих сторон.

3. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты развивается на фоне эндотелиальной дисфункции, характеризующейся повышением VEGF, ЭТ-1 и снижением PLGF. Также, повышением vFW и фибронектина, что является свидетельством повреждения сосудистой стенки и повышением тромбообразования.

4. Клиническая картина преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты развивается вследствие нарушения баланса про- и противовоспалительных цитокинов. Так, происходит увеличение IL-1 $\beta$  в 3,0 раза, TNF $\alpha$  2,6 раза, IL-6 в 8,0 раз и снижение IL-10 в 1,5 раза.

5. В динамике беременности (II-III триместр) при ПОНРП наблюдается деструкция децидуальных клеток, инфильтрация лимфоидными и плазматическими клетками, вакуолизация синцитиотрофобласта и деструкция органелл. Строма терминальных ворсин имеет очаги склерозирования, эндотелий капилляров просветлен, содержит мало органелл, базальная мембрана под ними разрыхлена и утолщена. Выраженная иммуногистохимическая реакция децидуальных клеток, синцитиотрофобласта и базальной мембраны с эндотелием плаценты к ее тканевым антигенам как в конце II, так и в начале III триместра беременности является морфологическим эквивалентом нарушения закономерных преобразований в системе мать-плацента и отторжения нормально расположенной плаценты.

6. Установлены корреляционные взаимосвязи между изученными маркерами у беременных и в пуповинной крови, определены прямые корреляционные связи средней силы между TNF- $\alpha$  и IL-6 ( $r = +0,64$ ); между NO и IL-6 ( $r = +0,063$ ); NO $_2$  и IL-6 ( $r = +0,56$ ); СОД и IL-6 ( $r = +0,53$ ).

7. Маркерами прогноза развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты являются следующие показатели в крови у беременных: IL-6-  $53, 1 \pm 3,93$  пг/мл и выше; ЭТ-1 –  $1,16 \pm 0,07$  fmol/ml и выше; VEGF –  $13,8 \pm 0,68$  пг/мл и выше; фибронектин –  $356,4 \pm 14,7$  пг/мл и выше, PLGF –  $182,8 \pm 8,2$  пг/мл и ниже.

8. Патогенез развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у беременных без гипертензивного синдрома связан с проникновением в организм матери и плода инфекции (чаще хламидии, ЦМВ, ВПГ, уреаплазма) и активации системного воспалительного ответа, способствующих развитию эндотелиальной дисфункции, нарушению гемодинамики и срыву компенсаторных механизмов в фетоплацентарном комплексе.

**SCIENTIFIC COUNCIL 16.07.2013.Tib.18.01  
UNDER THE TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE ON  
AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES**

---

**BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

**KOMILOVA MASTURA SAFAROVNA**

**PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND MANAGEMENT TACTICS  
NULLIPAROUS WOMEN WITH PREMATURE DETACHMENT OF  
NORMALLY LOCATED PLACENTA**

**14.00.01 - Obstetrics and Gynecology  
(Medical Sciences)**

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION**

**Tashkent - 2016**

**The theme of doctoral dissertation was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number 30.09.2014/B2013 3-4.Tib.8.**

The doctoral dissertation has been prepared at the Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English) languages on the website of Scientific Council ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) and on the website of "ZiyoNet" Information and educational portal ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific consultant:** **Janna Evgenevna Pakhomova**  
Doctor of Medical sciences, professor

**Official pponents:** **Aykerim Mjaverovna Doshanova**  
Doctor of Medical sciences, professor

**Saidazim Nasirovich Sultanov**  
Doctor of Medical sciences, professor

**Asomiddin Fayazovich Sadriddinov**  
Doctor of Medical sciences, professor

**Leading organization:** Federal State Budget scientific organization of «Obstetrics and Gynecology under the name of D.O.Ott» (Russian Federation).

The defense will take place «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 \_\_ at \_\_\_\_\_ at the meeting of Scientific Council 16.07.2013.Tib.18.01 at the Tashkent pediatric Medical Institute (Address:100140, Tashkent, Yunusabad district, street Bogishamol 223. Phone/fax: (+99871) 262-33-14; e-mail:tashpmil.uz.

Abstract of dissertation sent out on «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 year.  
(mailing report № \_\_\_\_\_ on \_\_\_\_\_ 2016 year)

**A.V. Alimov**

Chairman of Scientific Council on award  
of scientific degree of doctor of sciences,  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**E.A. Shomansurova**

Scientific secretary of scientific council award  
of scientific degree of doctor of sciences,  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**A.M. Sharipov**

Chairman of scientific seminar under scientific council on award  
of scientific degree of doctor of sciences,  
Doctor of Medical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation)

**The urgency and relevance of the theme of dissertation.** The World Health Care Organization (WHCO), according to the process of pregnancy and childbirth each year about 550 thousand, obstetric hemorrhage is 125-150 thousand deaths each year 14000000 is observed in case of postpartum bleeding, 120000-140000 people die (24 hours), and 200,000 of them are mothers with a disease.

During the years of independence in the process of reforming the health care system special attention is given to the protection of motherhood and childhood, and achieved certain results in this direction. As a result, the premature detachment of normally located placenta in the streets increased by 31.2% in the early diagnosis and prevention of complications due to count readily achieved a reduction of 28.5%<sup>2</sup>.

Particular attention is paid to the development in the world of modern methods for the diagnosis of premature detachment of normally situated placenta. The priority areas of modern methods for diagnosis are the prevention of maternal mortality in obstetrics and gynecology, the study of the state of the utero-placental fetal blood flow, changes in endothelium of placental vessels and the uterus, improving the methods of examination (clinical, laboratory and instrumental), massive obstetric bleeding in pregnancy, the development of hemorrhagic clinics shock, uterine tamponade women, women's disability (amputation and hysterectomy). The above researches determine the relevance of the dissertation topic.

The present dissertation is aimed at achieving the objectives set out in the Decree of the President of the Republic of Uzbekistan Number PD-2133 on February 19, 2014 "On State program" Year of a healthy child, number P-4577 from December 10, 2015 "On measures aimed at the development and implementation of the" Year of the state program of maternal and child health. " the implementation of which will improve the quality of care for pregnant women, newborns, and reduce maternal and infant mortality in the country as a whole.

**Relevant research priority areas of science and technology of the Republic of Uzbekistan.** The research was carried out in accordance with the priority direction VI. "Medicine and Pharmacology" of science and technology development of the Republic and within the framework of the project of the SSTP-10 "Designing the new prevention, diagnostics, treatment and rehabilitation of human diseases".

---

Babadjanova GS, OM Mavlonov Preclinical diagnosis and prognosis of premature detachment of the placenta in pregnant women // Medical Journal of Uzbekistan number 2012. 5. C. 36-38.

Nazhmutdinova D.K, Kim D.K The value of immune mechanisms in the formation of premature detachment of normally situated placenta // Novosibirsk State University. - 2011. - v.9. - Vol. 3. - C. 107-109.1

### **A review of international research on the topic of dissertation.<sup>3</sup>**

Scientific-research work on epidemiological indicators, causes, risk factors and diagnosis of PDNLP in pregnant women is carried out at the world's leading research centers and institutions of higher education. Including the Research University of Medicine and Dentistry of New Jersey (USA), American Academy of Family Physicians, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), College Nationaldes Gynecologueset Obstetriciens Francais, Department of Epidemiology, School of Public Health, and Carolina Population Center, University of North Carolina at Chapel Hill, NC (USA), Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia (Canada), From the Departments of Radiology, Gynecology and Obstetrics and medical Sciences, Umberto I Hospital, La Sapienza University, Viale del Policlinico Rome (Italy), Department of Obstetrics & Gynaecology, Pushpagiri medical College (India), Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica (Denmark) and Tashkent medical Academy ( Uzbekistan).

Causes, risk factors and improvement of diagnostic methods of PDNLP as a result of a number of studies in the world, including the following results were obtained: The satellite will be monitored by morphological studies tonight vascular anomalies, thrombosis, and a decrease in placental perfusion is normal based on the early lead to the migration of the placenta (University of North Carolina at Chapel Hill, USA), chronic hypertension, preeclampsia, xoriamnionit and rupture of the amniotic membranes early as the risk factor (the Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of Medicine of New Jersey, USA); amount of iron in the blood during pregnancy to 100 g / l to less healthy pregnant women with a normal placenta during early pregnancy, intrauterine growth retardation and weight and gestation age of the fetus is small, early maternity Net (Soros University Medical Center, Ireland); PDNLP preeklamsiya the development of hypothyroidism, with a history of Caesarean section and the pregnancy risk of miscarriage in pregnant women with a negative outlook is based on the determination of satellite premature babies with congenital defects of development of transport, has proven to be an increase in neonatal mortality and perinatal complications (Department of Obstetrics & Gynaecology, India); complications during magnetic resonance imaging satellite (blood-vascular system as a result of clot and fibrin) settlement (La Sapienza University, Italy).

---

<sup>3</sup>Based on this part of the following sources: e-mail: cande.ananth@umdnj.edu; <http://medical-diss.com/medicina/patomorfologiya-vorsin-i-platsentarnogo-lozha-matki-pri-prezhdevremennoy-otsloyke-normalno-raspolozhennoy-platsenty#ixzz3z0f93V2U>; <http://medical-diss.com/medicina/klinicheskoe-znachenie-vyyavleniya-geneticheskoi-obuslovlennoy-i-priobretennoy-trombofilii-u-beremennyh-s-prezhdevremennoy#ixzz3z0fUOa3y>; <http://radiology.rsna.org/lookup/suppl/doi:10.1148/radiol.10101547/-/DC1>; www.medicaljournal.in; E-mail: drvinithajacob@gmail.com.

The world's pregnant women with normal satellite to determine the cause of the movements of the early series, including conducting research in the following priority areas: endothelial dysfunction, and fetoplacental failure early in the transportation methods, improving to normal, satellite advance real prevention, PDNLP and the role of genetic factors in the development of natural and thrombolytic acquired forward the reasons that lead to the development of this disease and the development of methods for anticoagulant therapy is an effective treatment plan optimization.

**The degree of study of the problem.** Certain progress has been made in the study of the pathogenesis PDNLP occurrence with hypertensive syndrome. The results of these studies have revealed that in the pathogenesis of hypertensive disorders are PDNLP (Chaiworapongsa T., et al, 2010). Pregnant women who develop PDNLP hypertensive syndrome due to the two different types of hypertension can be due to dysfunction of the uterus. First is giperergic dysfunction, it is accelerated as a result of complications. Second is due to the tone of miometriyning effective form of birth. High tone of the uterus myometrium can lead to cervical venous vessels steamed and move to satellite (Caldeyro Barcia, 2011). Satellite on the surface of the villi violation of the stasis of blood clot formation in venous blood flow to the uterus, and this, in turn, an increase in blood pressure in the vessels of the satellite detected lead to the formation of intrauterine hematoma in the basal plates (M.S.Zaynulina, 2006). PDNLP the myometrium and the influence of hemodynamic factors in the pathogenesis of ethanol. Hypertonic dysfunction of stagnant venous blood flow to the uterus and the uterus is normal satellite premature given the importance of these factors in the pathogenesis of transport (A.G.Savitskiy and co-authors, 2011). Hemostasiology concept of the pathogenesis of PDNLP uterine artery obliteration satellite between intervillous hypoperfusion the fetus and the pregnant woman's blood hypercoagulation and hemostasis anticoagulant joint dysfunction and as a result of satellite changes in local hemostasis, retroplacental lead to the development of the hematoma revealed (M.A.Repina, 2008).

The country has conducted a number of studies; this research is a violation of the immune mechanisms of hypertensive disorders in pregnant women, lead to the development of PDNLP (D.K.Najmutdinova and others, 2011). For the first time women in hypertensive syndrome in pregnant satellite dedicated to the pathogenesis of the development of scientific research is conducted. Stage clinical development of the disease to prevent complications in the mother and the child, which can be viewed during special diagnostic markers can not be developed. The PDNLP in the practice of health care and prevention in pregnant women can lead to scientific, rational and quality put forward an important role in helping define the priority and urgency of the problem.

**Communication of dissertation topic with the focus of scientific research institutions, where the investigations were conducted.** Research of dissertation was carried out in line a fragment of the planned work of the Bukhara state medical institute 002462 "Maternal and child health."



**The aim of research work:** Identify the pathogenetical mechanisms of development of premature abruption normally located placenta in nulliparous women to improve the diagnosis and management of pregnancy.

**The tasks of research work:**

hypertensive syndrome is born for the first time observed in pregnant women to determine the risk factors for the development of PDNLP;

to determine the flow of blood to the fetus in PDNLP without hypertensive syndrome;

to detect endothelial dysfunction manifestation in PDNLP of pregnant women and their babies without hypertensive syndrome;;

to analyze the inflammatory response syndrome manifestations in PDNLP of pregnant women and their babies;

to analyze a morphometrical, morphological, elektricmicroscopical and immunocytochemical characteristics of satellite tissue in PDNLP of pregnant women and their babies without hypertensive syndrome;

to determine an endothelial dysfunction, the status of the fetus and the mother-satellite cytokines in the blood blood flow indicators linked to the correlation of pregnant women and their babies;

to determine and develop ways to improving the criteria for the diagnosis of PDNLP that hypertensive syndrome observed in pregnant women;

to determine the development of the PDNLP pathogenetic link in pregnant women without hypertensive syndrome, and on this basis to develop recommendations.

**The object of the research work** is the study involved 132 pregnant women with varying degrees of severity premature detachment of normally located placenta during gestation from 22 weeks up to 41 weeks. Pregnancy and their 94 newborns during the early neonatal period and 30 healthy pregnant women and their newborns.

**The subject of research work** is to determine the basic parameters of the immune system and endothelial dysfunction as a marker for venous blood and umbilical cord blood (serum), ultrasound, mother-satellite-fetal blood flow doppler and placental tissue.

**Methods of research work.** Total clinical studies, clinical and functional (dopplerometry uterine-placental-fetal blood flow), biochemical (comparison of activity of NO-system), enzyme immunoassay (growth factors, cytokines, fibronectin), morphological, and statistical methods immunocytochemical medical statistics.

**Scientific novelty of the research work** is as follows:

For the first time an assessment of indicators of vascular endothelial and placental of growth factors, Willebrand factor, fibronectin, oxidative stress, pro- and anti-inflammatory cytokines in pregnant women with PDNLP without the presence of hypertensive syndrome;

For the first time studied the state of uteri-placental-fetal blood flow in the PDNLP mild in pregnant women without hypertensive syndrome. On the basis of which shows the development of protective mechanisms of uteri-placental blood

flow, contributing to the preservation of a certain time, quality of blood flow in the fetus when premature placental abruption;

Estimated correlations between indicators of endothelial dysfunction, cytokine status and indicators of uteri-placental-fetal blood flow in pregnant women and their newborns;

Complex studied morphometric, morphological, electron microscopic, immunohistochemical changes in the placenta in pregnant women with PDNLP without hypertensive syndrome;

development plans of pathogenesis have been developed in PDNLP that hypertensive syndrome not observed.

**Practical results of the work** is as follows:

identify risk factors for premature detachment of normally situated placenta in nulliparous women without hypertensive syndrome;

proposed diagnostic criterion for premature detachment of normally situated placenta in pregnant women without hypertensive syndrome;

based on the research it was found that the markers are premature detachment of normally located placenta of endothelin-1, vascular endothelial growth factor, placental growth factor, interleukin -6 and fibronectin.

on the basis proposed by pathogenesis of premature detachment of normally situated placenta in pregnant women without hypertensive syndrome, the algorithm of inspection and management of pregnant women with this disease.

**The reliability of the results** of the research study used clinical, biochemical, immunological, dopplerometrik, based on the data of the morphological methods of research. Give confidence in the results obtained from the application of statistical methods.

**Theoretical and practical significance of the study.** The theoretical significance of the obtained results of the study is that formulated scientific positions, conclusions and suggestions made significant contributions to the study of pathogenetic mechanisms of premature detachment of normally situated placenta in pregnant women without hypertensive syndrome. Resulting of the evaluation indicators of endothelial dysfunction, systemic inflammatory response allowed defining role of vascular endothelial growth factor, placental growth factor, endothelin-1, IL-6 and fibronectin in the development and progression of abruption. Determination of the sensitivity and specificity of these indicators to substantiate the possibility of using these indicators as a predictor of complications.

Results on the basis of the pathogenesis of the development of practical significance PDNLP development of complications risk pregnant create practical ways to develop targeted preventive measures in the obstetric bleeding, blood transfusion reduction in the number of maternal deaths, leads to a reduction in perinatal morbidity and death in this pathology. The implementation of the algorithm for pregnant women with premature detachment of normally located placenta, and at risk in practical public health services will help ensure the correct choice of the individual conducting pregnant women, pregnant regionalization in

this pathology, the development of clinical protocols for hospitals and health systems for antenatal care.

**Implementation of the research results.** On the basis of the results obtained: «Inspection methods and tactics of women in the premature detachment of normally located placenta» methodological recommendations have been developed and approved by the Ministry of Health (December 23, 2015 8N-R / №631). This methodical recommendation is used effectively for forecasting and developing effective ways to reduce complications of PDNLP in the health care system.

The premature detachment of normally located placenta, the real criteria for the early detection, forecasting and effective methods of treatment, health care operations, including the Andijan regional perinatal center and urban maternity complex №6, Tashkent (September 7, 2015, the Ministry of Health 8N-D / 48-Briefing). PDNLP as a result of the implementation of the algorithm in the conduct of pregnant women and their baby intensive care, inpatient department, 38.5%, perinatal mortality was 11.3% and the frequency of complications in women decreased by 2.5 times.

**Approbation of the research results.** The main provisions contained in the thesis presented and reported in the scientific and practical international conferences: «VIII congress of obstetrician – gynecologist in Uzbekistan" (Tashkent, 2013); "Actual problems of reproductive health" (Samarkand, 2013); 52nd final scientific international conference "Time to look to the future ..." (Vladikavkaz in 2013); XV final scientific conference "Actual problems of theoretical and experimental clinical medicine" (Khanty Mansiysk, 2013); "Modern direction of reproductive health" (Tashkent, 2014); "Immunology – interdisciplinary problems (Tashkent, 2014); «Ibn Sina Stars "(Bukhari, 2014); "Perinatal Medicine" (Saint – Petersburg, 2014); IX International Congress "Reproductive medicine" (Moscow, 2015); "Actual problems of obstetrics and gynecology» (Tashkent, 2015); "Modern problems of Allergy, Immunology and genomic technologies" (Tashkent, 2015). "The Protection of Motherhood and Childhood" (Bukhara, 2015).

**Publication of the research results.** Thesis topic for a total of 29 scientific works published, including the Higher Attestation Commission of the Republic of doctoral theses published in major scientific results of the proposed article 13 scientific publications, including 7 of the republic, and 6 of them are published in foreign journals.

**The structure and volume of the thesis.** The thesis consists of introduction, six chapters, conclusions, recommendations for practical implementation, references, text on 182 pages, including 22 figures and 42 tables.

## THE MAIN CONTAIN OF DISSERTATION

**In the introduction,** the actuality and level of knowledge of the problem; link research with the thematic research plans; outlines the purpose and objectives of the research, scientific innovation and scientific and practical significance of the results, provide information about testing and the publication of results, the volume

and structure of the short of the dissertation.

In the first chapter of the dissertation titled – **“Premature detachment of normally located placenta: pathogenic aspects, assesment of uterine-placental-blood flow, conducting tactics”** of the dissertation literature review provides an analysis of current literature on the pathogenesis, diagnosis, and tactics premature detachment of normally located placenta. Review of the literature consists of eight sub-chapters, which provide information about the current state of the problem premature detachment of normally located placenta in the population of women of reproductive age; immunological mechanisms of pathogenesis and the participation of cytokines, the previous development of perinatal complications; Morphological changes in the placenta premature detachment of normally located placenta, the role of endothelial dysfunction and systemic inflammatory response.

In the second chapter **“Evaluation of materials and research methods of Premature detachment of normally located placenta”** the dissertation presented material and methods. In accordance with the objectives of the work carried out a comprehensive survey of 162 pregnant women in the period from 2012 to 2014. Of them, a survey of 132 pregnant women with varying degrees of severity of premature detachment of normally situated placenta. All pregnant with premature detachment of normally located placenta were divided into groups: 1st – 60 nulliparous pregnant women with hypertensive syndrome without premature detachment of normally located placenta and their newborns; 2nd – 72 multiparous women with no premature detachment of normally located placenta hypertensive syndrome and their newborns. The control group consisted of 30 healthy pregnant women and their newborns. Also, the retrospective analysis of the history of births premature detachment of normally located placenta 240 women without hypertensive syndrome.

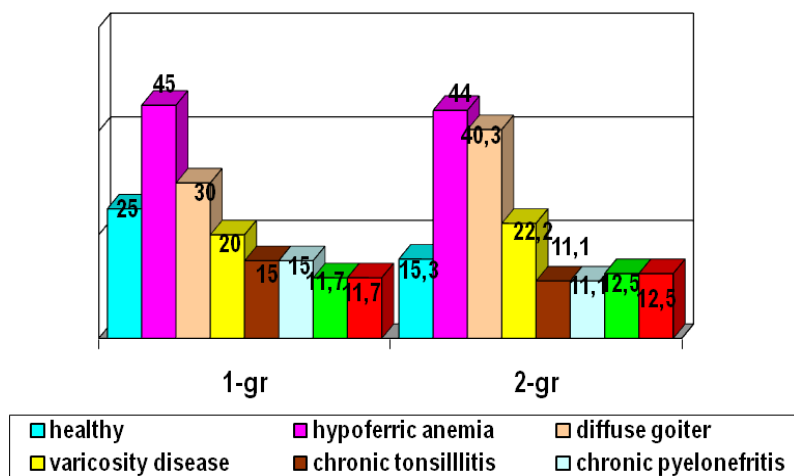
The survey included a prospective study of pregnant women without premature detachment of normally located placenta hypertensive syndrome. All pregnant women included in the survey group, were subjected to the following examinations: Assumptions General accepted clinical and laboratory tests, the study ultrazvukavoe pregnant uterus and vascular Doppler utero-placental-fetal blood flow, using the apparatus «LOGIC» (USA).

NO system activity was studied in a double-beam spectrophotometer NO, NOO<sub>2</sub>-, i-NOS, e-NOS, SOD, CEA and von Willebrand factor in the aggregometer biochemical method; factors of endothelial dysfunction ET-1, VEGF, PLGF, fibronectin (BIOMEDICA Avstriya; ZAO "Vector-Best", Russia; «ELISA» Germany (DRG PLGF ELISA EIA-4529), Fibronectin (BIOMEDICA Avstriya) and interleukins IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$  of the company ZAO "Vector-Best", Russian ELISA.

Statistical analysis performed using the program Microsoft Office Excel 7.0, and using software packages Statistical 6,0 to calculate the average (M) and relative (R) values, their average error (m), using parametric and nonparametric methods, criteria Student's t-reliability with subsequent determination of the level of significance of differences. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . Correlation analysis was performed by Pearson correlation.

In the third chapter- of the dissertation presents the results of research on the “**Clinical course of pregnancy in women with premature detachment of normally situated placenta**”. We performed a retrospective analysis of 240 pregnant women with a history of childbirth premature detachment of normally located placenta to identify risk factors for developing this disease. According to the results of a retrospective analysis revealed the following risk factors premature detachment of normally located placenta: transmissible infection through sex (chlamydia, HSV, CMV, ureaplasma), vomiting of pregnancy, the threat of I and II half of pregnancy, fetoplacental insufficiency (FPI), a chronic disease of the pelvic organs.

Prospective evaluation of screening pregnant women with premature detachment of normally located placenta showed the following age pregnant with premature detachment of normally located placenta in 95 (72,0%) of pregnant women were 21 to 30 years. Significant increase in the differences in nulliparous and multiparous women with premature detachment of normally located placenta not installed. Full-term pregnancy was 90 (68.2%) and premature y 42 (31,8%) patients. And multiparous preterm pregnancies were 1.5 times more often than nulliparous. Thus, pregnant women with mild premature detachment of normally located placenta was 6 (4,5%), with an average severity -110 (83,5%) and severe – 16 (12,1%).



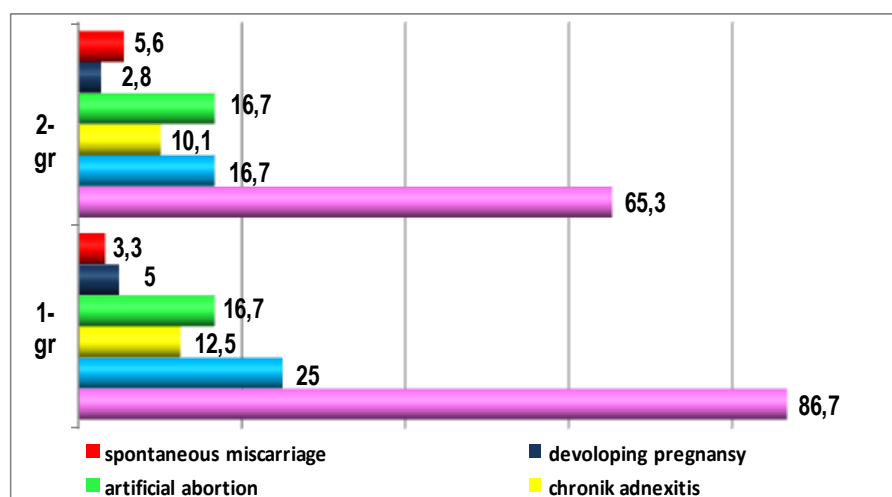
**Figure 1.**  
**Somatic disease in pregnant women surveyed premature detachment of normally located placenta**

It should be noted that the first among the systemic diseases in pregnant women with iron deficiency anemia premature detachment of normally located placenta ranked 59 (44.7%), second – diffuse goiter 47 (35.6%) of the third varicose 21.2%, the fourth 17 – chronic tonsillitis (12.9%) and chronic pyelonephritis 17 (12.9%), the fifth – viral hepatitis, 34 (12.1%) (Figure 1).

Analysis of somatic diseases among pregnant women in group 1 showed that the iron deficiency anemia was 1,2 times, thyroid disease were 1,6 times, 1,3 times varicose veins is lower than in the 2nd group of pregnant women. Healthy women with premature detachment of normally located placenta were 26 (19,7%). And among healthy nulliparous women it was 15 (25,0%), among multiparous – 11

(15,3%).

It is noteworthy that among women with premature detachment of normally located placenta inflammatory diseases of the pelvic organs were in 49 (37,1%). Moreover, carriers of infection, sexually transmitted chlamydia, HSV, CMV, ureaplasma, accounted for 99 (75,0%). It should say that in nulliparous women Sexually Transmitted Infections(STI) occurred in 2 times more often than multiparous. Also, it should be noted that artificial abortion occurred in 22 (16.7%) women (Figure 2).

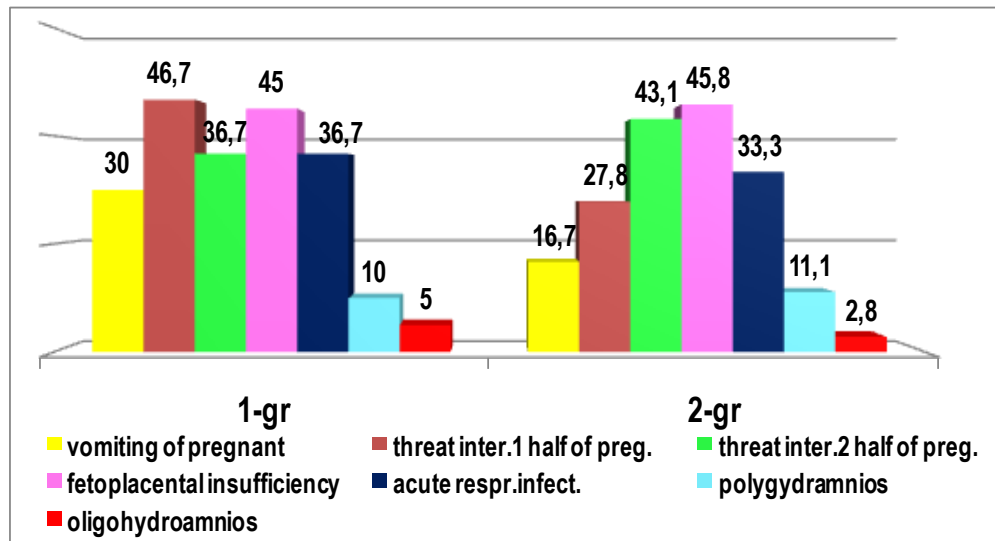


**Figure 2.**  
**Gynecological history of the surveyed women with premature detachment of normally located placenta**

Analysis of obstetric history showed the following. Spontaneous abortions were 6 (4,5%), developing pregnancy in 5 (3,8%). The course of pregnancy was against the backdrop of the threat of abortion I and II half of pregnancy. And in the 1st group of nulliparous pregnant women the threat of I half of pregnancy occurs in 28 (46,7%), whereas in group 2 – 20 (27,8%) of pregnant women.

Threat II half of pregnancy was more frequent in group 2: 31 (43.1%) compared with pregnant in the 1st group - 22 (36,7%). Vomiting of pregnant women was 30 (22.7%) women. And in nulliparous pregnant women vomiting occurred in 1.5 times more often than multiparous (Figure 3).

Also, in 78 (59,1%) of pregnant women placental abruption preceded by acute respiratory disease (ARI, pneumonia), which met the same in both groups. The number of pregnant women with polyhydramnios was 14 (10,6%). And among multiparous they were 1.3 times higher than among nulliparous. To the development of placental insufficiency clinic premature detachment of normally located placenta was 60 (45.5%). Moreover, in both groups, its frequency was almost the same: 45.0% and 45.8%, respectively (Figure 3). Threat II half of pregnancy was more frequent in the 2nd group: in 31 (43.1%) compared to pregnant during Group 1: 22 (36.7%). Toxicosis of I half was 30 (22.7%) women. And in nulliparous pregnant vomiting occurred 1.5 times more frequently than multiparous (Figure 3).



**Figure 3.**  
**During this pregnancy in pregnant women surveyed premature detachment of normally located placenta**

Lateral position occurred in 5 (3,8%), breech presentation – in 2 (1,5%), multiple pregnancy has been in 2 (1,5%). In determining the localization of the placenta determined that the front wall of the placenta is located in 64 (48,5%) rear – 60 (45,5%) at the bottom – 3 (2,3%). Clinic premature detachment of normally located placenta there without labor in 67 (50,8%), 24 (18,2%) – in the latent phase and in 41 (31.1%) – in the process of childbirth. Promptly were delivery was 131 (99,2%) of pregnant women with premature detachment of normally located placenta in the same ratio in both groups. Iz them to stop bleeding had to perform subtotal hysterectomy in 8 (6,1%), total hysterectomy – in 3 (2,3%), dressing 2 pairs of major vessels of the uterus – in 16 (12,1%). The volume of blood loss was 1000 ml in 116 (87,9%), 1000 to 1500 ml – 11 (8,3%) of 1500 to 2000ml 3 (2,3%), and more 2000ml – y 2 (1,5%) patients. Newborns born in asphyxia mild grade-86 (35,8%), medium-heavy grade-63 (26,2%). Perinatal mortality was 24 (10,0%). Of them fetal death occurred in 14 (5,8%), early neonatal – in 10 (4,2%) newborns.

Doppler study of uterine-placental-fetal blood flow produced in 124 pregnant women. Of these, 104 pregnant women with premature detachment of normally located placenta and 20 healthy pregnant women the corresponding gestational age. The study was conducted in pregnant women with mild premature detachment of normally located placenta and partly with moderate premature detachment of normally located placenta without clinical hemorrhagic shock. The 1st group included 51 pregnant to primipara premature detachment of normally located place, the 2nd – 53 multiparous pregnant women in the third (control) group – 20 healthy pregnant corresponding gestational age. Evaluation of uteri-placental-fetal blood flow showed the following. Thus, in the control group in the uterine artery SDAright and left was  $1,71 \pm 0,039$  and  $1,72 \pm 0,032$ ; in the arteries

of the umbilical cord:  $2,41 \pm 0,048$ ; in the middle cerebral artery of the fetus –  $2,82 \pm 0,059$  (Table 1). It is said that we should have been authentically higher in the 1st and the 2nd groups compared with the control: in the uterine arteries on the right and left: in the 1st group –  $1,93 \pm 0,059$  and  $1,91 \pm 0,064$  ( $P < 0,01$  and  $P < 0,01$ , respectively) and in the 2nd group –  $1,94 \pm 0,063$  and  $1,96 \pm 0,077$  ( $P < 0,01$  and  $P < 0,01$ , respectively); in the arteries of the umbilical cord was a slight increase in DLS, but it was not significant ( $2,52 \pm 0,86$  and  $2,53 \pm 0,084$ ). The middle cerebral artery of the fetus, a significant increase was noted in the 1st group of pregnant women ( $3,13 \pm 0,096$ ,  $P < 0,01$ ) compared with the control group. In the control group IR was in the uterine arteries: on right--  $0,36 \pm 0,007$  and the left –  $0,35 \pm 0,008$ ; in the umbilical artery  $-0,57 \pm 0,012$ ; in the middle cerebral artery of the fetus –  $0,89 \pm 0,018$  (Table 1).

**Table 1**

**Evaluation Uteroplacental-fetal blood flow in pregnant women with premature detachment of normally located placenta**

Vessels		1st group n=51	2nd group n= 53	Control group n=20
art.uterinae dextra	SDR	$1,93 \pm 0,059^{**}$	$1,94 \pm 0,063^{**}$	$1,71 \pm 0,039$
	IR	$0,44 \pm 0,014^{***}$	$0,50 \pm 0,016^{***\wedge}$	$0,36 \pm 0,007$
art. uterinae sinistra	SDR	$1,91 \pm 0,064^{**}$	$1,96 \pm 0,077^{**}$	$1,72 \pm 0,032$
	IR	$0,46 \pm 0,016^{***}$	$0,47 \pm 0,021^{***}$	$0,35 \pm 0,008$
aa.umbilicalis	SDR	$2,52 \pm 0,086$	$2,53 \pm 0,084$	$2,41 \pm 0,048$
	IR	$0,61 \pm 0,021$	$0,56 \pm 0,018$	$0,57 \pm 0,012$
art.cerebrimedia	SDR	$3,13 \pm 0,096^{**}$	$2,90 \pm 0,088$	$2,82 \pm 0,059$
	IR	$0,71 \pm 0,021^{***}$	$0,76 \pm 0,025^{***}$	$0,89 \pm 0,018$

**Note:** The accuracy of the \* –  $P < 0,01$ ; \*\* –  $P < 0,001$  compared with control; ^ –  $P < 0,01$  between groups

A significant increase compared to the control group is established in the 1st and 2nd groups in the uterine arteries on the right:  $0,44 \pm 0,014$ ,  $P < 0,001$  and  $0,50 \pm 0,016$ ;  $P < 0,001$ , respectively; as well as the left:  $0,46 \pm 0,016$ ,  $P < 0,001$  and  $0,47 \pm 0,021$ ,  $P < 0,001$ , respectively. The middle cerebral artery of the fetus has been significantly reduced R & D as compared to the control group. Thus, in the 1st group-  $0,71 \pm 0,021$ ,  $P < 0,001$ ; in the 2nd group –  $0,76 \pm 0,025$ ,  $p < 0,001$  (Table 1).

Thus, pregnant women in the 1st and 2nd groups SDA and IR in both uterine arteries were significantly increased compared with the control group. However, the difference between these indices right and left undefined. The vessels in the fetus: in the middle cerebral artery found a significant decrease IR, compared to the control group. The differences of these indicators in the 1st and 2nd group found only in the uterine artery on the right. So, multiparous pregnant IR authentically higher  $0,50 \pm 0,016$ ,  $p < 0,01$  compared to nulliparous pregnant.



Fourth chapter- of the dissertation investigated the “**Pathogenetic mechanisms of premature detachment of normally located placenta**”. We studied the level of indicators such as: ET-1, VEGF, PLGF, Willebrand factor (vFW) and fibronectin levels in pregnant women and in cord blood of newborns. The blood of primiparous and multiparous premature detachment of normally located placenta found a significant increase in ET-1 compared with the control group. No significant differences in the content of ET-1 in 1st and 2nd groups not established. Established both groups a significant increase in VEGF and PLGF reduction in blood primigravidae compared with the control group. Note that in both groups of pregnant women showed significant improvement premature detachment of normally located placenta v FW-compared with the control group (Table 2).

**Table 2**

**Indicators of endothelial dysfunction in pregnant women with premature detachment of normally located placenta and neonates**

Indicators	1st group n=60		2nd group n= 72		3rd group ( n=30)	
	A pregnant	neonates	A pregnant	neonates	A pregnant	neonates
ET - 1 [fmol/ml]	1,21±0,7***	1,10±0,06**	1,16±0,07*	1,07±0,05	0,952±0,05	0,9±0,04
VEGF пг/мл	14,2±0,7***	12,6±0,7***	13,8±0,6***	11,7±0,5***	9,6± 0,47	8,7±0,38
PLGFп г/мл	183±8,2***	174±9,3***	205±12***	192±8,9***	345,6±18,2	319±13,7
FW,%	104±6,1***	92±5,9***	102±5,1***	93±3,7***	74,5±3,74	73±5,93
fibronectin пг/мл	393±16,3***	319±12,7***	356±14,7***	297±9,62***	228±9,47	206±9,17

**Note:** The accuracy of the \* – P <0,05; \*\* – P <0,01; \*\*\* – P <0,001 compared with the control group

Fibronectin content in the blood of pregnant women with premature detachment of normally located placenta was also significantly increased compared with the control group. However, differences in terms of levels of von Willebrand factor and fibronectin in nulliparous and multiparous not established (Table 2).

The umbilical blood revealed a significant increase in ET-1 in 1 and 2nd groups of women, compared with the control group, as well as an increase in VEGF compared to controls was reliably reduced group. PLGF in group 1 and in group 2. The cord blood established a significant increase in fibronectin and vFW in newborns in group 1 and in group 2 compared with the control group (Table 2).

Thus, it was found in pregnant women with PDNLP significant increase in ET-1, VEGF, VFW, fibronectin and reduced PLGF. There were no significant a difference in the 1st and 2nd groups of pregnant women has been established. The

umbilical blood is also established increase in ET-1, VEGF, fibronectin, vFW and reduced PLGF. As seen from the study there are one-way changes in these indicators. Unidirectional change of factors of endothelial dysfunction further confirms the functioning of the single mother-placenta-fetus.

The role of NO-system in the development PDNLP nulliparous pregnant women. To assessment of biochemical processes in premature detachment of normally located placenta we examined indicators NO, e-NOS, i-NOS, ONO2-; COD, CEA in the blood of pregnant women with premature detachment of normally located placenta and in cord blood of their newborn (Table 3). So NO levels increased in both groups of pregnant women with premature detachment of normally located placenta compared with the control group. Newborn NO content was significantly reduced in both groups compared with the control group. No significant differences between the newborn 1st and 2nd groups were established. In the blood of pregnant women in both groups premature detachment of normally located placenta significantly reduced as compared with the control group content of e-NOS and SOD. Significantly increase NO, ONO2-, i-NOS and CEC, compared with the control umbilical blood group. Indicators e-NOS, i-NOS was significantly decreased in the 1st and 2nd groups compared with the control. Level i-NOS is also significantly decreased in both groups compared to controls (Table 3).

Thus, studies have shown that the level of eNOS decreased in the 1st and 2nd groups compared with the control, as in the blood of pregnant women and in the umbilical cord blood. INOS and NO levels increased in both groups compared to the control group in the blood of pregnant women. While these figures in cord blood decreased in both groups compared to the control. ONO2- level increased and in cord blood in nulliparous and multiparous pregnant women compared to the control group. A significant decrease in SOD in pregnant women with premature detachment of normally located placenta. In addition, significantly reduced the number of SOD in group 1 compared to the 2 nd group as in pregnant women and in the umbilical blood. Number of CEA increased significantly both in the mother and the child at premature detachment of normally located placenta. A group of pregnant multiparous significantly reduced as compared with nulliparous women (Table.3).

**Table 2**

**Performance NO-system activity in the blood of pregnant women and their newborns premature detachment of normally located placenta**

Indicators	1st group n=60		2nd group n= 72		3rd group ( n=30)	
	A pregnant	neonates	A pregnant	neonates	A pregnant	neonates

НОМКМО ль/л	25,2±0,80***	17,9±0,73***	23,9±0,82***	16,7±0,56***	18,5±0,93	20,6±0,64
e-NOS nmol /min / l	15,4±0,53***	6,6±0,20***	16,2±0,57***	7,1±0,23***	20,6±0,99	9,4±0,26
i-NOS nmol /min / l	10,6±0,36***	3,0±0,11***	9,8±0,36***	2,6±0,11***^	7,3±0,33	5,8±0,15
ONOO <sup>-</sup> mmol / l	0,16±0,016***	0,24±0,009***	0,15±0,005***	0,21±0,01***^	0,12±0,01	0,16±0,004
СОДАU / ml	0,34±0,008***	0,11±0,004***	0,39±0,01***^^	0,14±0,01***^^	0,52±0,01	0,21±0,005
ЦЭК, 10 <sup>4</sup> / l	6,2±0,24***	7,9±0,32***	5,5±0,14***^	7,3±0,23***	3,7±0,05	5,1±0,21

**Note:** The accuracy of the \* – these differences are relatively significant in the control group (\* – P <0,001); ^ – Differences regarding these significant group 1 (^ – P <0,05, ^^ – P <0,001).

To assess the response of the systemic inflammatory response in the development of premature detachment of normally located placenta we have investigated cytokine levels in the blood of pregnant women and umbilical blood of newborns. Determined blood levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and IL-10 and the ratio of TNFa / IL-10. As seen from Table 3, all the pro-inflammatory cytokines in pregnant women with premature detachment of normally located placenta in both groups increased significantly in comparison with the group control. The greatest increase achieved by IL-6, TNF- $\alpha$ , compared with the control group. While anti-IL-10 decreased slightly in the two groups of pregnant women with premature detachment of normally located placenta compared with the control group (Table 4).

Comparative evaluation of these parameters in groups of nulliparous and multiparous significant changes not detected. Umbilical blood established a significant increase in all indicators in both groups: IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNFa compared with the control group also noted an increase in IL-10B cord blood the two examined groups compared with the control group. No significant differences in performance in the 1st and 2nd groups has been established. We also evaluated the relationships TNFa / IL-10. Thus, when the index premature detachment of normally located placenta in the blood of pregnant women increased by 4.1 times and 3,3raza primiparous, multiparous, and significantly in the group of nulliparous women. Umbilical cord blood nulliparous women increase of the index was 2.3 times, in both groups was similar (Table 4).

**Table 4****The cytokines in the blood of pregnant women with premature detachment of normally located placenta and umbilical blood**

Cytokines pg/ml	1st group n=60		2nd group n=72		3rd group (n=30)	
	A pregnant	neonates	A pregnant	neonates	A pregnant	neonates
TNF- $\alpha$	69,7 $\pm$ 4,1***	84,5 $\pm$ 5,17***	63,2 $\pm$ 4,11***	76,8 $\pm$ 4,66***	26,7 $\pm$ 2,6	28,9 $\pm$ 2,8
IL-1 $\beta$	80,4 $\pm$ 4,57***	68,6 $\pm$ 4,36***	73,2 $\pm$ 4,93***	64,1 $\pm$ 3,79***	27,1 $\pm$ 2,3	23,4 $\pm$ 1,8
IL-6	58,2 $\pm$ 3,37***	49,6 $\pm$ 3,30***	53,1 $\pm$ 3,93***	41,8 $\pm$ 2,74***	7,3 $\pm$ 0,52	3,5 $\pm$ 0,34
IL-10	6,3 $\pm$ 0,40***	13,9 $\pm$ 0,88***	7,1 $\pm$ 0,45**	12,7 $\pm$ 0,78***	9,8 $\pm$ 0,89	5,6 $\pm$ 0,45
TNF- $\alpha$ / IL-10	11,1	6,1	8,9	6,0	2,7	5,1

**Note:** The accuracy of the \* – P <0,01; \*\* – P <0,001 compared with the control group.

Thus, substantially premature detachment of normally located placenta initiates changes in the level of cytokines in the blood of the mother and her newborn. For example, in the blood of pregnant women was an increase in proinflammatory cytokines compared with the control group: IL-1 $\beta$  in the 2.7-3.0 times; IL-6- to 7.3-8.0 times; TNF- $\alpha$ - to 2.4-2.6 times. The umbilical blood took place a sister trend: IL-1 $\beta$ - in 2,7-2,9; IL-6- to 11,9-14,2; TNF-  $\alpha$ - to 2.7-2.9 times. However, premature detachment of normally located placenta cord blood IL-10 increased both in comparison with control in 2,3-2,5 times. Moreover, a greater increase was also observed in the group of nulliparous women. Whereas in the blood of pregnant women, there was a decrease of this parameter in 1.4-1.6 times, although there was significant. Reduction of IL-10 was more pronounced in the group of nulliparous.

Morphometric, pathological and immunohistochemical characteristics of the placenta in pregnant women with premature detachment of normally located placenta. Pathological and immunohistochemical characteristics of the placenta during premature detachment of normally located placenta at 22-28 weeks of pregnancy. In decidua plate utero-placental decidual cells changed slightly smaller, the wall of the vessels is not substituted cytotrophoblast cells, so the clearance of a narrow, bumpy. In the area of attachment of the villi anchor plate Rohr fibrinoid and Nitabuh thin. Adjacent to them decidual cells are small, sparse. Of those surveyed placentas in 20-25% of cases of moderate thickness is noted decidua plate, which included different medium-sized group of decidual cells and small cell round infiltrates elements. Among decidual cells have some shrunken hyperchromic nucleus, vacuoles in the cytoplasm. Between maternal surface of the placenta and the uterus invasive constantly detected relatively well-defined layer of fibrinoid. It protrudes anchor villi lined cytotrophoblast. The bulk terminal villi contain multiple dilated capillaries around which significant interstitial layers and bundles of collagen fibers.

Thus, when premature detachment of normally located placenta and decidua tissue uteroplacental area of the uterus in women exposed to severe pathological changes, reflected in the lack of decidualization cytotrophoblast, sclerotic terminal villi, and excessive development of the fibrinoid. A characteristic feature of the maternal surface of the placenta during pregnancy interruption at 22-28 weeks of pregnancy is a significant difference in morphometric parameters of structures of terminal vil li.

Electron-microscopic study of the placenta in pregnant women with premature detachment of normally located placenta in deciduas tissue revealed rounded decidual cells with a wrinkled compacted core. In some parts of recorded remnants of destroyed cells, small foci of hemorrhage, lymphoid infiltrate and single plasma cells. Decidua cells found among them, irregularly shaped, stellate nucleus. In the cytoplasm of granular endoplasmic reticulum expanded unevenly, forming cavities of various sizes. Mitochondria are small packed matrix and fewer Christie. Golgi complex almost not detected. Lysosomes numerous different densities and localization. Stroma cells surrounding edematous contains bundles of collagen fibers. Plasma cells are characterized by large size, eccentric oval, rounded nucleus, numerous profiles of rough endoplasmic reticulum, which are identified in the cavities of moderate electron density substance. Thus, when premature detachment of normally located placenta at the end of the II trimester, there are marked changes in the structure of decidual cells and placental terminal villi, their vascular system and stroma.

Pathological and immunohistochemical characteristics of the placenta during premature detachment of normally located placenta at 29-36 weeks of pregnancy decidua histologically represented mainly fibrinoid; decidual cells are few in number, consist of small clusters of small cells that vacuolated have shriveled kernel. In certain areas detected infiltrates of lymphocytes and monocytes. Terminal polymorphic naps: naps, along with medium and small caliber round in shape marked major, large-diameter, avascular. As part of the villi, there are signs of edema, and also increase the distance to the capillary both due to the stroma, and a larger number of syncytial kidneys. Based on this we can conclude that the premature detachment of normally located placenta pronounced changes occur not only on the maternal surface of the placenta, but also close to the chorionic plate, where begins the formation of the stem villi. Electron microscopic study of maternal surface of the placenta during premature detachment of normally located placenta in the period from 29 to 36 weeks. Pregnancy reveals destructive changes decidual cells: shriveled kernels, compaction of the cytoplasm with focal accumulations of amorphous material. Mitochondria sharply enlightened, almost devoid of Kristen. Among the areas destructed decidual cells identified areas of lymphoid aggregates and plasma cells.

Immunocytochemical particular structure of the placenta during pregnancy premature detachment of normally located placenta dynamics. When premature detachment of normally located placenta on sections of the placenta a marked fluorescent cyto histochemical reaction decidual cells and their cytoplasm plasmolemma, flattened syncytiotrophoblast, the basal membrane and the

endothelium of the capillaries almost all terminal villi. The observed is a significant difference in the reaction of the placenta premature detachment of normally located placenta structures should be regarded as the equivalent of morphological disruption of the natural (evolutionary current) relationship in the mucosa uteri – terminal placental villi. In physiological pregnancy structurally functional abnormalities were observed and placental abruption was observed.

Thus, the ultrastructure of the maternal placental surface at premature detachment of normally located placenta 29-41 week's gestation. Pregnancy is characterized by destructive changes in the decidua, focal destructive changes syncytiotrophoblast and stromal terminal villi, structural and functional "immaturity" syncytia-capillary membrane, stroma relative predominance. Reported general morphological morphometric, and ultrastructural morphological changes in a placenta are the equivalent of violations relationship in a functional system mother – placenta – fetus and premature detachment of normally located placenta.

In the fifth chapter, development of **“Prognostic markers premature detachment of normally located placenta”**. Taking into account the complexity of the diagnosis PONRP usually associated with massive bleeding, continued bleeding, lack of external bleeding, finding pregnant at home and, in this connection, the inability to properly count the amount of blood loss, PONRP development markers at the preclinical stage, and for the prediction of progression of placental abruption, has a very important task.

Thus, it can be determined that in view of sensitivity, specificity and accuracy PONRP markers: ET-1, VEGF, IL-6, fibronectin and PLGF. To improve the quality of diagnosis premature detachment of normally located placenta we conducted statistical analysis of indicators of endothelial dysfunction and cytokines in the maternal blood and umbilical blood in newborns to determine the prognostic significance of these markers. Thus, we determined the sensitivity and precision of each marker.

In addition, we conducted a correlation analysis of indicators of Doppler uteri-placental-fetal blood flow, endothelial dysfunction and cytokines in the blood of pregnant women and umbilical blood of newborns. Also, it seems necessary to carry out a correlation analysis between the indicators of endothelial dysfunction and cytokines in the blood of pregnant women and their newborns, as well as between these parameters in pregnant women and their newborn.

In nulliparous pregnant women are direct correlations between the average power IR in the ACM and TNF- $\alpha$  ( $r = + 0,55$ ) and inverse relation between the average power SDR in rightAU and IL-1 $\beta$  ( $r = - 0,52$ ) and SDR in AU and vFW ( $r = - 0,50$ ). In multiparous fitted direct correlations only in AU on IR and PLGF ( $r = + 0,50$ ). Certain direct correlations of moderate strength established only in newborns for the 2nd group: direct SDR in rightAU and CEC ( $r = + 0, 50$ ), SDR to rightAU and ET-1 ( $r = + 0,51$ ), SDR in rightAU and IL-10 ( $r = + 0,54$ ) and inverse: SDR in the ACM and SOD ( $r = - 0,55$ ) and SDR in the ACM and IL-10 ( $r = - 0,50$ ). IL -10 and IL-1 $\beta$  ( $r = + 0 54$ ), CEC and IL-6 ( $r = + 0,5$ ), ONO2- and NO ( $r = + 0,50$ ), and a feedback between PLGF and iNOS ( $r = - 0,50$ ). The umbilical cord

blood direct communication between CEC and IL-6 ( $r = + 0,52$ ), fibronectin and IL-6 ( $r = + 0,54$ ), VEGF and IL-1 $\beta$  ( $r = + 0,50$ ) and feedbacks between eNOS and NO ( $r = - 0,53$ ).

**Table 5**

**Informative markers of endothelial dysfunction in pregnant women at premature detachment of normally located placenta**

№	Marker	Informative, %		
		Sensitivity	Specificity	Accuracy
1	ET-1	92,6	88,0	88,9
2	VEGF	87,2	87,9	91,5
3	IL-6	92,6	88,9	91,5
4	fibronektin	89,6	88,0	91,8
5	PLGF	93,6	88,9	87,6

Taking into account the functioning of the fetoplacental complex as a single system, fitted direct links maternal and neonatal between ET-1 and SOD ( $r = + 0,57$ ), IL-16 and ET-1 ( $r = + 0,50$ ), NO and PLGF ( $r = + 0,57$ ), IL-1 $\beta$  and i-NOS ( $r = + 0,50$ ), IL-10 and e-NOS ( $r = + 0,52$ ), ONO2- and NO ( $r = + 0,50$ ), NO and CEC ( $r = + 0,59$ ), the inverse relationship between CEC and the mother of a newborn vFW ( $r = - 0,55$ ), IL-6 and NO was ( $r = - 0,52$ ), i-NOS mother and newborn i-NOS ( $r = - 0,50$ ).

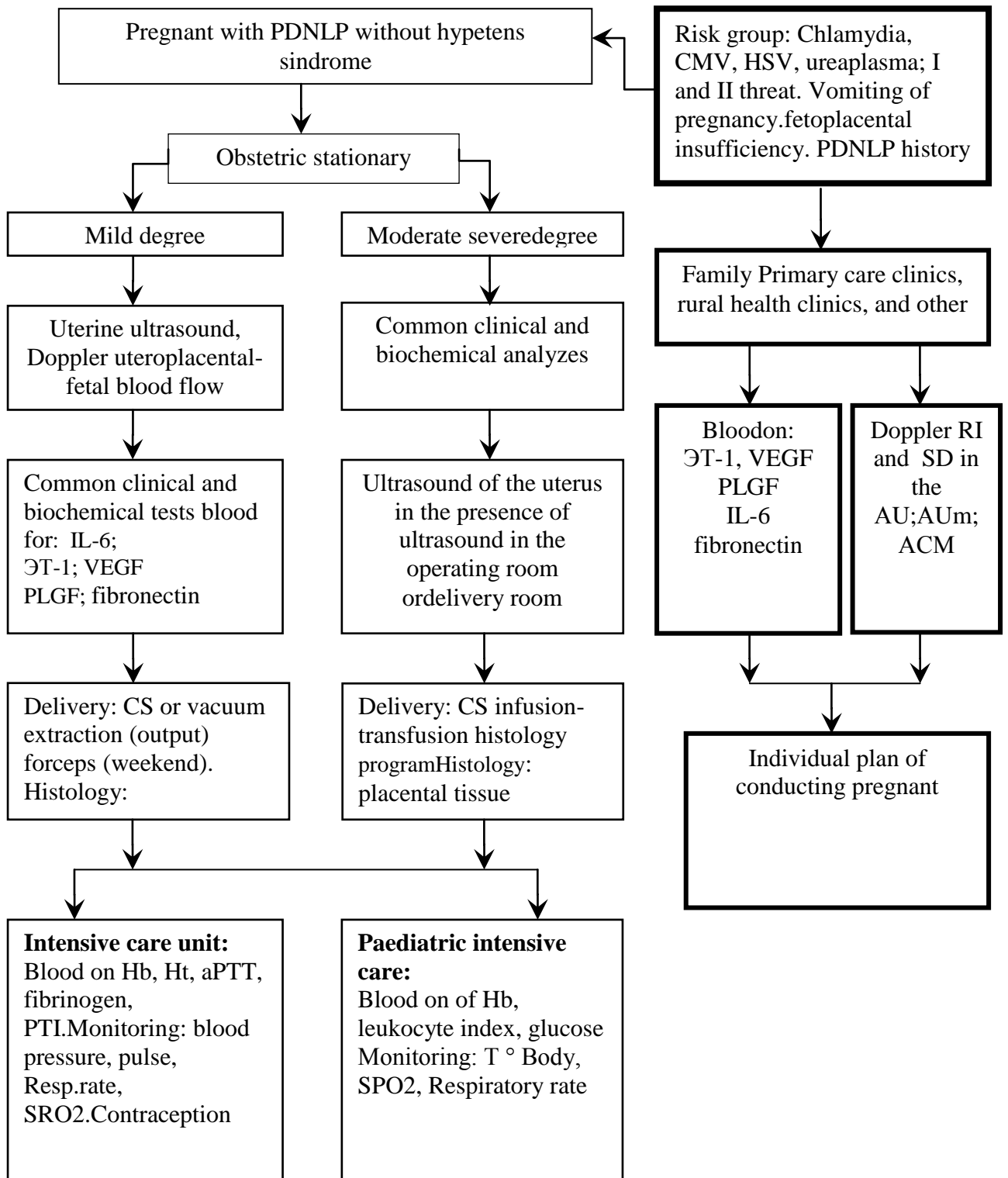
Thus, a direct correlation in pregnant women between IL-10 and IL-1 $\beta$ , e-NOS, and IL-6. Also direct connection between the mother and the newborn of ET-1 and SOD, NO and the PLGF, NO and CEC, IL-10 and e-NOS; feedbacks between the CEC and vFW; IL-6 and NO.

Based on the results of research carried out by us, after the determination of prognosis markers premature detachment of normally located placenta and study the pathogenesis of premature detachment of normally located placenta in pregnant women without hypertensive syndrome, we had the opportunity to develop an algorithm (Figure 5.1) for pregnant women with premature detachment of normally located placenta for the hospital, as well as for pregnant women at risk for the development of premature detachment of normally located placenta on the antenatal stage (in primary care: FP, RHC and others.). All pregnant with clinical signs of placental abruption should be urgently hospitalized in the maternity hospital. In a hospital assess the condition, conduct the necessary examinations and establish the severity premature detachment of normally located placenta. So during the development of the clinic premature detachment of normally located placenta distinguish two clinical course severities: mild to moderate degree. Clinic division premature detachment of normally located placenta into three degrees of severity, we do not seem necessary, since there is the extreme complexity of the

diagnosis and management of pregnant women does not differ as in mild and severe premature detachment of normally located placenta gravity. At easy degree of premature detachment of normally located placenta necessary ultrasound of the uterus: the definition of placental localization, the size of the hematoma evaluation of fetal size and his heart. Also, holding Doppler uteri-placental-fetal blood flow to estimate IR and SDS in the uterine arteries on both sides, umbilical artery and middle cerebral artery of the fetus. Then spend the conventional clinical and biochemical analyzes. It is then determined in the blood of pregnant IL-6 level, fibronectin and endothelial dysfunction markers: VEGF, PLGF, ET-1. In case of violation of hemodynamics in pregnant women, large hematoma size (diameter of 5 or more), the central location of the placenta, uterine-placental blood flow and performance of ET-1  $-1,16 \pm 0,07$  fmol / ml and above, of VEGF  $-13.8 \pm 0,63$  pg / ml and IL-6 above  $53.1 \pm 3.93$  pg / ml and above, fibronectin  $356.4 \pm 14.7$  pg / ml or higher and to decrease PLGF  $192.3 \pm 8.92$  pg / ml – necessary to make delivery. Delivery is done by cesarean section or when possible obstetric situations, vaginal surgery: vacuum extraction of the fetus (output) or forceps delivery (weekend). After delivery – taking placenta tissue immunohistochemistry. Then, the patient is transferred to the intensive care unit (Reanimation department intensive Therapy).

At moderate degree carried premature detachment of normally located placenta common clinical and biochemical analyzes and produce surgical delivery by CS operation urgently. Ultrasound provides high-quality and valuable information, but moderate degree premature detachment of normally located placenta this procedure can be carried out only if the ultrasound unit is in the operating room or close to it (delivery room, etc.). Births at premature detachment of normally located placenta moderate degree, 9.8% of cases accompanied by expansion of the volume of transactions (ligation of two pairs of main uterus vessels, 12.1% (16) cases, and subtotal – hysterectomy total of 8.3% (11) cases, so CS requires a highly skilled team of obstetricians, owning the entire volume of the operational interventions. At the same time, it held infusion-transfusion program, transfusion of packed red blood cells, fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and others. The patient then transferred to the Reanimation department intensive Therapy. Also, you need to capture placental tissue for histological examination. Reanimation department intensive therapy monitored: blood pressure, pulse, respiratory rate, SpO<sub>2</sub>, Hb, Ht, as well as fibrinogen, PTI, APTT. At discharge from hospital requires strict recommendation for contraception. Newborn baby after delivery is transferred to intensive care unit, where monitors: Hb the frequency of breathing with SpO<sub>2</sub>, body verily the blood glucose level. Prevention activities are carried out in the antenatal period – family polyclinic (polyclinic, rural medical posts). Risk group for the development of PONRP make pregnant women with: sexually transmitted infections (Chlamydia, HSV, CMV, ureaplasma), threatened abortion I and II half of pregnancy, vomiting in pregnancy, PDNLP history, fetoplacental insufficiency.





**Figure 5.**  
**Algorithm for pregnant women with PONRP and its development risk**

In pregnant women at risk holding doppler necessary in 30-32 weeks, 35-36 weeks. And 22-24 weeks. And 28-32 wk 36 weeks. Determine blood levels: ET-1, VEGF, IL-6, fibronectin PLGF. For pregnant women at risk to premature detachment of normally located placenta, you must develop an individual plan of reference, inspection and determine the rate of hospitalization in the II-III level (preferably Level III).

## CONCLUSION

1. Risk factors for premature detachment of normally located placenta in nulliparous women without hypertensive syndrome are infections, sexually transmitted infections (chlamydia, herpes simplex virus, cytomegalovirus, ureaplasma) (75%), inflammatory diseases of the pelvic organs (37.1%), threat of interruption I (86,7%) and II (83,4%) half of pregnancy, vomiting of pregnancy (22.7%), acute respiratory infection during pregnancy (59.1%), fetoplacental failure (45.0%) 2. Premature detachment of normally situated placenta is accompanied by blood circulation in fetoplacental complex, which is accompanied by an increase in SDR to  $1,91 \pm 0,064$  and IR to  $0,44 \pm 0,014$  uterine arteries on both sides.

3. Premature detachment of normally located placenta develops in the presence of endothelial dysfunction, characterized by an increase of VEGF, ET-1 and a decrease in PLGF. Also, an increase in vFW and fibronectin, which is evidence of damage to the vessel wall and increased thrombus formation.

4. The clinical picture of premature detachment of normally situated placenta develops due to an imbalance of pro – and anti-inflammatory cytokines. Thus, there is an increase in IL-1 $\beta$  – 3.0 times, 2,6 times-TNF $\alpha$ , IL-6 – 8.0 times and reduced IL-10 is 1.5 times

5. In the course of pregnancy (II-III trimester) when markers premature detachment of normally located placenta P observed destruction of decidual cells and lymphoid infiltration of plasma cells, syncytiotrophoblast vacuolization and destruction of organelles. Strom terminal villi has foci of sclerosis, capillary endothelium enlightened contains few organelles, basal membrane underneath loosened and thickened. Severe immunohistochemical reaction decidual cells, syncytiotrophoblast, and the basement membrane to the endothelium of the placenta tissue antigens to her at the end of II, and the beginning of III trimester of pregnancy is a morphological equivalent of violations of regular changes in the mother-placenta and rejection of normally situated placenta.

6. Established correlations between markers in pregnant women and in cord blood. Determined a direct correlation between TNF- $\alpha$  and IL-6,  $r = +0,64$ ; between NO and IL-6,  $r = +0,063$ ; NO $_2$  and IL-6,  $r = +0,56$ ; SOD and IL-6,  $r = +0,53$  medium strength.

7. Predictor forecast the development of abruption placental are the following parameters in the blood of pregnant women: ET-1  $1,16 \pm 0,07$  fmol / ml and above; VEGF  $13,8 \pm 0,68$  pg / ml above; IL-6-  $53.1 \pm 3.93$  pg / ml and above; fibronectin. PLGF- $8,2 \pm 182.8$  pg / ml or below;

8. The pathogenesis of premature detachment of normally located placenta in pregnant women with no hypertensive syndrome is associated with penetration into the mother's body and fetus infection (often chlamydia. CMV, HSV, ureaplasma) and activation of systemic inflammatory response, contributing to the development of endothelial dysfunction, hemodynamic and disruption of compensatory mechanisms in fetoplacental complex.

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

**Ибўлим (I часть; Ipart)**

1. Комилова М.С., Пахомова Ж.Е. Клинико-морфологическая оценка плаценты у первородящих беременных с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты //Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2013. – №3.– С. 22-23.(14.00.00, №14)
2. Комилова М.С., Пахомова Ж.Е. Оценка маточно-плацентарно-плодового кровотока и морфологических особенностей плаценты при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты//Акушерство и гинекология.– Москва, 2015. – № 5.– С.30-35. (14.00.00, №1)
3. Комилова М.С. Роль интерлейкинов и фактора некроза опухоли в развитии преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты//Клиническая и теоретическая медицина.– Ташкент, 2015. – № 4.– С.146-148. (14.00.00, №3)
4. Комилова М.С.Определение факторов роста при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты//Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент,2015.- №2.– С.65-66. (14.00.00, №14)
5. M.S. Komilova, J.E.Pakhomova The value of the factors of endothelial dysfunction in the development of abruption placenta//European Science Review.–Austria, 2015. – № 7-8.– С. 47-49. (14.00.00, №19)
6. Комилова М.С., Юлдашев А.Ю. Патоморфологические и морфометрические изменения плаценты как основа развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты в 29-36 недель беременности//Вестник Ташкентской Медицинской Академии.– Ташкент, 2015. -№3.– С.112-114. (14.00.00, №13)
7. M.S. Komilova, J.E.Pakhomova The reaction of systemic inflammatory response in premature detachment of normally situated placenta //European Science Review.–Austria, 2015.-№ 7-8.–С. 47-49. (14.00.00, №19)
8. Комилова М.С., Пахомова Ж.Е. Определение диагностических маркеров при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты //Вестник Ташкентской Медицинской Академии.– Ташкент, 2015.- №3.–С. 71-73. (14.00.00, №13)
9. Комилова М.С., Юлдашева С.З. Патоморфологические и морфометрические изменения плаценты как основа развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты в 22-28 недель беременности//Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2015. -№ 4.– С. 4-7. (14.00.00, №14)
10. Комилова М.С., Юлдашева С.З. Современные подходы к тактике ведения беременных с преждевременной отслойкой нормально

расположенной плаценты // Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2015.- № 4.–С. 27-30. (14.00.00, №14)

11. Комилова М.С., Пахомова Ж.Е. Оценка дисфункции эндотелия фетоплацентарного комплекса при преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты//Вестник Современной Клинической Медицины.– Казань, 2016. – №1.–С. 51-57. (14.00.00, №24)

## **II бўлим (II часть; II part)**

12. Комилова М.С.Методы обследования и тактика ведения женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. Методические рекомендации. Бухара, 2015.–22с.

13. Комилова М.С.Кровотечения второй половины беременности. Учебно-методическое пособие. Бухара, 2015.– 35с.

14. Комилова М.С., Пахомова Ж.Е. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода //Российский вестник акушера-гинеколога. – Москва,2015. – Том 15, №1. – С. 18-23.

15. Комилова М.С., Пахомова Ж.Е. Основопологающие моменты в патогенезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.– Москва,2015. – №6.– С.46-51

16. Комилова М.С.,Юлдашев А.Ю. Цитокинно-эндокринный профиль организма при физиологической и прерывающейся беременности и морфологические особенности плаценты //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – Москва, 2015. – №3. – С. 25-28.

17. Комилова М.С. Значение маркеров эндотелиальной дисфункции в развитии преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты// «Современные проблемы клинической медицины». Международная научная конференция.– Ханты Мансийск, 2013. – С. 152-153.

18. Комилова М.С., Роль сосудистого-эндотелиального фактора в формировании преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты //«Время смотреть в будущее...». 52 Итоговая научная конференция.– Владикавказ, 2013. – С. 71-72.

19. Комилова М.С.,Значение оценки кровотока при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты// Проблемы биологии и медицины.– Самарканд.2013. – С.47.

20. Комилова М.С.,Значение маркеров эндотелиальной дисфункции в развитии преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты// Новости дерматологии и репродуктивного здоровья.– Ташкент. 3.2013-В. –С. 120.

21.Комилова М.С., Пахомова Ж.Е., Нажмутдинова Д.К.,Роль факторов эндотелиальной дисфункции при массивных акушерских кровотечениях// «Перинатальная медицина». Общероссийская конференция с международным участием. – Санкт-Петербург, 2014. – С. 69-70.

22.Комилова М.С.,Юлдашев С.З., Факторы роста и морфологические

особенности плаценты в I триместре беременности// «Ибн-Сино юлдузлари». Сборник молодых ученых и одаренных студентов. – Бухара, 2014.– С.52-53.

23. Комилова М.С.,История и современность в лечении и профилактике осложнений варикозной болезни у беременных// «История медицины в собраниях архивов, библиотек и музеев».– Волгоград, 2014. 194-196.

24. Комилова М.С., Пахомова Ж.Е., Нажмутдинова Д.К.,Результаты выбора программ инфузионно-трансфузионной терапии при массивных акушерских кровотечениях //«IX Международный конгресс по репродуктивной медицине». – Москва, 2015. – С. 187-188.

25. Комилова М.С.,Юлдашев А.Ю., Изучение цитокинового и эндокринного профиля при физиологической прерывающейся беременности//IX Международный конгресс по репродуктивной медицине. – Москва, 2015. – С. 205-207.

26.Комилова М.С., Роль фона фактора Виллебранда и фибронектина в прогнозе развития преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты// «Охрана матери и ребенка». Материалы республиканкой научно практической конференции.– Бухара, 2015. – С. 59.

27.Комилова М.С.,Оценкаоксидативного стресса в развитии преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты //// «Охрана матери и ребенка». Материалы республиканкой научно практической конференции.– Бухара, 2015. – С. 58.

28. Комилова М.С.,Выявление факторов риска развитияпреждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.// «Охрана матери и ребенка». Материалы республиканкой научно практической конференции.– Бухара, 2015. – С. 60.

29.Комилова М.С.,Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и поражение эндотелия//X конгресс по репродуктивной медицине.-19-20 январь Москва, 2016.-С. 220-221.