

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МУМИНОВА ЗИЁДА АБРОРОВНА

**ЎТКИР РЕСПИРАТОР ИНФЕКЦИЯЛАРДА ҲОМИЛАДОРЛАРДА
АКУШЕРЛИК ВА ПЕРИНАТАЛ АСОРАТЛАРИНИ БАШОРАТЛАШ
ВА ОЛДИНИ ОЛИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ - 2019

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Content of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Муминова Зиёда Аброровна

Ўткир респиратор инфекцияларда ҳомиладорларда
акушерлик ва перинатал асоратларини башоратлаш
ва олдини олиш..... 3

Муминова Зиёда Аброровна

Прогнозирование и профилактика акушерских и
перинатальных осложнений у беременных с острыми
респираторными инфекциями 25

Muminova Ziyoda Abrorovna

Prediction and prevention of obstetric and perinatal complications in pregnant
women with ARI..... 52

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 56

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

МУМИНОВА ЗИЁДА АБРОРОВНА

**ЎТКИР РЕСПИРАТОР ИНФЕКЦИЯЛАРДА ҲОМИЛАДОРЛАРДА
АКУШЕРЛИК ВА ПЕРИНАТАЛ АСОРАТЛАРИНИ БАШОРАТЛАШ
ВА ОЛДИНИ ОЛИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ - 2019

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.1.DSc/Tib29 рақам билан рўйхатга олинган

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ҳамда «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:	Саиджалилова Дилноза Джавдатовна тиббиёт фанлари доктори, доцент
Расмий оппонентлар:	Султанов Саидазим Насырович тиббиёт фанлари доктори, профессор Каримова Феруза Джавдатовна тиббиёт фанлари доктори, профессор Мусабаев Эркин Исакович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	Н.И.Пирогов номидаги Миллий тадқиқот тиббиёт университети (Россия)

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017. Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+99871)-2623314; e-mail: mail@tashpmi.uz).

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

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ да 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 аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда сўнги ўн йилликда акушерлик ва перинатал асоратларга олиб келувчи етакчи сабаблар бўлиб ҳомиладорлик вақтидаги ўткир респиратор инфекциялар (ЎРИ) ҳисобланади. ЎРИлар муаммоси дунёда «...этиологик верификациясининг қийинлиги, айниқса ҳомиладорларда оғир асоратларнинг, биринчи навбатда зотилжамнинг юқори даражада қайд этилиши ва ўлим ҳолатларининг юқорилиги ҳисобланди...»¹. Гриппда зотилжам кечишини оғирлиги, ўткир нафас ва юрак-қон етишмаслигининг ривожланиши, инфекция-захарли шок каби асоратлар билан юқори изоҳланади. Ноинвазив перинатал ташхиснинг етарли даражада замонавий йўналишларидан бири бўлиб, «...ЎРИ ўтказган ҳомиладорлар қонидаги фетал ДНКсини, ирсий касалликларни, акушерлик ва перинатал асоратларда фетал ДНК ўзгариш даражасини ўрганишга бағишланган тадқиқотлар ҳозирги вақтгача олиб борилмаган...»². ЎРИда акушерлик ва перинатал асоратларни ташхислаш ва башорат қилиш учун янги сезгир маркерларни излаш ва патогенезини баҳолаш замонавий акушерликнинг бугунги кунда ҳал қилиши зарур долзарб муаммоларидан биридир.

Жаҳон миқёсида ЎРИ ўтказган ҳомиладор аёлларда акушерлик ва перинатал асоратларини башоратлаш ва олдини олишга қаратилган тадбирларнинг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, ҳомиладорларда гриппсимон инфекциялар вирулентлигини баҳолаш, ЎРИ структураси ва сонини аниқлаш, вируслар спектрининг таҳлили ва уларнинг оғир кечишида ўрнини баҳолаш. Ҳомиладорларда турли оғирлик даражадаги ЎРИларда касалликни оғир кечишини прогнозлаш мезонларини ишлаб чиқиш. ЎРИдан сўнг ҳомиладорлик кечишини баҳолаш, ҳомиладорликни нохуш якунини прогнозлаш мезонларини ишлаб чиқиш ва уларни олдини олиш тадбирларни такомиллаштириш кабилар алоҳида аҳамият эга.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, айниқса ЎРИда оналар ва болалар касалликларни ва ўлимни камайтириш борасида «...фертил ёшдаги аёлларда турли касалликларни камайтириш мақсадида аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларни жорий қилиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қуватлаш ва касалликларни профилактика қилиш»³ каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар аёлларда ЎРИдан

¹ Jameeson D. J., Honein M. A., 2017

² Griffiths P. D., Ronalds C. 2017

³ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли Фармони «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»

сўнг перинатал асоратларни ташхислаш ва даволашда тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали оғир асоратларни олдини олиш натижасида перинатал ўлим кўрсаткичларини камайитириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947–сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» 2017 йил 16 мартдаги ПФ–4985–сон «Шошилинич тиббий ёрдамни келгусида такомиллаштириш бўйича чора-тадбирлар тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590–сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлари тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071–сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий-тадқиқотлар шарҳи⁴. ЎРИ ўтказган ҳомиладор аёлларда акушерлик ва перинатал асоратларини прогнозлаш ва олдини олишни асослаш борасида илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида олиб борилмоқда, жумладан, Ohio State University, College of Medicine, University of North Carolina (АҚШ); University of Oxford (Англия), Ottawa Hospital Research Institute, University of British Columbia (Канада), University of Tokyo (Япония), Hacettepe University (Туркия), Instituto Nacional de Perinatologia Isidro Espino sadelos Reyes (Мексика), Weill Cornell Medical College (Англия), Monach University (Австралия); академик В.И. Кулаков номидаги «Акушерлик, гинекология ва перинаталогия илмий маркази», Қозон тиббиёт институти (Россия Федерацияси), Бухоро давлат тиббиёт институти (Ўзбекистон) да.

Ўткир респиратор инфекция ўтказган ҳомиладор аёлларда гестация асоратларини прогнозлаш ва олдини олиш натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши, йўлдошнинг муддатидан олдин кўчиши, преэклампсия, коагулопатик қон кетишлари каби пренатал асоратлар ривожланишининг предиктори бўлиш механизми асосланган (University of Oxford (Англия), University of British

⁴Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий-тадқиқотлар шарҳи: www.ubc.ca, www.cmm.zju.edu.cn, www.sggw.pl, www.uc.edu, www.med.stanford.edu, www.meded.hms.harvard.edu, www.uni-corvinus.hu, www.sfu.ca, www.en.jbnu.ac.kr, www.unina.it, www.edu.unideb.hu, www.universiteitleiden.nl, www.tau.ac.il, www.ufsc.br, www.gpma.ru, www.tashpmi.uz, www.ottawahospital.on.ca, www.uottawa.ca, www.unsw.edu.au, www.medicine.osu.edu, www.thewomens.org.au, www.ulaval.ca, www.ufrgs.br, www.sigarra.up.pt, www.ksu.edu.sa, www.attikonhospital.gr, www.ox.ac.uk, www.unideb.hu, www.saitama-med.ac.jp, www.usu.ac.id, www.emergencyresponse.uz.ac.zw, www.aichi-med-u.ac.jp ва бошқа сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

Columbia (Канада); бош мия пўстлоғининг шикастланиши натижасида сепсис билан зарарланишга мойиллик юзага келиши асосланган (University of Calgary, Канада); мультипараметрик логистик регрессия ёрдамида сепсиснинг клиник мезонлари ишлаб чиқилган (University of Toronto, Италия); септик шокда артериал гипотония бартараф этилгандан сўнг антибактериал терапияни қўлланилиши касаллик туфайли зудлик билан юзага келадиган ўлим ҳолатига таъсир механизми асосланган (University of Manitoba (Канада); преэклампсиянинг оғир турларида антитромбин фаолиятини кучайтирувчи антикоагулянтлардан фойдаланиш жигар фаолиятини оширувчи ферментлардан фол фойдаланиш механизмларни ишлаб чиқилган (University of Ottawa (Канада); инфекцион асоратлар ҳомиладорларда оғир асоратлар ривожланишининг клиникага қадар белгилари, ҳомиладорларда пренатал ва антенатал асоратлар сонининг узлуксиз ошишига асосланган (Melburne University (Австралия), Қозон тиббиёт институти (Россия Федерацияси); (Xinxiahg Medical University (Хитой); ўткир респиратор инфекцияларда ҳомиладорларда акушерлик ва перинатал асоратларини прогностлаш ва олдини олишни (Тошкент тиббиёт академияси).

Дунёда ЎРИда ҳомиладорларда акушерлик ва перинатал асоратларини прогностлаш ва олдини олишни илмий асослаш бўйича, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: ўткир респиратор касалликларни бошидан кечирган ҳолатларда, гестация муддатлари ҳамда касалликнинг оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда, аёллар ва чақалоқлар саломатлик ҳолати ва ҳомиладорликни, туғруқни, ҳомилани ривожланишини ўзига хосликларини асослаш; ўткир респиратор касалликларда акушерлик ва перинатал патологияларни ривожланиш имконияти ва хавфини, унинг асосида эса ҳомиладорликни нохуш якунини баҳолаш учун башоратлаш мезонларини ишлаб чиқиш; ҳомиладорлик асоратларини ривожланиши ва касаллик кечишини оғирлиги билан йўлдош тўқимасидаги морфологик ўзгаришлар орасидаги алоқани баҳолаш; гестациянинг турли муддатларида ўтказилган ЎРИдан сўнг ҳомиладорлар периферик қонида фетал ДНК даражасини аёллар ва чақалоқлар асоратларни ривожланишида уларни башорат қилиш аҳамиятини баҳолаш; ўткир респиратор касалликларда ҳомиладорларда акушерлик ва перинатал асоратларни ривожланишининг патогенез схемаларини ва ЎРИдан сўнг уларни юритиш тизимини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг турли мамлакатларида олиб борилган ва маълум даражада муваффақиятга эришилган кўп сонли тадқиқотларга қарамасдан, ҳомиладорликни кечиши ва ҳомила ривожланишига ЎРИларни таъсирининг кўплаб аспекти ҳалигача ўз ечимини топгани йўқ. Ҳомиладорлик вақтидаги ЎРИ муаммоси перинатал асоратлари ривожланишининг юқори сони, ЎРИнинг оғир кечишида оналар ва чақалоқларнинг касалланиши ва ўлимнинг юқорилиги, касаллик оғирлигини аниқ мезонларининг мавжуд эмаслиги, шунингдек ЎРИдан сўнг юзага келиши мумкин бўлган акушерлик ва перинатал асоратларни

башоратлашдаги қийинчиликлар қатор хорижий олимлар ишларида қайт этилган (Е.А.Бородина, Е.В.Егоршина., 2013; Getahun D., Ananth C.V., Peltier M.R., 2011; Hage J.N., 2015). Яллиғланиш характерли патологик ҳолатларда биокимёвий ферментларнинг ҳар хил йўналишдаги ўзгаришлари қайд этилди, улар ҳомиладорлардаги ЎРИларни оғир кечишини аниқ фарқлаш учун имкон берувчи яллиғланиш жараёнлари оғирлик мезонларини аниқлаш ва ташхис қўйишда ягона ёндошувнинг мавжуд эмаслиги билан боғлиқ. Шу билан боғлиқ ҳолда ЎРИнинг оғир кечишини, ўткир респиратор дистресс синдромни ривожланишини прогнозлаш усуллари ишлаб чиқиш долзарб бўлиб ҳисобланади, бу эса уларни олдини олиш ва даволашга дифференциал ёндошувни ишлаб чиқиш имконини беради (В.В.Архипова, А.Н.Цой., 2010; Г.Л.Балясинской., 2011; Н.И.Зазирной., О.К.Федорович 2011) улар томонидан олиб борилган илмий тадқиқотларда перинатал асоратлар сабаблари структурасида ЎРИнинг роли 20 дан 56% гачани ташкил этади.

Ҳомиладор томонидан грипп ўтказилганда ҳомиладорлик ва туғруқ асоратлари қаторида тадқиқотчилар ҳомиладорликни тушишини хавфи, муддатидан олдинги туғруқлар, ҳомила олди сувини эрта кетиши, туғруқ фаолиятининг сустлиги қайд этадилар. Шу билан бирга, ҳомиладор организмга инфекцион агентларнинг зарарли таъсири ва уларнинг клиник кечишини бир қатор аспекти етарли даражада ўрганилмаган. Аcs N., Banhidу F. (2011)лар узок йиллик клиник ва экспериментал тажрибалар асосида грипп вирусини плацентар тўсиқ орқали ўтиши ва турли патологияларини чақиришини исботладилар. Griffiths P. D., Ronalds C., Hlath R. A., (2015); Hartert T., Neuzil K., Syintani A., (2009) лар томонидан онадаги ЎРИ касаллиги болалардаги гидроцефалия, қизилўнгач атрезияси ёки анофтальмия/микрофтальмия каби баъзи туғма нуқсонларни ривожланишида ҳавфни ошириши мумкинлиги тўғрисида бир бирига зид бўлган маълумотларни берадилар. Жанубий Кореяда олиб борилган ҳолат-назорат типидagi тадқиқотларга киритилган нерв найчасининг нуқсони билан туғилган 363 нафар чақалоқлар ва 523 соғлом болаларда аниқландики, ушбу касалликнинг юқори ҳавфи оналардаги ЎРИ билан асоцирланади (Chi-Chun S., 2011; Hao X., Kim T. S., at all., 2008). Banhidу F., Puho E. et all., (2016); Czeizel A. E., (2017); Artga F. R., Ohio H., Busch M. P. et all., (2011) лар ҳомиладорликни ривожланиши билан ҳомила ДНКси концентрациясини ортиши юзага келиши сабабли биологик асосларни аниқладилар. Bianchi D. W.(2014), Lim J. H., Kim M. H., Han Y. J. (2013) ўзларининг қиёсий тадқиқотларида фетал ДНК кўрсаткичларини таҳлил қилиб, шу нарсани исботладиларки, ҳомиладорликнинг турли патологияларида фетал ДНКнинг турли даражада бўлишини қайд этдилар.

Ўзбекистонда ҳомиладор аёлларда ЎРИ ва зотилжам муаммоси етарлича ёритилмаган. Юсупова М.Н. (2009) ҳомиладорларда зотилжам кечишини кузатганлар. Аюпова Ф.М., Любчич А.С. (2011) ЎРИда ривожланган ўткир ёғли гепатоз ҳолатларини ташхислаш ва даволаш жараёнларини олиб боришни кузатгалар. Аммо барибир ҳозирги кунга келиб аёлларда ЎРИ ва зотилжам ўтказгандан сўнг акушерлик ва перинатал асоратларни

ривожланиши тўғрисидаги ягона тассавурлар, бўлиши мумкин бўлган гестация асоратларида қўлланиладиган прогнозлаш маркерлари аниқланмаган, шунингдек ҳомиладорларда оғир ЎРИнинг профилактикаси тўғрисидаги ва гестациянинг кейинги кечишида мазкур контингентни юритиш тактикасига оид масалалар очиқлигича қолмоқда. ЎРИда ҳомиладорларда акушерлик ва перинатал асоратларини прогнозлаш ва олдини олиш муҳим йўналишларидан биридир. Бугунги кунда юқорида келтирилган маълумотларнинг барчаси ўткир респиратор инфекциялар ва зотилжамда акушерлик ва перинатал асоратларни ривожланишида янги патогенетик маркерларни излаш ва уларни ўрганиш ушбу асоратларни олдини олиш ва даволашдаги самарали чора тадбирларни ишлаб чиқиш соғлиқни сақлаш амалиётига қулай бўлган замонавий технологияларни қўллаган ҳолда тадқиқотлар ўтказиш заруриятини тақозо этади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси илмий-тадқиқот ишлар режасига мувофиқ АДСС 15.27.4 «Ўткир респиратор инфекциялар билан оғриган ҳомиладорларда акушерлик ва перинатал асоратларни башорат қилиш усуллари ишлаб чиқиш» (2015-2018) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ҳомиланинг перинатал патологиясида ва гестацияни кечиш асоратларини ривожланишида ўткир респиратор инфекцияларнинг патогенетик ўрни ва уларни олдини олиш чора-тадбирларини такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

гриппсимон инфекциялар вирулентлигини баҳолаш билан 2014-2017 йиллар даврида ҳомиладорларда ўткир респиратор инфекция структураси ва сонини таҳлил қилиш;

ҳомиладорларда турли даражадаги оғирликлардаги ўткир респиратор инфекцияда респиратор вируслар спектрининг таҳлили ва ЎРИни оғир кечишини ривожланишидаги уларнинг ўрнини баҳолаш;

ҳомиладорларда турли даражадаги оғирликлардаги ЎРИда креатинфосфокиназалар, лактатдегидрогеназалар ва ишқорий фосфатазалар даражасини ва ЎРИнинг оғир кечишини прогнозлашда уларнинг сезувчанлигини, махсуслигини ва ташхислашни баҳолаш;

ўткир респиратор инфекцияни бошидан кечирган ҳолатларда, гестация муддатлари ҳамда касалликнинг оғирлик даражасига боғлиқ ҳолда, ҳомиладорликни, туғруқни, ҳомилани она қорнида ривожланишини кечишини ва чақалоқлар саломатлик ҳолатини ўзига хосликларини баҳолаш;

ўткир респиратор инфекцияда акушерлик ва перинатал патологияларни ривожланиш имконияти ва хавфини, унинг асосида эса ҳомиладорликни нохуш якунини баҳолаш учун прогнозлаш мезонларини ишлаб чиқиш;

ҳомиладорлик асоратларини ривожланиши ва касаллик кечишини оғирлиги билан йўлдош тўқимасидаги морфологик ўзгаришлар ўртасидаги алоқани баҳолаш;

гестациянинг турли муддатларида ўтказилган ўткир респиратор инфекциядан сўнг ҳомиладорлар периферик қонида фетал ДНК даражасини ва акушерлик ва перинатал асоратларни ривожланишида уларни прогнозлаш аҳамиятини (сезувчанлик, махсуслик, ижобий ва салбий баъоратлаш қиймати) баҳолаш;

ўткир респиратор инфекцияли ҳомиладорларда акушерлик ва перинатал асоратларни ривожланишининг патогенез схемаларини ва касаликдан сўнг уларни юритиш алгоритминини ишлаб чиқиш, назорат тадқиқотларининг ўтказиш муддатларининг белгилаш, гестация муддатига боғлиқ ҳолда асоратлар профилактикаси ва унинг самарадорлигининг баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Тошкент шаҳар 9 акушерлик комплексига илк бор мурожаат қилган ўткир респиратор инфекция билан оғриган 338 нафар ҳомиладор ва 65 нафар соғлом ҳомиладорлар танланган.

Тадқиқотнинг предмети илмий тадқиқотлар асосида ўткир респиратор инфекция билан хасталанган периферик қон, йўлдошлари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Қўйилган вазифаларни бажариш мақсадида клиник, лаборатор, биокимёвий, молекуляр-генетик, морфологик ва статистик таҳлил усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ҳомиладор аёлларда ўткир респиратор инфекциянинг оғир кечишининг грипп А1(Н1Н1) ҳамда А2 (Н3Н2) ва респиратор-синцитиал вирусларининг юқори фаоллигига ва ўта юқумлилигига илк бор боғликлиги аниқланган;

ЎРИнинг оғир кечиши ҳомиладор аёлларда 56,9% да вирус-вирусли уюшмалар туфайли, булардан энг кўп кузатиладиган бирлашмалар А1 ва РС грипплари ва А1 гриппи билан А2 грипплиги аниқланган;

ҳомиладор аёлларда оғир ЎРИ шаклланишининг механизмида биокимёвий жараёнларнинг бузилиши муҳим рол ўйнаши аниқланган, бу эса йўлдош дисфункциясининг натижасида перинатал патология ривожланишига олиб келиши аниқланган;

ЛДГ ва КФК даражасидаги патологик ўзгаришларни аниқланган ҳолда оғир ўткир респиратор инфекцияни эрта ташҳислаш ва прогнозлаш асосланган;

ҳомиладорлик даврида перинатал асоратларни ривожланишида ҳар бир вируснинг ва уларнинг комбинациясининг аҳамиятининг тасдиқловчи ҳамда ҳомила патологияси ривожланишига вирусли инфекциянинг юқори ҳавфи аниқланган;

ҳомиладор аёлларда ўткир респиратор инфекциядан сўнг ривожланган акушерлик ва перинатал асоратлар (плацентар дисфункция, ҳомила туғма нуқсонлари, оғир преэклампсия ва муддатдан олдинги туғруқ) ва уларнинг қон зардобидаги фетал ДНК кўрсаткичининг ўзгариш даражаси ўртасида тўғри корреляцион алоқа аниқланган;

акушерлик ва перинатал патология ривожланишига юқори ҳавфи бор ҳомиладор аёлларда асоратларни эрта ташҳислаш ва прогнозлаш имконияти фетал ДНК даражасидаги патологик ўзгаришларни аниқлашга янги илмий нуқтаи назардан илк бор асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ўткир респиратор инфекцияларда доялик ва перинатал асоратларни башорат қилиш ва олдини олиш мезонлари ишлаб чиқилган;

ўткир респиратор инфекцияларда асоратларни ривожланиш хавф омиллари баҳоланган; ҳомиладорликнинг учинчи триместрда - 95,5% ҳолатгача, иккинчи триместрда эса - 90% гача тўғри башорат қилиш имконини берувчи прогнозлаш шкаласи ишлаб чиқилган;

ҳомиладорликда асоратларни ривожланишига мойил бўлган аёлларни баҳолашда фетал ДНК даражасини ва келгусида гестация муддатларини ҳисобга олган ҳолда акушерлик ва перинатал асоратларни индивидуал бирламчи профилактикаси бўйича комплекс дастур ишлаб чиқилган;

ҳомиладорларда эмлашнинг самарадорлиги касалликларини 30,3%га, ЎРИни оғир ҳолатда кечишлари сонини 20,3%га камайтирган;

доялик амалиётида ЎРИ ўтказгандан сўнг ҳомиладорлар учун ишлаб чиқилган юритиш алгоритми ва акушерлик ва перинатал асоратларни олдини олиш усуллари таклиф этилган;

йўлдош дисфункцияси ва ХЎОҚС 3 марта камайиши, преэклампсиянинг эрта бошланиши ва оғир ҳолатда ривожланиши олди олиш, соғлом чақалоқларни ўртача туғилиш ҳолати 3 мартадан кўпга ортган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндошувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, клиник, лаборатор, биокимёвий, молекуляр-генетик, морфологик ва статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, шунингдек, ўткир респиратор инфекцияларда ҳомиладорларда акушерлик ва перинатал асоратларини прогнозлаш ва олдини олишда янгича ёндошув тизими натижалари халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ҳомиладорлардаги ЎРИларда акушерлик ва перинатал асоратларни ривожланишини аниқ патогенетик механизмларини очиб бериб, ЎРИ ўтказган ҳомиладорларда акушерлик ва перинатал асоратларни прогнозлаш ва эрта ташхислашнинг замонавий мезонлари, республикадаги келгусидаги илмий тадқиқотлар учун янги босқич бўлиб ҳисобланади ва мазкур йўналишда янги имкониятларни очиб берди. Олинган натижалар назарий тиббиёт учун муҳим аҳамиятга эга бўлади, чунки ҳомиладорларда фетал ДНКни ўзгариш патогенетик механизмларни ва акушерлик ва перинатал асоратларни ривожланиш қонуниятларини очиб беришнинг самарали усуллари қўлланилиши мумкинлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти акушерлик амалиёти учун ҳомиладорлардаги ЎРИда акушерлик ва перинатал асоратларни прогнозлаш шкаласи, гестациянинг турли муддатларида ЎРИ ўтказган ҳомиладорларни

юритишни дифференциал тактикаси ишлаб чиқилган. Ҳомиладорларда эмлашнинг самарадорлиги исботланди, у ЎРИ касалликларини 30,3%га, ЎРИни оғир ҳолатда кечишлари сонини 20,3%га камайтиришга хизмат қилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўткир респиратор инфекция ўтказган ҳомиладорларда акушерлик ва перинатал асоратларни прогнозлаш ва олдини олиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

IAР 05831 рақамли «Ўткир респиратор инфекцияларда акушерлик ва перинатал асоратларни башорат қилиш усули» бўйича (Интеллектуал мулк ихтиролар давлат реестрида 2019 йил 5 декабрда Тошкент шаҳрида рўйхатдан ўтказилган). Мазкур патент ЎРИ ўтказган ҳомиладорларда акушерлик ва перинатал асоратларни эрта прогнозлашга имкон яратган;

«Ўткир респиратор инфекция ўтказган ҳомиладорларда перинатал асоратларни башорат қилиш ва хавф омиллари» услубий тавсифномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 26 декабрдаги 8н-д/279-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсияномаси беморларда ўткир респиратор инфекциялар натижасида юзага келадиган турли касалликлар ва ҳомиладорлик асоратларни эрта ташхислаш чоратадбирларини имконини берган;

Ўткир респиратор инфекцияларда ҳомиладорларда акушерлик ва перинатал асоратларини прогнозлаш ва олдини олиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика перинатал маркази маслаҳат поликлиникаси ва ҳомиладорлар патологияси бўлимлари, Хоразм вилояти перинатал маркази ва Тошкент шаҳридаги 9-туғруқ комплекси клиник амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 23 октябрдаги 8н-з/167-сон маълумотномаси) татбиқ этилган.

Тадқиқот давомида ишлаб чиқилган «Ўткир респираторли инфекцияларда акушерлик ва перинатал асоратларни башорат қилиш усули» X инновацион технологиялар ярмаркасида намоён этилди ва иккинчи ўринга эга бўлди.

Амалиётга жорий қилинган натижалар ЎРИ ўтказган ҳомиладорларда акушерлик асоратларни ва перинатал йўқотишлар сонини камайтирган, бу эса иқтисодий зарарларни қисқартириш ва перинатал асоратлар ва оналар ўлимини камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 6 та илмий анжуманларда, жумладан 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокомадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 29 илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 16 та мақола, жумладан, 13 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган, 1 та ихтирога патент олинган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 200 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Ўткир респиратор инфекцияларда ҳомиладорлик кечишининг замонавий тассавурлари**» деб номланган биринчи бобида мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Тадқиқот мақсадидан келиб чиққан ҳолда ҳомиладорликдаги ўткир респиратор инфекцияларнинг асосий аспектларига бағишланган илмий адабиётлар ҳар томонлама таҳлил қилинган. Акушерлик ва перинатал асоратларни ривожланишида ЎРИнинг ўрни ва ҳомила ривождаги нуқсонларга таъсир қилиши мумкинлиги кўрсатилган. Акушерлик ва перинатал асоратларни мавжуд бўлган аёлларда даволаш ва олдини олиш усуллари тўлиқ кўриб чиқилган. Ҳомиладорлик вақтидаги ЎРИда акушерлик ва перинатал асоратларни башорат қилиш ва олдини олиш усуллари афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинган, шунингдек, мазкур муаммонинг ўз ечимини топган ҳамда ечими топилиши лозим бўлган аспекти белгиланган.

Диссертациянинг «**Ўткир респиратор инфекцияларда ҳомиладорлик кечиши баҳолаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида клиник материалнинг умумий тавсифи берилган, тадқиқот усуллари баён этилган.

Қўйилган мақсадни бажариш ва белгиланган вазифаларни ҳал этиш учун тадқиқот бир неча босқичда олиб борилди. Ўткир респиратор инфекциялар структураси ва сонини аниқлаш мақсадида тадқиқотнинг биринчи босқичида бизлар томонимиздан гестациянинг турли муддатларида ЎРИ бўлган 338 нафар ҳомиладор (асосий гуруҳ) ва ҳомиладорлик жараёни физиологик кечишда бўлган 65 нафар аёл (назорат гуруҳи) текширилди. Тадқиқотда барча учун ЎРИ этиологиясининг верификацияси ўтказилди. Касалликни оғирлик даражасини ташхислаш учун ИФ, ЛДГ, КФКлар аниқлаши билан биокимёвий тадқиқотлар ўтказилди.

2 босқичда ЎРИ оғирлиги ва гестация муддатларига боғлиқ ҳолда мазкур аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқни кечишини, чақалоқларини ҳолатини қиёсий таҳлили ўтказилди.

3 босқичда ўтказилган ЎРИдан сўнг ҳомиладорларни олиб бориш алгоритми ишлаб чиқилди ва уни тиббий ва иқтисодий самарадорлиги баҳоланди.

Тадқиқотлар натижасида олинган маълумотлар статистик ишлов функциялари киритилган Microsoft Office Excel – 2012 дастурий пакети ёрдамида Pentium–IV компьютерида ишланди. Ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик қиймати (M), ўртача квадратик силжиш (σ), ўртача қийматнинг стандарт хатоси (m), нисбий кўрсаткичлар (частота, %)ни ҳисоблаш билан параметрик ва нопараметрик вариацион статистика усулларида фойдаланилди. Ўртача қийматларни қийслаш натижасида олинган кўрсаткичларнинг статистик аҳамияти хато эҳтимоли (P)ни ва бош дисперсиялар тенглиги (F – Фишер мезони)ни ҳисоблаган ҳолда Стьюдент (t) мезони бўйича аниқланди. Ишончлилик даражаси $P < 0,05$ га тенг кўрсаткичлар статистик аҳамиятли ўзгаришлар сифатида қабул қилинди.

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлашда Statistica for Windows 7.0 персонал компьютерининг амалий дастур пакетидан фойдаланилган ҳолда амалга оширилди.

Диссертациянинг «**Ҳомиладорларда ўткир респиратор инфекцияни оғир кечишини башорат қилиш**» деб номланган учинчи бобида 2014 йил октябр ойидан 2017 йил май ойигача Тошкент шаҳрида истиқомат қилувчи 338 нафар ЎРИли ҳомиладор аёлларда олиб борилган вирусологик тадқиқот натижалари баён этилган бўлиб, улардан 106 нафар ҳомиладор аёлларда ЎРИ (ОЎРИ)нинг оғир кечиши ва 232 нафарида эса ЎРИнинг енгил ва ўртача оғирлик даражада кечиши мавжуд бўлди. 7 типдаги вирусли агентлар (жумладан ГА (H1N1), ГА (H3N1), ГВ, ПГ, РС, Р, метапневмовирус, короновирус ва АД) детекцияси билан ПЦР материаллари бўйича 2014 йил октябрдан 2017 йил майгача бўлган даврда ЎРИли ҳомиладорлар орасида динамикада этиологик тузилманинг таҳлили кўрсатдики, ОЎРИли 106 нафар ҳомиладор аёлдан 96,2%ида ва ЎРИнинг ўрта ва енгил даражасида бўлган 232 нафар ҳомиладор аёлдан 85,3%ида вирусли инфекция ташхиси қўйилди. 2014-15 йиллардаги ЎРИ билан касалланиш респиратор-синцитиал вирус ва А1 (H1N1) гриппи, А2 (H3N2) грипп вирусининг юқори фаоллиги билан боғлиқ бўлди. Бу даврда ОЎРИнинг юқори фоизи қайд этилди, у бирламчи зотилжам клиник кўринишидаги ҳомиладорларда ЎРИ орасида 40,4%ни ташкил этди. 2015-2016 йиллардаги мавсумда шу гуруҳ вирусларининг жадал циркуляцияси давом этди, аммо А1 (H1N1) гриппи фаоллигини 3,2 мартага кескин пасайиши қайд этилди, бунда парагрипп 2 ва В гриппини аниқланиш сонини ортиш тенденцияси юзага келди. Клиник жиҳатдан бу даврда ОЎРИли ҳомиладорлар сони 30,1%ни ташкил этди, бу ўтган йилга нисбатан 10,3%га кам демакдир. 2016-2017 йиллардаги ЎРИ билан касалланишнинг асосий этиологик агентлари бўлиб аденовирус ва риновируслар ҳисобланди. Мазкур даврдаги грипп кўзғатувчилари орасида А2 (H3N2) ва В гриппи етакчи ўринни эгаллади. Ўтган мавсумда фаол бўлган А1(H1N1) грипп кўзғатувчисининг циркуляция даражаси минимал ҳолатгача кескин камайди.

Бу ўз навбатида ҳомиладорларда ЎРИнинг кечишида акс этди, уларда бу 2014-2017 йиллардаги ОЎРИ орасидаги мавсумда ОЎРИ даражаси фақат 26,5%ни ташкил этди.

Шундай қилиб, ушбу популяцияда эпидемик фаол грипп вирусининг антиген вариантларини ўрин алмашиши кузатилади. Шунини таъкидлаш зарурки, ҳомиладорларда ЎРИ касаллигини кечиши билан вирусларнинг патогенлигининг корреляцияси муҳим аҳамият касб этади. ОЎРИлар билан боғлиқ бўлган вируслар билан олиб борилган тадқиқотларимизда 2014-2016 йилларда, А1(Н1N1), А2 гриппи (Н3N2) ва 2016-2017 йилларда-В гриппи бўлди.

ЎРИ белгилари билан ҳомиладор аёллар орасида, ОЎРИли ҳомиладорларда 56,6% (n=60) ва 20,7% (n=48) ҳомиладор аёлларда эса ЎРИнинг енгил ва ўрта оғирликда кечишида аралаш вирус-вирус инфекция аниқланди. Энг юқори сонда А1 гриппини аденовирус инфекциялари билан ва А1 гриппини респиратор-синцитиал вирус билан ассоциацияси, шунингдек А1 грипп вирусини А2 вируси билан ўзаро ассоциацияси учради. Шунини таъкидлаш зарурки, ЎРИнинг ўта оғир кечишини ҳаддан ташқари оғир шаклга ўтишида энг кўп ҳолатда А1 вирусини респиратор-синцитиал вируслар билан ва А1 гриппини А2 гриппи билан ассоциацияси кузатилди.

Олиб борилган тадқиқот натижаларида текширилган гуруҳдаги ҳомиладорларнинг респиратор касалланиш структурасида кенг кўламли шикоятлар аниқланди. Демак, 65,1% ҳомиладорлардаги гестациянинг I ва II триместрида респиратор касалланишнинг асосий клиник белгилари сифатида оғир шаклларнинг кузатилмаслиги билан субфебрил ҳарорат фонидаги умумий интоксикация аниқланди (ҳолсизлик, бўшашиш, чарчоқнинг ортиши ва ҳ.к.). ЎРИнинг янада оғирроқ кечиши III триместрда кузатилди. Зотилжам кечишининг оғирлиги нафас етишмаслик даражаси, заҳарланишнинг намоён бўлиши, асоратларнинг мавжудлиги, йўлдош касалликларнинг декомпенсацияси билан аниқланди. Заиф клиник белгилар билан йўтал ва йўталсиз ҳомиладорлар учради, уларга ташхис қўйиш маълум қийинчиликларни туғдирди, шунингдек касалликнинг ўткир кечиш ҳолатлари ҳам аниқланди, уларда касаллик тез ривожланиб, ўткир нафас етишмовчилиги, респиратор дисстресс синдромига олиб келган ҳолатлар ҳам кузатилди. Ҳомиладорларда бирламчи зотилжам ташхисини қўйишдаги мезонлар бўлиб ўпка тўқимасининг ўчоқли инфильтрациясини рентгенологик тасдиқлаш, касалхонага келиб тушгунча касалликнинг давомийлиги -1 суткадан 3 суткагача (ўртача муддат $2,21 \pm 0,48$ сутка) ва камида 2 клиник белгиларнинг мавжудлиги: касалликни ўткир бошланиши ($t > 38^{\circ}\text{C}$); балғамли йўтал; жисмоний белгилар (крепитация фокуси) бўлиб ҳисобланди. Бирламчи зотилжам билан оғриган 106 нафар ҳомиладор аёлдан 23 нафарида (21,7%) зотилжам гестациянинг I триместрида, 34 нафар аёлда эса -2 триместрида ва 49 нафарида эса (46,2%) - 3 триместрида кузатилди. Бу бир қатор тадқиқотчилар берган маълумотлар билан мос келади, уларнинг кўрсатишича зотилжам билан касалланишнинг энг юқори чўққиси гестациянинг 3 триместрига тўғри келади. Барча беморлар терапевт ва

пульмонолог маслаҳатини олганлар. Ҳомиладорларда зотилжамнинг оғир кечишини ўзига хосликлари бўлиб, яққол намоён бўлган клиник белгилар, лаборатор кўрсаткичларни сезиларли ўзгариши, жигар функциясини бузилиши (32,7%), ЎБЕ (9,1%), миокардит (41,8%) ҳисобланади.

Тадқиқот давомида касалликни оғир кечишини аниқлаш мақсадида бизлар креатин-фосфокиназа ферменти (КФК), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), ишқорий фосфатаза (ИФ) даражасини гестациянинг турли муддатларида ЎРИнинг турли вариантлари кузатилган ҳомиладорларда аниқладик. Олиб борилган тадқиқотлар кўрсатдики, зотилжам ва ЎРИли аёлларда назорат гуруҳига нисбатан ЛДГнинг юқори кўрсаткичлари қайд этилди (№1 жадвал), бу ҳатто ЮНЙ ЎРИли ҳомиладорлар гуруҳида ҳам кузатилди. Демак, ЎРИ ЮНЙда ЛДГ белгилари 2 триместрда назорат белгиларига нисбатан 2 марта юқори бўлди. Шунини таъкидлаш зарурки, бундай юқори кўрсаткичлар ПНЙ ЎРИли ҳомиладорларда ҳам аниқланди. Бизлар томонимиздан ЛДГ даражасини ортишини озчилиги аниқланди, у касалликни оғирлик даражасига ва шикастланган майдонга боғлиқ бўлади.

ПНЙ ва ЮНЙ ЎРИда КФК даражаси ўзгарди, аммо бу гестациянинг барча учта триместрида назорат гуруҳига нисбатан ишончсиз белгилар чегарасида бўлди. Бунда ўрта оғирлик даражасидаги зотилжамда унинг кўрсаткичлари 2,1; 1,9 ва 2,3 мартага триместрларга мос ҳолда ошди. Ҳомиладорларда КФК даражасининг сезиларли ўзгариши оғир зотилжамларда қайд этилди ва гестация муддатларига мос ҳолда назорат гуруҳига нисбатан 3,4; 3,7 ва 3,8 марта юқори бўлди ($P < 0,01$). Шунини таъкидлаш зарурки, миокардит ва ЎБЕ каби асоратларни ривожланишида КФК кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан 5-6 мартага ошди ($P < 0,01$).

КФКни бир хил даражада ортишидан фарқли равишда, мазкур контингентдаги ҳомиладорларда ИФ белгиси юқори даражада ошди, аммо бу жараённинг оғирлик даражасига боғлиқ бўлмади (1-жадвал). ПНЙ ЎРИли ҳомиладорларда ИФ даражаси шунга мос муддатлардаги зотилжамнинг оғир шакли билан оғриган ҳомиладорлар кўрсаткичларидан юқори бўлди.

Шу билан боғлиқ ҳолда, шундай тахмин қилиш мумкинки, ЎРИ ва зотилжам билан оғриган аёлларнинг текширилган гуруҳлари ўртасида ЛДГ ва КФК даражасидаги аниқланган фарқлар касалликнинг оғирлик даражаси билан боғлиқдир (нафас органларининг шикастланиш ҳажми). Касалликнинг оғирлик даражасидан КФК ва ЛДГ даражасининг боғлиқлигини асослаш мақсадида, бизлар томонимиздан мазкур кўрсаткичлар ва ЎРИ ҳамда зотилжам кечиш оғирлиги ўртасидаги алоқа таҳлил қилинди. Тадқиқот натижалари ЎРИли аёллар гуруҳида касалликнинг кечиш оғирлиги ва ЛДГнинг ортиши ўртасида тўғри алоқа мавжудлигини ва ЎРИ/зотилжамни асоратли кечишини ривожланиши ўртасида кучли тўғри алоқа мавжудлигини ҳамда назорат гуруҳи билан КФКнинг тескари алоқаси мавжудлигини кўрсатди.

Ўткир респиратор инфекциялар ва зотилжам билан хасталанган
гестациянинг турли босқичларидаги ҳомиладорларда қоннинг биокимёвий
кўрсаткичлари, (Ед)

Гуруҳлар	КФК		
	1 триместр	2 триместр	3 триместр
Назорат (n=65)	55,7±1,4	78,3±2,7	98,2±1,9
ЮНЙ ЎРИ (n=124)	52,8±1,6	75,6±2,4	97,4±2,3
ПНЙ ЎРИ (n=108)	82,9±3,1***	105,1±2,3***	117,5±1,6***
Зотилжамнинг ўрта оғир даражаси (n=51)	119,6±4,1***	148,8±3,2***	227,3±1,4***
Зотилжамнинг оғир даражаси (n=55)	192,6±3,4***	286,9±5,1***	373,2±2,5***
	ИФ		
Назорат (n=65)	117,3±2,4	145,6±1,8	240,1±3,6
ЮНЙ ЎРИ (n=124)	246,3±1,8***	262,1±2,3***	366,2±4,2***
ПНЙ ЎРИ (n=108)	363,6±3,2***	421,2±2,7***	420,5±2,6***
Зотилжамнинг ўрта оғир даражаси (n=51)	281,5±1,8***	309,6±4,1***	416,2±3,7***
Зотилжамнинг оғир даражаси (n=55)	366,5±2,9***	358,7±5,2***	389,7±4,6***
	ЛДГ		
Назорат (n=65)	96,1±3,4	137,5±2,1	183,6±4,5
ЮНЙ ЎРИ (n=124)	143,6±2,3***	271,3±2,8***	256,4±5,1***
ПНЙ ЎРИ (n=108)	201,8±4,9***	385,2±2,5***	569,2±3,7***
Зотилжамнинг ўрта оғир даражаси (n=51)	186,9±4,1***	371,2±5,3***	581,6±3,2***
Зотилжамнинг оғир даражаси (n=55)	413,2±5,4***	548,1±4,4***	601,2±4,9***

Изоҳ: * - назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқлар аҳамиятли (***)
- P<0,001)

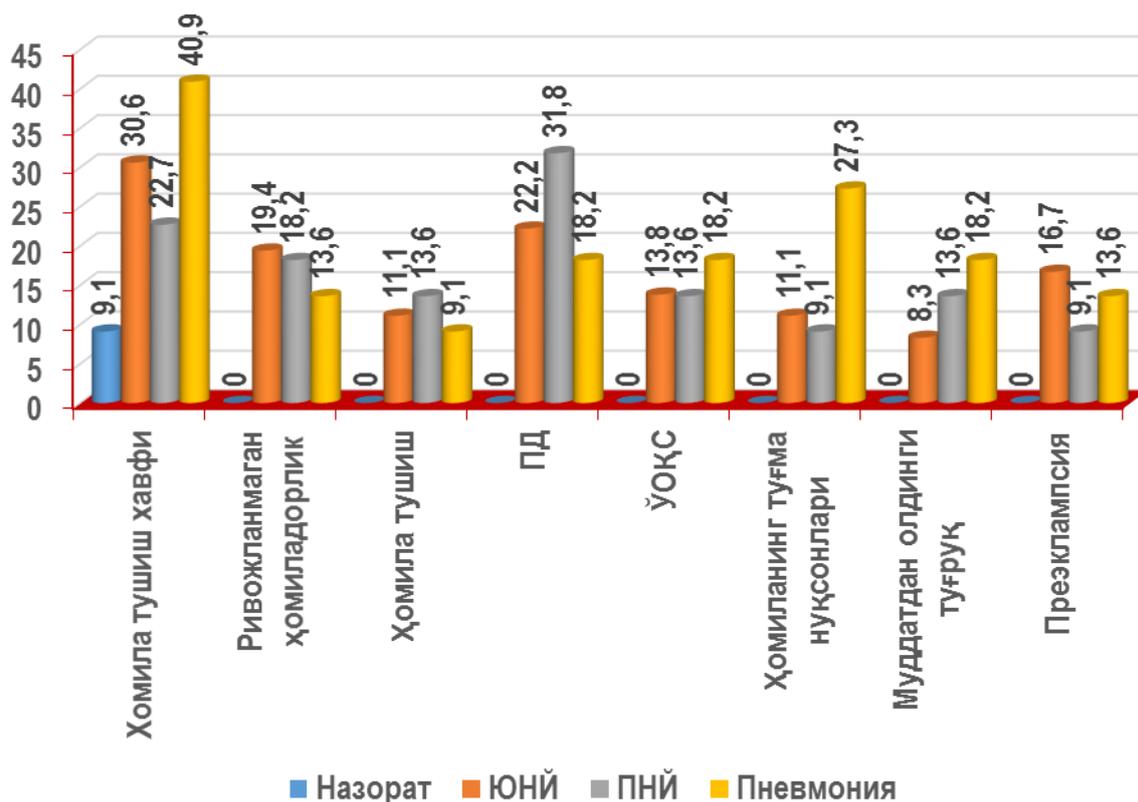
Бундан келиб чиқиб шуни таъкидлаш мумкинки, ЎРИ/зотилжамнинг оғир кечишини ривожланишида ҳамроҳлик қилувчи муҳим омиллар бўлиб, биокимёвий механизмлар ҳисобланади.

Маълум бўлдики, КФКни непропорционал ортиши ва қонда ЛДГни сезиларли кўтарилиши касалликни оғир кечишини шаклланишидан гувоҳлик беради. Бир қатор тадқиқотчилар (Getahun D., Ananth C.V., 2009; Gene E., 2015) ҳисоблайдики, КФК ва ЛДГнинг гипермаҳсулоти ёмон башорат билан боғланган у аутофагия каби феноменни шаклланишига олиб келади, аутофагия эса, ҳужайра ичи ўлимнинг дастурлаш турларидан бири бўлиб ҳисобланади. У ҳужайра ичи органеллалари ва кўплаб оксилларнинг ҳужайра ичи деградациясининг ҳужайра ичи тизимлари ҳисобланади. Шуни

таъкидлаш зарурки, ушбу жараёнларнинг ташаббускори бўлиб вирусли инфекциялар ҳисобланади.

Диссертациянинг «**Ўткир респиратор инфекцияни ўтказган аёлларда ҳомиладорликни, туғруқни кечиши ва чақалоқлар ҳолати**» деб номланган тўртинчи бобида ҳомиладорликни турли муддатларида ЎРИ/зотилжам ўтказган аёлларда чақалоқлар саломатлиги ва ҳомиланинг ҳолати, туғруқлар, ҳомиладорликни кечишини таҳлил натижалари тақдим этилган. 1 триместрда ўтказган ЎРИдан сўнг ҳомиладорликни кечишини ўрганилганда (№1 расм), ўртача 11% ҳомила тушиши ва 19,4% ҳолатда ривожланмаган ҳомиладорлик билан асоратланишини кўрсатди. Ҳомиладорларда олиб борилган кейинги кузатувлар йўлдош дисфункциясининг (ЙД), ҳомила ўсишини ортда қолиш синдромини (ХЎОҚС) ва ҳомилани туғма нуқсонларини (ХТН) ривожланишини кўрсатди. Мазкур асоратлар кўпроқ ЮНЙ ЎРИ ва зотилжамли гуруҳда кузатилди. Шунингдек ПЭ ҳам ПНЙли гуруҳга нисбатан ЮНЙ ЎРИ ли гуруҳда 2 марта кўпроқ учради. Шунини таъкидлаш зарурки, 1 триместрда ЎРИ дан сўнг асоратлар ривожланиши ЎРИни локализациясига боғлиқ бўлмай, балки гестациянинг қалтис муддатларига боғлиқ бўлади.

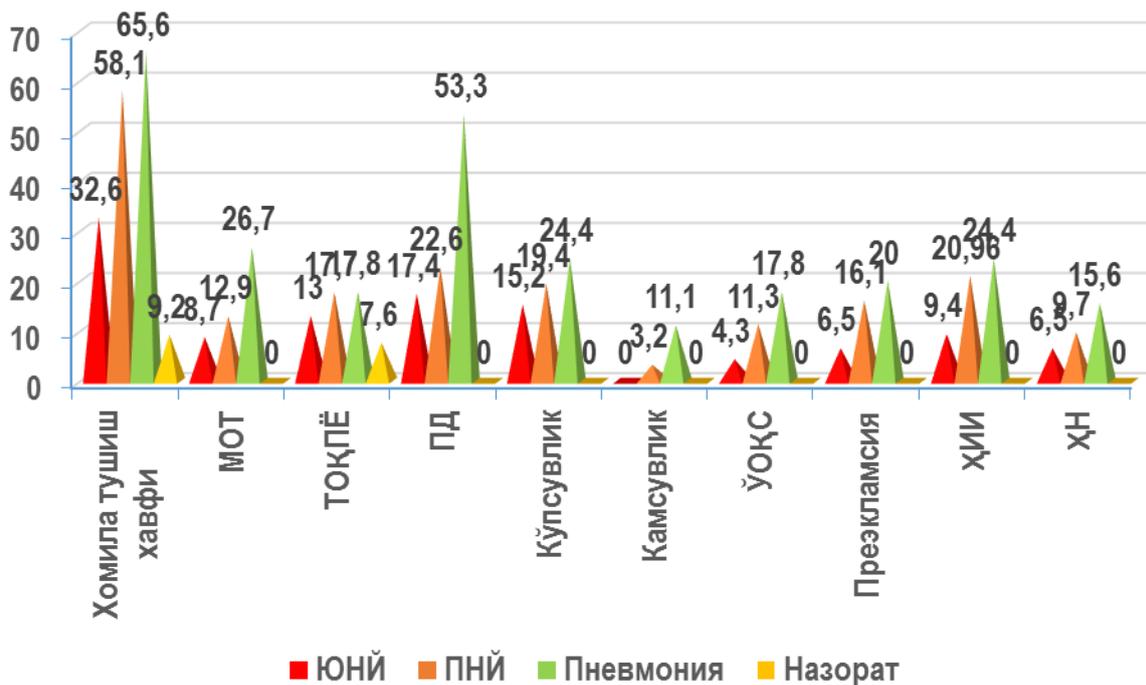
Ҳомила ХТН ва перинатал йўқотишлар бўлган аёлларда олиб борилган вирусологик тадқиқотлар кўрсатдики, ЎРИ микст инфекция ва ГА1 мавжудлиги билан боғлиқ бўлди. Ҳомила ХТНсилик аёллардаги ҳомиладорлик 1 ҳолатда 18 ҳафтада кечки ўз ўзидан бола тушиши билан ва 2 ҳолатда 16 ва 20 ҳафталик муддатда ривожланмаган ҳомиладорлик билан асоратланди. 3 ҳолатда ҳомиладорлик 17-22 ҳафталик муддатда ҳомилани ҳаётга мос бўлмаган нуқсонли ривожланиши сабабли сунъий тўхтатилди (анэнцефалия, икки камерали юрак, Даун синдроми).



1-расм. I триместрда ЎРИ ўтказган аёлларда ҳомиладорликни кечиши %

2 триместрда ЎРИ ўтказган аёлларда ҳомиладорлик кечишини ўрганилганда ЎРИ ПНЙ ва зотилжамда 21%да ЙДнинг ривожланишини кўрсатди. Шунинг таъкидлаш зарурки, кечки ўз ўзидан бола тушиши ва ривожланмаган ҳомиладорлик фақат зотилжам ва ПНЙ ЎРИ ўтказган ҳомиладорлар гуруҳида кузатилди. Вирус верификациясида уларда ГА1 ва ГА2 лар аниқланди. III триместрда ҳомиладорларда олиб борилган келгуси кузатувлар уларда ХЎОҚС, МОТ ва ПЭ каби асоратларни ривожланишини кўрсатди, улар ПНЙ ЎРИ ва зотилжам гуруҳида деярли икки марта юқори бўлди.

3 триместрда ЎРИ ўтказган ҳомиладорларда гестация кечишини ўрганилганда (2 расм), аёлларнинг ярмида муддатдан олдинги туғруқлар ҳавфининг белгиларини кўрсатди. Бунда муддатдан олдинги туғруқлар ПНЙ ЎРИ ли гуруҳида 1,5 марта кўп ва зотилжам гуруҳида 3 марта кўп ривожланди. ЎРИли 1/5 аёлларда ЙД ривожланди, у ХЎОҚС билан асоратланди, бу ҳолат зотилжам ва ПНЙ ЎРИ ли гуруҳида 2 ва 4 марта кўпроқ қайд этилди.



2-расм. III триместрда ЎРИ ўтказган ҳомиладорларда гестациянинг кечиши

ПЭни ривожланиши зотилжамдан сўнг 3 марта ва ПНЙ ЎРИ да 2,5 марта кўпроқ кузатилди. ПНЙ ЎРИ ва зотилжам ўтказган аёлларда ҳомиладорлик муддатидан олдин тўхтатилди, бу ЮНИ ЎРИ ли гуруҳга нисбатан 3 ва 1,5 марта кўп демакдир.

ЎРИ ХТНда ҳомила нуқсонлари 6,5% ҳомиладорларда, ЎРИ ПНЙ-1,5 марта, зотилжамда 2,5 марта кўпроқ кузатилди. Улардаги инфекция верификацияси ГА1 ва РСни аниқлади.

Барча гуруҳдаги чақалоқларнинг етакчи патологик синдроми бўлиб церебрал ишемия бўлди. 3 триместрда ЎРИ ўтказган оналардан туғилган чақалоқларда олиб борилган кўплаб кузатувларда (54,1%) шиш-геморрагик синдром сонини прогрессив ортиши ва КРДС ривожланишини асоратланиши билан ўртача оғирликдаги ва оғир гипоксия қайд этилди. Зотилжам ўтказган оналардан туғилган чақалоқларда, шунингдек церебрал ишемия аниқланди, унинг оғирлик даражаси онанинг касаллигини оғирлик даражасидан тўғри пропорционал боғлиқликка эга бўлди. Чақалоқларда аниқланган патология бир томондан йўлдош функциясини бузилганлигидан, иккинчи томондан эса вируснинг бевосита шикастловчи таъсиридан гувоҳлик беради.

Чақалоқлар касалланиш структурасида етакчи бўлиб, МАСнинг гипоксик-ишемик бузилиши ҳисобланади. Учраш сони бўйича иккинчи ўринда инфекцион-яллиғланиш касалликлари қайд этилди. Болаларнинг аксарият кўпчилигида ўртача даражали оғирликдаги гипоксик-ишемик бузилишлар ташхисланди, деярли ярмида эса инфекцион-яллиғланиш касалликлари қайд этилди.

Шундай қилиб, ҳомиладорлик кечишини қиёсий таҳлили ва уни якуни 3 триместрда зотилжам ва ЎРИдан сўнг асоратлар ривожланиш сонини янада

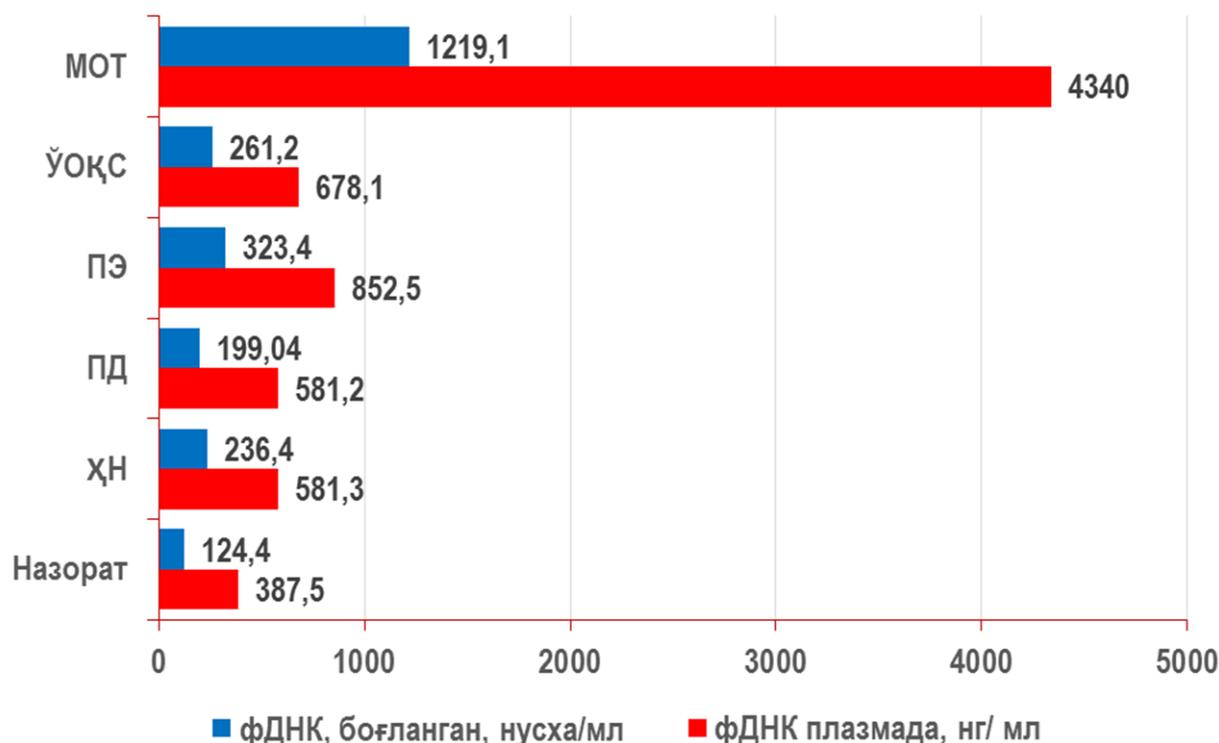
юқори бўлишини (45%), сўнг 1 триместрда (34%) бўлишини кўрсатди. ЎРИда нисбатан осойишта кечиш 2 триместрда кузатилди (21%).

ЎРИ/зотилжам ва акушерлик ҳамда перинатал асоратларни ривожланиш ўртасидаги сабаб-оқибат алоқасини аниқлаш учун биз томонимиздан имконият (OR) ва ҳавф (RR) ларни юзага келиши ҳисобланди. Демак, ЎРИ/зотилжамли ҳомиладорларда ЙД ривожланиш ҳавфи ва имконияти, назорат гуруҳига нисбатан 5,9 ва 6,5 марта кўп демакдир. ЎРИ/зотилжам ли ҳомиладорларда ХЎОҚС ни ривожланиш имконияти назоратга нисбатан 3,4 марта кўпдир. ХЎОҚСни ривожланиш ҳавфи 4 марта юқоридир. ЎРИ/зотилжамли ҳомиладорлар гуруҳида ПЭнинг ривожланиш имконияти ва ҳавфи 3,6 марта юқоридир. ЎРИ/зотилжамли аёлларда ҳомиладорликнинг иккинчи ярмида муддатдан олдинги туғруқлар (OR) ва (RR) кўрсаткичлари, назорат гуруҳига нисбатан 13,3 ва 10 марта кўпдир.

Аксарият кўп сонли текширилган йўлдошнинг гистологик кўриниши йўлдош тўқимасининг интенсив яллиғланишли алтерациясили персистирловчи вирус-бактериал инфекцияни, алоҳида кўзғатувчилар турларини ўчирилишини, махсуслигини сезиларли намоён бўлиши ва ушбу гуруҳлар йўлдошлари учун типик бўлган, дифференцировка нуқсонларини акс эттиради.

Диссертациянинг **«Перинатал асоратлар ривожланишининг молекуляр механизмларига ўткир респиратор инфекцияни таъсирини баҳолаш»** деб номланган бешинчи бобида акушерлик ва перинатал асоратларни башорат қилишда фетал ДНК даражасининг аҳамиятини аниқлаш мақсад қилиб олинган тадқиқот натижалари баён қилинган. Меъёрда ва асоратли ҳомиладорликни кечишининг турли муддатларида ҳужайра ташқи ДНКси концентрацияси қиёслашда бизлар томонимиздан унинг даражасини ўзгариши аниқланди (3 расм).

Ҳомила ХТНда кўрсаткичлар назоратдан 1,8 марта ва 2,3 марта юқори бўлди. ЙД, ПЭ ва ХЎОҚС да худди шунга ўхшаш тенденция кузатилди. Фетал ДНКнинг энг юқори белгилари муддатидан олдинги туғруқ кузатилган ҳомиладорларда қайд этилди, уларда бу кўрсаткич назорат гуруҳидан 11,2 ва 9,8 марта ишончли равишда юқори бўлди, бу балки йўлдошда юз берадиган деградация жараёнлари билан боғлиқдир. Бундан келиб чиқадики, акушерлик ва перинатал асоратлар турига боғлиқ ҳолда қон зардобидида фетал ДНКнинг турли даражалари қайд этилади.



3-расм. Фетал ДНК миқдорининг касаллик асоратларидаги кўрсаткичлари

Бунда турли асоратли ҳомиладорларнинг қон зардобидада фетал ДНКнинг ўсиб бориш динамикасининг кетма кетлик қаторида кўрсаткичларнинг намоён бўлиш даражаси қуйидаги кетма кетликда тақсимланди: I-ўринни муддатидан олдинги туғруқлар эгаллади, II ўринни – ХҰОҚС, III-ўринни – ҲТН, IV-ўринни эса йўлдош дисфункцияси эгаллади. Бу яна бир марта она қон оқимидаги ҳомила хужайра ташқи ДНКсининг манбаси бўлиб-трофобласт хужайралари бўлиши тўғрисидаги назарияни тасдиқлайди. Шунинг таъкидлаш зарурки, ҳомиладорликнинг иккинчи триместрида хужайра юзаси билан боғлиқ бўлган ДНК фракциясида сезиларли ўзгаришлар кузатилади, 3 триместрда эса плазмадаги фракцияда кўпроқ патологик ўзгаришлар кузатилади.

Фетал ДНКнинг аниқланган динамикаси йўлдошдаги деструктив жараёнлар даражасини ташхисий баҳолаш учун қўллаш мумкинлигини шунингдек, акушерлик ва перинатал асоратлар ривожланиш хавфини кўрсатади. Бизнинг гипотезаларимизни ишончлилиги учун бизлар томонимиздан гестациянинг физиологик кечиши кузатилган ҳомиладорлардаги фетал ДНК параметрлари билан гестациянинг асоратли кечиши кузатилган ҳомиладорлар ўртасидаги боғлиқлик аниқланди.

Олиб борилган тадқиқотлар таҳлили кўрсатдики, назорат гуруҳи ҳомиладорларининг қон зардобидаги фетал ДНК миқдори билан ҰД ($r=-0,85$) ли гуруҳ қон зардобидаги фетал ДНК миқдори ўртасида аниқ тесқари корреляцион боғлиқлик назоратда қайд этилди (4-расм). Ҳудди шу тенденция ҳомила ҲТНли ҳомиладорлар фетал ДНКси кўрсаткичларига эга бўлган назорат гуруҳи фетал ДНК кўрсаткичлари билан корреляцион алоқа

таҳлилида ҳам, ПЭли ҳомиладорлар фетал ДНК кўрсаткичларида ҳам, ХҶОҚСли ҳомиладорлар фетал ДНК кўрсаткичларида ҳам, муддатидан олдинги туғруқларда ҳам сақланиб қолади.

Ҳомиладорлик асоратларини ривожланишида фетал ДНК даражасини башоратли аҳамиятининг таҳлили кўрсатдики, ўз сезувчанлиги бўйича қон зардобиди фетал ДНКни аниқлаш усули муддатдан олдинги туғруқли ва презклампсияли аёлларда энг кўп аниқланади (95% ва 93%), сўнг-ХҶОҚС-83%, ҳомила ЎД ва ХТН-58,3% ва 33,3%. Мазкур кўрсаткичлар асосида ҳомиладорлик якунини юқори улушли эҳтимолликда башорат қилиш мумкин. Шунингдек ушбу кўрсаткичлар ҳомиладорликни юритиш тактикасини ишлаб чиқишга имкон берди.



4-расм. 3 триместрдаги асоратларда плазмадаги фДНК миқдорини, шунингдек хўжайра юзаси билан алоқасининг боғлиқлиги

Тадқиқот натижаларидан келиб чиқиб, ЎРИ ва зотилжамда акушерлик ва перинатал асоратларни шаклланиш механизмлари бизларга қуйидаги ҳолатда намоён бўлади.

ЎРИда ҳомиладорлик асоратларини ривожланиши асосида вирусли инфекциянинг шикастловчи таъсири натижасида, томирлар эндотелийсидаги яллиғланиш жараёнлари ётади. Эндотелий ва лейкоцитларнинг фаоллашуви-бир бири билан чамбарчас боғлиқ жараёнлардир. Эндотелиал-лейкоцитар таъсир ҳисобланган ўткир яллиғланиш жараёни шароитида, шикастлантирувчи халқа ёпилиши мумкин, бунинг натижасида эса йўлдош дисфункциясининг ривожланишига олиб келувчи организмнинг барча орган ва тўқималарини бузилишига ва эндотелийни тотал шикастланишига олиб келувчи тизимли яллиғланиш жавоби ривожланади. Эндотелийнинг яллиғланиши (эндотелиал дисфункция) ва фетоплацентар тизим

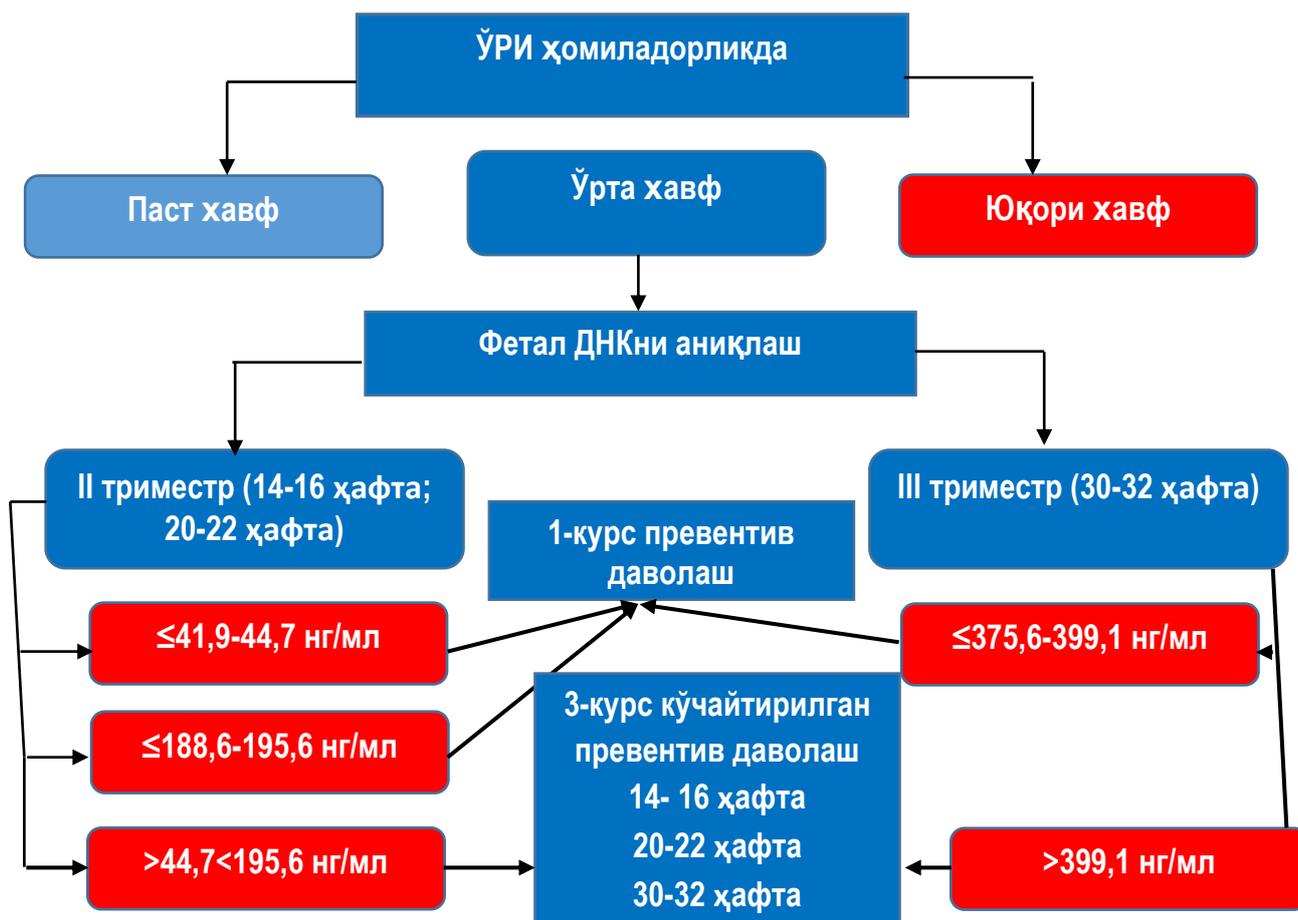
функцияларининг ўзгариши йўлдошда дегенератив ўзгаришларни ривожланишига олиб келади, яъни акушерлик ва перинатал асоратлар ривожланишида бошланғич механизм бўлиб ҳисобланади. Касаллик оғирлиги (ЮНЙ ЎРИ, ПНЙ ЎРИ, зотилжам) ва гестация муддатларига боғлиқ ҳолда хавф омили сифатида ЎРВИларнинг мавжудлиги бевосита гемостаз-гиперкоагуляцияни бузилишига олиб келади, кейинчалик эса йўлдошда морфотузилмаларнинг ўзгаришига ва йўлдош дисфункциясига сабаб бўлади, у эса маҳаллий антикоагулянт механизмларни пасайиши билан, бачадон-йўлдош бассейни гемодинамикасидаги силжишлар билан тавсифланади, у эса йўлдошда морфотузилмавий ўзгаришлар билан бирга кечади (ишемия ва некроз кўринишида). Охир оқибат эса ХЎОҚС, ПЭ ва МОТ ривожланиши учун шароит яратилади.

Диссертациянинг «**Ўткир респиратор инфекцияли ҳомиладорларни юритиш принциплари**» деб номланган олтинчи бобида ЎРИ ўтказган ҳомиладорларни юритиш алгоритмини ишлаб чиқилган босқичлари баён этилган ва уларнинг самарадорлиги баҳоланган (№5 расм). ЎРИ ўтказган ҳомиладорларни юритиш алгоритми бир неча босқичлардан иборат. Биринчи босқичда ишлаб чиқилган башорат шкаласи бўйича асоратларни ривожланиши хавф омиллари аниқланди ва хавф гуруҳи белгиланди: юқори (+11 ва ундан юқори), ўрта (+7-+10), паст (+7 дан паст).

Алгоритмнинг иккинчи босқичи ҳомиладорларда фДНК даражасини 14-16 ҳафталикдаги, 20-22 ҳафталикдаги, 30-32 ҳафталикдаги гестация гемодинамикасидаги юқори ва ўрта хавфларни аниқлашни ўз ичига олган.

Учинчи босқич превентив терапияни ўтказишни ўз ичига олган. фДНК кўрсаткичларида ўзгаришлар бўлмаган, ҳомиладорлиги асоратлар билан ривожланиш хавфи юқори бўлган аёлларда превентив даволаш сифатида кўп компонентли препаратни 15 кун давомида 1 капсуладан кунига 2 марта буюрилди. Ҳомиладорлик асоратининг ривожланишини юқори хавфи бўлган, фДНК кўрсаткичларида патологик ўзгаришлар мавжуд бўлган аёлларга превентив даволаш сифатида мориамин С2ни 20 мл в/и оқизиб, 5 кун давомида кунига бир марта, кейинчалик эса 1 капсуладан кунига 2 марта 1 ой давомида буюрилди. Превентив даволашнинг кейинги курсларининг зарурияти фДНК даражасининг кўрсаткичларига, динамикада тадқиқ қилинаётган гестацияга боғлиқ бўлди.

ЎРИ ўтказган ҳомиладорларни юритишнинг мазкур алгоритм самарадорлиги, бизлар томонимиздан 86 нафар ҳомиладорларда қуйидаги мезонлар бўйича олиб борилган клиник кузатувлар жараёнида исботланди: ҳомиладорликнинг кечиши ва якунини ўзига хослиги, чақалоқлар ҳолати, акушерлик ва перинатал асоратларнинг учраш сони.



5-расм. Акушерлик ва перинатал асоратлар ривожланиши хавфи бўлган, ЎРИ ўтказган, ҳомиладорларни юритиш алгоритми.

Юритиш алгоритмига боғлиқ ҳолда ҳомиладорлар икки гуруҳга бўлинди: 1 гуруҳ (асосий)ни гриппга қарши эмлаш ўтказилган ҳомиладорлар ташкил этди (n=66) (сентябр). Улардан грипп эпидемияси мавсумида 46 нафар ҳомиладор аёл ЎРИни ўтказди (69,7%), 20 нафари эса бу касаллик билан оғримасди (30,3%). Ўз навбатида ЎРИ ўтказган ҳомиладорлар олиб борилган даволашга боғлиқ ҳолда кичик гуруҳларга бўлинди: 1А гуруҳ (n=22) – мориамин тавсия этилган комплекс даволанишдаги эмланган ҳомиладор аёллар ва 1Б гуруҳ (n=24)- превентив даволашсиз эмланган ҳомиладор аёллар. Қиёсий гуруҳни ҳомиладорлик вақтида ЎРИ ўтказган, эмланмаган ва превентив даволаш қабул қилмаган 20 нафар ҳомиладор аёл ташкил этди.

ЎРИ фонидаги ҳомиладор аёлларда ҳомиладорликнинг кечишини таҳлили кўрсатдики, алгоритм бўйича юритилган (эмлаш+мориамин форте билан превентив даволаш) ҳомиладор аёллар гуруҳида, ҳомиладорликни сезиларли даражада ижобий кечиши қайд этилди, бундан қиёсий гуруҳга нисбатан асоратлар сонининг камлиги гувоҳлик беради. Демак, преэклампсиянинг ривожланиши қиёсий гуруҳга нисбатан 2,7 ва 1,5 марта кўпроқ кузатилди (25%). Йўлдош дисфункцияси қиёсий гуруҳга нисбатан 2,6 ва 4 марта кўп кузатилди. Муддатидан олдинги туғруқлар сони 2,2 мартага ишончли камайди, ҳомилани йўқотиш сони эса 1,5 мартадан кўпроққа

камайди. Ҳомиладорлик ва туғруқни янада кўпроқ ижобий кечиши чақалоклар ҳолатида акс этди. Демак, алгоритмни қўллаш чақалоклардаги касалликлар сони ва оғирлигини 20%дан кўпроққа камайтиришга имкон берди. 1Б гуруҳидаги аёлларнинг чақалокларида шиш-гемморрагик синдром сони 2 мартага камайди, 1А гуруҳида эса -5,6 мартага камайди. Алгоритм бўйича юритилган аёлларнинг чақалокларида алгоритм бўйича КРДС кузатилмади.

Бизлар томонимиздан оптимал натижалар мориамин форте аминокислота комплексини қўллаш билан превентив даволаш ўтказилган, гриппга қарши эмланган гуруҳдан олинди. Ўтказилган даволаш комплексининг тиббий –иқтисодий самараси бир бемор учун 2 млн.166 минг 433,3 сўмни ташкил этди. Эмланмаган ва превентив даволаш ўтказилмаган ҳолатлар якуни кам самарали бўлди.

Мазкур аёлларда олиб борилган профилактиканинг яхши клиник самараси натижасида туғруқ ўз вақтида юзага келди ва натижада уларни касалхонада бўлиш давомийлиги 4,5 мартага қисқарди. Туғруқни ўз вақтида амалга ошиши юзага келган ва улар орасида ўзи хоҳлаган натижага эришган аёлларни мавжуд бўлган сонини акс эттирган – тиббий натижавийлик коэффициенти 0,87ни ташкил этди. Шунини таъкидлаш зарурки, ЎРИ дан сўнг акушерлик ва перинатал асоратларни башорат қилиш ва олдини олиш ушбу контингент аёлларда қанча кўп ўтказилса, тиббий натижавийлик коэффициенти шунча юқори бўлади, бу эса умумий туғруқ популяция орасида ҳомиладорлик асоратлари сонини пасайишига олиб келади.

Ижтимоий қониқиш коэффициентини, алгоритм бўйича юритилган 86 нафар олиб борилган сўраб суриштириш ишлари асосида ҳисобланди. Сўровномада иштирок этганларнинг барчаси натижадан қониққанлар, шу сабабли коэффициент 1 ни ташкил этди.

Юқорида келтириб ўтилганларни ҳисобга олган ҳолда, бизлар томонимиздан гестациянинг турли муддатларида ЎРИ ўтказган ҳомиладорларни юритишга илғор комплекс патогенетик ёндошув ўрнатилди.

ХУЛОСАЛАР

«Ўткир респиратор инфекцияларда ҳомиладорларда акушерлик ва перинатал асоратларини башоратлаш ва олдини олиш» мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Тадқиқот даврига боғлиқ ҳолда ҳомиладорларда гриппсимон касалликлар орасида грипп вирусининг сони ва тузилиши турлича бўлди: 2014-2015 йилларда грипп эпидемиясининг асосий этиологик агенти бўлиб ГА1 ҳисобланди, унинг нисбий оғирлиги 79,8%ни ташкил этди; 2015-2016 йилларда грипп этиологиясида ГА1 (H1N1), устунликка эга бўлди, ГВ ва РС вируси-25,2% ва 12,6%; 2016-2017 йилларда етакчи вирус бўлиб ГВ (20,5%) ва ГА2 (H3N2) (20,5%) ҳисобланди. Оғир ўткир респиратор инфекция (ОЎРИ) бўйича касалланишда гриппнинг нисбий жамланма йиғиндиси: 2014-

2015 йилларда-65,9%, 2015-2016 йилларда-38,2%, 2016-2017 йилларда эса - 38,2%ни ташкил этди.

2. Ҳомиладорлардаги оғир ўткир респиратор инфекция *mixed*-инфекция (вирус-вирус ассоциацияси 56,9%) билан боғлиқ бўлиб, у касалликни енгили ва ўрта оғирликдаги кечиши кузатилган беморларга нисбатан 2,7 марта кўпроқ аниқланди. ЎРИнинг янада оғир кечиши III триместрда кузатилди, бунда касалликнинг энг чўққига чиққан вақти ҳомиладорлик муддатининг 17-28 ҳафтасига тўғри келади.

3. Ўткир респиратор инфекция мавжуд бўлган ҳомиладорлар қон зардобиди ЛДГ ва КФК даражасининг тўғри корреляцион алоқаси ($r=0,84$, $P<0,001$) ва гестациянинг физиологик кечиши билан тескари алоқа ($r=-0,85$, $P<0,05$) аниқланди. ЎРИнинг кечиш оғирлиги билан қондаги ЛДГ ва КФК концентрациялари ўртасида боғлиқлик аниқланди.

4. ЛДГни аниқлашни ҳисобга олиш билан оғир ўткир респиратор инфекцияларни ижобий башорат қилиш эҳтимоллиги қуйидаги белгиларда юқоридир 419,2 бирлик ($r=0,86$, $P<0,001$)- 1-триместрда; 371,2 бирлик ($r=0,80$, $P<0,001$)- 2 триместрда, 569,2 ($r=0,78$, $P<0,05$)-3 триместрда. КФКни аниқлашни ҳисобга олиш билан оғир ўткир респиратор инфекцияларни ижобий башорат қилиш эҳтимоллиги қуйидаги белгиларда юқоридир 192,6 бирлик ($r=0,89$, $P<0,001$)- 1-триместрда; 286,2 бирлик ($r=0,78$, $P<0,05$)- 2 триместрда, 227,3 ($r=0,86$, $P<0,001$)-3 триместрда, шунингдек булар ЎРИли аёлларда асоратларни башорат қилишни тасдиқлайди.

5. ЎРИ ўтказган ҳомиладорларда энг кўп учрайдиган асоратлари бўлиб йўлдош дисфункцияси, преэклампсия, ҳомила ўсишни ортда қолиш синдроми, муддатидан олдинги туғруқлар, ҳомила ривожланишини туғма нуқсонлари ва чақалоқлар касалланишини юқори сони ҳисобланади. Демак, ЎРИда йўлдош дисфункциясини ривожланишини имконияти ва ҳавфи OR=5,96; RR=6,57, ХЎОҚС- OR=3,46; RR=4,1, преэклампсияда- OR=3,62; RR=3,54, муддатдан олдинги туғруқлар- OR=13,3; RR=10,0, ҳомила ХТН - OR=3,8; RR=4,2, чақалоқлар касалликлари - OR=4,76; RR=5,65 ни ташкил этди.

6. Гестация кечиши асоратларини ривожланиши ва оғирлиги ЎРИ ўтказган муддатларга боғлиқ бўлади. Унинг кечишини оғирлиги ($P<0,01$) ўз навбатида вируснинг тури ва патогенлигига боғлиқ бўлади ($P<0,001$). ЎРИда I-триместрда асоратлар 30,3% ҳомиладорларда, ЎРИда II триместрда-18,6% ҳомиладорларда, ЎРИда III –триместрда -40,5% ҳомиладорларда ривожланади.

7. ЎРИда 28% аёлларда турли локализациядаги яллиғланиш жараёнлар белгилари фонида йўлдошда тромб ҳосил бўлишга мойиллик (базал децидуит, виллузит, интервиллузит) ва турли даражада намоён бўлган йўлдош етишмовчилиги қайд этилади.

8. ЎРИдан сўнг асоратларни ривожланиши ва ҳомиладорлар қон зардобиди фДНК даражасини тўғри корреляцион алоқаси аниқланди. Мос бўлган муддатларда меъёрий кўрсаткичлардан ортиқ бўлган ДНКнинг фетал

белгиларини юқори бўлишида (I триместрида 78,3-84,7 нг/мл, II-триместрида 68,8-87,0 нг/мл, III-триместрида 189,2-197,2 нг/мл), йўлдош дисфункциясини ривожланишининг юқори хавфи, 1,7 марта – ҳомила ривожланишининг туғма нуқсонлари, ҳомила ўсишини ортда қолиш синдроми; 2,2 мартда-оғир преэклампсиянинг ривожланиши, 11,2 мартда муддатдан олдиги туғруқларни ривожланишининг юқори хавфи башорат қилинади ($P < 0,001$). Таклиф этилган усул 2 триместр учун -90%, учинчи триместр учун -95,5% ҳолатларгача тўғри башорат қилиш эҳтимоллигини беради.

9. Ишлаб чиқилган алгоритмни киритилиши мос ҳолда ҳомиладорларни комплекс юритиш, ҳомиладорлик ва туғруқ асоратлари сонини ($\chi^2=6,37$; $P < 0,05$) га, йўлдош дисфункция сонини 2,8 мартага, муддатдан илгари туғруқлар сонини 3 мартага ($\chi^2=3,52$; $P < 0,02$) ва перинатал асоратларни 3 мартадан ортиққа ($\chi^2=3,69$; $P < 0,05$) пасайтирди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ(DSc) 27.06.2017.Тib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

МУМИНОВА ЗИЕДА АБРОРОВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА АКУШЕРСКИХ И
ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ
С ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
докторской (DSc) диссертации по медицинским наукам

Ташкент – 2019

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2017.1.DSc/Tib29

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский(резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.tashpmi.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziynet.uz

Научный консультант:

Саиджалилова Дилноза Джавдатовна
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Султанов Саидазим Насырович
доктор медицинских наук, профессор

Каримова Феруза Джавдатовна
доктор медицинских наук, профессор

Мусабаев Эркин Исакович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Россия)

Защита состоится «__» _____ 2020 г. в ____ час. на заседании Научного совета DSc 27.06.2017.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. По адресу: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. Малый зал Ташкентского педиатрического медицинского института (Тел./факс: (+99871) 2623314; e-mail: mail@tashpmi.uz).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрировано за № ...), по адресу: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+99871)2623314.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2019 года.
(Протокол рассылки № ____ от _____ 2019 года.)

А. В. Алимов

Председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Э. А. Шамансурова

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д. И. Ахмедова

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской DSc диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. На протяжении последних десятилетий лидирующими причинами, приводящими к акушерским и перинатальным осложнениям, являются острые респираторные инфекции (ОРИ) во время беременности. В мировом масштабе проблема ОРИ связана с «... трудностью этиологической верификации, сложностью ранней диагностики, разнообразием тяжелых осложнений и высокой частотой летальных исходов, особенностями эпидемии, различными осложнениями, в первую очередь высокой частотой пневмоний, особенно у беременных ...»⁵. Тяжелое течение пневмоний при гриппе характеризовались большим количеством осложнений таких, как развитие острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, инфекционно-токсического шока. ОРИ приводит к глубокой инвалидности детей, является причиной заболеваний возникающих на последующих этапах жизни. «...несмотря на обоснование внеклеточной ДНК плода в крови беременных женщин, наследственных заболеваний, на сегодняшнее время не проведены научные исследования по изучению уровня фетальной ДНК в крови беременных с акушерскими и перинатальными осложнениями ОРИ ...»⁶ является приоритетным современным направлением неинвазивной перинатальной диагностики. Поиск новых чувствительных маркеров для диагностики и прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений при ОРИ и оценка патогенеза являются важными задачами современного акушерства.

Во всем мире проводится ряд научных исследований, направленных на прогнозирование и профилактику с целью достижения высокой эффективности акушерских и перинатальных осложнений у беременных женщин с острыми респираторными инфекциями. В этой связи проводится обоснование структуры и количества острых респираторных инфекций у беременных, оценка вирулентности гриппоподобных инфекций, а также анализ спектра острых респираторных вирусов и оценка их роли по степени развития различной степени тяжести у беременных. Важное значение имеет прогнозирование тяжелого течения ОРИ у беременных. После перенесенной острой респираторной инфекции оценка течения гестации, на основе которых ведется разработка критериев прогнозирования неблагоприятного исхода беременности и усовершенствование мер, направленных на улучшение качества жизни женщин.

В нашей стране для развития медицинской сферы по мировым стандартам, снижения различных заболеваний у женщин фертильного возраста, особенно, снижения материнской и детской смертности детей определены следующие задачи, как «... повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, а также создание системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов

⁵ Jameeson D. J., Honein M. A., 2017

⁶ Griffiths P. D., Ronalds C. 2017

диагностики и лечения, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей патронажа ...»⁷. Данные задачи способствуют снижению заболеваемости за счет повышения уровня современной медицинской помощи на новый уровень в диагностике и лечении острой респираторной инфекции в различные сроки беременности и путем совершенствования современных технологий в результате предотвращения тяжелых осложнений и снижение показателей перинатальной смертности.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам обозначенным в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года, № УП-4985 «О мерах по дальнейшему совершенствованию неотложной медицинской помощи» от 16 марта 2017 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Обзор международных научных исследований по теме диссертации⁸.

Научные исследования по обоснованию прогнозирования, диагностики, тактики ведения и профилактики осложнений беременности при острых респираторных инфекциях проводятся в ведущих научных медицинских центрах и высших учебных заведениях мира, в частности: Ohio State University, College of Medicine, University of North Carolina (США); University of Oxford (Англия), Karolinska institute (Швеция); Ottawa Hospital Research Institute, University of British Columbia (Канада); University of Tokyo (Япония); Hacettepe University (Турция); Instituto Nacional de Perinatologia Isidro Espino sadelos Reyes (Мексика); Weill Cornell Medical College (Англия); Monach University (Австралия); «Научный центр Акушерства, гинекологии и перинатологии» имени академика Кулакова В.И., Казанский медицинский институт (Российская Федерация); Бухарский Государственный медицинский

⁷ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года.

⁸ Обзор сайтов и научно-практических работ по теме диссертации: www.ubc.ca, www.cmm.zju.edu.cn, www.sggw.pl, www.uc.edu, www.med.stanford.edu, www.meded.hms.harvard.edu, www.uni-corvinus.hu, www.sfu.ca, www.en.jbnu.ac.kr, www.unina.it, www.edu.unideb.hu, www.universiteitleiden.nl, www.tau.ac.il, www.ufsc.br, www.gpma.ru, www.tashpmi.uz, www.ottawahospital.on.ca, www.uottawa.ca, www.unsw.edu.au, www.medicine.osu.edu, www.thewomens.org.au, www.ulaval.ca, www.ufrgs.br, www.sigarra.up.pt, www.ksu.edu.sa, www.attikonhospital.gr, www.ox.ac.uk, www.unideb.hu, www.saitama-med.ac.jp, www.usu.ac.id, www.emergencyresponse.uz.ac.zw, www.aichi-med-u.ac.jp

институт (Узбекистан).

В результате прогнозирования и профилактики акушерских и перинатальных осложнений острых респираторных инфекций у беременных получены ряд научных результатов, в частности: при преждевременной отслойке плаценты антенатальной гибели плода, механизм развития пренатальных осложнений как предиктора коагулопатических кровотечений (University of Oxford (Англия), University of British Columbia (Канада); обосновано развитие предрасположенности к септическому поражению в результате поражения коры головного мозга (University of Calgary, Канада); разработаны клинические критерии сепсиса с помощью мультипараметрической логистической регрессии (University of Toronto, Италия); обоснован механизм влияния на молниеносный смертельный случай из-за заболевания с применением антибактериальной терапии после устранения артериальной гипотонии при септическом шоке (University of Manitoba (Канада); разработаны механизмы применения антикоагулянтов, усиливающих антитромбиновую функцию при тяжелых преэклампсиях, активного применения ферментов для усиления функции печени (University of Ottawa, Канада); обоснованы инфекционные осложнения доклинических признаков тяжелых осложнений у беременных, основанные на постоянном увеличении дородовых и антенатальных осложнений у беременных (Melburne University, Австралия; Казанский медицинский институт, РФ; Xinxiahg Medical University, Китай); прогнозирование и профилактика акушерских и перинатальных осложнений у беременных с острыми респираторными инфекциями (Ташкентская медицинская академия).

Во всем мире проводятся исследования по прогнозированию и профилактике акушерских и перинатальных осложнений у беременных с острыми респираторными инфекциями, включая исследования в следующих областях: обоснование состояния здоровья младенцев и беременности, родов, развития плода в утробе матери в зависимости от периода гестации и тяжести заболевания при острых респираторных заболеваниях; разработка критериев прогнозирования для оценки возможности и риска развития акушерства и перинатальной патологии при острых респираторных заболеваниях и на ее основе неблагоприятного исхода беременности; оценка взаимосвязь между тяжестью осложнений беременности и тяжестью заболевания и морфологических изменений в плацентарной ткани; оценка уровня ДНК плода в периферической крови беременных в разных периодах беременности и их прогностической ценности (чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность) в развитии акушерских и перинатальных осложнений; совершенствование схем патогенеза развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных с острыми респираторными заболеваниями и системы их ведения после ОРЗ.

Степень изученности проблемы. Несмотря на многочисленные исследования, проводимые в различных странах мира и достигнутые успехи, многие аспекты влияния острой респираторной инфекции на течение беременности и развитие плода еще не нашли своего решения. Проблема

острых респираторных инфекций во время беременности, большое количество акушерских и перинатальных осложнений, высокая частота заболеваемости и смертности от ОРВИ и пневмонии матерей и детей, отсутствие четких критериев тяжести заболевания, а также трудности в прогнозировании риска акушерских и перинатальных осложнений после ОРЗ упоминаются в работах ряда ученых зарубежных стран (Бородина Е.А., Егоршина Е.В., 2013; Getahun D., Ananth C.V., Peltier M.R., 2011; Hage J.N., 2015). Идентифицированы при патологических состояниях воспалительного характера разнонаправленные изменения биохимических ферментов, что связано отсутствием единого подхода при диагностике и определении критериев тяжести воспалительного процесса, благодаря которым можно было бы четко дифференцировать легкое и тяжелое течение ОРВИ и пневмонии у беременных. В связи с этим, определение маркеров прогнозирования тяжелого течения ОРВИ, пневмонии, развития острого респираторного дистресс-синдрома является актуальным, что позволит разработать дифференцированный подход к их лечению и профилактике. Таким образом, важно разработать методы прогнозирования тяжести ОРВИ, развития ОРВИ, пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома, которые обеспечат дифференцированный подход к их профилактике и лечению (Архипова В.В., Цой А.Н., 2010; Балясинской Г.Л., 2011; Зазирной Н.И., Федорович О.К., 2011). В их научных исследованиях роль ОРВИ в структуре причин осложнений гестации составляет от 20 до 56%.

В числе осложнений беременности после гриппа исследователи отмечают большую частоту угрозы прерывания беременности, преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод, слабости родовой деятельности. Вместе с тем, ряд аспектов повреждающего действия инфекционных агентов на организм беременной и клиническое течение изучены недостаточно. N.Acs, F.Banhidy (2011) на основе многолетних клинических и экспериментальных исследований, в том числе и на животных, подтвердили тропность вируса гриппа к плаценте и способность вируса проникать через плацентарный барьер, вызывая разнообразную внутриутробную патологию. Однако имеются весьма противоречивые данные P.D.Griffits, C.Ronalds, R.A.Hlath (2015); T.Hartert, K.Neuzil, A.Shintani (2009) о том, что заболевание ОРВИ у матери, может повышать риск врожденных пороков развития у детей, таких как гидроцефалия, атрезия пищевода или анофтальмия/микрофтальмия. В исследованиях типа случай-контроль, проведенных в Южной Корее, включавший 363 новорожденных с дефектом нервной трубки и 523 здоровых детей, выявлено, что повышенный риск этого заболевания ассоциировался с ОРВИ у матери (Chi-Chun S., 2011; Hao X., Kim T.S. et al., 2008). В ряде испытаний типа случай-контроль сообщается о связи между заболеваниями у матери, проявляющимися высокой температурой при ОРВИ, с высоким риском врожденных пороков (Banhidy F., Puho E. et al., 2016; Czeizel A. E., 2017; Artga F. R., Ohio H., Busch M.P. et al., 2011); также они определили биологические основы в результате увеличения концентрации

внутриклеточной ДНК у плода с развитием беременности, соответственно, в результате ускорения пролиферативных/апоптических процессов возникает увеличение трансплацентарного транспорта нуклеиновых кислот, что в свою очередь, увеличивает концентрацию внеклеточной фетальной ДНК в кровообращении матери. D.W.Bianchi (2014); J.H.Lim, M.H.Kim, Y.J.Han (2013) в своих сравнительных исследованиях проанализировав показатели фетальной ДНК, доказали, что при определенных патологиях беременности фетальная ДНК имеет различный уровень.

В Узбекистане проблема ОРИ и пневмонии во время беременности недостаточно освещена. Юсупова М.Н.(2009) изучала течение пневмоний во время беременности. Аюпова Ф.М., Любич А.С.(2011) изучали диагностику и принципы лечения острого жирового гепатоза беременных при ОРИ. Но до сегодняшнего дня у беременных после перенесённой ОРИ не изучено механизмы развития акушерских и перинатальных осложнений, маркеры осложнений гестации. Одним из важных направлений в профилактике и прогнозировании акушерских и перинатальных осложнений у беременных с острыми респираторными инфекциями является одним из важных направлений.

На сегодняшний день поиск новых патогенетических маркеров развития акушерских и перинатальных осложнений при острых респираторных инфекциях и пневмонии являются основой для разработки эффективных мер по профилактике и лечению этих осложнений.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательскими работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательских работ Ташкентской медицинской академии в рамках прикладного проекта-гранта АДСС 15.27.4 по теме: «Разработка методов прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений у беременных с острыми респираторными инфекциями» (2015–2018).

Целью исследования является определить патогенетическую роль ОРИ в развитии осложнений течения гестации и перинатальной патологии плода, для прогнозирования и разработки мер их профилактики.

Задачи исследования:

определить частоту и структуру ОРИ у беременных за период 2014-2017 гг. с определением вирулентности гриппоподобной инфекции.

провести анализ спектра респираторных вирусов при ОРИ различной степени тяжести у беременных, и определить их роль в развитии тяжелого течения ОРИ.

оценить уровень креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы при ОРИ различной степени тяжести у беременных, определить их чувствительность, специфичность и диагностическую точность в прогнозировании тяжелого течения ОРИ;

изучить особенности течения беременности, родов, внутриутробного развития плода и состояния здоровья новорожденных у женщин, в зависимости от тяжести заболевания и срока гестации, в котором перенесли

ОРИ;

определить шансы и риски развития акушерской и перинатальной патологии при ОРИ, на основании чего разработать прогностический критерий для оценки неблагоприятного исхода беременности;

выявить связь морфологических изменений в плацентарной ткани с тяжестью течения заболевания и развитием осложнений беременности;

изучить уровень фетальной ДНК в периферической крови беременных после перенесенной острой респираторной инфекции в различные сроки гестации и определить ее прогностическую значимость (чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностические ценности) в развитии акушерских и перинатальных осложнений;

разработать схему патогенеза развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных с ОРИ и алгоритм их ведения после ОРИ, установить сроки проведения контрольных исследований, определить преимущество профилактики осложнений в зависимости от срока гестации и оценить её эффективность;

Объектом исследования явились 338 беременных с острыми респираторными инфекциями и 65 здоровые беременные, обратившиеся за помощью в 9 акушерский комплекс города Ташкента.

Предметом исследования явились периферическая кровь, плацента страдавших с острыми респираторными инфекциями на основе научных исследований.

Методы исследования. В процессе исследования применялись клинические, лабораторные, биохимические, молекулярно-генетические, морфологические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые определена зависимость тяжелого течения ОРИ у беременных от высокой активности вирусов гриппа А1(Н1N1), гриппа А2 (Н3N2) и респираторно-синцитиального вируса, что обусловлено их высокой контагиозностью;

У 56,9% беременных тяжелое течение ОРИ обусловлено вирус-вирусными ассоциациями, среди которых наиболее часто наблюдались ассоциации вирусов гриппа А1 с РС и гриппа А1 с гриппом А2;

установлено, что в механизме формирования тяжелого течения ОРИ у беременных, значимую роль играют нарушения биохимических процессов, что ведет к развитию плацентарной дисфункции с исходом в перинатальную патологию.

научно обоснована возможность ранней диагностики и прогнозирования тяжелого течения ОРИ на основании выявления патологических изменений уровня ЛДГ и КФК;

выявлена высокая степень влияния вирусной инфекции на риск возникновения патологии плода, что подтверждает значение как отдельных вирусов, так и их сочетаний в развитии перинатальных осложнений во время беременности;

установлена взаимосвязь при ОРИ между показателями фетальной ДНК, сроком гестации, при котором перенесли ОРИ и развившимися осложнениями после ОРИ;

впервые с новых позиций научно обоснована возможность ранней диагностики и прогнозирования акушерской и перинатальной патологии у женщин высокого риска на основании выявления патологических изменений уровня фетальной ДНК.

Практические результаты исследования.

разработаны критерии прогнозирования и профилактики акушерских и перинатальных осложнений при острых респираторных инфекциях;

оценены факторы риска развития осложнений при острых респираторных инфекциях; разработана прогностическая шкала, позволяющая правильно прогнозировать во втором триместре – до 90% случаев в третьем триместре беременности – до 95,5%;

разработана комплексная программа по индивидуальной первичной профилактике акушерских и перинатальных осложнений с учетом уровня фетальной ДНК и срока гестации для оценки и выявления женщин, предрасположенных к развитию осложнений беременности;

доказана эффективность вакцинации беременных, которая снизила заболеваемость ОРИ на 30,3%, количество тяжелого течения ОРИ на 20,3%;

предложен нами разработанный алгоритм ведения беременных после перенесенной ОРИ в акушерской практике и методы профилактики акушерских и перинатальных осложнений;

предотвращено раннее начало и развитие тяжелой преэклампсии, уровень плацентарной дисфункции и СОРП снизился в 3 раза, удельный вес здоровых новорожденных возрос более чем в 3 раза.

Достоверность результатов исследования подтверждается применением в научном исследовании теоретических подходов и методов; соответствием теоретических результатов с полученными данными; проведение методологически правильных практических исследований; достаточным количеством больных; обработкой полученных данных с использованием клинических, лабораторных, биохимических, молекулярно-генетических, морфологических и статистических методов; результатами системы нового подхода при прогнозировании профилактики акушерских и перинатальных осложнений у беременных при острых респираторных инфекциях, а также были сопоставлены подтвержденные результаты зарубежных и отечественных исследований, заключения и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Теоретическая значимость результатов исследования раскрывает существенные патогенетические механизмы развития акушерских и перинатальных осложнений при острой респираторной инфекции у беременных. Дифференциальная тактика ведения, современные критерии

ранней диагностики и прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений у беременных, перенесших ОРИ, явились предпосылкой для дальнейших научных исследований в республике и открывают новые возможности в этом направлении. Полученные результаты имеют важное значение для теоретической медицины, поскольку определение фетальной ДНК в периферической крови беременных раскрывают патогенетические механизмы и закономерности развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных с ОРИ.

Практическая значимость работы заключается в том, что в акушерской практике разработана шкала прогноза акушерских и перинатальных осложнений при острых респираторных инфекциях у беременных, дифференциальная тактика ведения беременных, перенесших ОРИ в различные сроки гестации. Доказана эффективность вакцинации беременных, которая снизила заболеваемости острыми респираторными инфекциями на 30,3%, количество тяжелого течения ОРИ на 20,3%.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по прогнозированию и профилактике акушерских и перинатальных осложнений у беременных с острыми респираторной инфекцией:

получен патент Республики Узбекистан № IAP 05831 «Способ прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений при острой респираторной инфекции» (Агентство интеллектуальной собственности, 05.12.2019);

Утверждены методические рекомендации «Факторы риска и прогнозирование перинатальных осложнений у беременных с острыми респираторными инфекциями» (Заключение № 8н-д/279 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 26.12.2018 года) результаты которых внедрены в практическое здравоохранения. Данные методические рекомендации позволили ранней диагностике различных заболеваний, возникающих в результате острых респираторных заболеваний и осложнений беременности.

Полученные научные результаты по прогнозированию и профилактике акушерских и перинатальных осложнений у беременных с острыми респираторными инфекциями внедрены в практику здравоохранения, в том числе, в клиническую практику отделения патологии беременных и консультативной поликлиники Республиканского перинатального центра, Хорезмского перинатального центра, акушерского комплекса № 9 города Ташкента (Заключение № 8н-з/167 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 23.10.2019 года)

Разработанный в ходе исследования «Способ прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений при острой респираторной инфекции» был представлен на X ярмарке Инновационных технологий и занял второе место.

Разработанный алгоритм ведения беременных, перенесших ОРИ позволил значительно улучшить течение беременности и родов, снизить

частоту акушерских осложнений и перинатальных потерь. В результате применения соответствующих рекомендаций частота акушерских осложнений и перинатальных потерь в 9 акушерском комплексе г. Ташкента снизилась на 20,3%, что дало значительный экономический эффект.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе на 3 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 30 научных работ, из них 16 журнальных статей, в том числе 13 в республиканских и 3 в зарубежных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, получен 1 патент на изобретение.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, списка используемой литературы. Объем диссертации составляет 200 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации обоснованы актуальность и востребованность темы, сформулированы цель и задачи исследования, а также объект и предмет исследования, взаимосвязь исследования с основными приоритетными направлениями развития науки и технологий республики, представлены научная новизна и практические результаты, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов исследования и их внедрение, сведения по опубликованным работам, структуре и объему диссертации.

В первой главе диссертационной работы **«Современные представления об острых респираторных инфекциях во время беременности (частота, диагностика, осложнения беременности)»** всесторонне проанализирована литература, посвященная основным аспектам острых респираторных инфекций при беременности. Показана роль ОРИ в развитии акушерских и перинатальных осложнений и возможного влияния на пороки развития плода. Подробно рассматриваются существующие методы лечения и профилактики акушерских и перинатальных осложнений. Проанализированы преимущества и недостатки существующих методов прогнозирования и профилактики акушерских и перинатальных осложнений при ОРИ во время беременности.

Во второй главе диссертации **«Материал и методы исследования»** приведена клиническая характеристика больных и описание проводимых методов исследования. Для выполнения поставленной цели и решения задач исследование проводилось в несколько этапов. С целью определения частоты, структуры острых респираторных инфекций на первом этапе исследования нами обследованы 338 беременных с ОРИ в различные сроки

гестации (основная группа), и 65 женщин с физиологическим течением беременности и родов (контрольная группа). В исследовании проведена верификация ОРВИ. Для определения степени тяжести заболевания нами проведены биохимические исследования с определением ЩФ, ЛДГ, КФК.

На 2-м этапе проведен сравнительный анализ течения беременности и родов, состояния новорожденного у этих женщин после ОРВИ, в зависимости от срока гестации и тяжести течения заболевания.

На 3-м этапе разработан алгоритм ведения беременных после перенесенной ОРВИ и проведена оценка медицинской и экономической эффективности разработанного алгоритма

Результаты исследования обрабатывались с помощью программного обеспечения для статистического анализа IBM SPSS V20 и Microsoft Excel общепринятым методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), ошибки средней арифметической (m), относительных величин (частота, %). Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F -критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$. Статистическая значимость для качественных величин вычислялась с помощью χ^2 критерий.

В третьей главе диссертации **«Прогнозирование тяжелого течения острой респираторной инфекции у беременных»** освещены результаты вирусологического исследования у 338 беременных с ОРВИ, из них 106 беременных с тяжелым течением ОРВИ (ТОРИ) и 232 беременных с легким и среднетяжелым течением ОРВИ за период с октября 2014 по май 2017 гг. проживающих в городе Ташкенте. Анализ этиологической структуры ОРВИ в динамике среди беременных в период с октября 2014 по май 2017 гг. по материалам ПЦР с детекцией 7 типов вирусных агентов (в том числе ГА (H1N1), ГА (H3N1), ГВ, ПГ, РС, Р, метапневмовируса, коронавируса и АД) показал, что у 96,2% из 106 беременных женщин с ТОРИ и у 85,3% из 232 беременных с легким и среднетяжелым течением ОРВИ была диагностирована вирусная инфекция. Заболеваемость ОРВИ за период 2014–2015 гг. была обусловлена высокой активностью вирусов гриппа А1(H1N1), гриппа А2 (H3N2) и респираторно-синцитиального вируса. В этот период отмечается высокий процент ТОРИ, который составил 40,4% среди ОРВИ у беременных, клинически проявившийся первичной пневмонией. В сезоне 2015–2016 гг. продолжается интенсивная циркуляция той же группы вирусов, однако отмечено резкое снижение активности гриппа А1(H1N1) в 3,2 раза, при этом появилась тенденция к увеличению частоты обнаружения гриппа В. Клинически в этот период количество беременных с ТОРИ составил 30,1%, что на 10,3% ниже, чем в предыдущий год. Основными этиологическими агентами заболеваемости ОРВИ в 2016–2017 гг. были аденовирус и риновирус. Среди возбудителей гриппа в этом периоде преобладают грипп А2 (H3N2) и

грипп В. Уровень циркуляции активного в прежнем сезоне гриппа А1(Н1N1) резко снизился до минимального уровня. Это в свою очередь отразилось на течение ОРИ у беременных, у которых в этот сезон ТОРИ составила лишь 26,5% среди ТОРИ за 2014–2017 гг.

Таким образом, прослеживается смена антигенных вариантов эпидемически активных вирусов гриппа в данной популяции. Следует отметить, что немаловажным является патогенность вируса, которая коррелирует с течением заболевания ОРИ у беременных. В наших исследованиях вирусами, обусловившими ТОРИ, были грипп А1(Н1N1) в 2014–2016 гг., грипп А2 (Н3N2) и грипп В – в 2016–2017 гг.

Среди беременных с симптомами ОРИ, у 56,6% (n=60) беременных с ТОРИ и у 20,7% (n=48) беременных с легким и среднетяжелым течением ОРИ была выявлена смешанная вирус-вирусная инфекция. Наиболее часто встречались ассоциации гриппа А1 с аденовирусной инфекцией и гриппа А1 с респираторно-синцитиальным вирусом, а также ассоциации вирусов гриппа А1 и гриппа А2 между собой. Следует отметить, что при тяжелом течении ОРИ с переходом в крайне тяжелую степень наиболее часто наблюдались ассоциации вирусов гриппа А1 с респираторно-синцитиальным вирусом и гриппа А1 с гриппом А2.

Основными клиническими симптомами респираторного заболевания в I и во II триместрах гестации у 65,1% беременных были явления общей интоксикации на фоне субфебрильной температуры с минимальным количеством тяжелых форм. Более тяжелое течение ОРИ наблюдали в III триместре.

Встречались беременные со скудной клинической симптоматикой, с кашлем и без, что затрудняло диагностику, а также случаи острого течения заболевания, которое быстро прогрессировало, приводя к острой дыхательной недостаточности, респираторному дистресс синдрому. Критериями при постановке диагноза первичной пневмонии у беременных явились рентгенологически подтвержденная очаговая инфильтрация легочной ткани, длительность болезни до поступления в стационар от 1 до 3 суток (средний срок $2,21 \pm 0,48$ суток) и наличие, по крайней мере, 2-х клинических признаков: острого начала заболевания ($t > 38^\circ\text{C}$); кашель; физические признаки. Из 106 беременных с первичной пневмонией у 23 женщин (21,7%) пневмония наблюдалась в I триместре гестации, у 34 женщин (32,1%) во II триместре и у 49 женщин (46,2%) в III триместре. Это совпадает с результатами исследования ряда авторов, которые указали, что пик заболеваемости пневмонией приходится на III триместр гестации. Все больные консультированы терапевтом, пульмонологом. Особенности тяжелого течения пневмонии у беременных были выраженная клиническая симптоматика, значительные изменения лабораторных показателей, нарушения функции печени (32,7%), почек (9,1%), миокардиты (41,8%).

С целью определения тяжести течения заболевания в ходе исследований мы определили уровень ферментов креатинин-фосфокиназа (КФК), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза (ЩФ). Проведенные

исследования показали, что у женщин с ОРИ и пневмонией отмечались высокие показатели ЛДГ (таблица 1) относительно контроля, даже в группе беременных с ОРИ ВДП.

Таблица 1

Биохимические показатели беременных с острой респираторной инфекцией и пневмонией (Ед.).

Группы	КФК		
	1 триместр	2 триместр	3 триместр
Контроль (n=65)	55,7±1,4	78,3±2,7	98,2±1,9
ОРИ ВДП (n=124)	52,8±1,6	75,6±2,4	97,4±2,3
ОРИ НДП (n=108)	82,9±3,1***	105,1±2,3***	117,5±1,6***
Пневмония ср.тяж. (n=51)	119,6±4,1***	148,8±3,2***	227,3±1,4***
Пневмония тяж. (n=55)	192,6±3,4***	286,9±5,1***	373,2±2,5***
	ЩФ		
Контроль (n=65)	117,3±2,4	145,6±1,8	240,1±3,6
ОРИ ВДП (n=124)	246,3±1,8***	262,1±2,3***	366,2±4,2***
ОРИ НДП (n=108)	363,6±3,2***	421,2±2,7***	420,5±2,6***
Пневмония ср.тяж. (n=51)	281,5±1,8***	309,6±4,1***	416,2±3,7***
Пневмония тяж. (n=55)	366,5±2,9***	358,7±5,2***	389,7±4,6***
	ЛДГ		
Контроль (n=65)	96,1±3,4	137,5±2,1	183,6±4,5
ОРИ ВДП (n=124)	143,6±2,3***	271,3±2,8***	256,4±5,1***
ОРИ НДП (n=108)	201,8±4,9***	385,2±2,5***	569,2±3,7***
Пневмония ср.тяж. (n=51)	186,9±4,1***	371,2±5,3***	581,6±3,2***
Пневмония тяж. (n=55)	413,2±5,4***	548,1±4,4***	601,2±4,9***

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (***) - P<0,001).

Так, значение ЛДГ при ОРИ ВДП было выше значений контроля в 2 раза. Такие же высокие показатели были выявлены у беременных с ОРИ НДП. Также нами определена зависимость повышения уровня ЛДГ от площади поражения и степени тяжести заболевания.

Уровень КФК при ОРИ ВДП и НДП изменялся в недостоверно значимых пределах, относительно группы контроля во всех триместрах гестации. Тогда как при пневмонии среднетяжелой степени его показатели возросли в 2,1, 1,9 и 2,3 раза, соответственно триместрам. Значимые изменения уровня КФК у беременных отмечались при тяжелой пневмонии и были выше контроля в 3,4, 3,7 и 3,8 раза (P<0,01), соответственно сроку гестации. Следует отметить, что при развитии таких осложнений, как миокардит и ОПН показатели КФК возрастали в 5-6 раза относительно контроля (P<0,01).

В отличие от неординарного увеличения КФК, значения ЩФ у данного контингента беременных возрастали, но не зависели от степени тяжести процесса (таблица 1). Так, у беременных с ОРИ НДП уровень ЩФ был выше

показателей беременных с тяжелой пневмонией в аналогичные сроки.

В связи с этим, можно полагать, что выявленные различия в уровне КФК и ЛДГ у беременных с ОРИ и пневмонией обусловлены степенью тяжести заболевания (объемом поражения органов дыхания). Нами проведен анализ связи между этими показателями и тяжестью течения ОРИ и пневмонии.

Результаты исследования выявили наличие прямой связи между повышением ЛДГ и тяжестью течения ОРИ/пневмонии и сильной прямой связи между развитием осложненного течения ОРИ/пневмонии и КФК, обратной связи с группой контроля.

По-видимому, непропорциональное повышение КФК и значительный рост ЛДГ в крови, свидетельствует о формировании тяжелого течения. Ряд исследователей (Getahun D., Ananth C.V., 2009; Gene E., 2015) считают, что гиперпродукция ЛДГ и КФК сопряжена с плохим прогнозом, ведет к формированию такого феномена, как аутофагия - одной из разновидностей программированной клеточной смерти - внутриклеточной системы деградации большинства белков и внутриклеточных органелл. Следует отметить, что инициатором этих процессов были вирусные инфекции.

В четвертой главе диссертации **«Течение беременности, родов и состояния новорожденных у женщин с ОРИ»** представлены результаты анализа течения беременности, родов, состояния плода и здоровья новорожденных у женщин, перенесших ОРИ/пневмонию в различные сроки беременности. Изучение течения беременности после ОРИ, перенесенной в I триместре (рис. 1), показало высокие значения угрозы прерывания беременности, 11% выкидышей и 19,4% неразвивающейся беременности. При дальнейшем наблюдении у некоторых беременных развивалась плацентарная дисфункция (ПД), преэклампсия (ПЭ), синдром отставания роста плода (СОРП) и выявлялись врожденные пороки (ВПР) плода. Следует отметить, что развитие осложнений после ОРИ в I триместре не было связано с локализацией поражения, а зависело от критического срока гестации. Проведенные вирусологические исследования у женщин с перинатальными потерями и ВПР плода показали, что ОРИ было обусловлено микст-инфекцией с наличием ГА1. Беременность у женщин с ВПР плода осложнилась в 1-м случае поздним самопроизвольным выкидышем в 18 недель и в 2 случаях неразвивающейся беременностью в сроки 16 и 20 недель. В 3 случаях беременность была прервана в сроке 17–22 недели по поводу пороков развития плода, не совместимые с жизнью (анэнцефалия, двухкамерное сердце, синдром Дауна).

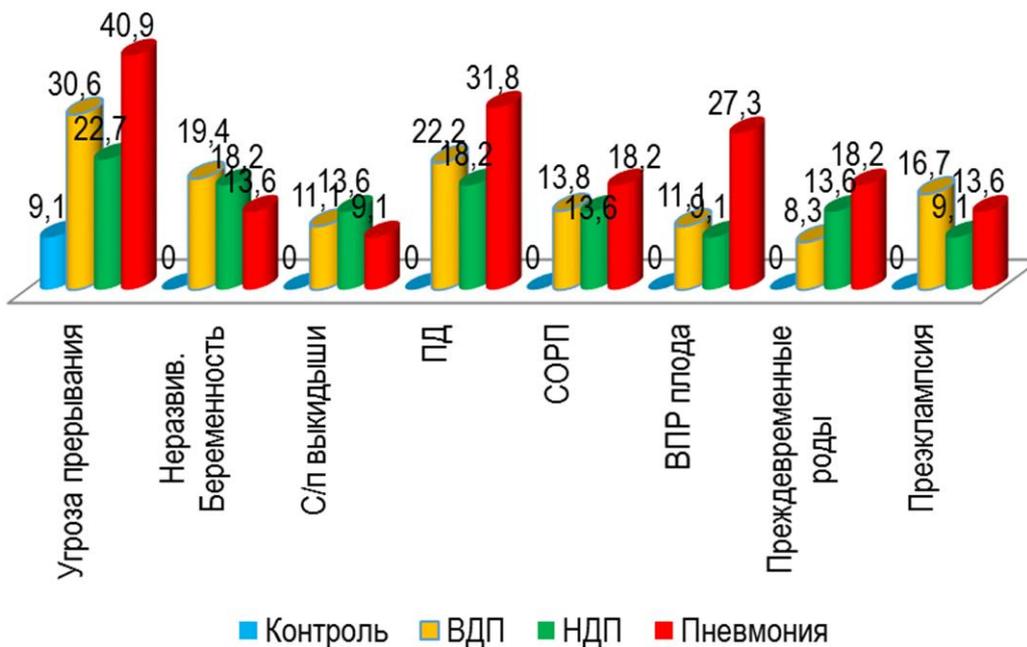


Рис.1. Течение беременности у женщин, перенесших ОРИ в I триместре (%)

Изучение течения беременности у женщин перенесших ОРИ во II триместре показало развитие ПД у 21% женщин. Поздние самопроизвольные выкидыши и неразвивающаяся беременность наблюдались только в группе беременных, перенесших пневмонию и ОРИ НДП. При верификации вируса у них определили ГА1 и ГА2.

Последующее наблюдение беременных показало развитие таких осложнений, как СОРП, ПР и ПЭ, которые были выше почти в 2 раза в группе с ОРИ НДП и пневмонией.

Изучение течения гестации у беременных, перенесших ОРИ в III триместре (рис. 2) показало высокие значения преждевременных родов, которые были в 1,5 раза чаще в группе с ОРИ НДП и в 3 раза чаще при пневмонии, чем в группе с ОРИ ВДП. У 1/5 женщин с ОРИ развивалась ПД.

СОРП встречался в 2 и 4 раза чаще в группе с ОРИ НДП и пневмонией. Развитие ПЭ в 3 раза чаще наблюдалось после пневмонии и в 2,5 раза при ОРИ НДП. Преждевременные роды у женщин с пневмонией и ОРИ НДП были в 3 и 1,5 раза чаще, чем в группе с ОРИ ВДП.

При ОРИ пороки плода наблюдались у 6,5% беременных, при ОРИ НДП – в 1,5 раза, при пневмонии – в 2,4 раза чаще. Верификация инфекции у них выявила ГА1 и РС.

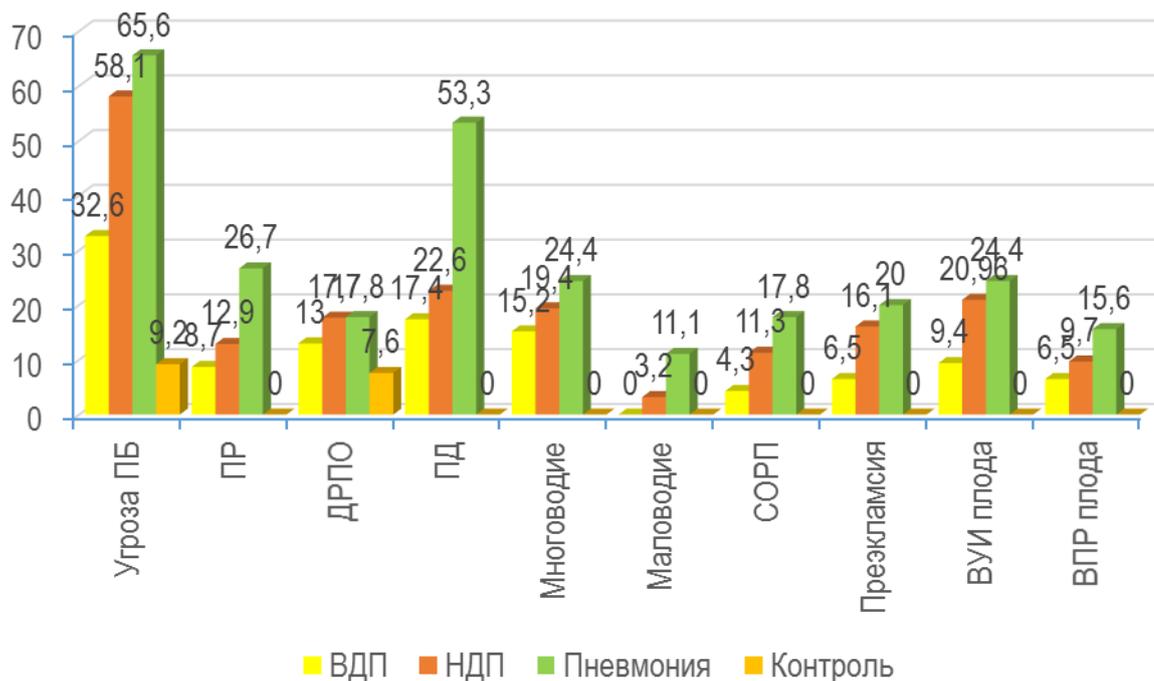


Рис. 2. Течение гестации у беременных, перенесших острую респираторную инфекцию в III триместре (%).

Ведущими патологическими синдромами у новорожденных всех групп были вегето-висцеральный синдром, синдром угнетения и синдром возбуждения. У 12,5% детей от женщин перенесших ОРИ во II триместре наблюдался вегето-висцеральный синдром, у небольшого количества детей – синдром возбуждения. Противоположная картина найдена у новорожденных от женщин, перенесших ОРИ в III триместре. Так, частота осложнений раннего неонатального периода у них была почти в 2,5 раза выше, чем в группе с ОРИ в I-м и во II-м триместре. Частота отеочно-геморрагического синдрома была в 6,2 и 1,9 раза выше, чем в группе новорожденных женщин, перенесших ОРИ в I-м и во II-м триместре, соответственно.

Ведущим в структуре заболеваемости новорожденных было гипоксически-ишемическое нарушение ЦНС. Вторым по частоте регистрировались инфекционно-воспалительные заболевания. Выявленные патологические синдромы новорожденных свидетельствуют, с одной стороны, о нарушении функции плаценты, с другой – о непосредственном повреждающем воздействии ОРИ на эндотелий сосудов и альвеолоциты внутриутробного плода.

Таким образом, сравнительный анализ течения беременности и ее исходов показал высокую частоту развития осложнений после ОРИ в III триместре (45%), затем в I триместре (34%). Благополучное течение беременности наблюдалось при ОРИ, перенесенном во II триместре (21%).

Для выявления причинно-следственной связи между ОРИ/пневмонией и развитием акушерских и перинатальных осложнений нами рассчитан шанс (OR) и риск (RR) их возникновения. Так, шанс и риск развития ПД у беременных с ОРИ/пневмонией в 5,9 и 6,5 раза выше, чем в контрольной

группе. Шанс и риск развития СОРП и ПЭ у беременных с ОРИ/пневмонией в 3,4 и 4 раза выше, чем в контроле. Показатели OR и RR преждевременных родов у женщин с ОРИ/пневмонией в 13,3 и в 10 раз больше, чем в контроле.

Гистологическая картина подавляющего большинства исследованных плацент отражала персистирующую вирусно-бактериальную инфекцию с интенсивной воспалительной альтерацией плацентарной ткани, со значительным «стиранием» «специфики» проявления отдельных видов возбудителей, и, типичную для данной группы плацент, аномалию дифференцировки.

В пятой главе диссертации «**Оценка влияния ОРИ на молекулярные механизмы развития перинатальных осложнений**» описаны результаты исследования, целью которого было определение значимости уровня фетальной ДНК в прогнозировании акушерских и перинатальных осложнений. Нами было выявлено изменение концентраций внеклеточной ДНК в течение нормальной и осложненной беременности (рис. 3). При ВПР плода показатели были выше контроля в 1,8 и 2,3 раза. При ПД, ПЭ и СОРП наблюдали аналогичную тенденцию. Самые высокие значения фетальной ДНК отмечали у женщин с ПР, которые были выше показателей контроля в 11,2 и 9,8 раза, что видимо связано с процессами деградации происходящими в плаценте. В зависимости от вида акушерских и перинатальных осложнений отмечается различный уровень повышения в сыворотке крови фетальной ДНК. Следует отметить, что во II триместре беременности наблюдаются изменения во фракции ДНК, связанной с поверхностью клеток, тогда как в III триместре патологические изменения наблюдаются во фракции в плазме. Выявленная динамика фетальной ДНК указывает на возможность использования её для оценки степени деструктивного процесса в плаценте, а также риска развития акушерских и перинатальных осложнений.

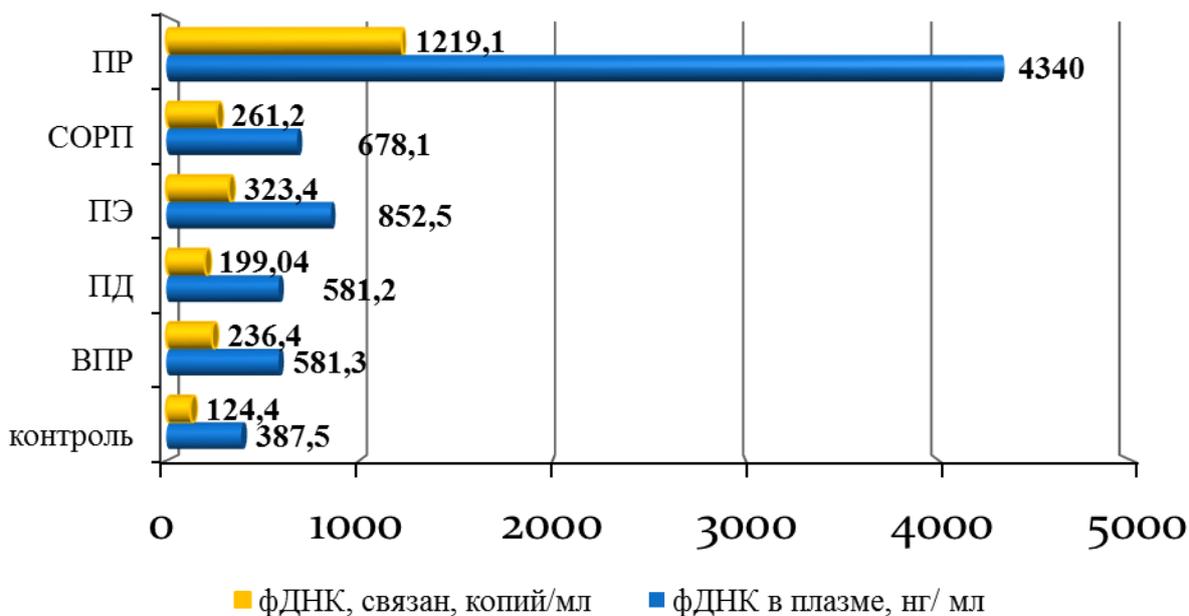


Рис. 3. Уровень фетальной ДНК в сыворотке крови в III триместре гестации при развитии осложнений.

Для убедительности нашей гипотезы нами определена связь между параметрами фетальной ДНК у беременных с физиологическим течением гестации и у беременных с осложненным течением гестации. Анализ показал, что в контроле отмечается обратная связь между уровнем фетальной ДНК группы контроля и фетальной ДНК группы с ПД ($r = -0,85$) (рис. 4). Аналогичная тенденция сохраняется при анализе корреляционной связи показателя фетальной ДНК группы контроля с показателем фДНК у беременных с ВПР плода, с показателем фДНК у беременных с ПЭ, у беременных с СОРП и с преждевременными родами.



Рис. 4. Зависимость содержания фДНК в плазме, а также связанной с поверхностью клеток при осложнениях в III триместре.

Анализ прогностической значимости уровня фДНК в развитии осложнений беременности показал, что по чувствительности метод его определения выше всего выявляется у женщин с ПР и ПЭ (95 и 93%), затем с СОРП – 83%, ПД и ВПР плода – 58,3 и 33,3%. На основании этих показателей можно с высокой долей вероятности прогнозировать исход беременности.

Исходя из результатов исследования, механизм формирования акушерских и перинатальных осложнений при ОРИ и пневмонии представляется нам следующим образом. В основе развития осложнений беременности при ОРИ лежит воспалительный процесс в эндотелии сосудов, как следствие повреждающего действия вирусной инфекции. В условиях острого воспалительного процесса, каковыми являются эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия, развивается тотальное повреждение эндотелия и нарушение функций всех органов и тканей организма, приводящих к развитию плацентарной дисфункции. Воспаление эндотелия (эндотелиальная дисфункция) и изменения функции фетоплацентарной системы способствуют развитию дегенеративных изменений в плаценте, т.е. становятся пусковым механизмом развития акушерских и перинатальных

осложнений. Наличие ОРИ как фактора риска ведет непосредственно к нарушению гемостаза – гиперкоагуляции, в последующем к плацентарной дисфункции и морфоструктурным изменениям в плаценте, которые характеризуются снижением местных антикоагулянтных механизмов, сдвигами гемодинамики маточно-плацентарного бассейна, сопровождающиеся морфоструктурными изменениями в плаценте (в виде ишемии и некроза). В конечном итоге создаются условия для развития СОРП, ПЭ и ПР.

В шестой главе диссертации «**Принципы ведения беременности у женщин, перенесших ОРИ**» описан разработанный поэтапный алгоритм ведения беременных, перенесших ОРИ (рис. 6). Алгоритм ведения беременных, перенесших ОРИ состоит из нескольких этапов. На первом этапе определяли факторы риска развития осложнений по разработанной шкале прогноза и определяли группу риска: высокий (+11 и выше), средний (+7 – +10), низкий (менее +7). Второй этап алгоритма включал определение уровня фДНК у беременных высокого и среднего риска в динамике гестации в 14–16 недель, 20–22 недели, 30–32 недели.

Третий этап включал проведение превентивной терапии после ОРИ. Женщинам с высоким риском развития осложнений беременности, без изменений показателей фДНК в качестве превентивной терапии назначали многокомпонентный препарат по 1 капсуле 2 раза в день в течение 15 дней. Женщинам высокого риска, имеющие патологические показатели фДНК назначали мориамин С2 по 20 мл в/в струйно 1 раз в день 5 дней с последующим назначением по 1 капсуле 2 раза в день в течение 1 месяца. Необходимость последующих курсов превентивной терапии зависела от показателей уровня фДНК, исследуемой в динамике гестации.

Эффективность данного алгоритма была доказана нами в ходе клинических наблюдений, проведенных у 86 беременных по следующим критериям: течение и исход беременности, состояние новорожденных. Беременные были разделены на 2 группы: 1 группу (основную) составили вакцинированные беременные (n=66) – из которых в эпидемиологический сезон 46 перенесли ОРИ (69,7%), тогда как 20 (30,3%) не болели. В свою очередь беременные, перенесшие ОРИ, в зависимости от терапии, были подразделены на подгруппы: 1 А группа (n=22) – беременные с вакцинацией в комплексе с назначением мориамин и 1 Б группа (n=24) – беременные с вакцинацией без превентивной терапии. Группу сравнения составили 20 беременных, перенесших ОРИ во время беременности без вакцинации и превентивной терапии.

Анализ течения беременности показал, что в группе беременных, веденных по алгоритму (вакцинация + превентивная терапия мориамином форте), отмечалось более благоприятное течение. Так, ПЭ наблюдалась в 2,7 и 1,5 раза реже, ПД – в 2,6 и 4 раза реже, чем в группе сравнения. Частота ПР была достоверно меньше в 2,2 раза, а частота потерь плода уменьшилась более чем в 1,5 раза. Благоприятное течение беременности при этом привело к снижению частоты заболеваний новорожденных более чем на 20%.

Оптимальные результаты получены в группе, где проведена вакцинация против гриппа с превентивной терапией. Медико-экономический эффект лечения составил 2 млн 166 тыс 433,3 сум в расчете на 1 пациентку. Отсутствие вакцинации и превентивной терапии имело менее благоприятные исходы. В результате хорошей клинической эффективности профилактики у данных женщин роды произошли своевременно и, следовательно, сокращена длительность пребывания в стационаре в 4,5 раза.



Рис. 6. Алгоритм ведения беременных, перенесших ОРИ, с риском развития акушерских и перинатальных осложнений

Коэффициент медицинской результативности, отражающий число женщин, у которых роды произошли в срок, и среди них находятся женщины с достигнутым желаемым результатом составил 0,87.

Особо следует отметить, что чем раньше у женщин с ОРИ будут проведены прогнозирование и профилактика акушерских и перинатальных осложнений, тем выше будет коэффициент медицинской результативности, который приводит к снижению среди общей популяции родов частоту осложнений беременности. Коэффициент социальной удовлетворенности рассчитывали на основании опроса у 86 женщин, веденных согласно алгоритму. Все опрашиваемые были удовлетворены результатами, поэтому коэффициент составил единицу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора медицинских наук на тему: «Прогнозирование и профилактика акушерских и перинатальных осложнений у беременных с острой респираторной инфекцией» могут быть сделаны следующие выводы и практические рекомендации.

1. Частота и структура вирусов гриппа среди гриппоподобных заболеваний у беременных была различной в зависимости от периода исследования: в 2014–2015 гг. основным этиологическим агентом эпидемии гриппа был ГА1, удельный вес которого составил 79,8%; в 2015–2016 гг. в этиологии гриппа преобладал ГА1 (H1N1), ГВ и РС вирус – 25,2% и по 12,6% соответственно; в 2016–2017 гг. ведущим был вирус ГВ (20,5%) и ГА2 (H3N2) (20,5%). Суммарный удельный вес гриппа с заболеваемостью тяжелыми острыми респираторными инфекциями (ТОРИ) составил в 2014–2015 гг. – 65,9%, в 2015–2016 гг. – 38,2%, в 2016–2017 гг. – 38,2%.

2. Тяжелая острая респираторная инфекция у беременных обусловлена микст-инфекцией (вирус-вирусная ассоциация 56,9%), которая была выявлена в 2,7 раза чаще, чем у беременных с легким и среднетяжелым течением заболевания. Более тяжелое течение ОРИ наблюдалось в III триместре.

3. Выявлена прямая корреляционная связь уровня ЛДГ и КФК в сыворотке крови беременных с тяжестью течения острой респираторной инфекции ($r=0,84$, $P<0,001$) и обратная связь с физиологическим течением гестации ($r=-0,85$, $P<0,05$).

4. Вероятность положительного прогноза тяжелого течения острой респираторной инфекции высокая при значениях ЛДГ 419,2 ед ($r=0,86$, $P<0,001$) в I триместре, 371,2 ед. ($r=0,80$, $P<0,001$) – во II триместре, 569,2 ед. ($r=0,78$, $P<0,05$) – в III триместре. Вероятность положительного прогноза тяжелой острой респираторной инфекции высокая при значениях КФК 192,6 ед ($r=0,89$, $P<0,001$) в I триместре, 286,2 ед. ($r=0,78$, $P<0,05$) – во II триместре, 227,3 ед. ($r=0,86$, $P<0,001$) – в III триместре.

5. Развитие осложнений гестации зависит от срока, в котором перенесли ОРИ. При ОРИ в I триместре осложнения развиваются у 30,3% беременных, при ОРИ во II триместре – у 18,6%, при ОРИ в III триместре – у 40,5%. Тяжесть осложнений ($p<0,01$) в свою очередь зависит от вида и патогенности вируса ($p<0,001$).

6. Установлена прямая корреляционная связь ($r=0,4183$, $p<0,05$) рождения здоровых детей от факта осложнений после ОРИ, а также обратная связь тяжести патологических синдромов ($r=-0,5286$), частоты развития отечно-геморрагического синдрома ($r=0,6199$), инфицирования детей ($r=0,4009$) от срока гестации, в котором перенесли ОРИ ($p<0,005$).

7. Шанс развития и относительный риск развития плацентарной дисфункции при ОРИ составил OR=5,96; RR=6,57, СОПП – OR=3,46; RR=4,1, преэклампсии – OR=3,62; RR=3,54, преждевременных родов – OR= 13,3; RR=10,0, ВПР плода – OR=3,8; RR=4,2, заболеваний новорожденных –

OR=4,76; RR=5,65.

8. При ОРИ у 28% женщин отмечается склонность к тромб образованию в плаценте на фоне признаков воспалительного процесса различной локализации и плацентарной недостаточности разной степени выраженности.

9. Выявлена связь уровня фДНК и развития осложнения после ОРИ у беременных. При значениях фДНК, превышающих контрольные показатели (I триместр – 78,3–84,7 нг/мл, II триместр – 68,8–87,0 нг/мл, III – 189,2–197,2 нг/мл), в 1,5 раза прогнозируется риск развития плацентарной дисфункции, в 1,7 раза – врождённых пороков плода, синдрома отставания роста плода; в 2,2 раза – развитие тяжелой преэклампсии, в 11,2 раза – развитие преждевременных родов ($P<0,001$). Предлагаемый способ дает вероятность правильного прогноза во II триместре – 90%, в III триместре – до 95,5% случаев.

10. Ведение беременных по разработанному алгоритму снизил частоту осложнений беременности и родов ($\chi^2=6,37$; $P<0,05$), частоту плацентарной дисфункции в 2,8 раза, частоту преждевременных родов и перинатальных осложнений в 3 раза ($\chi^2=3,52$, $P<0,02$; $\chi^2=3,69$; $P<0,05$).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ON AWARD
OF SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT PEDIATRIC
MEDICAL INSTITUTE
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

MUMINOVA ZIYODA ABROROVNA

**PREDICTION AND PREVENTION OF OBSTETRIC AND PERINATAL
COMPLICATIONS IN PREGNANT WOMEN WITH ARI**

14.00.01 - Obstetrics and Gynecology

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

TASHKENT - 2019

The theme of doctoral dissertation was registered at the Supreme Attestation Committee at the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan under number B2017.3.DSc.Tib.29

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

Abstract of the thesis in two languages (Uzbek, Russian, English (summary)) on web page to address (www.tashpmi.uz) and information-educational portal “ZiyoNet” to address (www.ziynet.uz)

Research consultant:

Saidjalilova Dilnoza Djavdatovna
Doctor of Medical Sciences, professor

Official opponents:

Pahomova Janna Evgenievna
Doctor of Medical Sciences, professor

Karimova Feruza Djavdatovna
Doctor of Medical Science

Musabaev Erkin Isakovich
Doctor of Medical Science, professor

Leading organization:

**Pirogov Russian National Research
Medical University (RNRMU)**

Defense will take place «__» _____ 2020 at __ __ at the meeting of scientific council number DSc.27.06.2017.Tib.29.01 at the Tashkent pediatric medical institute at address: (100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. Phone/fax : (99871) 262-33-14 e-mail: mail @.tashpmi.uz) .

With dissertation is available at the Information Resource at the Tashkent pediatric medical institute, registration number № , address: 100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, 223. Phone/fax : (99871) 262-33-14)

Abstract of dissertation sent out on «_____» _____ 2019 year

(Mailing report _____ on _____ 2019 year)

A.V. Alimov

Chairman of Scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences MD, professor

E. A. Shamansurova

Scientific secretary of Scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences MD, professor

D.I. Akhmedova

Chairman of scientific seminar under Scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

The aim of the research is to improve preventive measure and pathogenetic role of acute respiratory infections in perinatal fetal pathology and in the development of complications of gestation course

The object of the research was 338 pregnant women with acute respiratory infections and 65 healthy pregnant women who applied for help to the 9obstetrix complex in Tashkent.

Scientific novelty of the research:

for the first time, the dependence of the severe course of ARI in pregnant women on the high activity of influenza viruses A1 (H1N1), influenza A2(H3N2) and respiratory syncytial virus was determined, which is due to their high contagiousness. In 56,9% of pregnant women, the severe course of ARI is due to virus-viral associations, among which the most frequently observed associations are influenza viruses A 1 with RS and influenza A1 with influenza A2;

it was found that in the mechanism of the formation of severe ARI in pregnant women, a significant role is played by violations of biochemical processes, which leads to the development of placental dysfunction with an outcome in perinatal pathology. Scientifically substantiated the possibility of early diagnosis and prediction of severe ARI based on the identification of pathological changes in the level of LDH and CPK;

revealed a high degree of influence of viral infection on the risk of fetal pathology, which confirms the importance of both individual viruses and their combinations in the development of perinatal complications during pregnancy;

the relationship between indicators of fetal DHA, gestational age, during which ARI was transferred and developed complications after ARI;

for the first time from a new perspective, the possibility of early diagnosis and prediction of obstetric and perinatal pathology in women at high risk has been scientifically substantiated based on the identification of pathological changes in the level of fetal DHA.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the prognosis and prevention of obstetric and perinatal complications in pregnant women with acute respiratory infection:

A patent of the Republic of Uzbekistan (No. IAP 05831) "A method for predicting obstetric and perinatal complications in acute respiratory infections" was obtained; methodological recommendations "Risk factors and prediction of perinatal complications in pregnant women with acute respiratory infections" were approved (Conclusion No.8n-d/279 of the Ministry of Health of 26.12.2018). These guidelines have allowed the early diagnosis of various diseases resulting from acute respiratory infections and pregnancy complications.

The obtained scientific results on the prognosis and prevention of obstetric and perinatal complications in pregnant women with acute respiratory infections have been introduced into healthcare practice, including in the clinical practice of the Department of Pregnancy Pathology and Consultative Clinic of the Republican Perinatal Center, Khorezm Perinatal Center, and obstetric complex No. 9 of

Tashkent city (Conclusion No. 8n-z/167 of the Ministry of Health of 23/10/2019). The “Method for predicting obstetric and perinatal complications in acute respiratory infections” developed during the study was sold at the Xth Fair of Innovative Technologies to two companies, “Diamond Health” LLC and “Al-Fattoh Baraka Farm” LLC.

The developed management algorithm for pregnant women who underwent ARI significantly improved the course of pregnancy and childbirth, and reduced the frequency of obstetric complications and perinatal losses. As a result of the application of the relevant recommendations, the frequency of obstetric complications and perinatal losses in the 9 obstetric complex of Tashkent decreased by 20.3%, which gave a significant economic effect.

The structure and volume of the dissertation. The thesis consists of an introduction, 5 chapters, conclusion, list of references. The volume of the thesis is 200 pages.

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

I бўлим (I часть; part I)

1. Муминова З.А., Саиджалилова Д.Д., Аюпова Ф.М. Осложнения беременности при острых респираторных вирусных инфекциях // Инфекция, Иммунология и Фармакология. 2014, Т. № 2. - С. 96-100 (14.00.00; №15)
2. Муминова З.А., Саиджалилова Д.Д. Клинико-лабораторные аспекты острых респираторных инфекций у беременных // Инфекция, Иммунология и Фармакология. 2015, № 1. – С. 119-122 (14.00.00; № 15)
3. Муминова З.А., Саиджалилова Д.Д., Нишанов Д.А. Морфологическая характеристика плацент женщин перенесших острые респираторные инфекции // Журнал Теоретической и Клинической медицины. 2016, № 3. - С. 148-151 (14.00.00; № 3)
4. Муминова З.А., Саиджалилова Д.Д., Нишанов Д.А. Морфологическая характеристика пуповины при беременности, осложненной острой респираторной инфекцией // Журнал Теоретической и Клинической медицины. 2016, № 4. - С. 104-107 (14.00.00; № 3)
5. Муминова З.А., Саиджалилова Д.Д. Особенности течения беременности и родов у беременных, перенесших ОРИ // Медицинский журнал Узбекистана. 2016, № 3. - С. 33-36 (14.00.00; № 8)
6. Муминова З.А., Саиджалилова Д.Д. Особенности течения беременности и родов у беременных, перенесших ОРИ // Журнал Теоретической и Клинической медицины. 2016, № 2. - С. 68-71 (14.00.00; № 6)
7. Солиева У.Х., Муминова З.А. Анализ течения бронхопневмонии у беременных в III триместре гестации и её исходы // Медицинский журнал Узбекистана. 2016, № 4. - С. 14-17 (14.00.00; № 8)
8. Муминова З.А., Саиджалилова Д.Д., Солиева У.Х. Клинико-лабораторные аспекты пневмонии у беременных // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2017, № 2. – С. 49-51 (14.00.00; № 14)
9. Муминова З.А. Оценка уровня внеклеточной ДНК матери и плода при физиологической протекающей беременности // Журнал Теоретической и Клинической медицины. 2017, № 1. - С. 148-151 (14.00.00; № 3)
10. Муминова З.А., Худойбергенова И.К., Ходжаева Д.Н. Оценка состояния здоровья новорожденных от женщин, перенесших ОРИ в III триместре гестации // Журнал Теоретической и Клинической медицины. 2017, № 3. - С. 96-99 (14.00.00; № 3)
11. Muminova Z.A. Distbution pattern of extracellular DNA of the mother and fetus physiological pregnancy // Asian Journal of Reserch.2017, № 3.- P. 116-131

12. Муминова З.А., Саиджалилова Д.Д., Аюпова Ф.М. Взаимосвязь уровня фетальной ДНК с пороками развития плода // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2017, № 3-4. - С. 72-75 (14.00.00; № 14)

13. Муминова З.А., Саиджалилова Д.Д. Клиническая характеристика острой респираторной инфекции у беременных женщин в различные сроки гестации // Журнал Теоретической и Клинической медицины. 2018, № 2. - С. 105-107 (14.00.00; № 3).

14. Muminova Z.A. The analysis of correlation between fetal and maternal extracellular DNA in pregnant women with impaired fetal development // European science review. 2018, № 1-2. - P. 126-131 (14.00.00; № 19)

15. Муминова З.А., Саиджалилова Д.Д. Взаимосвязь осложнений беременности и острой респираторной инфекции в различные сроки гестации // Журнал теоретической и клинической медицины. 2018, № 3. - С. 89-92 (14.00.00; № 3)

16. Рахимов Р.А., Муминова З.А., Саиджалилова Д.Д. Спектр респираторных вирусов, обусловивших тяжелое течение острой респираторной инфекции у беременных.- 2019; 1: 102-105 (14.00.00; №3)

II бўлим (II часть; part II)

17. Муминова З.А., Саиджалилова Д.Д. Факторы риска и прогнозирование перинатальных осложнений у беременных с острыми респираторными инфекциями: Методические рекомендации. – Ташкент, 2018. – 38 с

18. Муминова З.А., Саиджалилова Д.Д. Some aspects of acute respiratory infections of pregnant women // Allergy, asthma & immunophysiology: recent advances in understanding and management VIII world asthma, allergy & copoforum and XXI world congress on rehabilitation in medicine and immunorehabilitation. Singapore

19. Муминова З.А., Саиджалилова Д.Д. Угроза прерывания беременности при острых респираторных инфекциях // Аллергология и иммунология. 2015, № 3. - С. 283

20. Муминова З.А., Саиджалилова Д.Д. Некоторые аспекты острых респираторных инфекций у беременных // Аллергология и иммунология. 2015, № 3. - С. 283-284

21. Муминова З.А., Саиджалилова Д.Д. Профилактика кандидоза при антибактериальной терапии ОРЗ у беременных // Аллергология и иммунология. 2015, № 3. - С. 284

22. Муминова З.А., Саиджалилова Д.Д. Осложнения беременности у женщин после острых респираторных инфекций // Аллергология и иммунология. 2015, № 3. - С. 284

23. Aupova F.M, Muminova Z.A., Saidjalilova D.D. Role of fetal DNA in predicting complications of pregnancy // CoGEN Meeting Controversies in

Preconception, Preimplantation and Prenatal Genetic Diagnosis, September 25-27, France, Paris

24. Aupova F.M, Muminova Z.A., Saidjalilova D.D. Structure of acute respiratory infections of pregnant women// The 24th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI), Amsterdam, 2016. - P. 128

25. Aupova F.M, Muminova Z.A., Saidjalilova D.D. Perinatal complications of acute Respiratory infections of pregnant // сборник на международном конгрессе the 24th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI), Amsterdam, 2016. - P. 178

26. Муминова З.А., Саиджалилова Д.Д. Способ прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений // 10-я международная ярмарка инновационных разработок, 2017

27. Муминова З.А. Взаимосвязь уровня материнской и фетальной внеклеточной ДНК с пороками развития плода // IX- Съезд акушеров-гинекологов Узбекистана, 2017

28. Aupova F.M., Muminova Z.A., Saidjalilova D.D. The influence of acute respiratory infection in pregnant women on the development of preeclampsia // сборник на международном конгрессе ISSHP on 6-9 October 2018 in Amsterdam, The Netherlands, 2018.- P.s83

29. Муминова З.А., Саиджалилова Д.Д. Способ прогнозирования перинатальных и акушерских осложнений // заявка на патент № IAP 20170419 от 26.09.2017

Автореферат «New day in medicine, Тиббиётда янги кун»
Журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди
(_____ 2019 йил)