

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**  
**ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**РУЗИЕВА НОДИРА ХАКИМОВНА**

**ЭРТА ТУҒРУҚ ХАВФИ ЮҚОРИ БЎЛГАН ХОМИЛАДОРЛАРДА**  
**ДИАГНОСТИКА, ДАВОЛАШ ВА ПРОФИЛАКТИКА ЧОРА-**  
**ТАДБИРЛАРИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

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

**ТОШКЕНТ – 2019**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**  
**Content of the abstract of doctoral (DSc) dissertation**

**Рўзиева Нодира Хакимовна**

Эрта туғруқ хавфи юқори бўлган хомиладорларда  
диагностика, даволаш ва профилактика  
чора-тадбирларини оптималлаштириш..... 3

**Рузиева Нодира Хакимовна**

Оптимизация диагностических, лечебных и  
профилактических мероприятий у беременных  
с риском преждевременных родов ..... 25

**Ruzieva Nodira Khakimovna**

Optimization of diagnostic, therapeutic and  
preventive measures in pregnant women  
with a risk of premature birth ..... 47

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 50

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**  
**ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**РУЗИЕВА НОДИРА ХАКИМОВНА**

**ЭРТА ТУҒРУҚ ХАВФИ ЮҚОРИ БЎЛГАН ХОМИЛАДОРЛАРДА**  
**ДИАГНОСТИКА, ДАВОЛАШ ВА ПРОФИЛАКТИКА ЧОРА-**  
**ТАДБИРЛАРИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

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

**ТОШКЕНТ – 2019**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.1.DSc/Tib267 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиётинститутида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

<b>Илмий маслаҳатчи:</b>	<b>Пахомова Жанна Евгеньевна</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Расмий оponentлар:</b>	<b>Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор <b>Арипов Абдумалик Нигматович</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор <b>Алиева Дильфуза Абдуллаевна</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Етакчिताшқилот:</b>	<b>Н.И. Пирогов номидаги миллий тадқиқот тиббиёт университети (Россия)</b>

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 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](mailto:mail@tashpmi.uz)).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил:100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй.Тел./факс: (+99871)-2623314.

Диссертация автореферати 2019 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2019 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.В. Алимов**

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

**Э.А. Шамансурова**

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

**Д.И. Ахмедова**

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

## КИРИШ (докторлик диссертацияси (DSc) аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Сўнги йилларда муддатидан аввал туғруқ –она ва болани ҳимоя қилиш тиббий-ижтимоий муаммо бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...эрта неонатал ўлим ҳолатининг 70% ва болалар ўлим ҳолатининг 75% етилмай туғилган чақалоқлар улушига тўғри келмоқда. Муддатидан аввал туғруқлар барча ҳомиладорликларнинг 5%дан 15%гача ҳолатида кузатилмоқда, бу кўрсаткич йилдан йилга ошиб бормоқда. Дунёда 15 миллионга яқин гўдақлар муддатидан аввал туғилади. Тахминан бир миллион бола ҳар йили муддатдан аввалги туғруқ асоратлари оқибатида нобуд бўлади. Муддатидан аввал туғруқларда перинатал ўлим ҳолати ўз муддатида рўй берадиган туғруққа нисбатан 33 мартаба юқори бўлмоқда»<sup>1</sup>. Аёлларда муддатидан аввал туғруқ ҳолатининг кўп учраши, ўз вақтида ташҳислаш, профилактика ва даволашнинг инновацион усуллари ишлаб чиқиш долзарбмуаммо бўлиб қолмоқда.

Жаҳон миқёсида ҳомиладорлик вақтида юзага келадиган асоратлар, жумладан муддатдан аввал туғруқ ҳавфиривожланиши, уни эрта босқичда ташҳислаш, даволаш ва профилактика усуллари такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада туғруқ муддатдан аввал бошланишининг ҳавф омилларини аниқлаш; ҳомиладорларда ичак ва қин микробиотасини аниқлаш; ҳомиладорликнинг нохуш оқибатларини баҳолаш; аёлларда эрта туғруқ ҳавфига ирсий мойиллиги мавжудлигини аниқлаш; касалликни ташҳислашда биокимёвий ва иммунологик маркерларини аниқлаш; муддатдан аввал туғруқ ривожланиши предикторларини аниқлаш; қон ва сўлакда айрим биокимёвий ва гормонал кўрсаткичлар ҳолатини баҳолаш; ҳомиладорларда эрта туғруқ ҳавфи фонида гемостазнинг айрим кўрсаткичлари ўзгаришларини аниқлаш; касалликни олиб бориш алгоритминини ишлаб чиқиш, муддатдан аввал туғруқ ҳавфига қарши даволаш-профилактик тадбирларни белгилаш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади [Базина М.И., 2014; Савельева Г.М., 2010, Мишутина О.С., 2013].

Республикамиз соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, репродуктив ёшдаги аёлларни ижтимоий ҳимоя қилиш, ҳомиладорлик даврида келиб чиқадиган турли асоратларини олдини олиш, айниқса соғлом болалартуғилишига алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада «...аҳолига сифатли тиббий хизматдан фойдаланишни кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш»<sup>2</sup> вазифалари белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, репродуктив ёшдаги аёлларда эрта туғруқ ҳавфини ташҳислаш, профилактика, ўз вақтида ҳомиладорлик давридаги асоратларни олдини олиш ва даволашга қаратилган.

<sup>1</sup> World Health Organization website, 2017., <http://www.who.int/healthinfostatistics>

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чоратадбирлари тўғрисида»ги ПҚ–3071-сон Қарори.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 10 февралдаги ПФ-4947-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2019 йилнинг 6 майдаги ПҚ-4310-сон «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фан тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи<sup>3</sup>.** Эрта туғруқ ҳавфи юқори бўлган ҳомиладорларда ташхислаш, даволаш ва профилактика чора-тадбирларини оптималлаштиришга йўналтирилган илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, University of Mississippi Medical Center (АҚШ), Harvard Medical School (АҚШ), Ankara University (Туркия), University of British Columbia (Канада), Россия ССВ академик В.И.Кулаков номидаги Акушерлик, гинекология ва перинатология илмий маркази (Россия Федерацияси), Отт номидаги Санкт-Петербург институти (Россия Федерацияси), Instituto Nacional de Perinatologia Isidro Espino sadelos Reyes (Мексика), Weill Cornell Medical College (Англия), Monach University (Австралия), Казань тиббиёт институти (Россия Федерацияси), Тошкент тиббиёт академияси ва Тошкент педиатрия тиббиёт институтида (Ўзбекистон Республикаси) да олиб борилмоқда.

Жаҳонда муддатдан аввал туғруқ ҳавфи юқори бўлган ҳомиладорларда ташхислаш, даволаш ва профилактика чора-тадбирларини оптималлаштириш тадқиқотлари бўйича қатор, жумладан куйидаги илмий натижалар олинган: пренатал асоратлар ривожланишида қонғомирлардаги эндотелиал дисфункция жараёни ва гемостаз тизимидаги кўрсаткичлардаги номутонасиблик аниқланган (University of Oxford, Англия; Harvard Medical School, АҚШ; Hacattepe University, Туркия; University of British Columbia, Канада); ҳомиладорларда инфекцион касалликлар асорати муқаррар ҳолда пренатал ва антенатал асоратларга олиб келиши аниқланган (Melburne University, Австралия; Козон тиббиёт институти, Россия Федерацияси); ҳомиладорликнинг илк муддатларида ангиогенез кўрсаткичларининг пасайиши ҳомиланинг нобуд бўлиши патогенезида муҳим омил эканлиги исботланган (Xinxiahg Medical University, Хитой; Weill Cornell Medical

---

<sup>3</sup>Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: <http://oxford.university-guides.com>, [www.washington.edu](http://www.washington.edu), <https://www.universityofcalifornia.edu>, <http://weill.cornell.edu>, <http://upci.upmc.edu>, <http://publichealth.med.miami.edu>, <https://www.mrc.ac.uk>, <http://www.ssmu.ru>, <http://www.ksma.ru>, <http://www.rudn.ru>, <http://patient.ncagp.ru>, <http://www.tma.uzva> бошқа манбалар.

College, Англия); эрта туғруқ хавфи юқори бўлган ҳомиладорларда коагулопатик бузилишларда АФС синдроми келиб чиқиши аниқланган (Hacattepe University, Туркия; University of British Columbia, Канада; Instituto Nacionalde Perinatologia Isidro Espinosadelos Reyes, Мексика).

Бугунги кунда жаҳонда муддатдан аввал туғруқ хавфи юқори бўлган ҳомиладорларда ташхислаш, даволаш ва профилактика чора-тадбирларини такомиллаштириш бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: туғруқ муддатдан аввал бошланиши қон-томирлар эндотелиал дисфункцияси ҳолатига боғлиқлигини аниқлаш; муддатдан аввал туғруқ хавфи юқори ҳомиладорларда қиндаги микробиотаси ҳолати таъсирини аниқлаш; ҳомиладорлар қин микрофлорасининг уларда муддатдан аввал туғруқ хавфи келиб чиқишига таъсирини аниқлаш; ҳомиладорликнинг нохуш оқибатларини ташхислашда биокимёвий кўрсаткичлар ҳолатини баҳолаш; ҳомиладорларда эрта туғруқ хавфи бор аёлларда ирсий мойиллик мавжудлигини аниқлаш; муддатдан аввал туғруқ ривожланишини ташхисловчи предикторларини аниқлаш; қон ва сўлакда биокимёвий ва гормонал кўрсаткичлар ҳолатидаги ўзгаришларнинг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш; ҳомиладорларда эрта туғруқ хавфи фонида гемостазнинг айрим кўрсаткичлари ўзгаришларини аниқлаш; муддатдан аввал туғруқ хавфига қарши даволаш-профилактика чора-тадбирларини, жумладан ташхислаш алгоритминини ишлаб чиқиш, гистаминсиз пархез, эубиотиклар, макро ва микро элементлар тўпламини қўллаш билан такомиллаштириш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Адабиётларда акушерлик ва гинекологиянинг энг муҳим муаммолари орасида ҳомиланинг муддатга етмасдан туғилиши муаммоси етакчи ўринда туриши таъкидланган (В.М. Сидельникова, 2016; У.Р. Хамадиянов., 2004). Ҳомиладорликни эрта тўхташи патогенезига катта эътибор қаратилмоқда ва унинг асосида янада самаралироқ патогенетик даволашни ўтказиш мумкинлиги таъкидланмоқда. А.В. Усова (2010) гестациянинг иккинчи триместрида цитокин статусини ўрганиб чиқди. Муаллиф IL-1, IL-6 миқдори ошиши ва ҳамда IL-4 миқдори пасайишини таъкидлаган. И.Е.Талантова ва муал. (2014) ҳомиладорлар периферик қонда IL-4 пасайишини, ҳамда туғруқ вақтида амниотик суюқликларда IL-8 миқдори ошишини аниқлаган. В.Н.Серов ва О.И.Сухорукова (2013) анамнестик маълумотлар ва қин рН-метрияси, муддатдан аввалги туғруқни ташхислаш учун Actim Partus тест-тизими ва кўғаноқ сувларининг муддатдан аввал тўқилишини ташхислаш учун Actim Prom тест-тизимини қўллаганлар.

Ҳозирда асоратланган акушер-гинекологик анамнезли ҳомиладор аёлларда муддатдан аввал туғруқнинг ривожланиш хавфларини аниқлашда ичак ва қин микробиотасининг биргаликда бузилиши билан кечувчи, клиник аломатларгача кузатиладиган мазкур мудҳиш асоратнинг ривожланишидаги предиктор аҳамиятга эга бўлган ташхислаш маркерларини аниқлашга бағишланган етарлича илмий тадқиқотлар мавжуд эмас, ваҳоланки, улар ёрдамида она ва болада содир бўлиши мумкин бўлган кўплаб асоратларни

олдини олиш имкони бўлар эди. Шу муносабат билан муайян ва объектив кўрсаткичларга асосланиб, муддатдан аввал туғруқ ҳавфини янада аниқ башоратлаш муаммоси долзарб бўлиб қолмоқда.

Юқоридагиларни ҳисобга олган ҳолда, соғлиқни сақлаш амалиёти учун муддатдан аввал туғиш ҳавфи бўлган ҳомиладорларда сифатли, рационал, патогенетик асосланган ташхислаш, кузатиш ва профилактика қилиш тактикасини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқотлар ўтказиш долзарб ва амалий аҳамиятга эга.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ДИТД01.980006703 «Болаларда туғма ва ортирилган касалликларни ташхислаш, даволаш ва профилактика усуллари тақомиллаштириш» (2015-2020й) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** эрта туғруқ ҳавфи юқори бўлган ҳомиладорларда ташхислаш, даволаш ва профилактика чора-тадбирларини оптималлаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари** қуйидагилардан иборат:

эрта туғруқ ҳавфи бўлган ҳомиладорларда даволаш ва профилактик чора-тадбирларини ишлаб чиқиш учун муддатдан аввал туғруқ ривожланишининг патогенетик механизмларини аниқлаш;

муддатдан аввал туғруқларни башоратлаш ва индивидуал ёндашувни ишлаб чиқиш учун эрта туғруқ ҳавфи бўлган ҳомиладорларда клиник анамнестик ҳавф омилларини аниқлаш;

муддатдан аввал туғруқ ҳавфи бўлган ҳомиладорларда ичак ва қин микробиотасини аниқлаш;

муддатдан аввал туғруқ ривожланиши предикторларини аниқлаш учун қон ва сўлакда айрим биокимёвий, гормонал кўрсаткичлар ҳолатини баҳолаш;

муддатдан аввал туғруқлар генезида эндотелиал дисфункция ва гемостаз тизимининг томир-ҳужайра бўғини фаолиятини аниқлаш;

муддатдан аввал туғруқ ҳавфи бўлган ҳомиладорларда цитокинлар миқдорива гуморал иммунитет ҳолатини баҳолаш;

туғруқ асоратлари ривожланиш ҳавфини комплекс баҳолашда муддатдан аввал туғруқ ҳавфининг турли предикторларини аниқлаш;

муддатдан аввал туғруқни башоратлаш ва профилактикаси бўйича индивидуал комплекс ёндашувни ишлаб чиқиш ва уни эрта туғруқ ҳавфида самарадорлигини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2016-2018 йилларда Тошкент шаҳар 6-сонли туғруқ комплексида назоратда бўлган 800 нафар ҳомиладорлар касаллик тарихининг ретроспектив таҳлили ва 388 нафар муддатдан аввал туғруқ ҳавфи бўлган ҳомиладор аёллар олинди.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида вена қони ва зардоби биокимёвий, гормонал ва иммунологик таҳлиллар учун ҳамда қин ва ичак ажралмаси



бактериологик таҳлиллар учун олинди.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда умумклиник, бактериологик, биокимёвий, гемостазиологик, гормонал, иммунологик ва статистик усулларидан фойдаланилди.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор мудатдан аввал туғруқ ҳавфи бор ҳомиладорларда сурункали касалликлари мавжудлиги, овқатланиш туркумини бузилиши натижасида ичак ва қин микрофлорасидаги сапрофит (*Lactobacterium*, *Bifidobacterium*) ва шартли патоген (*Ebacteria* ва *Prevotella*, *Peptostreptococcus*) микроблар миқдорининг нисбатини ўзгариши барвақт туғруққа олиб келиши аниқланган;

илк бор мудатдан аввал туғруқ ҳавфи мавжуд ҳомиладорларда инфекцион агент таъсирида эндотелиал хужайралар фаолиятининг бузилиши қон зардобиди адгезия пептидлари (*sVCAM-1*, *sP-селектин*, *неоптерин*) миқдорининг ортиши билан пропорционал равишда антикоагулянтлар (*АТ-III*) миқдорининг камайиши тромбофилик ҳолатлар ва тромботик асоратлар ривожланишига сабаб бўлиши исботланган;

мудатдан аввал туғруқ ҳавфи бор ҳомиладорларда ичак дисбактериози сабабли қонда липополисахаридлар ва церуллоплазмин миқдорининг ортиши ҳамда қин ва ичак микрофлораси муҳитида диаминооксидаза фаоллигининг пасайиши организмда эндотоксемия ривожланишига сабаб бўлиши аниқланган;

юқори ҳавф гуруҳига кирувчи ҳомиладорларда сурункали инфекцион омиллар яллиғланишга хос цитокинлар (*IL-6*) миқдорининг ортиши ва яллиғланишга қарши (*IL-10*) цитокинлар миқдорининг пропорционал камайиши билан боғлиқ тизимли яллиғланиш жараёнини келтириб чиқариши аниқланган;

илк бор ҳомиладор аёлларда эндотоксемия натижасида сўлакда прогестеронни эстрадиол гормонига нисбат кўрсаткичининг меъёрга нисбатан ишонарли камайиши муддатдан аввал туғруқ жараёнининг бошланишига сабаб бўлиши исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагиларда мужассам:

ҳомиладорларда муддатдан аввал туғруқ ҳавфини клиник, микробиологик, иммунологик ва гормонал тадқиқотлар ёрдамида башоратлаш имкони исботланган;

ҳомиладорликни индивидуал ёндашган ҳолда олиб боришга имконият берувчи муддатдан аввал туғруқ ҳавфи омилларини нисбий, ўрта ва юқори даражалари тавсия этилган;

муддатдан аввал туғруқ ҳавфи юқори бўлган ҳомиладорликни ташхислашда аёллар сўлагиди прогестероннинг эстрадиолга нисбатини аниқлаш асосланган;

муддатдан аввал туғруқни башоратлаш ва профилактика чоратадбирлари ишлаб чиқилган ва уни эрта туғруқ ҳавфида самарадорлигини баҳоланган;

муддатдан аввал туғруқ хавфи бўлган ҳомиладорларни ташхислаш, олиб боришнинг индивидуал ёндашуви ва профилактик даволаш алгоритми ишлаб чиқилган

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

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти эрта туғруқ хавфи юқори бўлган ҳомиладорларда ташхислаш, даволаш ва профилактика чора-тадбирларини оптималлаштириш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган, муддатдан аввал туғруқ хавфи бор ҳомиладорлар ичак ва қин микробиотасидаги ўзгаришлар, эндотелиал дисфункция ривожланиши, эрувчан адгезия молекулалари (sVCAM-1, sP-селектин, неоптерин) ва эндотелий апоптози омили (аннексин А-5) миқдорларининг ортиши, табиий антикоагулянтлар (АТ-III) миқдори камайиши билан D-димер миқдорининг кескин ортиши, иммунологик ўзгаришларни аниқланиши ва улар орасидаги ўзаро боғлиқлик ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти туғруқ хавфини клиник, микробиологик, иммунологик ва гормонал тадқиқотлар ёрдамида башоратлаш имкони, муддатдан аввал туғруқ хавфи омилларини нисбий, ўрта ва юқори даражалари тавсия этилгани, аёллар сўлагида прогестероннинг эстрадиолга нисбатини аниқлаш асосланганлиги, муддатдан аввал туғруқ хавфи бўлган ҳомиладорларни текшириш, олиб боришнинг индивидуал ёндашуви ва профилактик даволаш алгоритми ишлаб чиқилганлиги акушерлик ва перинатал асоратлар сонини камайтириш имконини бериши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Эрта туғруқ хавфи юқори бўлган ҳомиладорларда ташхислаш, даволаш ва профилактика чора-тадбирларини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Гипергомоцистеинемиядаги муддатдан аввал туғруқ профилактикаси» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 15 апрелдаги 8н-р/134-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсияномаси ташхислашда умумклиник ўзгаришларни аниқлаш, ташхислаш, касаллик кечишини башорат қилиш ва ўз вақтида даволаш чора-тадбирларини қўллашга хизмат қилган;

«Муддатдан аввал туғруқ хавфининг янги биокимёвий ва иммунологик маркерлари» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 15 апрелдаги 8н-р/140-сон маълумотномаси).

Мазкур услубий тавсияномаси эрта туғруқ хавфи ривожланишига олиб келувчи янги маркерларини аниқлаш, юзага келиши мумкин асоратларни башорат қилиш ва хавф гуруҳини аниқлаш ва профилактика чора-тадбирларини қўллашга хизмат қилган;

«Гистидинсиз пархез билан муддатдан аввал туғруқнинг профилактикаси» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 15 апрелдаги 8н-р/141-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсияномаси эрта туғруқ хавфи бор гуруҳларида ошқозон-ичак касалликларини аниқлаш, уларда гистидинсиз пархезни қўллаш, ва ушбу ҳолатлар клиникасида келиб чиқадиган асоратларини олдини олиш чора-тадбирларини ўз вақтида амалга оширишга хизмат қилган;

эрта туғруқ хавфи юқори бўлган ҳомиладорларда ташхислаш, даволаш ва профилактика чора-тадбирларини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, Республика перинатал маркази, Хоразм ва Андижон вилоят перинатал марказлари амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 10 октябрдаги 8н-р/141-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар тиббий ёрдам сифатини оширади, ташхислаш ва даволашнинг янги услубларни қўллаш орқали муддатидан жуда эрта ва спонтан бошланиши мумкин бўлган туғруқлар ривожланишини хавфини камайтириш, ҳомиладорлик даврини узайтириш ва олиб бориш тактикасини такомиллаштириш ва касалхонада ётиш муддатини қисқартириш ҳисобига иқтисодий самарадорликка эришишга имконият яратган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 29 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш, олти та боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 162 бетни ташкил этади.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

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

Диссертациянинг «Муддатдан аввалги туғруқ ривожланиш патогенези ҳақида замонавий қарашлар» деб номланган биринчи бобида назарий мезонлар таҳлил қилинди ва муддатдан аввалги туғруқ патогенези асосий бўғинларига бағишланган тадқиқотлар, шунингдек, ҳомиладорликнинг ўсмай қолиш ҳолларини башоратлаш ва олдини олиш бўйича ечимсиз масалалар тизимлаштирилди.

Диссертациянинг «Назоратда бўлган ҳомиладорларнинг тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари» деб номланганикинчи бобида клиник материалнинг тавсифи келтирилган ва тадқиқот услублари ва қўлланган ташхис ва профилактика услублари баён этилган. Иш 2016-2018 йиллар оралиғида Тошкент шаҳрининг 6-сон туғруқ акушерлик комплексига келган ретроспектив (800 та туғруқ тарихи) ва проспектив (388 туғруқ тарихи) ва ҳомиладорларнинг комплекс текшируви ва даволаши натижаларига асосланган.

Ҳавф омилларининг аниқлаш учун 800 та туғруқ тарихлари ретроспектив таҳлил қилинди, улардан 400 та муддатдан аввал бошланган туғруқлар бўлса, яна 400 та муддатдаги туғруқлар бўлди. Натижада муддатдан аввал туғруқ бошланишининг учта ҳавф гуруҳлари ажратилди: юқори, ўрта ва паст ҳавф гуруҳлари.

Бизнинг проспектив кузатувимиз остида 388 та ҳомиладор бўлди. Асосий гуруҳ ичак микробиотасининг бузилиши ва қин дисбиози бўлган 244 нафар ҳомиладордан иборат бўлди, улардан 1-гуруҳида паст ҳавф омиллари бўлган 57 нафар аёлдан ташкил топди, 2-гуруҳ ўрта ҳавф омиллари бўлган 92 нафар аёлдан иборат бўлди, 3-гуруҳ юқори ҳавф омиллари бўлган 95 нафар ҳомиладор аёллардан ташкил топди. Қиёсий гуруҳ муддатдан аввал туғруқ ҳавфи бўлган 120 нафар ҳомиладордан иборат бўлди.

Ташхис ҳомиладор аёл шикоятлари, клиник-биокимёвий тадқиқотдан иборат комплекс текширув, терапевт ва гастроэнтеролог ҳулосаларига биноан қўйилди. Муддатдан аввалги туғруқнинг ҳавфи бўлган ҳомиладор аёлларни текшириш давомида гистидин ва гистаминнинг юқори миқдорини жамлаган озиқ-овқатларни хазм қилолмаслик ҳолати каби клиник аломатлар аниқланди. Бунда, гистидин ва гистаминнинг юқори миқдорини жамлаган маҳсулотни истеъмол қилишда юзага келадиган энг кўп учрайдиган симптомлар ичак дисбиози ва тери қичиши.

Муддатдан аввалги туғруқ ҳавфи мавжуд/мавжуд эмаслигини аниқлаштириш учун трансвагинал УТТ ва бачадон бўйни узунлигини ўлчанди, бўйин-қин ажралмаларида ҳомила фибронектини аниқланди. Ижобий натижа текширув гуруҳига қўшмаслик учун мезон бўлиб хизмат қилди.

Қин ва ичак биоценозининг бактериологик текшируви Грам бўйича бўёқли ранг микроскопиясида ўтказилди, дисбиоз даражаси Мавзютов А.Р. ва муаллифдошлари (2001) таклиф этган мезонлар бўйича аниқланди. Кейинги навбатда микробиоценоз миқдорий таҳлили билан биргаликда бактериологик экиш амалга оширилди.

Эндотоксинемия даражаси ва антиэндотоксин иммунитет ҳолатини баҳолаш учун қон плазмасида липополисахарид (LPS) концентрацияси аниқланди. LPS даражасини аниқлаш учун якуний нуқта бўйлаб Biotechnology (Голландия) маҳсулоти бўлган тест-тизим орқали хромоген ЛАЛ-услуг (Limulus Амебоцитлари Лизати) қўлланди. Қон зардобида LPS соге-худудига одам IgG си миқдорини аниқлаш тадқиқоти «HUMAN» фирмасининг тўплами ёрдамида иммунофермент услуги орқали аниқланди.

sP-селектин ва sVCAM-1 адгезия эрувчан хужайраларининг қон зардобидаги миқдори ва неоптериннинг концентрацияси “БиоХимМарк” (Россия) тест-тизимини қўллаган ҳолда иммунофермент таҳлили (ELISA) услуги ёрдамида аниқланди. Диаминоксидаза (ДАО) нинг қон зардобидаги концентрацияси COBAS-411 (ROSH) иммунофермент анализаторида иммунофермент услуги орқали аниқланди. Гистамин текшируви NaOH ва NaCl иштирокида (АК ни боғлаш учун) кислотага реэкстракцияси билан биргаликда депротейнланган намунадан олинган органик эритувчилар ёрдамида ўтказилди. Компонентлар идентификацияси ГХ-МС услуги ёрдамида амалга оширилди. Натижалар мкмоль/л нисбатида келтирилди.

Қон зардобида ФҚТВ, ПВ (МНО), стандарт тест-тўпламлардан фойдаланган ҳолда фибриноген миқдори, РФМК – антитромбин III ва плазминоген фаоллиги хромоген услуги ёрдамида аниқланди. Тромбоцитлар миқдори ҳисоби ЭДТА дан олинган капилляр қонда Sysmex КХ-21 гематологик анализаторида ўтказилди. Томирлар эндотелийсининг тизимли фаоллигини баҳолаш учун Виллебранд омилининг плазма концентрацияси «HUMAN» тўплами ёрдамида, ва эндотелин-1 даражаси худди шу фирманинг тест-тўплами ёрдамида аниқланди. Умумий L-гомоцистеиннинг плазмадаги миқдори «HUMAN» фирмаси тўплами ёрдамида иммунофермент таҳлили услуги билан ўтказилди, фибриноген концентрацияси Clauss услуги бўйича аниқланди; фаол қисман трмобопластина вақти (ФҚТВ), Д-димер аниқланди. Гемостаз тромбоцитар бўғини тромбоцитлар агрегацион фаоллигини аниқлаш (гемолизатагрегацион тест) ёрдамида баҳоланди. Тромбоцитлар миқдорининг периферик қондаги назорати қон автоматик ўлчагичида ўтказилди. TFN- $\alpha$  миқдорини баҳолашдан иборат цитокин статуси ROSH фирмасининг «COBAS» иммунофермент анализаторида, «БиоХимМак» (Россия) фирмасининг тест тўплами ёрдамида аниқланди. Прогестерон ва эстрадиол тадқиқоти COBAS-411 (ROSH) анализаторида иммунофермент услубда, худди шу тўпламини қўллаган ҳолда амалга оширилди. Шунингдек, веноз қон зардоби ҳам ўрганилди, у эрта тонгда оч қоринга олинган. Сўлакда гормонлар «Human» (Германия) фирмаси тўплами ёрдамида иммунофермент услуги орқали ташхислаш маркази шифокор-лаборанти билан биргаликда аниқланди. Олинган маълумотларга IBM Pentium-4 компютерида ўрта арифметик (M), ўрта квадрат оғиш ( $\sigma$ ), стандарт хато (m), нисбий катталиклар (частота %) ўлчаган ҳолда, статистик таҳлил амалий дастурлар пакетида статистик ишлов берилди. Ўртача катталикларни қиёслашда олинган ўлчовларнинг статистик аҳамияти Стьюдент (t) мезони бўйича аниқланди. Статистик аҳамиятли ўзгаришларга

$P < 0,05$  ишончлилик даражаси қабул қилинди. Бунда клиник ва лаборатор тадқиқотлар маълумотларининг статистик ишлов бўйича кўрсатмалари инобатга олинди.

Диссертациянинг «Муддатидан аввалги туғруқ хавфи бўлган текширувдаги ҳомиладор аёлларнинг клиник тавсифи» деб номланган учинчи бобида қиёсий гуруҳ – тезкор туғруқ ўтказилган 400 нафар аёлнинг клиник тавсифи: ёши, тана вазни, бўйи, паритети, бошдан кечирилган касалликлари, соматик патологиялар мавжудлиги, гинекологик касалликлари, акушерлик анамнези, мазкур ҳомиладорликнинг кечиши, туғруқ асоратлари, чақалоқ ҳолатига тегишли маълумотлар кўрсатилган. Кейинги навбатда муддатдан аввалги туғруқ содир бўлган 400 нафар асосий гуруҳ аёлларининг худди шу маълумотлари келтирилган. Тезкор туғруққа нисбатан муддатдан аввалги туғруқнинг ретроспектив яқун маълумотларининг клиник таҳлили бўйича маълум бўлишича, муддатдан аввалги туғруқ хавф омилларига касбий бандлик тури, қайта туғруқлар, ичак микробиотасини бузилиши, қин дисбиози, бошдан кечирилган эндометритлар, ҳамда абортлар, анамнезда муддатдан аввалги туғруқлар, I ва II триместрларда муддатдан аввалги туғруқ хавфи, гипертензив бузилишлар, кесар кесиш ва туғруқдан кейинги йиринг-септик касалликлар киради. Ретроспектив материаллар таҳлили асосида муддатдан аввалги туғруқлар ривожланиши хавфининг янада муҳим омиллари аниқланди, улар муддатдан аввалги туғруқ ривожланиши хавфининг башоратловчи харитаси асосига олинди, бунда Е.Н. Шиган меъёрлаштирилган интенсив кўрсаткичлар (МИК) услуги қўлланди, мазкур услуб Байес эҳтимол услуги асосида қурилган, шунингдек, анамнез, клиник симптоматика бўйича башорат матрицаси ишлаб чиқилди. Ҳомиладорликнинг муддатидан аввал бошланишининг 13 хавф омиллари ажратилди (1-жадвал).

Башоратловчи матрица муддатдан аввалги туғруқ ривожланишининг хавф омилларини башоратлаш учун барча аниқланган маълумотлардан иборат бўлади, уларни градацияси ва алоҳида омиллар ( $X$ ) таъсир кучидан хавфнинг интеграцияланган кўрсаткичи, ҳар бир омил бўйича нисбий хавф кўрсаткичи ( $R$ ) ва уларнинг омиллар комплекси бўйича йиғиндиси ( $RN$ ), ҳамда бутун тадқиқот ( $N$ ) маълумотларига кўра, меъёрлаштирувчи катталиқ – муддатдан аввалги туғруқ частотасининг ўртача кўрсаткичи ўлчамлари киритилади. Биз томонимиздан хавфнинг эҳтимолий тавофути ( $18,4 \div 48,9$ ), ҳамда ним тавофутлар ажратилди. Умуман олганда, хавфнинг бутун тавофутини учга ажратган маъқул: суст ( $18,4 \div 28,6$ ), ўрта ( $28,7 \div 38,9$ ) ва оғир ( $40,0 \div 48,9$ ) МаТ ривожланиши хавф эҳтимоллари. Шу тариқа, яқуний башорат коэффицентлари ва патология ривожланиши хавф гуруҳларининг чегаравий кўрсаткичлари аниқланди.

Турли хавф омиллари бўлган ҳомиладорларни ажратиш хавф гуруҳлари текширувларининг янада чуқур индивидуаллаш ва ҳомиладорликни узайтириш учун профилактик чора-тадбирларнинг патогенетик комплексини ишлаб чиқиш имконини берди.

**Муддатдан аввалги туғруқ ривожланиш хавфини комплекс  
баҳолаш учун башоратловчи харита**

		%	МИК	R	X		
						мин	Мах
Ичак микробиотасиани бузилиши	бор	79,8	1,595	3,94	1,60	1,60	6,28
	йўқ	20,3	0,405		6,28		
Сурункали пиелонефрит	бор	73,5	1,47	2,70	1,46	1,46	3,95
	йўқ	26,5	0,53		3,95		
Камқонлик	бор	77,0	1,54	3,35	1,54	1,54	5,17
	йўқ	23,0	0,46		5,17		
Семизлик	бор	58,0	1,16	1,38	1,16	1,16	1,60
	йўқ	42,0	0,84		1,60		
Сурункали тонзиллит	бор	74,5	1,49	2,92	1,49	1,40	3,22
	йўқ	25,5	0,51		4,35		
Анамнезида муддатдан аввалги туғруқ 1 ва ундан ортик	бор	69,8	1,40	2,31	1,40	1,40	3,22
	йўқ	30,3	0,61		3,22		
Ўз ўзидан бола тушиши	бор	74,5	1,49	2,92	1,49	1,49	4,35
	йўқ	25,5	0,51		4,35		
Сурункали эндометритлар	бор	67,0	1,34	2,03	1,34	1,34	2,72
	йўқ	33,0	0,66		2,72		
Ҳомиладорликнинг ривожланмай қолиши	бор	73,0	1,46	2,70	1,46	1,46	3,95
	йўқ	27,0	0,54		3,95		
Абортлар	бор	74,5	1,49	2,92	1,49	1,49	4,35
	йўқ	25,5	0,51		4,35		
Бачадонда чандиқ	бор	73,5	1,47	2,77	1,47	1,47	4,08
	йўқ	26,5	0,53		4,08		
Гипертензив бузилишлар	бор	71,8	1,44	2,54	1,44	1,44	3,65
	йўқ	28,3	0,57		3,65		
Қин дисбиози	бор	78,5	1,57	3,65	1,57	1,57	5,73
	йўқ	21,5	0,43		5,73		

Афсуски, анамнестик маълумотлар ва клиник аломатлар ҳар доим ҳам муддатдан аввалги туғруқни ўз вақтида башоратламайди. Буларнинг барчаси муаммони ҳар томонлама ўрганиш, башоратлашнинг янги ёндашувларини

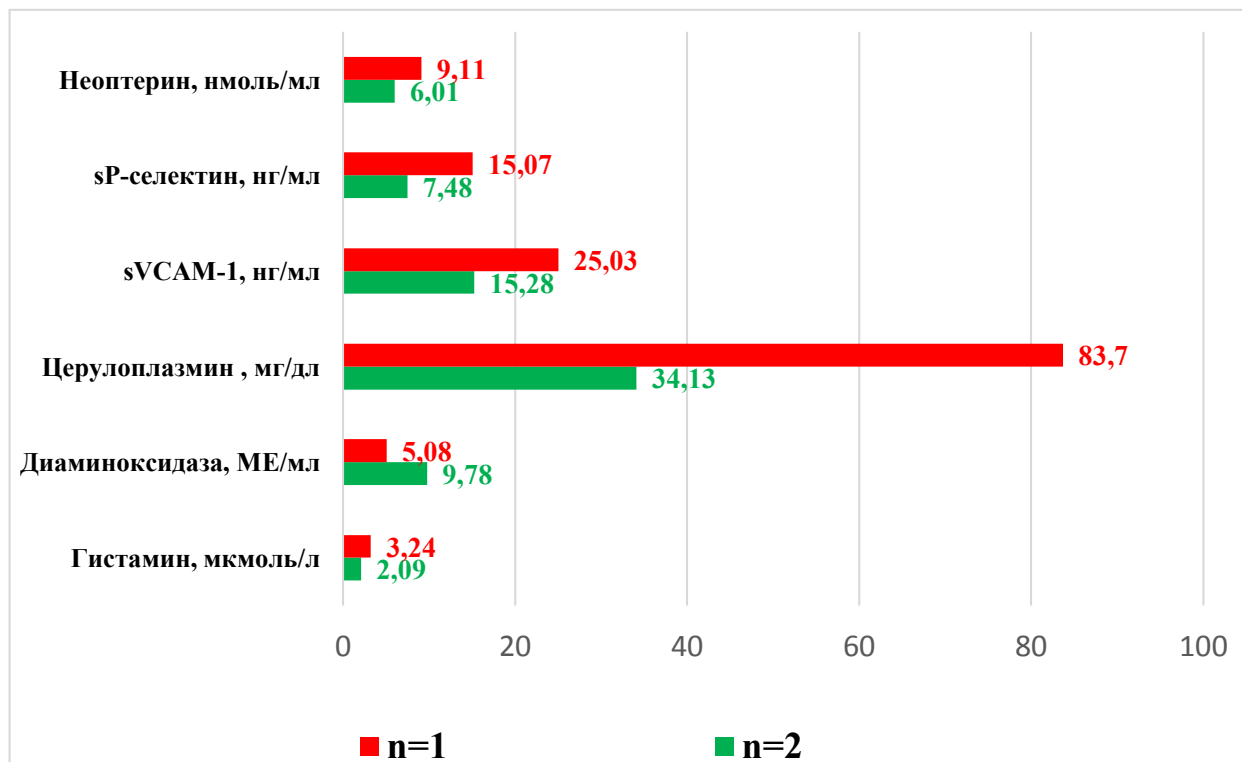
излаш заруратини тақозо қилади. Адабиет манбаларнинг таҳлилига кўра, муддатдан аввалги туғруқни кўп омилли синдром деб баҳолаш мумкин. Аксарият муаллифларнинг фикрича, туғруқ муддатдан аввал бошланишига олиб келадиган аниқ сабабларни ўрганиш якунига етмаган, бироқ, мазкур синдромнинг юзага келишида тўрт асосий патогенетик йўналиш ажратилган: она ва/ёки ҳомила стресси, децидуал тўқима яллиғланиши, амнионе ёки хорионе, йўлдош ёки децидуал қон кетиши ва бачадоннинг механик чўзилиши. Муддатдан аввалги туғруқнинг полиэтиологиклигини инобатга олиб, хавф гуруҳи бемор аёлларини ягона текширув фарқлаб беришининг эҳтимоли кичик. Демак, муддатдан аввалги туғруқ хавфининг клиник омиллари ва ташхислашнинг биомаркерларини уйғунлаштирадиган алгоритм ишлаб чиқилиши зарур. Юқорида айтилганлар биомаркерларни излаш ва улар орасида муддатидан аввалги туғруқнинг аниқ предикторларини аниқлаш учун замин яратди.

Диссертациянинг «Муддатидан аввалги туғруқни башоратлаш ва ташхислашга патогенетик ёндашувлар» деб номланган тўртинчи бобида ичак ва қин микробиотасининг муддатидан аввалги туғруқ ривожланишидаги аҳамияти тавсифланган. Қин ва ичак микрофлорасининг бактериологик тадқиқотлари муддатидан аввалги туғруқ хавфи бўлган 60 нафар ҳомиладор аёллар текширилди. Умумий 3 гуруҳ: суст, ўрта ва юқори хавф бўлган 20 нафар аёлдан иборат бўлди. Назорат гуруҳи деярли соғлом 20 нафар ҳомиладор аёлдан ташкил топди. Бактериологик тадқиқот натижаларига кўра, текширувдаги муддатидан аввалги туғруқ хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда ичак дисбиози мавжудлиги кўрсатди, бунда лакто- ва бифидобактериялар ( $p < 0,05$ ) миқдори ишончли пасайиши, энтерококклар ва клебсиеллалар ( $p < 0,05$ ) миқдори кўпайиши кузатилган.

Қин микробиотасининг бактериологик экиш натижалари таҳлили бўйича турли хавф даражаларидаги ҳомиладор аёлларда аниқ фарқлар аниқланмаганлиги маълум бўлди. Қин ажралмалари текширилганда меъерий флоранинг (лакто- ва бифидобактериялар) пасайгани ва шартли патоген флоранинг (эубактериялар, превотеллалар, пептострептококклар) аҳамиятли ўсиши аниқланган. Ҳозирги кунда аксарият ҳомиладор аёлларда айрим озик-овқат турларига юқори сезувчанлиги аниқланган. Демак, 72% дан ортик ҳолларда уйғун псевдоаллергик патология хазм қилиш аъзоларини зарарланиши (дисбактериоз) билан боғлиқ бўлиб, озуқанинг чала парчаланган ҳолда сўрилишига, озик-овқатларга гиперсезувчанлик шаклланишига олиб келади. Биз томонимиздан псевдоаллергик ҳолат гистаминни парчаловчи диаминооксидаза (ДАО) ферменти танқислиги фонида организмга гистамин кўп миқдорда тушиши ёки ичак йўлида гистамин ҳосил бўлиши оқибатида гистамин моддасининг қонда 1,6 мартага ошиб кетишига сабаб бўлиши аниқланди (1-расм).

Биз томонимиздан ДАО фаоллигининг физиологик кечаётган ҳомиладорларнинг  $9,78 \pm 0,76$  МЕ/мл кўрсаткичга нисбатан  $5,08 \pm 0,42$  МЕ/мл гача ишончли пасайиши аниқланган ( $P < 0,05$ ).



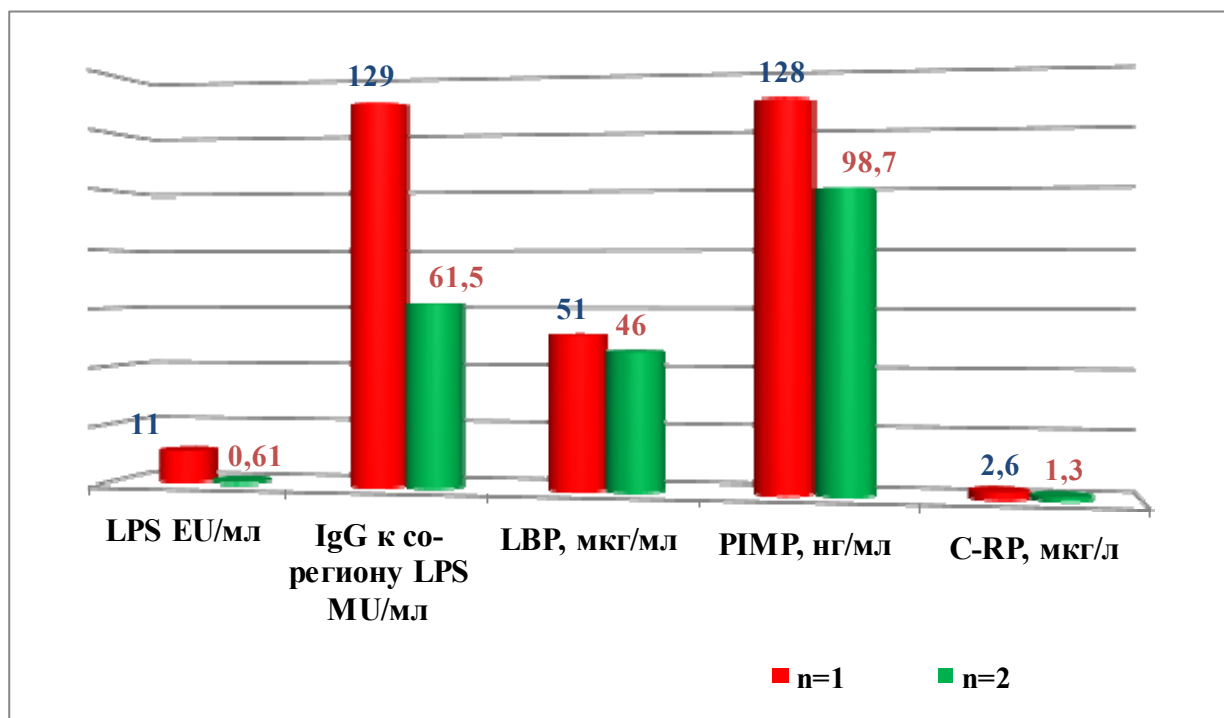


**1-расм. Гистамин, ДАО, sP-селектин, sVCAM-1 ва неоптериннинг муддатдан аввалги туғруқ хавфи бўлган ҳомиладор аёллар қон зардобидаги миқдори**

Аниқланишича, гистаминоз фонидаги сохтааллергик ҳолат эндотоксинемияга олиб келади, бунда муддатидан аввалги туғруқ хавфи бўлган ҳомиладорлар ноадаптив ва адаптив иммунитет назорат кўрсаткичларининг 2 баробарига ошган фонида қонидаги, LPS миқдори контрол гурпуага нисбатан 18 мартага ошгани кузатилган. Церулоплазминнинг 2,5 мартага ишончли ошиши белгиланган ( $P < 0,05$ ). Муддатидан аввалги туғруқ хавфи бўлган ҳомиладорларда LPS юқори кўрсаткичлари LPS боғловчи оксил(LPB) маҳсулининг  $51,08 \pm 4,34$  мкг/мл гача бирмунча ошиши ёндош бўлган, бу кўрсаткич гестацион даври физиологик ҳолда кечаётган ҳомиладорларда  $46,32 \pm 3,78$  мкг/мл ( $P < 0,05$ ) га тенг бўлган. (2-расм)

Иммунологик тадқиқотларнинг натижаларига кўра муддатидан аввалги туғруқ хавфи бўлган ҳомиладорлар қон зардобида назорат гуруҳи аналогик кўрсаткичларига нисбатан TNF- $\alpha$  миқдори 2 баробарга, IL-1 $\beta$  - 6,2 мартага ( $14,6 \pm 0,87$  пг/мл,  $p < 0,05$ ), IL-6 2,1 мартага ( $4,83 \pm 0,39$  пг/мл  $p < 0,05$ ) ва IL-8 1,6 мартага ( $9,98 \pm 0,63$  пг/мл) ортиши содир бўлган ( $p < 0,05$ ), бу ҳолат тизимли яллиғланиш жавоби кечаётганини кўрсатади. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 даражаларининг ошиши системали яллиғланиш мавжудлигини кўрсатади. Биз томонимиздан текшираётган ҳомиладорларнинг клиник ҳолатлари ўртасидаги кучли ижобий корреляцион алоқа мавжудлиги аҳамиятли молик бузилишлар мавжудлигидан дарак беради, бу жараёнлар

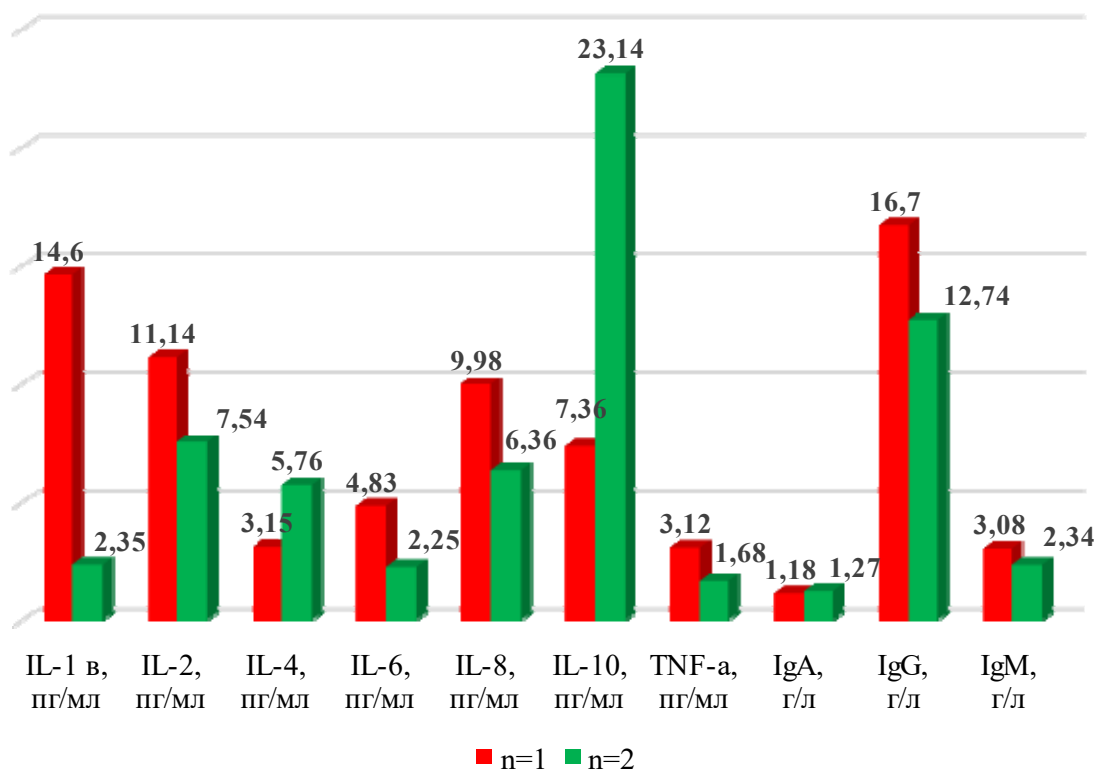
давомида яллиғланиш олди цитокинларининг тизим циркуляциясига сингиши содир бўлади, бу эса МАТ патогенезига туртки бўлади.



**2-расм. МАТ хавфи бўлган ҳомиладорлар қон плазмасида липополисахарид (LPS), липополисахаридни боғловчи оксил (LBP), С-реактив оксил (CRO), мембраналар ўтказувчанлигини оширувчи оксил (PAMP) кўрсаткичлари**

Периферик яллиғланиш олди цитокинлари фаоллигининг ошиши ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг паст ажралиши натижасида тизимли гуморал жавобнинг ҳаддан ортиқ стимуляцияси муддатдан аввал туғруқ ривожланишини асосидаги фундаментал механизмлардан бири ҳисобланади. (3-расм)

Муддатдан аввалги туғруқнинг юқори хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда прогестерон концентрациясининг тадқиқотига кўра, унинг сўлак ва қондаги миқдори қиёсий гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 6 мартага ( $p < 0,05$ ) ва эстрадиол миқдори 1,7 мартага ( $p < 0,05$ ) пасайгани маълум бўлди. Муддатдан аввалги туғруқнинг юқори хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда прогестероннинг эстрадиолга нисбатан кўрсаткичи кўпроқ маълумот берди, негаки назорат гуруҳининг аналогик кўрсаткичларига нисбатан 11 мартага паст бўлган, демак сўлакда прогестероннинг эстрадиолга нисбатан индекси муддатдан аввалги туғруқнинг маркери сифатида қўлланилиши мумкин.



### 3-расм. Муддатдан аввалги туғруқ хавфи бўлган ҳомиладорларда цитокин статуси ва гуморал иммунитет омиллари кўрсаткичлари

Эндотелиал зарарланишнинг энг муҳим омиллари ўрганилганда (Виллебранд ва фибронектин омиллари) уларнинг қиёсий гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ишончли ўсиши кузатилган, мос равишда муддатидан аввалги туғруқ хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда Виллебранд омили 41%, фибронектин 2,5 мартага ўсган. Шунингдек, гестацияси физиологик кечаётган ҳомиладорларнинг 10 нафарида (28,2%), муддатдан аввал туғруқ хавфи бўлган ҳомиладорларнинг 72 нафарида (87,8%) РАІ-1 даражаси ошиши аниқланган. Ўтказилган тадқиқотлар муддатдан аввал туғруқ хавфи бўлган ҳомиладорлар аксариятининг қонида РАІ-1 миқдори кўтарилишини кўрсатди, бу ҳол уларда эндотелий дисфункциясининг гемостатик ва адгезив шакллари ривожланишидан дарак беради. Мазкур дисфункция томир деворини зарарловчи омиллардан адгезив оқсиллар ва тромбоцитлар гиперфаоллиги кабиларнинг уйғун таъсири сабаб бўлади. Мазкур ҳолат қонда табиий антикоагулянт-антитромбин III миқдорини камайишига, D-димер миқдорининг ошишига олиб келади ва муддатидан аввалги туғруқларда тромбофилик ҳолатлар ва тромботик асоратлар ривожланиши сабабларидан бири ҳисобланади.

Шу тариқа, ўтказилган клиник-лаборатор тадқиқотлар туфайли МАТ ҳавфининг энг маълумотга бой кўрсаткичлари липополисахаридлар миқдорининг 11 ЕУ/мл дан юқори бўлиши, ДАО нинг миқдори 4 Е/мл ва қондаги церулоплазминнинг миқдори 83мг/мл дан юқори бўлиши, сўлакдаги

прогестероннинг эстрадиолга нисбатан миқдор индекси, IL -6 миқдори 5пг/мл дан юқори бўлиши ва IL -10 миқдори 7пг/мл дан кам бўлиши, шунингдек, D-димернинг қондаги концентрацияси 600пг/мл дан кўп бўлиши ҳисобланади. Санаб ўтилган кўрсаткичларни муддатдан аввалги туғруқ ривожланиш хавфининг маркерларига киритиш мумкин.

Диссертациянинг «Муддатдан аввалги туғруқ ривожланишининг предикторларини аниқлаш» деб номланган бешинчи бобида муддатдан аввалги туғруқ ривожланишидан аввал кўплаб сабаблар бўлиши ва шу сабаб, мазкур ҳолатда ягона тест ўтказиш орқали хавф гуруҳи беморини аниқлаш имкони йўқлигини кўрсатилди.

Муддатдан аввалги туғруқ хавфини ташхислашни такомиллаштириш учун, ҳамда кўрсатилган маркерларнинг башоратловчи аҳамиятини аниқлаш мақсадида биз муддатдан аввалги туғруқнинг юқори хавфи бўлган ҳомиладорларнинг биокимёвий тадқиқотлар маълумотлари, қонидаги эндотелиал дисфункциянинг кўрсаткичлари ва интерлейкинларнинг корреляцион таҳлилин аналга оширдик.

Биокимёвий кўрсаткичларни баҳолашда муддатдан аввалги туғруқларнинг энг ишончли предикторлари қуйидаги бўлди: диаминооксидаза: сезувчанлик- 89,2% ва ўзига хослиги – 88,9%, аниқлик – 90,0%, церулоплазмин кўрсаткичлари: сезувчанлик – 81,8% ва ўзига хослик – 86,4%, аниқлик – 91,8%, липополисахарид кўрсаткичи бўйича сезувчанлик – 87,3%, ўзига хослик – 91,0%, аниқлик – 92,2%, шунингдек, сўлакдаги прогестероннинг эстрадиолга нисбат индекси маълумотлари қуйидаги кўрсаткичларни намён этди: сезувчанлик – 89,5% ва ўзига хослик – 90,4%, аниқлик – 89,9%, D-димер кўрсаткичлари - сезувчанлик – 81,8% ва ўзига хослик – 86,4%, аниқлик – 90,8%, IL-6 сезувчанлик – 82,6% ва ўзига хослик – 88,9%, аниқлик – 90,0%, IL-10: сезувчанлик – 89,6% ва ўзига хослик – 88,0%, аниқлик – 89,8%.

Муддатидан аввалги туғруқнинг барча тахминий предикторлари кўрсаткичлари орасида корреляцион таҳлил ўтказилди. Иммуно кўрсаткичлар орасида IL-6, IL-10 аҳамиятли бўлди, ҳамда гормонал маркерлар – прогестероннинг эстрадиолга нисбати ( $p < 1$ ), биоген аминлар орасида ДАО, ЛПС, ЦП ва D-димер гемостазиологик маркерининг сезувчанлик, ўзига хослик ва аниқлиги инобатга олинган ҳолда башоратловчи аҳамиятга эга бўлди ва улар ҳам муддатдан аввалги туғруқ хавфининг маркерлари сифатида қўлланилиши мумкин. Биз томонимиздан муддатдан аввалги туғруқ хавфини комплекс баҳолаш учун предикторларнинг прогностик матрицаси яратилди ва якуний прогностик коэффициентлар чегаравий кўрсаткичлари ва патология юзага келиш хавф гуруҳи кўрсаткичлари белгиланди (3-жадвал).

Шу тариқа, LPS, ЦП ва IL-6, IL-10 и D-димернинг периферик қондаги миқдори, шунингдек, ҳомиладорликнинг учинчи триместрида сўлакдаги прогестероннинг эстрадиолга нисбат индексини аниқлашни муддатдан аввалги туғруқ хавфининг биокимёвий-гормонал предикторлари сифатида қўллаш мумкин.

**Муддатдан аввалги туғруқ хавфи юзага келишининг шахсий хавф башорати гуруҳлари ва кичик диапазонлар кўрсаткичлари**

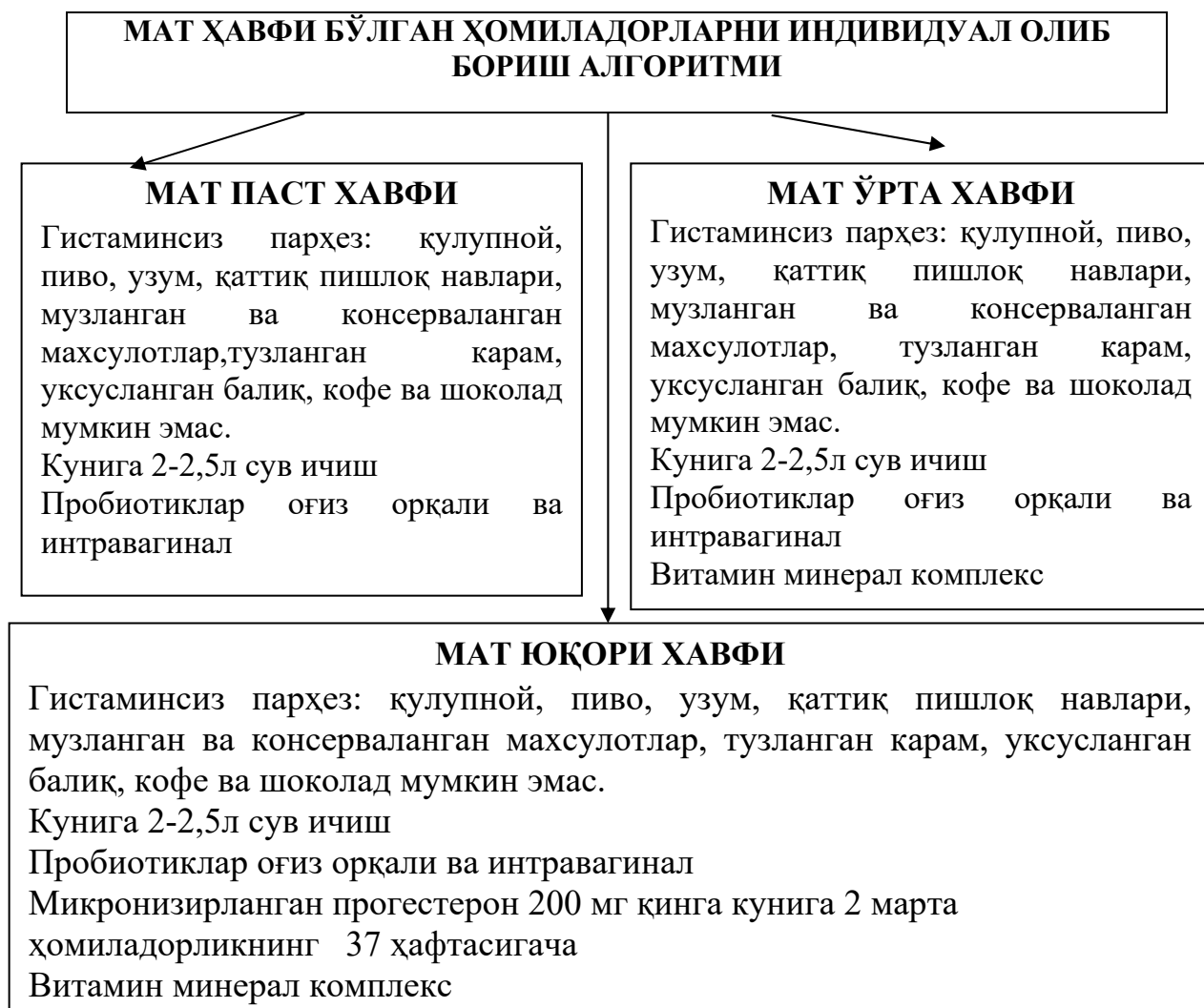
Кичик диапазон	Кичик диапазон ўлчами	Хавф гуруҳи
<b>Диаминооксидаза (14,9-5,08)</b>		
Эҳтимоли кам	10,3-15,1	Хуш башорат
Ўртача эҳтимол	5,5-10,2	Эътибор талаб этилади
Юқори эҳтимол	3,5-5,4	Нохуш башорат
<b>Церулоплазмин</b>		
Эҳтимоли кам	45,7±2,18	Хуш башорат
Ўртача эҳтимол	62,9±4,57	Эътибор талаб этилади
Юқори эҳтимол	83,7±6,24	Нохуш башорат
<b>ЛПС (10,98-0,32)</b>		
Эҳтимоли кам	0,32-3,24	Хуш башорат
Ўртача эҳтимол	3,25-7,31	Эътибор талаб этилади
Юқори эҳтимол	7,32-11,4	Нохуш башорат
<b>Прогестерон/эстрадиол (2,2-0,2)</b>		
Эҳтимоли кам	1,5-2,5	Хуш башорат
Ўртача эҳтимол	0,8-1,4	Эътибор талаб этилади
Юқори эҳтимол	0,2-0,79	Нохуш башорат

Ўтказилган тадқиқотлар ва олинган натижалар асосида муддатдан аввалги туғруқ ташхислаш алгоритмини ишлаб чиқдик.

Диссертациянинг «Муддатдан аввалги туғруқни профилактика қилиш ва даволашга индивидуал ёндашувни ишлаб чиқиш» деб номланган олтинчи бобида МАТ хавфи бўлган 244 нафар ҳомиладорларнинг проспектив кузатув маълумотлари келтирилган. Муддатдан аввалги туғруқ хавф омиллари бўйича ишлаб чиқилган прогностик шкалага биноан, кузатувдаги барча бемор аёллар шартли равишда уч гуруҳга ажратилган: паст, ўрта ва юқори хавф (1, 2 ва 3 гуруҳ). Муддатдан аввалги туғруқнинг паст хавф гуруҳи 57 (23,4±2,7%) нафар, ўрта хавф гуруҳи (2 гуруҳ) 92 (37,7±3,1%) ва юқори хавф гуруҳи (3 гуруҳ) 95 (38,9±3,1) нафар ҳомиладордан иборат бўлди.

Қиёсий гуруҳ тўсатдан муддатдан аввал туғруқ содир бўлган 120 нафар аёлдан ташкил топди (4 гуруҳ). Ҳар бир хавф гуруҳига(4-расм)да

кўрсатилган индивидуал даволаш-профилактика чора-тадбирлари комплекси илаб чиқилди.



#### 4-расм. МАТ хавфи бўлган ҳомиладорларни индивидуал олиб бориш алгоритми

Изоҳ: Профилактик даволашни:

I триместрда- 1 курс;

II триместрда- 2 курс (1 марта 1,5 ойда);

III триместрда- 3 курса (1 марта ҳар ойда).

Ўтказилган чора-тадбирларнинг самарадорлиги ҳақида ҳомиладорлик якунида хулоса қилинди. Биринчи гуруҳда 52 (91,2±3,8%) нафар аёлда ҳомиладорлик 37 ҳафтагача етиб борган, хавф гуруҳи бўйича тўғри танланганлиги, ҳамда кузатув тактикаси тўғри танланганлиги туфайли асосий гуруҳ бемор аёлларида 22-27 ҳафта ва 28-33 ҳафтада муддатидан аввалги туғруқлар содир бўлмади, 34-37 ҳафтада 5 (8,8±3,8%) нафар аёлда муддатдан аввалги туғруқ содир бўлди. Иккинчи гуруҳда 82 (89,1±3,5%) нафар ҳомиладор аёл 37 ва ундан юқори ҳафтагача етиб бордилар, 22-27 ҳафтада муддатидан аввалги туғруқлар кузатилмади, 28-33 ҳафтада 2

(2,2±1,5%) нафар аёлда ва 34-37 ҳафтада 8 (8,7±0,8%) нафар аёлда муддатдан аввалги туғруқ содир бўлди. Юқори хавф гуруҳида тезкор туғруқлар частотаси 87,4% ни ташкил этди ва 33-37 ҳафта муддатида МАТ частотаси киёсий гуруҳга нисбатан 5,8 мартага ишончли пасайгани белгиланди.

Ишлаб чиқилган ва апробациядан ўтган мазкур алгоритм – муддатдан аввалги туғруқ хавфи бўлган ҳомиладор аёлларни ташхислаш ва кузатиш бўйича индивидуал алгоритм туфайли, аксарият ҳолларда, ушбу контингент аёлларида кўкқисдан муддатдан аввал туғруқ бошланиши, ҳомила нобуд бўлиши ва ҳомила етилмай туғилишининг олди олинди. Шу тариқа, биз томонимиздан ўтказилган тадқиқотлар қуйидагича ҳулоса қилишга имкон берди: паст, ўрта ва юқори хавфга ажратилган ҳолда, ҳомиладорларда муддатдан аввалги туғруқ ривожланиш хавфини баҳолашга қаратилган дифференциал ёндашув, даволаш-профилактика чора-тадбирларини индивидуал танлаш ва ўтказиш аксарият ҳолларда (217/244,-88,9%) ҳомиладорликни физиологик туғруқ муддатигача 5,8 мартага узайтиради, ва шу билан перинатал йўқотишлар сонини камайтиради ва олдини олади.

Юқоридаги айтилганларнинг барчаси, муддатдан аввал туғруқ хавфи бўлган ҳомиладорларни кузатиш бўйича ишлаб чиқилган шахсга қаратилган тактикаси юқори иқтисодий ва тиббий-ижтимоий самарадорликка эга эканлигидан далолат беради.

## ХУЛОСА

1. Муддатдан аввалги туғруқнинг ривожланиш патогенезида ичак ва қин микробиотаси бузилиши ётади ва бу ўз навбатида тизимли эндотоксинемия, эндотелиал дисфункция ривожланишига ва цитокинлар активациясига, ҳамда жинсий гормонларнинг нисбат индексининг ўзгаришига сабаб булиб, барвақт туғруқга олиб келади.

2. Ҳомиладор аёлларда муддатдан аввал туғруқ хавф омиллари қуйидагилар: ичак (79,8%) ва қин (78,5%) микробиотасининг бузилиши, репродуктив йўқотишлар (74,5%), сурункали тонзиллит (74,5%), урогенитал инфекциялар (73,5%). Муддатдан аввалги туғруқнинг ривожланиш хавфининг етакчи омилларини билган ҳолда, ҳомиладорларда асоратларни башоратлаш мақсадида уларни 3 хавф гуруҳларга (паст, ўрта ва юқори) ажратилди.

3. Бактериологик тадқиқотда ичак микробиотасининг бузилиши туфайли лакто- ва бифидобактериялар (4 и 5,5 lg КОЕ/г), миқдори ишончли пасайиши, *Enterococcus* ва *Klebsiella* (30%) ишончли аниқланиши кузатилади. Қин микробиотаси тадқиқотида меъёрий флоранинг лакто-, бифидобактериялар (4 lg КОЕ/г)пасайиши, шартли патоген флораси *Ebacteria* ва *Prevotella*(7lg КОЕ/г), *Peptostreptococcus* (6,2 lg КОЕ/г) ошиши кузатилди.

4. Муддатдан аввалги туғруқ хавфи бор ҳомиладорларда қонда эндотоксемия ривожланади ва у липополисахаридларни 18 марта назорат гуруҳга нисбатан ошиши билан характерланади. Бу ҳолат асосан тизимли эндотоксемиянинг ривожланишининг максимал даражаси ҳомиладорларда қин ва ичак микробиотасининг бузилиши билан бирга гистаминози бор, сохта аллергия фонида ва диаминооксидазанинг пасайиши (5,08±0,42МЕ/мл),

( $P < 0,05$ ) церуллоплазмин концентрациясининг 2,5 марта ишончли ошиши кузатилади.

5. Муддатдан аввалги туғруқ хавфи бор ҳомиладорларда жинсий гормонларнинг бир бирига нисбатининг сезиларли ўзгариши кузатилади, лекин қонда ва сўлақда бу ўзгаришлар деярли бир хил кўрсаткичга эгадир. Прогестеронни эстрадиолга нисбат индекси контрол гуруҳга нисбатан 11 марта кам кузатилади.

6. Муддатдан аввал туғилиш хавфи бўлган ҳомиладорларда эндотелиал дисфункциянинг ривожланиши аниқланган ва бу ўз навбатида ҳужайраларнинг адгезив фаоллиги назорат кўрсаткичларига нисбатан, sVCAM-1 ўртача 1,6 мартага, sP-селектин 2 мартага ва неоптерин 1,5 баробарга ошади, бунда эндотелий апоптози интенсификацияси, табиий антикоагулянтлар (АТ-III) даражаси камайиши, қонда D-димер миқдори 3 маротаба ортиши, муддатдан аввалги туғруқларда тромбофилик ҳолатлар ва тромботик асоратлар ривожланишининг сабабларидан бири ҳисобланади.

7. Юқори хавф гуруҳига кирувчи ҳомиладорларда қонда яллиғланиш олди цитокинларнинг IL-6 миқдорини 2 баробарга ошиши ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг IL-10 3,1 мартага камайиши аниқланди ва бу тизимли яллиғланиш реакциясини ривожланишини англатади.

8. Муддатдан аввал туғруқ хавфи бор ҳомиладорларда клиник олди предикторлари аниқланди ва улар қуйидагилар: липополисахаридларнинг 11 EU/мл дан ортиши, ДАО нинг 4 EU/мл пасайиши, церулоплазминнинг 88,0 мг/млдан кўп бўлиши, D-димернинг 600 пг/млдан ортиши, IL-6 5 пг/млдан ошиши, ҳамда IL-10 7 пг/мл дан пасайиши ва индексининг ҳомиладорларда қонда ва сўлақда 1дан кам бўлиши.

9. Илмий асосланган муддатдан аввал туғруқ хавфи бор ҳомиладорларга индивидуал ёндашув ишлаб чиқилиши ўз навбатида акушерлик ва перинатал асоратларни 5,8 марта ва 2,5 марта камайтиришга имкон берди.



**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ  
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ  
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ**

**РУЗИЕВА НОДИРА ХАКИМОВНА**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ, ЛЕЧЕБНЫХ И  
ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С  
РИСКОМ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ.**

**14.00.01 – Акушерство и гинекология**

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

**Ташкент – 2019**

**Тема докторской диссертации (DSc.) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2018.1.DSc/Tib267**

Докторская диссертация выполнена в Ташкентском медицинском педиатрическом институте  
Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме))  
размещен на веб-странице научного совета ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

<b>Научный консультант:</b>	<b>Пахомова Жанна Евгеньевна</b> доктор медицинских наук, профессор.
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Арипов Абдумалик Нигматович</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Алиева Дильфуза Абдуллаевна</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Российский национальный исследовательский университет им.Н.И.Пирогова</b>

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_\_\_ час. на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней. PhD. 27.06.2017. Tib.29.01 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).

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

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 год.  
(Протокол рассылки № \_\_ от \_\_\_\_\_ 2019 года).

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

**Э.А. Шамансурова**  
Ученый секретарь научного совета по  
присуждению ученых степеней,  
доктор медицинских наук, профессор

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

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** На протяжении последних лет преждевременные роды (ПР) – являются одной из важных проблем охраны материнства и детства, так как, обуславливают высокий уровень перинатальной заболеваемости и смертности. По данным ВОЗ «...среди недоношенных детей около 70% наблюдается ранняя неонатальная смертность и до 75% - детская смертность. Около миллиона детей ежегодно умирает от осложнений преждевременных родов, перинатальная смертность у недоношенных детей в 33 раза выше, чем у доношенных»<sup>1</sup>. Частота недонашивания колеблется от 5 до 15% всех беременностей [Радзинский В.Е. и соавт., 2015, Савельева Г.М. и соавт., 2012] и не имеет тенденции к снижению. Возможно причинами являются создание перинатальных центров, внедрение международных дефиниций критериев живорождения, вспомогательных репродуктивных технологий, расширение показаний к преждевременному оперативному родоразрешению при акушерских критических ситуациях. Проблема преждевременных родов имеет важное медицинское, экономическое, психосоциальное демографическое значение.

Во всем мире все больше внимания уделяется научным исследованиям в этой сфере. Для прогнозирования и профилактики преждевременных родов необходимо выявление факторов риска возникновения преждевременных родов, индивидуально для каждой беременной в выборе объёма лечебно-профилактических мероприятий. К сожалению, анамнестические данные и клинические проявления не всегда в достаточной степени позволяют своевременно прогнозировать преждевременные роды. Несмотря на многочисленные исследования, на сегодняшний день неясно, каков механизм преждевременных родов [Базина М.И., 2014; Савельева Г.М., 2010, Мишутина О.С., 2013]. Существующие противоречивые мнения по данной проблеме стимулируют дальнейший научный поиск на более высоком методическом уровне. Все это указывает на необходимость всестороннего изучения проблемы преждевременных родов, поиска новых подходов к прогнозированию.

В республике проводится работа, чтобы повысить уровень оказания медицинских услуг населению на более высокий уровень согласно Стратегии действий по развитию Республики Узбекистан в 2017–2021 годы по пяти приоритетным направлениям разработан комплекс мер, направленных на «...повышение удобства и качества оказания специализированной медицинской помощи, дальнейшую реформу его первичного звена, систему скорой и неотложной помощи, защиту материнства и детства...»<sup>2</sup>, улучшение медицинских услуг для населения. К сожалению, в литературе недостаточно данных, о возможности использования биохимических данных и показателей цитокинового статуса, как предикторов преждевременных родов. В нашей республике в практику родовспоможения не внедрено определение

<sup>1</sup> World Health Organization website, 2017, <http://www.who.inthealthinfostatistics>

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годах» от 7 февраля 2017 года

фибронектина как маркера преждевременных родов, не смотря на то что, он обладает высокой специфичностью и прогностической ценностью для определения начала родов. Вышеизложенное свидетельствует об актуальности проблемы прогнозирования и профилактики преждевременных родов.

Указ Президента Республики Узбекистан от 10 февраля 2017 года «О стратегии дальнейшего развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» №4947; УП №4310 от 6 мая 2019 года «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки» и другие связанные с этим меры. Это диссертационное исследование будет способствовать реализации целей, изложенных в законодательстве.

**Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики – VI «Медицина и фармакология» ГНТП-10: «Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека».

### **Обзор международных научных исследований по теме диссертации<sup>3</sup>.**

В ведущих научных центрах, а также в высших учебно-образовательных заведениях мира ведутся научные, экспериментально исследовательские работы, изучающие весь спектр этиологических, патогенетических, клинко-диагностических микробиологических, морфологических причин и усовершенствующие профилактические мероприятия по антенатальной охране, в том числе и в данных институтах таких, как University of Mississippi Medical Center (США), Harvard Medical School (США), Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. Академика В. И. Кулакова Минздрава России, Ankara University (Турция), University of British Columbia (Канада), Санкт-Петербургский институт им. Отта (Российская Федерация), Instituto Nacional de Perinatologia Isidro Espino sadelos Reyes (Мексика), Weill Cornell Medical College (Англия), Monach University (Австралия), Казанский медицинский институт (РФ). На сегодняшний день, в мире проводятся исследования по изучению прогноза и профилактики невынашивания у беременных.

**Степень изученности проблемы.** В литературе отмечено что, среди важнейших проблем акушерства и гинекологии одно из первых мест занимает проблема невынашивания беременности (В.М. Сидельникова, 2016; У.Р. Хамадьянов, 2004). Большой акцент уделяется патогенезу прерывания беременности, на основании которого можно более успешно проводить патогенетическое лечение. А.В. Усова (2010) изучила цитокиновый статус во втором триместре гестации. Автор выявил повышение уровня IL-1, IL-6 и снижение IL-4. И.Е. Таланова с соавт. (2014) установила снижение IL-10 в периферической крови у беременных, а также

---

<sup>3</sup>Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: <http://oxford.university-guides.com>, [www.washington.edu](http://www.washington.edu), <https://www.universityofcalifornia.edu>, <http://weill.cornell.edu>, <http://upci.upmc.edu>, <http://publichealth.med.miami.edu>, <https://www.mrc.ac.uk>, <http://www.ssmu.ru>, <http://www.ksma.ru>, <http://www.rudn.ru>, <http://patient.ncagp.ru>, <http://www.tma.uz> и других источников.

повышение уровня IL-8 в амниотической жидкости в родах. В.Н. Серов и О.И. Сухорукова (2013) использовали анамнестические данные и рН-метрию влагалищного содержимого, тест-системы Actim Partus для диагностики преждевременных родов и тест-системы Actim Prom для диагностики преждевременного излития околоплодных вод.

В настоящее время недостаточно проведено научных исследований, посвященных изучению риска развития преждевременных родов у беременных с сочетанным нарушением микробиоты кишечника и влагалища; не определены доклинические диагностические маркеры развития этого грозного осложнения, имеющие предикторную значимость, что смогло бы предотвратить многие осложнения у матери и ребенка. В связи с этим остается актуальным вопрос более точного прогнозирования риска преждевременных родов, основываясь на доступных и объективных показателях.

Немаловажное значение, для практического здравоохранения, имеет качественная, рациональная, патогенетически обоснованная тактика диагностики, ведения и профилактики недонашивания у беременных с риском преждевременных родов.

Всё выше изложенное определило необходимость и актуальность данного научного исследования.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена работа.** Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института «Совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики врожденных и приобретенных заболеваний у детей» в соответствии с тематическим планом НИР, (номер гос. регистрации 01980006703).

**Цель исследования:** разработка патогенетически обоснованных методов диагностики и персонализированного подхода к тактике ведения беременных с риском преждевременных родов.

**Задачи исследования:**

установить патогенетические механизмы развития преждевременных родов для разработки лечебно-профилактических мероприятий у беременных с риском преждевременных родов;

выявить клинико-анамнестические факторы риска развития преждевременных родов для прогнозирования и разработки персонализированного ведения беременных;

изучить микробиоту кишечника и влагалища у беременных с риском преждевременных родов;

оценить состояние некоторых биохимических, гормональных показателей в крови и слюне для определения предикторов развития преждевременных родов;

определить роль дисфункции эндотелиоцитов и сосудисто-клеточного звена системы гемостаза в генезе преждевременных родов;

оценить состояние цитокинового статуса и гуморального иммунитета у беременных с риском преждевременных родов;

определить информативность различных предикторов развития преждевременных родов для комплексной оценки риска развития осложнений;

разработать комплексный персонализированный подход к прогнозированию и профилактике преждевременных родов с оценкой его эффективности при риске преждевременных родов;

**Объект исследования.** Проведено ретроспективное аналитическое исследование типа «случай-контроль» по определению факторов риска преждевременных родов и особенностей течения и исхода беременности у 800 женщин. Проспективно обследованы 388 беременных с риском развития преждевременных родов, обратившихся в акушерский комплекс №6 г. Ташкента.

**Предмет исследования** истории родов, беременные женщины с риском преждевременных родов, сыворотка крови, слюна, содержимое влагалища и кишечника.

**Методы исследования.** Используются клинико-лабораторные методы для исследования состояния кишечной и вагинальной микробиоты, состояния эндотоксинемии и антиэндотоксинового иммунитета, иммунологические, гемостазиологические, гормональные методы исследования крови и слюны, а также статистическая обработка клинических и лабораторных анализов с применением методов доказательной медицины.

**Дизайн исследования:** клиническое, ретроспективное, проспективное, контролируемое, одноцентровое исследования.

**Научная новизна исследования.**

Впервые выявлено, что ведущую роль в патогенезе преждевременных родов помимо инфекционных агентов, играют также эндотоксины и биологически активные продукты на фоне нарушения микробиоты кишечника и влагалища в виде снижения количества сапрофитов (*Lactobacterium*, *Bifidobacterium*) и достоверным повышением высеваемости условно патогенных микроорганизмов (*Ebacteria* ва *Prevotella*, *Peptostreptococcus*), реализуемые посредством биохимических и иммунных механизмов;

установлено избыточное поступление липополисахаридов (LPS) в кровь у беременных с риском преждевременных родов, на фоне нарушения микробиоты кишечника и влагалища в системный кровоток, ведет к развитию эндотоксиновой агрессии, что проявляется гистаминозом и высокой активностью медьоксидазы (церулоплазмينا) на фоне низкой активности диаминооксидазы ;

установлено, что при нарастании массивности эндотоксинемии системный ответ организма приобретает неконтролируемый характер и реализуется преимущественно через повышение провоспалительных (IL-6) на фоне снижения противовоспалительных (IL-10) цитокинов;

впервые показана диагностическая ценность снижения соотношения прогестерона к эстрадиолу в слюне как предиктора риска преждевременных родов;

впервые установлено, что при риске развития преждевременных родов повышение адгезивной активности эндотелиальных клеток сопровождается истощением уровня антикоагулянтов (АТ- III) и повышением уровня D-димера в крови, что может быть одной из причин развития тромботических осложнений.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

предложено у всех беременных выявлять факторы риска преждевременных родов и определять степень риска: низкого, среднего и высокого. Это позволяет выбрать персонализированный подход к ведению беременности и профилактики развития преждевременных родов;

доказана возможность прогнозирования реализации преждевременных родов с помощью клинической оценки факторов риска, микробиологических, гормональных исследований, определением уровня эндогенной интоксикации, цитокинов, показателей свертывания крови;

с учетом полученных результатов разработаны и предложены в практику алгоритм обследования и алгоритм персонализированного ведения беременных с риском преждевременных родов.

**Достоверность результатов исследования** определяется применением теоретических подходов и методов, с использованием достаточного числа больных, а также современными и информативными клинико-лабораторными, бактериологическими, биохимическими, иммунологическими, гемостазиологическими, статистическими методами исследования, полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключения, полученные результаты были подтверждены уполномоченными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования определяется обоснованием использования международных подходов по анализу развития преждевременных родов и оценки факторов различной степени риска преждевременных родов.

Практическая значимость результатов исследования заключается в проведении оценки наиболее значимых патогенетических факторов, способствующих развитию преждевременных родов. Выявлена взаимосвязь между нарушением микробиоты кишечника и влагалища, эндогенной интоксикацией, псевдоаллергическим состоянием, активацией цитокинов и адгезивных белков, дисфункцией эндотелия и гормональными изменениями, тромбофилическим состоянием, что является одним из причин развития преждевременных родов у беременных.

Рекомендованный алгоритм обследования и персонализированный подход к выбору ведения беременных с различной степенью риска преждевременных родов позволяет пролонгировать беременность в подавляющем большинстве случаев до физиологического срока гестации.

Данные результаты исследований по ведению беременных группы риска развития преждевременных родов, рекомендуется использовать как новый источник выполнения самостоятельных работ студентами медицинских вузов, чтения лекций, проведения практических занятий по предмету «Акушерство и гинекология».

**Внедрение результатов исследования.** Полученные научные результаты по оптимизации диагностики, прогнозирования и профилактики преждевременных родов, явились основой для разработки методических рекомендаций. Изданы методические рекомендации «Профилактика преждевременных родов с использованием безгистидиновой диеты» (утверждено в Министерстве здравоохранения №8 н-р/141 от 15.04.2019), «Новые биохимические и иммунологические маркеры риска преждевременных родов» (утверждено в Министерстве здравоохранения №8 н-р/140 от 15.04.2019), «Профилактика преждевременных родов при гипергомоцистеинемии» (утверждено в Министерстве здравоохранения №8 н-р/134 от 15.04.2019) которые внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в работу Республиканского перинатального центра, Хорезмского и Андижанского областных перинатальных центров.

Эти методические рекомендации позволяют выявить основные факторы, способствующие развитию преждевременных родов и обеспечивают раннее выявление и профилактику развития очень ранних и ранних спонтанных преждевременных родов, а также усовершенствовать тактику ведения беременности с риском преждевременных родов.

**Апробация результатов исследования.** Фрагменты работы доложены на VIII и IX съездах акушеров-гинекологов Узбекистана (Узбекистан, Ташкент 2014, 2017гг), на международной научно-практической конференции «Наука XXI века: Теория, практика и перспективы» (РФ, Уфа 2015г), «Наука и практика: новый уровень интеграции в современном мире» (Великобритания, Лондон 2018г), на республиканской научно-практической конференции (Узбекистан, Бухара, 2018), на 7 конгрессе женских болезней (Турция, Стамбул, 2019), на республиканской научно-практической конференции «Профилактическая медицина: сегодня и завтра» (Узбекистан, Андижан, 2019г), на I научно-практической конференции с международным участием (Узбекистан, Ташкент, 2019).

Основные положения работы доложены на заседании кафедры акушерства и гинекологии, детской гинекологии Ташкентского педиатрического медицинского института (№9, 24 апреля 2019г), на проблемной комиссии по хирургии (№7, 10 мая 2019г), на научном семинаре при научном совете DSc.27.06.2017.Tib.29.01 при ТашПМИ по присуждению ученых степеней (№77, 24 сентябрь, 2019г).

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 29 научных работ. Из них 3 методические рекомендации, 1 учебное пособие, 12 журнальных статей и 4 тезиса в республиканских журналах и сборниках, из них за рубежом 4 статьи и 5 тезиса. В том числе 11 из них опубликованы в республиканских и зарубежных журналах,



рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 162 страницах компьютерного текста и включает введение, обзор литературы, главу материалы и методы исследования, 6 глав собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структура диссертации.

В первой главе **«Современные представления о патогенезе развития преждевременных родов»** проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные основным звеньям патогенеза преждевременных родов, а также нерешенные вопросы прогнозирования и профилактики невынашивания беременности.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования»** дана характеристика клинического материала и описаны методы исследования и использованные методы диагностики и профилактики. Работа основана на результатах ретроспективного (800 историй родов) и проспективного исследования (388 беременных) и комплексного обследования и ведения беременных в период с 2016 по 2018 гг., обратившихся в акушерский комплекс №6 г. Ташкент.

Для установления факторов риска ретроспективно проанализированы 800 историй родов, из них 400 с преждевременными родами и 400 со срочными родами.

Проспективно под нашим наблюдением находились 388 беременных. Основную группу составили 244 беременных с нарушением микробиоты кишечника и влагалища, из них 1-ая группа была с низкими факторами риска и включала – 57 беременных женщин, 2-ая группа- со средними факторами риска - 92 беременных, 3-ья группа - с высокими факторами риска - 95 беременных. Группа контроля 24 беременных с физиологическим течением гестации. Группа сравнения состояла из 120 беременных с преждевременными родами.

Диагноз ставили на основании жалоб беременной, комплексного обследования, включавшего клинико-лабораторные исследования, заключений терапевта и гастроэнтеролога. При обследовании у беременных были выявлены клинические проявления непереносимости продуктов с высоким содержанием гистидина и гистамина. При этом, самыми частыми

симптомами, возникающими после потребления этих продуктов, являлись: признаки нарушения микробиоты кишечника и влагалища: зуд кожи и метеоризм, запоры и диареи, дискомфорт во влагалище.

Для уточнения наличия/отсутствия угрозы преждевременных родов проводили трансвагинальное УЗИ с измерением длины шейки матки (цервикометрия), определяли фибронектин плода в шейечном-влагалищном секрете. Положительный результат являлся критерием исключения из группы обследования.

Бактериологические исследования влагалищного и кишечного биоценоза проводились световой микроскопией окрашенных по Грамму, степень дисбиоза определялось по критериям, предложенным А.Р. Мавзютовым и соавт. (2001). В дальнейшем проводились бактериологические посевы с количественным анализом микробиоценоза.

Для оценки уровня эндотоксинемии и состояния антиэндотоксинового иммунитета определяли в плазме крови концентрации липополисахарида, антител класса Ig G к соге-региону LPS, с помощью применения хромогенного ЛАЛ-метода (Лизат Амебоцитов *Limulus*) по конечной точке с использованием тест-системы производства Biotechnology (Голландия). Количественное определение человеческого Ig G к соге-региону LPS в плазме крови осуществляли иммуноферментным методом при помощи наборов фирмы «HUMAN».

Определение содержания растворимых молекул адгезии sP-селектина и sVCAM-1 в сыворотке крови и концентрацию неоптерина осуществляли методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием тест-систем «БиоХимМак» (Россия). Измерение концентрации диаминооксидазы и церулоплазмينا в сыворотке крови осуществлялось иммуноферментным методом на иммуноферментном анализаторе COBAS-411 (ROSH). Исследование гистамина проводилась из депротеинизированного образца органическими растворителями в присутствии NaOH и NaCl (для связывания АК) с рекстракцией в кислоту. Идентификацию компонентов проводили методом ГХ-МС. Результаты выражали в мкмоль/л.

В плазме крови определяли АЧТВ, ПВ (МНО), уровень фибриногена с использованием стандартных тест-наборов, РФМК - активность антитромбина III и плазминогена - хромогенным методом. Подсчет количества тромбоцитов производили на гематологическом анализаторе Sysmex КХ-21 в капиллярной крови, взятой с ЭДТА. Для оценки степени системной активации эндотелия сосудов определялась плазменная концентрация фактора Виллебранда с помощью набора фирмы «HUMAN», и уровня эндотелина-1 с использованием тест-набора этой же фирмы. Определение общего L-гомоцистеина в плазме проводилось методом конкурентного иммуноферментного анализа с помощью набора фирмы «HUMAN», определение концентрации фибриногена по методу Clauss; активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), D-димера. Оценка тромбоцитарного звена гемостаза осуществлялась с помощью изучения агрегационной активности тромбоцитов (гемолизат

агрегационный тест). Контроль количества тромбоцитов в периферической крови производили на автоматическом счетчике крови. Определяли цитокиновый статус, включавший оценку содержания TFN- $\alpha$ , на иммуноферментном анализаторе «COBAS» фирмы ROSH, используя тест наборы фирмы «БиоХимМак» (Россия). Исследование прогестерона и эстрадиола выполнялось иммуноферментным методом на анализаторе COBAS-411 (ROSH), используя наборы этой же фирмы. Объектом исследования была сыворотка венозной крови, взятая натощак в утренние часы. Гормоны в слюне определяли иммуноферментным методом с помощью набора фирмы «Human» (Германия) совместно с врачом лаборантом диагностического центра.

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке пакетом прикладных программ статистического анализа на компьютере IBM Pentium-4 с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота %). Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию (t) Стьюдента. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $P < 0,05$ . При этом учитывались указания по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

В третьей главе **«Клиническая характеристика обследованных беременных с риском преждевременных родов»** представлена клиническая характеристик группы сравнения - 400 женщин, беременность у которых закончилась срочными родами: возраст, масса тела, рост, паритет, перенесенные заболевания, наличие соматической патологии, гинекологические заболевания, акушерский анамнез, течение данной беременности, осложнения родов, исход для новорожденных. Далее отражены аналогичные данные 400 женщин основной группы, у которых произошли преждевременные роды. Клинический анализ данных ретроспективного исхода преждевременных родов, по сравнению со срочными родами показал, что к факторам риска преждевременных родов можно отнести профессиональную занятость, повторные роды, нарушение микробиоты кишечника и влагалища, перенесенные эндометриты, а также аборт, преждевременные роды в анамнезе, угроза преждевременных родов в I и во II триместре, гипертензивные нарушения, кесарево сечение и послеродовые гнойно-септические заболевания. На основе анализа ретроспективного материала были выявлены наиболее значимые факторы риска развития преждевременных родов, которые легли в основу прогностической карты риска развития преждевременных родов, при этом использовался метод нормирования интенсивных показателей (НИП) Е. Н. Шигана, который основан на вероятностном методе Байеса, и были разработаны прогностические матрицы по данным анамнеза, клинической симптоматике. Были выделены 13 факторов риска недонашивания беременности (табл.1).

**Прогностическая карта для комплексной оценки риска  
развития преждевременных родов**

Факторы риска		%	НИП	R	X		
						мин	Max
Нарушение микробиоты кишечника	есть	79,8	1,595	3,94	1,60	1,60	6,28
	нет	20,3	0,405		6,28		
Хронический пиелонефрит	есть	73,5	1,47	2,70	1,46	1,46	3,95
	нет	26,5	0,53		3,95		
Анемия	есть	77,0	1,54	3,35	1,54	1,54	5,17
	нет	23,0	0,46		5,17		
Ожирение	есть	58,0	1,16	1,38	1,16	1,16	1,60
	нет	42,0	0,84		1,60		
Хр. тонзиллит	есть	74,5	1,49	2,92	1,49	1,40	3,22
	нет	25,5	0,51		4,35		
Преждевременные роды в анамнезе 1 и более	есть	69,8	1,40	2,31	1,40	1,40	3,22
	нет	30,3	0,61		3,22		
Самопроизвольные выкидыши	есть	74,5	1,49	2,92	1,49	1,49	4,35
	нет	25,5	0,51		4,35		
Хр. эндометриты	есть	67,0	1,34	2,03	1,34	1,34	2,72
	нет	33,0	0,66		2,72		
Неразвивающаяся беременность	есть	73,0	1,46	2,70	1,46	1,46	3,95
	нет	27,0	0,54		3,95		
Аборты	есть	74,5	1,49	2,92	1,49	1,49	4,35
	нет	25,5	0,51		4,35		
Рубец на матке	есть	73,5	1,47	2,77	1,47	1,47	4,08
	нет	26,5	0,53		4,08		
Гипертензивные нарушения	есть	71,8	1,44	2,54	1,44	1,44	3,65
	нет	28,3	0,57		3,65		
Дисбиоз влагалища	есть	78,5	1,57	3,65	1,57	1,57	5,73
	нет	21,5	0,43		5,73		

Прогностическая матрица включает все выявленные для прогнозирования факторы риска развития преждевременных родов, с их градацией и значениями интегрированного показателя риска от силы влияния отдельного фактора (X), показателя относительного риска по каждому

фактору ( $R$ ) и их сумму по комплексу факторов ( $RN$ ), а также нормирующую величину – средний показатель частоты преждевременных родов по данным всего исследования ( $N$ ).

Нами был выделен возможный диапазон риска (18,4÷48,9), а также поддиапазоны. Практически, лучше весь диапазон риска разделить на три интервала: слабая (18,4÷28,65), средняя (28,7÷38,9) и высокая (40,0÷48,9) вероятность риска развития преждевременных родов. Таким образом, определились пороговые значения итоговых прогностических коэффициентов и группы риска возникновения патологии.

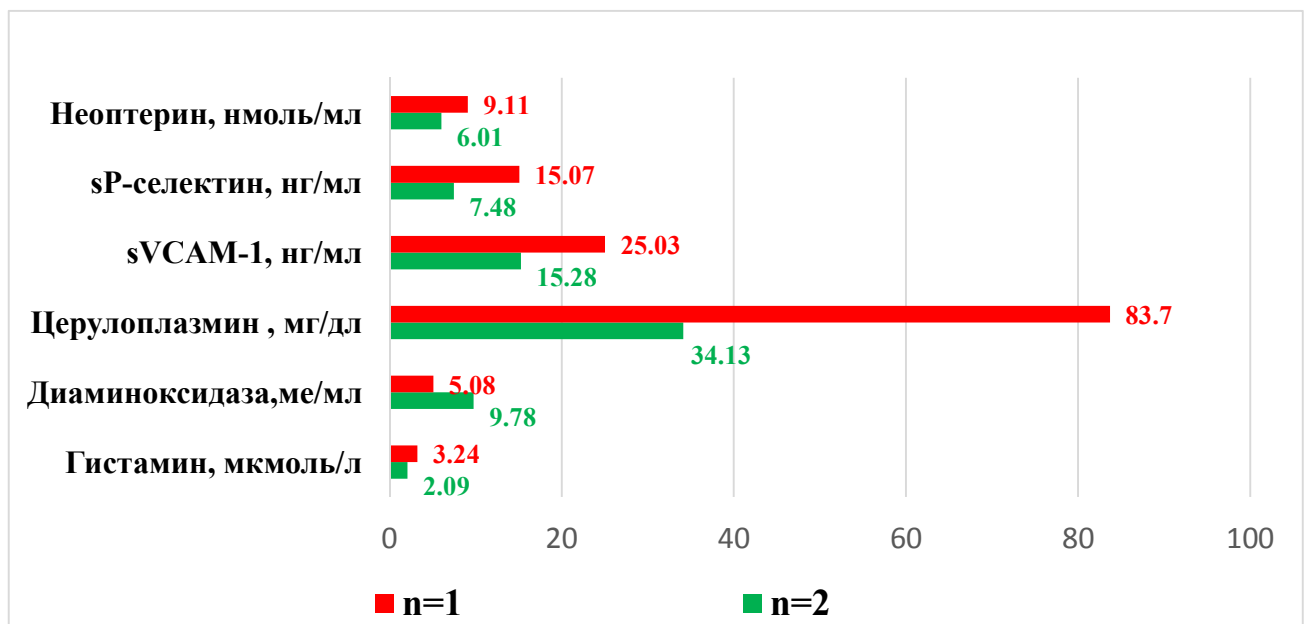
Выделение беременных с различным фактором риска недонашивания позволило индивидуализировать более глубокое обследование группы высокого риска и дифференцированно разработать патогенетический комплекс профилактических мероприятий для пролонгирования беременности. К сожалению, анамнестические данные и клинические проявления не всегда в достаточной степени позволяют своевременно прогнозировать преждевременные роды. Все это указывает на необходимость всестороннего изучения проблемы преждевременных родов, поиска новых подходов к прогнозированию. Анализ литературы показал, что преждевременные роды можно рассматривать как мультифакторный синдром.

Следует признать, что конкретные причины преждевременных родов не всегда диагностируются, хотя установлены следующие основные пути реализации, такие как дородовое кровотечение, воспаление в плаценте и в плодных оболочках, перерастяжение матки и стресс матери. Так как, имеет место многофакторность данной патологии, по одному тесту невозможно выделить беременных группы риска. По этому, вполне очевидно, что необходимо сочетать клинические и биохимические предикторы преждевременных родов с созданием алгоритма персонализированного ведения. Все вышеизложенное обусловило провести поиск биомаркеров и определить среди них достоверные доклинические предикторы возникновения преждевременных родов.

В четвертой главе **«Патогенетические подходы к диагностике прогнозированию преждевременных родов»** дана характеристика значению нарушений кишечной и вагинальной микробиоты в развитии преждевременных родов. Бактериологические исследования микробиоты влагалища и кишечника изучено у 60 беременных с риском преждевременных родов. По 20 женщин в 3-х группах: низкого, среднего и высокого риска преждевременных родов. Контрольной группой служили 20 беременных условно здоровых. Данные бактериологического исследования свидетельствовали о наличии нарушения микробиоты кишечника у исследуемой группы беременных с риском преждевременных родов, который характеризовался достоверным снижением количества лакто- и бифидобактерий, с достоверным повышением высеваемости энтерококков и клебсиелл ( $p < 0,05$ ).

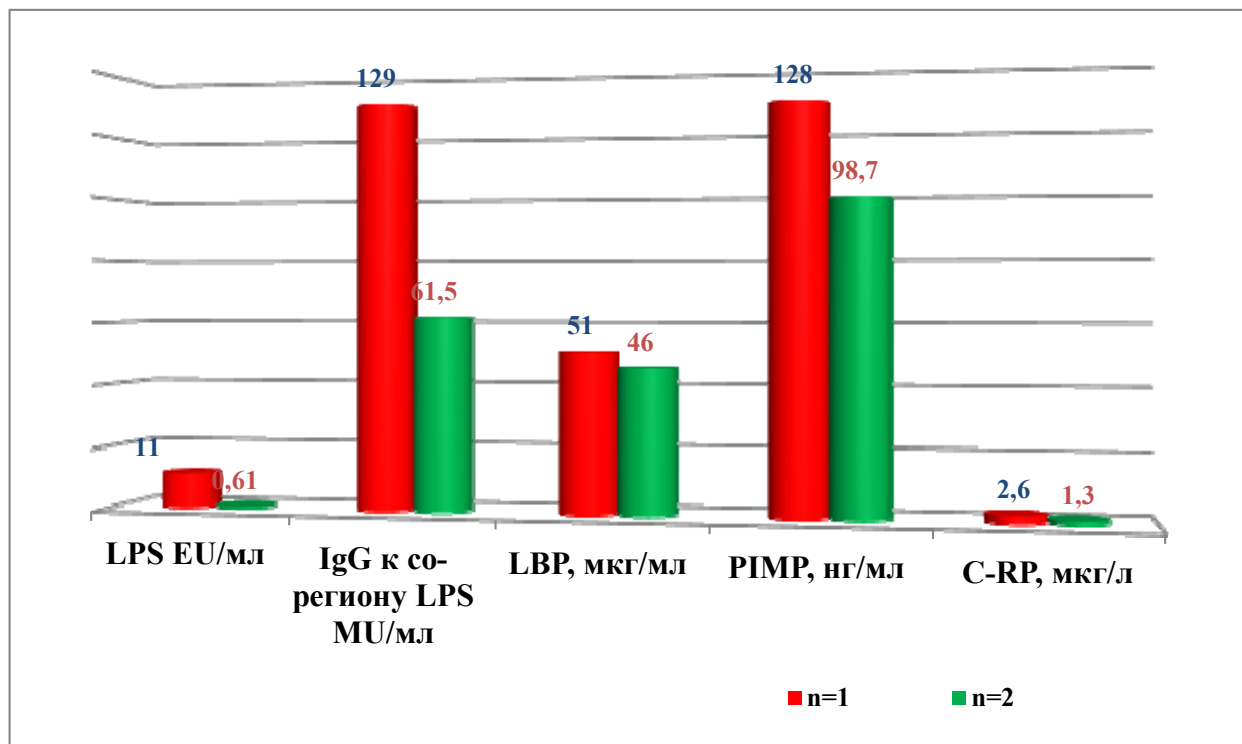
Анализ полученных результатов бактериологического посева вагинальной микробиоты не выявил достоверных различий у беременных с разными степенями риска. При обследовании влагалищного содержимого, выявлено также снижение нормофлоры (лакто-, бифидобактерий), со значительным увеличением условно патогенной флоры (эубактерий, превотеллы, пептострептококков).

В настоящее время у большинства беременных женщин установлена повышенная чувствительность к некоторым пищевым продуктам. Так, более чем в 72% случаев сочетанная псевдоаллергическая патология связана с поражением органов пищеварения (нарушение микробиоты кишечника), что приводит к всасыванию не полностью расщепленных компонентов пищи, формированию гиперчувствительности к пищевым продуктам. Нами выявлено, что псевдоаллергическое состояние способствует повышению уровня гистамина в крови в 1,6 раза вследствие избыточного поступления или образования гистамина в просвете кишечника на фоне недостаточной утилизации гистамина организмом вследствие дефицита фермента диаминоксидазы расщепляющего гистамин (рис.1).



**Рис. 1. Биохимические показатели крови у беременных с риском преждевременных родов**

Нами определено достоверное понижение активности ДАО до  $5,08 \pm 0,42$  МЕ/мл по отношению показателя  $9,78 \pm 0,76$  МЕ/мл у беременных с физиологическим течением гестации, также отмечено достоверное повышение церулоплазмينا в 2,5 раза ( $P < 0,05$ ).



**Рис. 2. Биохимические показатели крови у беременных с риском преждевременных родов**

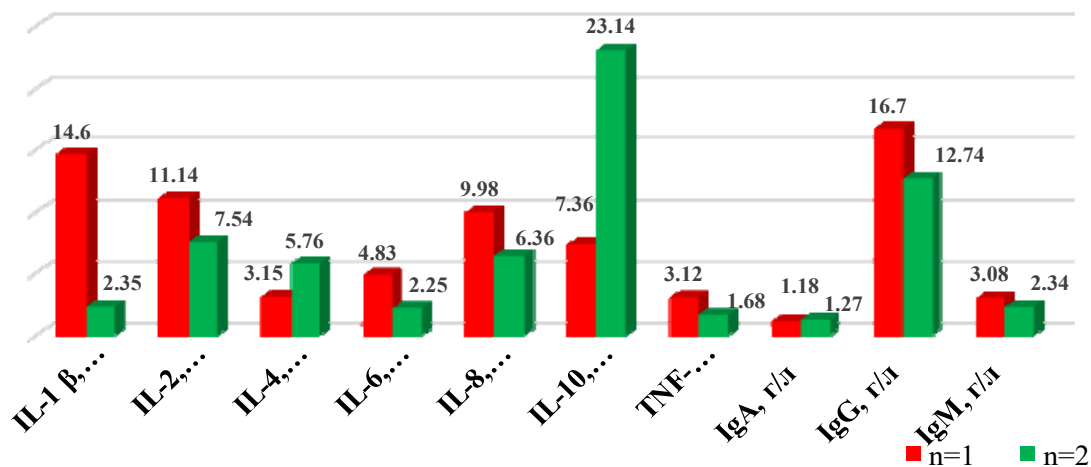
Выявлено, что состояние псевдоаллергии на фоне гистаминоза способствует состоянию эндотоксинемии, где у беременных с высоким риском преждевременных родов, уровень LPS в крови превысило контрольные значения в 18 раз на фоне повышения фактора антиэндотоксиновой защиты неадаптивного и адаптивного иммунитета (Ig G к core-региону LPS) лишь в 2 раза (рис.2).

Высокие значения LPS у беременных с риском на преждевременные роды ассоциировался с некоторым повышением продукции LPB до  $51,08 \pm 4,34$  мкг/мл против  $46,32 \pm 3,78$  мкг/мл ( $P > 0,05$ ) у беременных с физиологическим течением гестационного периода.

Как показывают результаты иммунологических исследований (рис. 3), у беременных с риском преждевременных родов происходит увеличение содержания в сыворотке крови TNF- $\alpha$  в 2 раза, IL-1 $\beta$  в 6,2 раза ( $14,6 \pm 0,87$  пг/мл), IL-6 в 2,1 раза ( $4,83 \pm 0,39$  пг/мл) и IL-8 в 1,6 раза ( $9,98 \pm 0,63$  пг/мл) по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы ( $p < 0,05$ ), что указывает на системную воспалительную реакцию.

Наличие сильной положительной корреляционной связи между повышением уровней TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и клиническим состоянием обследованных нами беременных женщин свидетельствует о значительных нарушениях, при которых происходит проникновение провоспалительных цитокинов в системную циркуляцию, что вносит вклад в патогенез ПР. Чрезмерная стимуляция системного гуморального иммунного ответа в результате повышения активности периферических провоспалительных цитокинов и низкая секреция противовоспалительных цитокинов являются

одним из фундаментальных механизмов, лежащих в основе развития преждевременных родов.



**Рис. 3. Показатели цитокинового статуса и факторов гуморального иммунитета у беременных с риском преждевременных родов**

Исследование концентрации прогестерона у беременных с риском преждевременных родов показало снижение его уровня в слюне и крови против показателей группы сравнения в 6 раз ( $p < 0,05$ ) и снижение содержания эстрадиола в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ). Наиболее информативным у беременных с риском преждевременных родов оказался показатель соотношения прогестерона к эстрадиолу, который был достоверно в 11 раз ниже аналогичного показателя контрольной группы ( $p < 0,05$ ), следовательно, индекс прогестерона к эстрадиолу в слюне может быть использован как маркер преждевременных родов.

При изучении содержания наиболее значимых факторов эндотелиального повреждения (фактора Виллебранда и фибронектина) отмечено достоверный рост последних против показателей группы сравнения, соответственно в 1,2 раза фактора Виллебранда и в 2,5 раза фибронектина у беременных с риском преждевременных родов. Также установлено, что повышение уровня ингибитора активации плазминогена (РАI-1) отмечалось у 10 (28,2%) беременных, с физиологическим течением гестации и у 72 (87,8%) беременных с риском преждевременных родов. Проведенные исследования показали, что увеличение содержание в крови РАI-1 у большинства беременных с риском преждевременных родов свидетельствует о развитии у них гемостатической и адгезивной формы дисфункции эндотелия, обусловленной сочетанным воздействием таких факторов повреждения сосудистой стенки, как адгезивные белки и гиперактивность тромбоцитов. Данное состояние приводит к истощению уровня естественного антикоагулянта-антитромбина III, повышению уровня D-димера в крови и является одной из причин развития тромбофилического



состояния и тромботических осложнений при преждевременных родах.

Таким образом, благодаря проведенным клинико-лабораторным исследованиям, установлено, что наиболее информативными показателями риска преждевременных родов являются уровень LPS более 11 ЕУ/мл, содержание ДАО менее 4 Е/мл и ЦП в крови более 83мг/мл, индекс содержания прогестерона к содержанию эстрадиола в слюне меньше 1, содержание IL-6 более 5пг/мл и снижение содержания IL-10 меньше 7пг/мл, а также концентрация D-димера в крови более 600пг/мл. Перечисленные показатели можно отнести к доклиническим предикторам риска развития преждевременных родов.

В пятой главе **«Определение предикторов развития преждевременных родов»** указано, что развитию преждевременных родов предшествуют много причины поэтому в данной ситуации единственный тест не сможет идентифицировать пациенток группы риска.

Для совершенствования диагностики риска преждевременных родов мы провели корреляционный анализ данных биохимических исследований, показателей эндотелиальной дисфункции и интерлейкинов в крови у беременных группы высокого риска преждевременных родов, с целью определения прогностической значимости указанных маркеров. Также мы определили чувствительность и специфичность каждого маркера.

При оценке биохимических показателей, наиболее достоверными оказались следующие предикторы преждевременных родов: диаминоксидаза: чувствительность – 89,2% и специфичность – 88,9% и точность – 90,0%, показатели церрулоплазмينا: чувствительность – 81,8% и специфичность – 86,4% и точность – 91,8%, показатель липополисахарида показал, что чувствительность составила 87,3%, специфичность – 91,0 %, точность – 92,2%, также данные за индекс соотношения прогестерона к эстрадиолу в слюне показали следующие значения: чувствительность 89,5%, специфичность – 90,4%, точность – 89,9%, показатели D-димера чувствительность – 81,8% и специфичность – 86,4% и точность – 90,8%, IL-6 чувствительность – 82,6% и специфичность – 88,9%, точность – 90,0%, IL-10: чувствительность – 89,6%, специфичность – 88,0% и точность – 89,8%.

Проведен корреляционный анализ между показателями всех предполагаемых предикторов преждевременных родов. Установлено что, среди иммунных показателей значимыми были IL-6 и IL-10, и прогностическую значимость имели гормональные маркеры – соотношение прогестерона к эстрадиолу ( $p < 1$ ), среди биогенных аминов ДАО, LPS, ЦП и гемостазиологический маркер D-димера, с учетом чувствительности, специфичности и точности, и они могут быть использованы в качестве маркеров риска преждевременных родов. Нами создана прогностическая матрица предикторов для комплексной оценки риска преждевременных родов и определены пороговые значения итоговых прогностических коэффициентов и значений группы риска возникновения патологии (табл. 3)

**Значения поддиапазонов и группы индивидуального прогноза риска  
возникновения риска преждевременных родов**

Поддиапазон	Размер поддиапазона	Группа риска
<b>Диаминооксидаза (14,9-5,08)</b>		
Слабая вероятность	10,3-15,1	Благоприятный прогноз
Средняя вероятность	5,5-10,2	Внимание
Высокая вероятность	3,5-5,4	Неблагоприятный прогноз
<b>Церулоплазмин</b>		
Слабая вероятность	45,7±2,18	Благоприятный прогноз
Средняя вероятность	62,9±4,57	Внимание
Высокая вероятность	83,7±6,24	Неблагоприятный прогноз
<b>ЛПС (10,98-0,32)</b>		
Слабая вероятность	0,32-3,24	Благоприятный прогноз
Средняя вероятность	3,25-7,31	Внимание
Высокая вероятность	7,32-11,4	Неблагоприятный прогноз
<b>Прогестерон/эстрадиол (2,2-0,2)</b>		
Слабая вероятность	1,5-2,5	Благоприятный прогноз
Средняя вероятность	0,8-1,4	Внимание
Высокая вероятность	0,2-0,79	Неблагоприятный прогноз

Таким образом, определение уровня ЛПС, ЦП и ДАО, П-6, П-10 и D-димера в периферической крови, а также индекса соотношения уровня прогестерона к эстрадиолу, исследованного в слюне можно использовать в качестве биохимических-гормональных предикторов риска преждевременных родов.

С учетом полученных клинико-лабораторных результатов нами разработан алгоритм обследования беременных с риском преждевременных родов. Алгоритм включает: сбор анамнеза, общее и акушерское обследование, УЗИ плода, цервикометрию (при наличии жалоб на боли), клинические лабораторные анализы (приказ №137), оценка соматического статуса, на основании полученных данных и с помощью прогностической карты комплексной оценки риска развития преждевременных родов определение групп риска: низкого, среднего и высокого и дифференцированного проведения лабораторных исследований: ЛПС > 11 ЕУ/мл, ДАО < 4 Е/мл, ЦП > 83 мг/мл, Индекс прогестерона к эстрадиолу < 1,

IL-6 >5 пг/мл, IL - 10 < 7 пг/мл, D-димер > 600 пг/мл и персонализированного выбора объема лечебно-профилактических мероприятий.

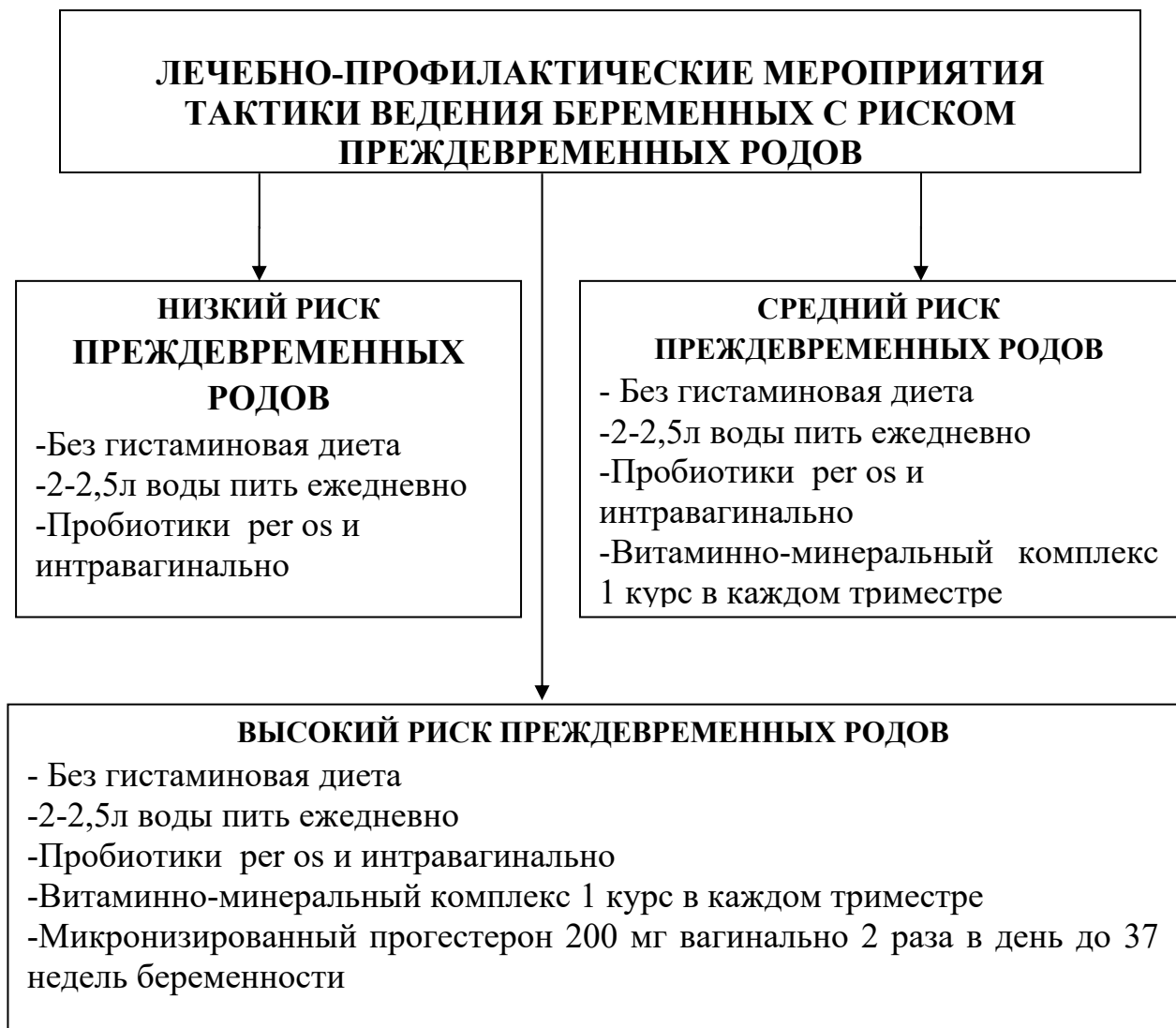
В шестой главе «**Разработка персонализированных подходов к лечению и профилактике преждевременных родов**» представлены данные проспективного наблюдения 244 беременных с риском ПР. В соответствии с разработанной прогностической шкалой факторов риска преждевременных родов, все наблюдаемые пациентки условно были разделены на группы низкого, среднего и высокого риска (1-ая, 2-ая, 3-я группа соответственно). Группу низкого риска преждевременных родов составили 57 (23,4±2,7%) беременных (1-ая группа), в группу среднего риска (2-ая группа) отнесены 92 (37,7±3,1%) и группу высокого риска составили 95 (38,9±3,1) беременных (3-я группа). Контрольная группа состояла из 24 беременных с физиологическим течением беременности.

Группу сравнения составили 120 женщин со спонтанными преждевременными родами, не получавших лечения в профилактических целях (4-ая группа). Для каждой группы риска был разработан персонализированный комплекс лечебно-профилактических мероприятий, который представлен на (рис.4).

Об эффективности проведенных мероприятий судили по исходу беременности. В первой группе доносили беременность до срока 37 недель - 52 (91,2±3,8%) беременных, благодаря правильному отбору по группе риска, а также правильно выбранная тактика ведения привели к тому, что преждевременные роды в сроке 22-27 недель и 28 - 33 недель ни у кого из основной группы не наблюдались, в 34-37 недель - у 5 (8,8±3,8%) произошли досрочные роды. Во второй группе доносили беременность до 37 недель и выше - 82 (89,1±3,5%) беременных, в сроке 22-27 недель преждевременных родов не наблюдалось, преждевременные роды в сроке 28-33 недель произошли у 2 (2,2±1,5%) и в 34-37 недель - у 8 (8,7±0,8%). В группе высокого риска частота срочных родов составила 87,4% и отмечено достоверное снижение частоты преждевременных родов в сроке 33-37 недель по отношению к группе сравнения в 5,8 раза.

В основной группе не было недоношенных детей с чрезвычайно малой массой тела, в то время как в группе сравнения, они составили 27,5%. С очень малой массой тела родилось 4 новорожденных 1,6%, а с малой массой тела родились 23 новорожденных 9,4%.

В проспективной группе также с массой тела свыше 2500,0 гр родилось 217 новорожденных, что составляет 88,9%. В этой группе перинатальных потерь не было. Все дети выписаны домой или переведены в детскую больницу. В то время как, в группе сравнения неонатальные потери составляли 258,3%, (31 новорожденных).



**Рис.4. Алгоритм персонализированного ведения беременных с риском преждевременных родов**

**Примечание:**

Профилактическое лечение проводить

1. В I триместре - 1 курс;  
во II триместре – 2 курса (1 раз в 1,5 месяца);  
в III триместре – 3 курса (1 раз в месяц).
2. Без гистаминовая диета: исключить клубнику, виноград, пиво, пивные дрожжи, твердые сыры, замороженные и консервированные продукты, тесто (дрожжевое), маринованную рыбу, кофе и шоколад.

Таким образом, проведенные нами исследования позволяют заключить, что дифференцированный подход к оценке риска развития преждевременных родов у беременных с определением низкого, среднего и высокого риска, осуществление индивидуального подбора обследования и проведения лечебно-профилактических мероприятий позволяет в большинстве случаев (217/244,- 88,9 %) пролонгировать беременность до физиологического срока родов, тем самым снижает и предупреждает перинатальные потери.

Всё выше указанное свидетельствует о высокой экономической и медико-социальной эффективности разработанной персонализированной тактики ведения беременных с риском преждевременных родов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В основе патогенеза развития преждевременных родов у беременных женщин лежит нарушение микробиоты кишечника и влагалища, приводящее к развитию системной эндотоксемии, эндотелиальной дисфункции, а также активацией провоспалительных цитокинов и изменением соотношения половых гормонов (прогестерона к эстрадиолу), приводящих к развитию преждевременной родовой деятельности.

2. Факторами риска развития преждевременных родов у беременных женщин являются нарушение микробиоты кишечника (79,8%), микробиоты влагалища (78,5%), репродуктивные потери в анамнезе (74,5%), инфекция урогенитального тракта (73,5%), хронический тонзиллит (74,5%). В соответствии с установленными факторами риска для прогнозирования осложнений у беременных следует разделять их на три группы риска (низкий, средний и высокий).

3. При бактериологическом исследовании нарушение микробиоты кишечника у беременных с риском преждевременных родов характеризовался достоверным снижением количества *Lactobacterium* - и *Bifidobacterium* (до 4 и 5,5 lg КОЕ/гр), с достоверным повышением высеваемости *Enterococcus* и *Klebsiella* (до 30%). Влагалищная микробиота этого контингента пациентов характеризовался снижением нормофлоры (*Lactobacterium* и *Bifidobacterium* до 4 lg КОЕ/гр), со значительным увеличением условно патогенной флоры (*Eubacteria* и *Prevotella* до 7lg КОЕ/гр, *Reptostreptococcus* до 6,2 lg КОЕ/гр).

4. У беременных группы риска на развития преждевременных родов, развивается эндотоксинемия характеризующееся увеличением уровня липополисахаридов в крови в 18 раз по сравнению с контрольной группой. При этом максимальный уровень системной эндотоксинемии регистрируется у беременных с гистаминозом на фоне псевдоаллергии и нарушения микробиоты, а также низкой активности диаминооксидазы ( $5,08 \pm 0,42$  МЕ/мл) на фоне достоверного повышения концентрации церуллоплазмина в 2,5 раза ( $P < 0,05$ ).

5. У беременных группы риска на развития преждевременных родов происходит выраженные изменения соотношения половых гормонов в крови и слюне, имеющие одинаковые значения. Индекс отношения прогестерона к уровню эстрадиола в 11 раз меньше по сравнению с аналогичным показателем группы контроля.

6. У беременных с риском развития преждевременных родов установлено развитие эндотелиальной дисфункции, выражающаяся в достоверном увеличении концентрации растворимых молекул адгезии: sVCAM-1 в среднем в 1,6 раза, sP-селектина – в 2 раза и неоптерина – в 1,5

раза по сравнению с контрольными значениями, что сопровождается интенсификацией апоптоза эндотелия (аннексина А-5), истощением уровня естественных антикоагулянтов (АТ- III), повышением уровня D-димера в крови в 3 раза, что является одной из причин развития тромбофилического состояния и тромботических осложнений при преждевременных родах.

7. У беременных высокой группы риска установлено повышение в крови провоспалительных цитокинов IL-6 в 2 раза и снижение противовоспалительных цитокинов IL-10 в 3,1 раза, характеризующих развитие системной воспалительной реакции у беременных.

8. Предикторами развития преждевременных родов у беременных женщин являются повышение в крови липополисахаридов более 11 EU/мл, ДАО менее 4 EU/мл, церулоплазмина более 88,0 мг/мл, D-димера более 600 пг/мл, IL-6 более 5 пг/мл, а также снижение в крови диаминооксидазы менее 4Е/мл, IL-10 менее 7 пг/мл и уменьшение индекса соотношения прогестерон/эстрадиол в крови и слюне у беременных ниже 1.

9. Разработанный и научно обоснованный персонализированный подход к ведению беременных группы риска преждевременных родов обеспечил возможность снизить частоту акушерских и перинатальных осложнений в 5,8 раза и в 2,5 раза (соответственно).

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES  
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 AT THE TASHKENT  
PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

---

**TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

**RUZIEVA NODIRA KHAKIMOVNA**

**OPTIMIZATION OF DIAGNOSTIC, THERAPEUTIC AND PREVENTIVE  
ACTIONS IN PREGNANT WOMEN WITH RISK OF PREMATURE  
BIRTH.**

**14.00.01 - Obstetrics and gynecology**

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

**TASHKENT - 2019**

**The topic of the doctoral dissertation (DSc.) Was registered at the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No.B2018.1.DSc / Tib267**

Doctoral dissertation completed at Tashkent Medical Pediatric Institute  
Abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the web page of the Scientific Council ([www.Tashpmi.uz](http://www.Tashpmi.uz)) and the information and educational portal "ZiyoNet" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific consultant:** **Pakhomova Janna Evgenievna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Official opponents:** **Kattakhodjaeva Mahmuda Hamdamovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Aripov Abdumalik Nigmatovich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Alieva Dilfuza Abdullaevna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Leading organization:** **Russian National Research University named after N.I. Pirogov**

The defense will be take place on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 at \_ hours. at a meeting of the scientific council DSc. 06.27.2017.Tib.29.01 at the Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 100140, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. Tel./fax: (+99871) 262-33-14), e-mail: mail@tashpmi.uz).

The dissertation can be found at the Information Resource Center of the Tashkent Pediatric Medical Institute (registered for No. \_\_\_), (Address: 100140, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. Tel./fax: (+99871) 262-33- 14).

An abstract of the dissertation was sent " \_\_ " \_\_\_\_ 2019 year.  
(mailing report No. \_ of \_\_\_\_\_ 2019 year).

**A.V. Alimov**

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**E.A. Shamansurova**

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**D.I. Akhmedova**

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor



## INTRODUCTION (abstract of the (DSc) dissertation)

**The aim of the research.** To develop pathogenetically substantiated diagnostic methods and a personalized approach to the management of pregnant women with a risk of premature birth.

**Object of study.** A retrospective analytical study of the “case-control” type was conducted to determine risk factors for preterm birth and the characteristics of the course and outcome of pregnancy in 800 women. Prospectively examined 364 pregnant women at risk of premature birth, who turned to obstetric complex number 6 in Tashkent.

**Scientific novelty of the research:** to establish pathogenetic risk factors for preterm labor with differentiated allocation of groups of pregnant women of low, medium and high risk;

to study the intestinal microbiocenosis, the nature of the secretion of the birth canal in pregnant women with a risk of premature birth;

assess the state of certain biochemical, hormonal indicators of blood and saliva to determine predictors of premature birth;

to determine the role of endothelial cells and the vascular-cellular link of the hemostatic system in the genesis of preterm labor;

to assess the status of the cytokine and humoral immune status in pregnant women with a risk of premature birth;

conduct a comparative assessment of the information content of various forecasting markers and create a prognostic matrix for a comprehensive assessment of the risk of premature birth;

to develop a comprehensive, personalized approach to the prognosis and prevention of preterm birth with an assessment of its effectiveness in case of risk of preterm birth.

**Implementation of research results** The scientific results obtained on optimizing the diagnosis, prognosis and prevention of preterm births were the basis for the development of guidelines. Methodological recommendations “Prevention of preterm birth using a non-histidine diet” (approved by the Ministry of Health No. 8 no. / 140 of 04/15/2019), “Prevention of preterm birth with hyperhomocysteinemia” (approved by the Ministry of Health No. 8 nr / 134 of 04/15/2019) which are implemented in practical health care, in particular, in the work of the Republican natal center, Andijan and Khorezm regional perinatal centers.

These guidelines make it possible to identify the main factors contributing to the development of preterm birth and provide early detection and prevention of the development of very early and early spontaneous preterm births, as well as to improve the management of pregnancy with a risk of preterm birth.

**The structure and scope of the thesis.** The dissertation is presented on 162 pages of computer text and includes an introduction, a literature review, a chapter on materials and research methods, 6 chapters of our own research, a conclusion, conclusions, a list of used literature.

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

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Рузиева Н.Х. Системная воспалительная реакция в патогенезе развития преждевременных родов // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2018. - №4. - С.103-105 (14.00.00, №3).
2. Ruzieva N. H., Pakhomova J. E. Endotoxin aggression in the pathogenesis of preterm birth // Journal of research in health science. Health Science.– Israel, Yashresh, 2019. - №1. С. 50-54- Impact Factor: 3,52; IFS 2, 7 Uif 1.9.
3. Рузиева Н.Х. Доклиническая диагностика преждевременных родов // Медицинские новости. - Минск, 2019. - №7- С.74-76 (14.00.00, №82).
4. Рузиева Н.Х., Таджиева И.И. Эндотоксиновая агрессия и эндотелиальная дисфункция у беременных с преждевременными родами // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2019. - №3 - С. 177-180 (14.00.00, №3).
5. Рузиева Н.Х. Предрасполагающие факторы риска развития преждевременных родов // Проблема биологии и медицины. - Самарканд, 2019. - №3. - С. 78-82 (14.00.00, №19).
6. Рузиева Н.Х. Роль оксидантного стресса в развитие преждевременных родов // Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2019. - №3. - С.45-48 (14.00.00, №14).
7. Рузиева Н.Х. Использование безгистидиновой диеты для профилактики преждевременных родов // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2019. - №3. - С. 17-20 (14.00.00, №8).
8. Рузиева Н.Х. Характеристика эндотоксемии у беременных с высоким риском преждевременных родов // Вестник Ташкентской медицинской.-Ташкент, 2019. - №3. - С. 56-59 (14.00.00, №13).
9. Ruzieva N. H. Results of cytokine research of pregnant women with the risk of premature birth // Journal of Life Science and Biomedicine - USA, 2019. - Vol 9 (5). – С. 67-71. Impact Factor: - 2,03.
10. Рузиева Н.Х. Исследования цитокинов у беременных с риском преждевременных родов // Журнал биомедицины и практики.- Ташкент, 2019. - №3. - С. 32-36 (14.00.00, №24).
11. Ruzieva N.H. Prevention of premature birth with the help of using non-hestidine diet // Журнал теоретической и клинической медицины.- Ташкент, 2019. - №5 – С.23-26 (14.00.00, №3).
12. Рузиева Н.Х., Назаров Д.Э., Турбанова У.В., Рассадина М.В. Роль оксидантного стресса в развитие преждевременных родов // Евразийский вестник педиатрии. – Ташкент, 2019. - №2(2). - С. 91-96.

## II бўлим (II часть; part II)

13. Рузиева Н.Х., Пахомова Ж.Е. Профилактика преждевременных родов с использованием безгистидиновой диеты // Методические Рекомендации. - Ташкент, 2019. – 16 с.
14. Рузиева Н.Х., Пахомова Ж.Е. Профилактика преждевременных родов при гипергомоцистеинемии // Методические Рекомендации.-Ташкент, 2019 – 16 с.
15. Рузиева Н.Х., Пахомова Ж.Е. Новые биохимические и иммунологические маркеры риска преждевременных родов Методические Рекомендации. - Ташкент, 2019 – С.
16. Рузиева Н.Х. Некоторые аспекты причин преждевременных родов и пути оптимизации их диагностики // VIII съезд акушеров-гинекологов Узбекистана.-Тошкент, 2013. - С. 21.
17. Ruzieva N.H The role of non-specific inflammation in the physiology and pathology of pregnancy // VIII international Congress on rehabilitation in medicine and immunorehabilitation. - London, 2013. - P. -126.
18. Рузиева Н.Х. Роль дисфункции эндотелиоцитов в развитии тромбофилических состояний при невынашивании беременности // IX Международная научно практическая конференция. - София, 2013. - С. 3-7.
19. Рузиева Н.Х. Некоторые аспекты развития преждевременных родов и пути оптимизации диагностики // VIII съезд акушеров-гинекологов Узбекистана. - Ташкент, 2015. - С. 5.
20. Рузиева Н.Х.,Юлдашева С.З. Роль дисфункции эндотелиоцитов и аннексина-5при невынашивании беременности // VIII Международный конгресс по репродуктивной медицине. - Москва, 2014. - С. 35-38.
21. Рузиева Н.Х., Юлдашева С.З. Развитие тромбофилических состояний и роль дисфункции эндотелиоцитов при невынашивании беременности // IX международная научно-практическая конференция «Современные концепции научных исследований». – Москва, 2014г. - С.14-17.
22. Рузиева Н.Х. Неспецифические воспалительные реакции в физиологии и патологии беременности // Новости дерматологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2015. - № 2. С. 167-170.
23. Рузиева Н.Х., Шодиева Х.Т., Назарова Д.Э. Течение беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток при инфекции мочевыводящего тракта // “Наука XXI века: теория, практика, перспективы”- Международная научно-практическая конференция. - Уфа, 2015. - С. 266-268.
24. Рузиева Н.Х., Назарова Д.Э. Изменения биофлоры гениталий у женщин репродуктивного возраста // Международная научно-практическая конференция. - Курган, 2016. - С. 218-222.
25. Рузиева Н.Х., Бектемирова А. Дрожжеподобные грибы рода CANDIDA в генитальном тракте женщин репродуктивного возраста // Сборник

- статей международной научно-практической конференции. - Москва, 2016. - С. 51-53.
26. Рузиева Н.Х., Юлдашева С.З., Юлдашев А.Ю. Формирование в слизистой оболочке тонкой кишке пищеварительно-всасывательной и иммунной системы в раннем постнатальном онтогенезе // IX съезд акушеров-гинекологов Узбекистана. - Ташкент, 2017. - С. 13-16.
  27. Рузиева Н.Х. Роль дисфункции эндотелиоцитов в развитии тромбофлебических состояний при невынашивании беременности // IX съезд акушеров-гинекологов Узбекистана. - Ташкент, 2017. - С. 32.
  28. Rakhomova J. E., Ruzieva N.H. Biochemical and immunological markers of preterm labor // International conference problems and solutions of advanced scientific research. - Tashkent, 2019 - С.404-411.
  29. Рузиева Н.Х. Перинатал парваришнинг янги жихатлари// ТашПМИ.- Тошкент, 2015. - Ўқув қўлланма,С.36.

Автореферат “Tibbiyotda yangi kun” журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди ва ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнларини мослиги текширилди.

Бичими 60x84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.  
Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100. Буюртма № 88.

Гувоҳнома реестр № 10-3719  
“Тошкент кимё технология институти” босмахонасида чоп этилган.  
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.