

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

*На правах рукописи*  
**УДК:618.396-06:616.9**

**МАМУТОВА ГУЛЬБАХОР АМИНАДДИНОВНА**

**РАЗРАБОТКА ПРИНЦИПОВ ПРЕДГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ  
ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ  
БЕРЕМЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА**

**14.00.01- Акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Ташкент-2009**

Работа выполнена в Республиканском Научно-практическом Специализированном Центре Акушерства и Гинекологии

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук  
**Алиева Дильфуза Абдуллаевна**

**Официальные оппоненты:** доктор медицинских наук  
профессор  
**Аюпова Фарида Мирзаевна**

доктор медицинских наук  
**Ешимбетова Гульсара  
Закировна**

**Ведущая организация:** Республиканский Научный Центр  
Экстренной медицинской помощи

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2009 года в \_\_\_\_ часов  
на заседании Специализированного совета Д.087.01.03 при Ташкентской  
Медицинской Академии по адресу (700048 г. Ташкент, ул. Мусаханова,103).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ташкентской  
Медицинской Академии

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2009 г.

Ученый секретарь  
Специализированного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**ИСМАИЛОВА Г.А.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Разработка принципов профилактики невынашивания беременности является одной из актуальных проблем акушерской практики [Асатова М.М, Гафарова Д.Х., Ешимбетова Г. З., 2002; Сидельникова В.М., 2002; Гафарова Д.Х., 2007]. Установлено, что риск потери последующей беременности после первого выкидыша составляет 13-17%, тогда как после двух предшествующих самопроизвольных прерываний риск потери беременности составляет уже 36-38% [Асатова М.М., 2002; Сидельникова В.М., 2002; Siklosi G, 2001].

К сожалению, в большинстве случаев не представляется возможным выяснить ведущую причину данной патологии для проведения адекватной и эффективной терапии, несмотря на определенные успехи в изучении этиологии и патогенеза невынашивания беременности [Arvaja M., 1999; Beer A.E, Kwak J.Y. Ruiz J.E., 2000]. Кроме того, нет исчерпывающей классификации причин невынашивания, поскольку самопроизвольный выкидыш часто является следствием не одной, а нескольких причин, действующих одновременно или последовательно.

**Степень изученности проблемы.** Анализ литературных данных позволяет сделать вывод, что хроническая бессимптомная бактерио-вирусная инфекция даже в случае отсутствия прямого специфического воздействия инфекционных агентов на плод, зачастую способствует развитию эндокринопатий и эндометрита [Агаджанова А.А., 2003; Серова О.Ф., Зароченцев Н.В., Туманова В.А. 2003]. Нарушения в функционировании гипофизарно-яичниковой системы, активация системных и локальных иммунных реакций, обуславливающие нарушения процессов плацентации, инвазии и развития хориона в конечном итоге приводят к прерыванию беременности [Сидельникова В.М., 2002; Серова О.Ф., 2002].

К сожалению, только элиминирование инфекционных агентов путем проведения специфического лечения не приводит к нормализации гормонального и иммунного статуса, а также не способствуют подготовке эндометрия к имплантации. Необходимо проведение мероприятий по формированию оптимальных условий для nidации и развития хориона и прогрессированию беременности.

**Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы. Тема диссертационной работы утверждена на заседании ученого совета НИИ Акушерства и Гинекологии МЗРУз 16.12.2003, протокол №17.

**Цель исследования:** разработка и изучение эффективности предгравидарной подготовки к беременности у женщин с невынашиванием инфекционного генеза.

### **Задачи исследования:**

1. Провести анализ состояния соматического статуса, репродуктивного здоровья, течения беременности и их исхода у женщин с невынашиванием беременности.

2. Выявить распространенность условно-патогенных микроорганизмов и бактерио-вирусной инфекции (вирус простого герпеса, цитомегаловирус, генитальный хламидиоз и уреаплазмоз) у пациенток с невынашиванием.

3. Изучить особенности функционирования гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-яичниковой у женщин с невынашиванием вне беременности.

4. Произвести оценку системного и местного иммунитета и продукции цитокинов у женщин с невынашиванием беременности.

5. Обосновать необходимость назначения эстрогенного препарата из местного растительного сырья – тефестрола и иммуномодулятора виусида в комплексе предгравидарной подготовки у женщин с невынашиванием.

**Объекты исследования:** 230 женщин с указанием на два и более самопроизвольных выкидышей.

**Методы исследования:** клинические, УЗИ, иммунологические, гормональные, бактериологические, патоморфологические, статистические методы.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Нарушение функционирования гормональных и иммунорегуляторных механизмов у женщин с невынашиванием инфекционного генеза, проявляющееся в высокой частоте соматической, гинекологической патологии с персистенцией бактерио-вирусной инфекции на фоне нарушения функции щитовидной железы способствует формированию патологии репродуктивной функции, проявляющейся привычным невынашиванием беременности.

2. Несостоятельность защитных механизмов на уровне влагалища и шейки матки у женщин с невынашиванием при персистенции бактерио-вирусной инфекции характеризуются выраженным подавлением способности иммунокомпетентных клеток слизистой влагалища к местному синтезу иммуноглобулинов, гиперсекреции провоспалительных цитокинов на фоне снижения уровня противовоспалительных цитокинов.

3. Применение тефестрола и дидрогестерона в сочетании виусидом у пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза индуцирует структурные изменения в состоянии гормональной и иммунной систем, которые, в свою очередь способствуют запуску механизмов восстановления нарушенной репродуктивной функции и позволяют в 1,6 раза снизить частоту невынашивания беременности.

**Научная новизна.** Изучены особенности репродуктивного и соматического здоровья женщин, страдающих невынашиванием инфекционного генеза. На основании выявленных нарушений в функционировании гипофизарно-яичниковой системы и иммунного статуса

обоснована необходимость проведения комплексной предгравидарной подготовки.

Впервые в качестве эстрогенного компонента в циклической гормональной терапии использован эстрогенный препарат растительного происхождения из местного растительного сырья – тефестрол. На основании мониторинга тестов функциональной диагностики, ультрасонографии органов гениталий, а также уровня стероидных гормонов и цитокинов и результатов морфологии цуга эндометрия представлена эффективность разработанной предгравидарной подготовки к планируемой беременности женщин с привычным невынашиванием инфекционного генеза.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Разработан и внедрен в практическое здравоохранение комплекс предгравидарной подготовки, позволяющий снизить частоту невынашивания беременности в 1,6 раза.

**Реализация результатов.** Результаты диссертационной работы внедрены в практику Научно-консультативной поликлиники «Семья и брак» НИИАиГ, отделения бесплодного брака клиники НИИ АиГ МЗ РУз, а также филиалов НИИАиГ в г.Намангане, г.Карши, г.Джиззаке. Используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии ТашПМИ. По материалам диссертации выпущена методическая рекомендация.

**Апробация работы.** Результаты проведенных исследований доложены и обсуждены на «Научно-практической конференции молодых ученых», посвященной академику С.Ю.Юнусов (Ташкент, 2004); на научно-практической конференции "Актуальные проблемы эндокринной и детской гинекологии" (Ташкент, 2005); на научно-практической конференции «Современные проблемы эндокринологии», посвященной академику Я.Х. Туракулову (Ташкент, 2006); на Международном конгрессе "Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии" (Москва, 2006); научно-практической конференции "Актуальные проблемы акушерства и гинекологии" (Бухара, 2007).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 6 журнальных статей, 3 тезиса в научных сборниках и методические рекомендации.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 124 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «материалы и методы исследования», двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы включающего 201 источника, в том числе 69 иностранных. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 9 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Материал и методы исследования.** Исследование выполнено в клинике и научно-консультативной поликлинике «Семья и брак» Научно-

исследовательского института акушерства и гинекологии МЗРУз (директор НИИАиГ МЗРУ – проф. д.м.н. Д.Д.Курбанов), лабораториях гормональных исследований НИИАиГ МЗРУз (научный руководитель - д.м.н. Д.А.Алиева) и бактериологических исследований НИИАиГ МЗРУз (зав. лабораторией – Х.Ш.Собирова), Центре пренатальной диагностики НИИАиГ МЗРУз (заведующая – к.м.н. А.Т.Матчанова), лаборатории иммунологических исследований Института иммунологии АН РУз (директор – д.м.н., проф. Т.У. Арипова).

Работа основана на анализе данных, полученных в результате:

- наблюдения, углубленного обследования и лечения 30 женщин (II основная), предыдущие беременности которых закончилась двумя и/или более самопроизвольными выкидышами – проспективная группа пациенток.

- ретроспективного анализа историй болезни 200 женщин с указанием на два и более самопроизвольных выкидыша – ретроспективная группа пациенток.

Для изучения основных характеристик (генеративного и гинекологического анамнеза, соматического и гинекологического статуса, состояния микробиоценоза влагалища, результатов бактериального исследования выделений из цервикального канала, а также распространенности наиболее частых инфекций, передаваемых половым путем и их сочетаний) женщин с указанием на невынашивание беременности первые две группы объединены, данная группа в дальнейшем именуется – I основной группой и состоит из 230 пациенток.

- изучения данных клинического наблюдения и лабораторного обследования 110 женщин фертильного возраста вне беременности, родивших не менее двух здоровых (I группа контроля). Из них 20 пациенток составили II группу контроля.

**Ультрасонография.** Ультразвуковую визуализацию матки и придатков проводили УЗ-аппаратами “Aloka-SSD-830” работающими в реальном масштабе времени.

**Иммуноферментные методы определения гормонов.** У женщин репродуктивного возраста определяли фолликулостимулирующий (ФСГ), лютеинизирующий (ЛГ) гормоны, тиреотропный (ТТГ) гормоны, трийодтиронин (Т<sub>3</sub>), тироксин (Т<sub>4</sub>), пролактин, эстрадиол, прогестерон, в пробах крови, полученных в утренние часы на 5 – 7 и 21-23 дни цикла.

**Иммуноферментные методы определения ВПГ и ЦМВ, хламидий, уреаплазмы.** Антитела классов G и M к вирусу простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловирусу (ЦМВ), хламидиям и уреаплазме определяли по диагностическим иммуноферментным тест-системам “Вектор – Бест” (Новосибирск, Россия) в образцах сыворотки крови, хранившейся при – 20°С. Результаты иммуноферментного анализа регистрировали с помощью мультискана “Labsistem” (Финляндия).

**Иммунофлюоресцентный метод определения антигенов к хламидиям и уреоплазме в мазке-отпечатке.** Соскоб эпителиальных клеток из цервикального канала после фиксации и специальной подготовки препарат исследовали в люминесцентном микроскопе с иммерсионным объективом, используя систему фильтров, обеспечивающих возбуждающий свет с длиной волны не более 490 нм и эмиссию со средней длиной волны 520 нм. Результаты оценивали по степени свечения элементарных и ретикулярных телец хламидий в виде цитоплазматических включений.

Оценка **иммунного статуса** включала определение абсолютного и относительного числа лейкоцитов и лимфоцитов; выявление иммунорегуляторных Т-хелперов/индукторов и Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов (CD4+, CD8+); определение числа натуральных клеток киллеров (CD16+); выявление числа лимфоцитов с рецепторов к апоптозу (CD95+); лимфоцитов с маркером активации (CD25+); определение концентрации иммуноглобулинов G, A, M в сыворотке крови; количественное определение фагоцитарной активности нейтрофилов; определение циркулирующих иммунных комплексов.

Содержание популяционного состава лимфоцитов в периферической крови определяли при помощи моноклональных антител методом непрямого розеткообразования к поверхности лимфоцитов (ЗАО “Сорбент-сервис”, Москва) по методу Гариба Ф.Ю. с соавт.(1995г.). Содержание иммуноглобулинов определяли методом радиальной иммунодиффузии по Mancini с применением моноспецифических сывороток Российского производства Московского института микробиологии и эпидемиологии им. Н.Ф.Гамалеи. При определении уровня ЦИК в биологической жидкости использовали тест-набор Ташкентского малого предприятия “Нихол”.

Концентрацию цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа. Реактивы использованы ООО «Цитокин» С-Петербургского Научно-Исследовательского Института Особо Чистых Биопрепаратов.

Для изучения **морфологической картины эндометрия** исследованы фрагменты эндометрия, полученные методом цуга. Материал фиксировали 10%-м нейтральным формалином, обезвоживание проводилось 96° спиртом с изготовлением гистологических срезов толщиной 5-7 микрон с последующей их окраской гематоксилин-эозином.

Разработанный **комплекс предгравидарной подготовки** состоял из циклической гормональной терапии в сочетании с иммунолодулятором. В работе апробировано применение отечественного препарата тефестрола в комбинации с дюфастоном. Тефестрол – фитоэстроген, препарат выделенный из корней ферулы тонкорассеченной (*Ferula tennisecta*) семейства сельдерейных. Прием тефестрола осуществлялся с 1 дня менструального цикла в дозе 5 мг в течение 21 дня. С 12 дня приема дополнительно назначался гестагенный компонент, представленный дюфастоном в дозировке 20 мг в сутки в течение 14 дней.

В качестве иммуномодулятора использован препарат виусид, являющийся комплексным препаратом, содержащим в своем составе глицирризиновую кислоту, глюкозамин, яблочную кислоту, фолиевую кислоту, витамины С, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, глицин, аргинин, цинка сульфат, кальция пантотенат и т.д. Виусид обладает способностью восстанавливать нарушенные звенья системы иммунитета. Комплекс биологически активных компонентов обеспечивает его противовирусное, антибактериальное, противовоспалительное и антиаллергическое действие.

Пациентки совместно с супругами консультированы терапевтом, урологом, эндокринологом. До назначения разработанного комплекса каждой супружеской паре индивидуально проводился курс, а при необходимости несколько курсов антибактериальной, противовоспалительной, метаболической, рассасывающей и физиотерапии с учетом выявленной соматической и генитальной патологии.

Для апробирования разработанной предгравидарной подготовки подобрана 21 пациентка из II основной группы. У пациенток обеих групп имела место недостаточность лютеиновой фазы по тестам функциональной диагностики, данным УЗИ и уровню гормонов гипофизарно-яичниковой системы и патоморфологическому исследованию цуга эндометрия. Пациентки разделены на 2 группы. В I группе 10 пациенткам назначена циклическая гормональная терапия (тефестрол 5 мг + дюфастон 20 мг), лечение во II группе – у 11 пациенток дополнялось виусидом. Разработанный комплекс проводили в течение трех месяцев.

**Статистическая обработка** фактического материала проводилась на компьютере Pentium-IV с помощью "Облегченных способов статистического анализа в клинической медицине" (Бесман В.М., 2002г.). Результаты гормональных исследований обрабатывали с помощью лог-нормального распределения с вычислением среднегеометрического значения (в тексте приводится первым числом) и его доверительных интервалов (указан в скобках). Достоверность данных оценивали с помощью критерия достоверности (t).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Для проведения углубленного обследования и устранения возможных причин привычной потери плода анализу были подвергнуты данные анамнеза, результаты клинико-лабораторного обследования 230 пациенток вне беременности с указанием на невынашивание – I основная группа.

Критериями отбора служили следующие параметры:

1. наличие двух или более самопроизвольных выкидышей подряд от одного полового партнера;
2. отсутствие хромосомных аномалий в кариотипе супругов;
3. отсутствие анатомических дефектов внутренних половых органов у пациентки;
4. отсутствие оперативных вмешательств на матке;

5.отсутствие эндокринных заболеваний и антифосфолипидного синдрома у пациентки.

Контролем служили данные 110 женщин, родивших не менее двух здоровых детей (I группа контроля).

Средний возраст обследованных пациенток не различался между собой и составил  $26,8 \pm 0,4$  года – в I основной и  $25,1 \pm 1,3$  года – в I контрольной группе. Изучение генеративного анамнеза показало, что два выкидыша отмечено в анамнезе 152 (66,1%) пациенток I основной группы, 3 – у 59(25,7%), 4 и более у 19(8,3%).

Сравнительное изучение частоты соматических заболеваний показало значительную частоту экстрагенитальной патологии у женщин с невынашиванием. Более половины пациенток страдали хроническим тонзиллитом. Распространенность хронического пиелонефрита в 2,1; диффузного зоба в 1,4 раза чаще встречались среди пациенток с невынашиванием в анамнезе ( $p < 0,005$ ). Кроме того, у 139(60,4%) пациенток основной группы обнаружено сочетание более двух и более заболеваний - против 16,4% в контроле.

Среди перенесенной гинекологической патологии наибольшее распространение в I основной группе отмечены хронические воспалительные заболевания гениталий - в 3,9 раза по сравнению с контролем. В анамнезе пациенток отмечена также достоверно высокая частота патологии шейки матки и влагалища: цервициты – в 3 раза чаще по сравнению с контролем, кольпиты – в 4,9 раза.

Анализ менструальной функции показал, что нормопонирующие циклы среди пациенток основной группы зарегистрированы в 2,5 раза реже. Почти в 5 раз чаще регистрировали постпонирующие менструальные циклы - 124( $53,9 \pm 3,3\%$ ) в основной - против 12( $10,9 \pm 2,97\%$ ) в контроле. Неоднократные выскабливания полости матки, произведенные у подавляющего большинства женщин, также являются фактором, способствующим развитию воспалительных процессов в гениталиях. Так, метроэндометриты и сальпингоофориты верифицированы в 7,5 раз чаще, а воспалительные заболевания шейки матки в 3,4 раза чаще, чем в контроле.

Наиболее частой гинекологической патологией, зарегистрированной у женщин основной группы, явилось воспаление матки и придатков (рис.1)



**Рис. 1. Результаты изучения частоты гинекологической патологии**

Результаты исследования состояния микробиоценоза влагалища показали, что ни у одной пациентки I основной группы не верифицирован нормоценоз, тогда как в контроле это нормальное состояние биоценоза обнаружено у каждой 10 женщины.

Полимикробная картина мазка с большим количеством лейкоцитов, макрофагов с наличием выраженного фагоцитоза обнаружена у каждой третьей женщины с указанием на невынашивание. Анализ результатов бактериального исследования выделений из цервикального канала 79 обследованных с вагинитом показал, что наиболее частым возбудителем явились грибы рода *Candida* – 22(27,8%). У каждой 10-й пациентки - 8(10,1%) обнаружен рост эпидермального стафилококка. В несколько меньшем количестве верифицированы стрептококки - 8,9% и кишечная палочка – 7,7%. У женщин контрольной группы неспецифического вагинита не выявлено.

Среди инфекций, передающихся половым путем, у женщин обеих групп не было достоверных различий по обнаружению хронической формы вируса простого герпеса и цитомегаловируса (табл.1). Носительницами этой формы вирусов было подавляющее большинство обследованных обеих групп. Однако использование метода парных сывороток с интервалом в 2-3 недели на одном планшете позволил определить четырех и более кратное увеличение титра антител класса IgG к ВПГ и ЦМВ у всех 30 пациенток I основной группы и ни у одной женщины в контроле.

Таблица 1

**Распространенность некоторых заболеваний, передающихся половым путем среди обследованных, M±m**

Вид инфицирования	метод определения	I основная группа n = 230		I контрольная группа n = 110	
		абс.	%	абс.	%
Вирус простого герпеса	ИФА IgG +	219	95,2±1,4	94	84,5±3,5
Цитомегаловирус	ИФА Ig G+	207	90±1,98	86	78,2±3,9
Хламидии	ИФА Ig G+	97	42,2 ±1,8***	5	5,5±2,2
	ПИФ	46	20,0±2,6		
Уреаплазма	ИФА Ig G+	88	38,3±2,2***	8	8,8±2,7
	ПИФ	32	13,9±2,8		
Трихомонады	бактериоскопически	8	3,5±1,2	-	-

Примечание: \*-P<0.05, \*\*-P<0.01, \*\*\*-P<0.001 достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

Что касается антител к иммуноглобулинам класса G, определенных иммуноферментным методом к хламидиям и уреаплазме, то верифицировано

достоверно частое обнаружение в основной группе по сравнению с контролем. Кроме того, в I контрольной группе не выявлено ни одного случая положительного результата на хламидии и уреоплазму по иммунофлюоресцентному методу определения. Трихомонады диагностированы у 8(3,5±1,2%) пациенток с невынашиванием в анамнезе. В контрольной группе аналогичной инфекции не обнаружено ни у одной женщины.

Результаты изучения различных сочетаний бактериально-вирусной инфекции представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Сочетания бактериально-вирусной инфекции у обследованных**

№	сочетания бактериально-вирусной инфекции	I основная группа n=230		I контрольная группа n = 110	
		абс.	%	абс.	%
1	ВПГ+ЦМВ	201	87,4±2,1	85	77,3±1,8
2	хламидии+уреоплазма+ ВПГ+ЦМВ	37	16,1±2,4**	2	1,8±1,3
3	хламидии+ВПГ+ЦМВ	26	11,3±2,1*	4	3,6±1,8
4	уреоплазма+ ВПГ+ЦМВ	29	12,6±2,2*	4	3,6±1,8
5	хламидии+ ВПГ	20	8,7±1,9	5	4,5±1,9
6	уреоплазма+ ВПГ	12	5,2±1,5	6	5,5±2,2
7	хламидии +ЦМВ	14	6,1±1,6	3	2,7±1,5
8	уреоплазма+ ЦМВ	10	4,3±1,3*	1	0,9±0,9
9	ВПГ+ЦМВ+трихомонады	5	2,2±0,9	-	-
10	хламидии+трихомонады	3	1,3±0,7	-	-

Примечание: \*-P<0.05, \*\*-P<0.01 - достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, результаты ретроспективного анализа показали значительную отягощенность акушерско-гинекологического анамнеза и соматического статуса женщин с невынашиванием. Полученные данные диктуют необходимость проведения тщательного сбора анамнеза и углубленного клинико-лабораторного обследования с обязательной санацией очагов инфекции для планирования беременности у пациенток с указанием на самопроизвольные выкидыши в анамнезе.

В дальнейшем будут представлены данные углубленного обследования пациенток проспективной группы - в количестве 30 женщин (II основная группа) с указанием на невынашивание в анамнезе. Группу контроля – (II контрольная группа) составили 20 практически здоровых женщин фертильного возраста, родивших не менее двоих детей.

Изучение показателей гормональных характеристик гипофизарно-яичниковой системы на 21-23 дни цикла у женщин с невынашиванием показало, что у подавляющего большинства женщин II основной группы – 21(70,0%) имела место недостаточность лютеиновой фазы, у 4(13,3%)

верифицирована персистенция фолликула и только у 5(16,7%) диагностирован двухфазный овуляторный цикл (табл. 3).

Таблица 3

**Концентрация гормонов гипофизарно-яичниковой системы у пациенток с невынашиванием в анамнезе на 21-23 дни цикла**

	ЛГ мМЕ/ml	ФСГ мМЕ/ml	Пролактин МЕ/л	Е2 пмоль/л	Прогестеро н нмоль/л
недостаточность лютеиновой фазы n=21	4,0 (2,0-5,9)	5,2 (3,8-6,6)	305,0 (95-408,0)	84,2 * (71,0-97,4)	33,9 ** (28,7-39,1)
персистенция фолликула n=4	10,5** (8,4-12,7)	11,2 ** (9,9-12,3)	289,0 (78-339,0)	223,1 * (169,4-296,8)	13,5 ** (9,1-17,8)
овуляторный цикл n=5	6,0 (4,3-7,8)	5,6 (3,8-7,4)	592,0 (456,0-767,0)	136,6 (93,5-180,2)	64,4 (43,6-85,1)

Примечание: \*-P<0,05; \*\*-P<0,01;\*\*\*-P<0,001 достоверность различий по сравнению с овуляторного цикла.

При анализе гормональных характеристик менструальных циклов при недостаточности лютеиновой фазы характерным является снижение содержания прогестерона. Поскольку речь идет о функциональной неполноценности желтого тела, закономерным является и снижение уровня эстрадиола в крови (табл. 4).

Концентрации обоих гонадотропинов варьировали в достаточно широких пределах базальных значений и не существенно не отличались от контроля.

Таблица 4

**Концентрация гормонов гипофизарно-яичниковой системы у пациенток с невынашиванием в анамнезе на 5-7 дни цикла**

	ЛГ мМЕ/ml	ФСГ мМЕ/ml	Е2 пмоль/л	Прогестерон нмоль/л
недостаточность лютеиновой фазы n=21	2,2 ** (1,7-2,7)	3,1** (2,3-3,8)	45,4** (31,8-58,8)	2,3* (1,1-3,5)
персистенция фолликула n=4	2,3** (1,8-2,7)	8,3 (6,0-10,5)	76,3 (57,4-95,1)	3,0* (2,1-3,9)
овуляторный цикл n=5	5,0 (3,3-6,7)	6,9 (4,6-9,3)	84,4 (70,1-98,7)	4,0 (2,9-5,0)

Примечание: \*-P<0,05; \*\*-P<0,01;\*\*\*-P<0,001 достоверность различий по сравнению с данными овуляторного цикла.

Установлено, что йоддефицитное состояние является одним из распространенных заболеваний во многих странах мира. В его основе лежит снижение функциональной активности структурно сохраненных тиреоидных клеток за счет их компенсаторной гиперплазии.

Пальпаторное и ультразвуковое исследование щитовидной железы, показало, что у большинства обследованных II основной группы выявлено увеличение размеров щитовидной железы. У 26(86,7%) пациенток диагностировано диффузное увеличение щитовидной железы II ст. У остальных 4 (13,3%) верифицировано увеличение щитовидной железы I ст.

Установлено достоверное снижение содержания тироксина в крови пациенток с невынашиванием - 81,95 нмоль/л по сравнению с показателем контрольной группы – 88,4 нмоль/л ( $P < 0,05$ ). Содержание трийодтиронина и тиреотропного гормона не имело отличий от контроля. Концентрация антител к тиреоглобулину у всех пациенток кроме одной находились в пределах нормальных значений и не отличались от контрольных.

Таблица 5

**Функциональное состояние гипofизарно-тиреоидной системы обследованных**

группы обследованных	Тиреотропный гормон ТТГ, мМЕЛ	Трийодтиронин Т3, нмоль/л	Тироксин Т4, нмоль/л	Антитела к тиреоглобулину МЕ/л
II основная группа	1,6 (0,8-2,5)	1,8 (1,6-2,1)	81,95 (59,97-103,9) *	24,8 (17,7-31,9)
II контрольная группа	1,8 (0,9-2,8)	1,8 (1,4-2,3)	88,4 (79,6-97,2)	29,5 (17,1-47,9)

Примечание: \*- $P < 0,05$  достоверность различий по сравнению с контролем.

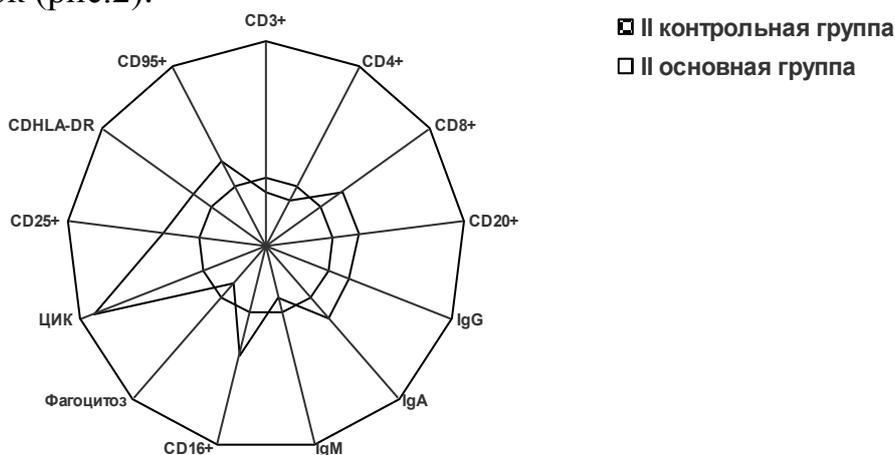
Таким образом, функциональное состояние гипofизарно-тиреоидной системы пациенток с указанием на невынашивание характеризуется достоверно сниженной концентрацией тироксина при стабильном содержании трийодтиронина и тиреотропного гормона. Одним из компенсаторных механизмов относительной гипотироксинемии является увеличение синтеза биологически более активного трийодтиронина и таким образом повышается отношение Т3/Т4 [Фадеев В.В., 2005]. Однако в нашем исследовании снижение уровня Т4 не приводило к повышению Т3. Показатели ТТГ также не отличались от нормативных значений. Гипертрофия тиреоцитов в этом случае может быть связана с повышенной чувствительностью щитовидной железы к ТТГ в условиях йодного дефицита [Dillon J.C., Milliez J., 2000]. Исследование состояния щитовидной железы у пациенток с указанием на невынашивание и коррекция его нарушений является обязательным условием подготовки к беременности.

Работами последних лет доказано, что для нормального течения процессов имплантации, роста и развития эмбриона наряду с другими факторами необходимо создание в эндометрии состояния иммунной супрессии, что ведет к формированию защитного барьера и предотвращает отторжение наполовину чужеродного плода. Этому состоянию, в первую

очередь способствует нормальное функциональное состояние системы иммунитета. По мнению Сидельниковой В.М. (2002 г.) практически нет пациенток с привычным невынашиванием, у которых не было бы персистенции нескольких вирусов. Высокая частота персистенции инфекционных агентов может быть объяснена иммунодепрессивным действием самих вирусов [Piccinni M.P., Maggi E., Romagnani S., 2000]. Вследствие чего создается порочный круг – активация инфекции способствует угнетению иммунитета. В свою очередь, снижение иммунитета, способствует активации инфекции, приводящее к активации бактериальной флоры к развитию аутоиммунных нарушений.

Наши исследования показали, что иммунологические показатели крови женщин с невынашиванием значительно отличаются от аналогичных показателей женщин с ненарушенной репродуктивной функцией.

Наиболее выраженные изменения выявились при анализе содержания Т-лимфоцитов. Наряду с достоверным снижением общего количества Т-лимфоцитов (CD3+ клеток) наблюдалось снижение Т-хелперов/индукторов (CD4+) и достоверное повышение Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов (CD8+). Кроме того, отмечено количественное повышение лимфоцитов с маркером активации, как ранних – CD25+-, так и поздних - CDHLA-DR+- клеток (рис.2).



**Рис.2. Сравнительная оценка некоторых показателей иммунитета у женщин с невынашиванием беременности периферической крови, %**

Одновременно регистрировалось повышение натуральных киллеров (CD16+), количество клеток с рецептором к апоптозу - CD95+, В-лимфоцитов (CD20+) и иммуноглобулинов G и A. Со стороны неспецифического фактора защиты было выявлено резкое снижение активности нейтрофилов и повышение в 3 раза циркулирующих иммунных комплексов. Полученные результаты согласуются с данными Колесниковой И.К. (2004 г.).

Можно также предположить, что включение механизмов противовирусной резистентности, направленных на элиминацию вирусов приводит к нарушению материнско-фетальных взаимоотношений,

следствием чего может быть прерывание беременности. Не исключено, что это является одним из проявлений общебиологических механизмов, направленных на удаление неполноценного потомства (учитывая тератогенный эффект вирусов), что подтверждается известными данными о модуляции вирусами иммунологических взаимоотношений в системе «мать-плод» [Дербасова Н.Н. и соавт., 2005., Цидаева Т.И., 2004].

Локальная иммуносупрессия в эндометрии обеспечивается разнообразными механизмами: ограничение активности натуральных киллеров, макрофагов, активация Т-супрессоров. Важную роль в этом процессе играет профиль цитокинов, вырабатываемых иммунной системой.

Т-хелперы 1 класса синтезируют провоспалительные цитокины (ИЛ-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и др.), играющие важную роль в регуляции воспалительных реакций в эндометрии, ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его формирование [El-Zibdeh M.Y., 2001].

Т-хелперы 2 класса - противовоспалительные синтезируют цитокины, стимулирующие гуморальный иммунитет (ИЛ-4, 5, 10 и др.).

В нормально функционирующем организме имеется определенный баланс взаимодействия между Th-1 и Th-2-хелперами (рис.3).



**Рис. 3. Уровень цитокинов в периферической крови обследованных,  $M \pm m$ , (пг/мл)**

Как и следовало ожидать, у пациенток с указанием на невынашивание уровень продукции ИЛ-1 $\beta$  был повышен в 6,6 раза ( $P < 0,001$ ). Причем наиболее высокий уровень отмечен у пациенток основной группы при сочетанной бактерио-вирусной инфекции. У женщин основной группы диагностировано также двукратное превышение уровня TNF $\alpha$  по сравнению с контрольными значениями ( $P < 0,01$ ).

Весьма важным иммунорегуляторным цитокином, который продуцируется Th-2 и называется «супрессорным», является ИЛ-10. По нашим данным уровень продукции ИЛ-10 у женщин с ненарушенной репродуктивной функцией оказался в 3 раза выше, чем у пациенток с невынашиванием ( $P < 0,001$ ).

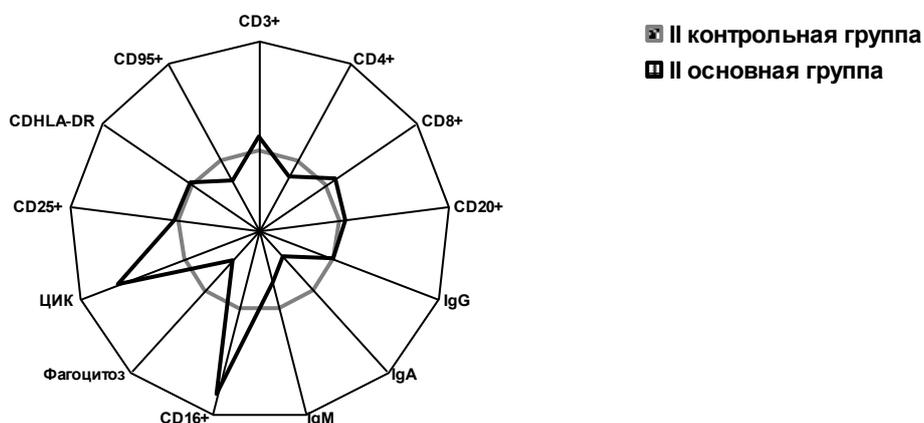
В последние годы считается общепризнанным, что локальные иммунные механизмы играют крайне важную роль в защите от инфекции и локализации воспалительного процесса. Защита на местном уровне

развивается путем формирования типичной воспалительной реакции с последующим синтезом провоспалительных цитокинов.

Синтезируясь в очаге воспаления, цитокины воздействуют практически на все клетки, участвующие в развитии воспаления, включая нейтрофильные гранулоциты, макрофаги, фибробласты, клетки эндотелия и эпителиев, а также Т- и В-лимфоциты [Сидельникова В.М ,2005].

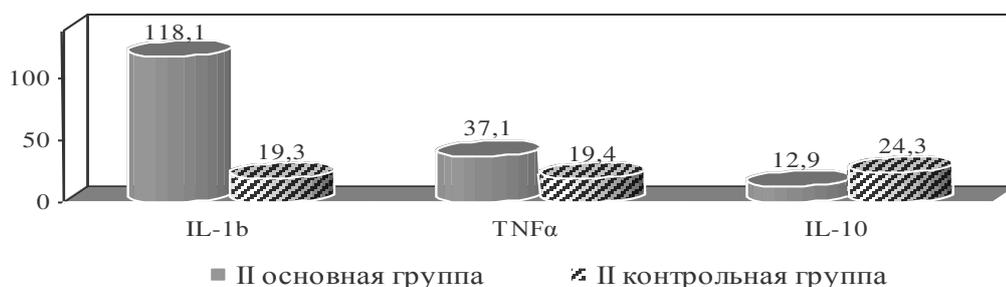
Изучение параметров местного иммунитета в цервикальной слизи показало, что у обследованных нами женщин с указанием на невынашивание наблюдалось повышенное содержание CD3+ и CD4+, а также CD8+ и НК-клеток. Известно, что фагоцитоз используется макрофагальными клетками для удаления апоптотических клеток и микробных частиц. У женщин с невынашиванием обнаружена функциональная недостаточность фагоцитов

Анализ содержания ЦИК, лимфоцитов с маркерами ранней активации- CD25+ и В- лимфоцитов в цервикальной жидкости показал, достоверное их увеличение (рис.4).



**Рис.4. Сравнительная оценка некоторых показателей иммунитета у женщин с невынашиванием беременности в цервикальной слизи, %**

Изучение содержания цитокинов в цервикальной слизи женщин с невынашиванием беременности в анамнезе была выявлена достоверное увеличение провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  - в 6,1 и 1,9 раза при снижении уровня противовоспалительного цитокина IL-10 почти в 2 раза по сравнению с контрольными значениями женщин с ненарушенной репродуктивной функцией (рис.5).



**Рис. 5. Уровень цитокинов в цервикальной слизи обследованных, M $\pm$ m, (пкг/мл)**

Результаты исследования состояния местного иммунитета у женщин с невынашиванием беременности свидетельствуют о выраженном подавлении способности иммунокомпетентных клеток слизистой влагалища к местному синтезу иммуноглобулинов, а также отсутствию должного уровня степени компенсаторной диффузии иммуноглобулинов из периферического кровотока.

Задолго до оплодотворения прогестерон при нормальном функционировании желтого тела вызывает децидуальные превращения эндометрия и готовит его к имплантации. Кроме того, прогестерон является одним из основных гормонов, ингибирующих опосредованную через Т-лимфоциты, реакцию отторжения плода.

При низком содержании прогестерона или поражении рецепторов прогестерона вырабатывается низкое количество прогестерон-индуцированного блокирующего фактора и иммунный ответ матери на трофобласт осуществляется через Т-хелперы 1 класса.

Любые факторы, вызывающие нарушение продукции эстрадиола в первой фазе цикла, могут обусловить недостаточную продукцию прогестерона в середине цикла.

В свою очередь, гипоэстрогения на этапе селекции доминантного фолликула приводит к снижению овуляторного пика ЛГ и снижению уровня эстрадиола, замедлению темпов развития преовуляторного фолликула, преждевременной индукции мейоза, внутрифолликулярному перезреванию и дегенерации ооцита.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии выраженных гормональных и иммунологических сдвигов, которые, безусловно, оказывают отрицательное влияние на рост, развитие фолликула, формирование желтого тела, имплантацию и дальнейшее нормальное течение беременности.

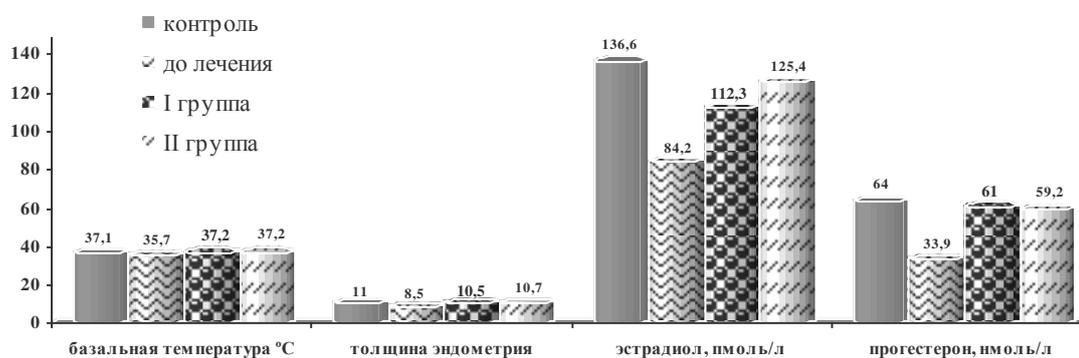
С учетом выявленных нарушений в функционировании гипофизарно-яичниковой и иммунной систем организма нами разработан и апробирован комплекс предгравидарной подготовки. Циклическая гормональная терапия, состоящая из фитоэстрогена тефестрола [Нарзуллаев С.С. и соавт., 2003]; с добавлением дюфастона [Саймон Д.А., 2004] во вторую фазу цикла, способствовала нивелированию гормональных нарушений, выразившихся в виде недостаточности лютеиновой фазы и персистенции фолликула.

Для апробирования разработанной предгравидарной подготовки подобраны 2 группы пациенток из II основной группы.

I группу составили 10 пациенток, которым назначали циклическую гормональную терапию в течение трех месяцев, предшествующих беременности.

II группу составили 11 пациенток, циклическая гормональная которым дополнялась назначением виусида по 1 порошку 2 раза в день 10 дней с интервалом 2 недели дважды.

На рис.6 представлены сравнительные результаты клинико-лабораторных исследований.



**Рис. 6. Динамика некоторых клинико-лабораторных показателей у женщин на фоне лечения**

Анализ уровней стероидных гормонов, данные динамического ультразвукового исследования толщины эндометрия и фолликулометрии, результаты тестов функциональной диагностики у подавляющего большинства пациенток обеих групп свидетельствовали о достаточном эстрогенном фоне после окончания первого цикла, и у всех пациенток после окончания трех циклов заместительной терапии.

Проведенная подготовка к беременности с включением тефестрола с дюфастоном на фоне виусида позволила нам добиться снижения уровня провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в регуляции воспалительных реакций в эндометрии, обладающих прямым эмбриотоксическим эффектом, а также восстановлению основных параметров клеточного, гуморального иммунитетов.

До назначения разработанного комплекса предгравидарной подготовки после проведенной соответствующей терапии в II фазу менструального цикла на 18-21 дни у 10 пациенток основной группы взят цуг эндометрия.

При микроскопическом исследовании гистологических препаратов цуга эндометрия у 3 женщин с невынашиванием определено наличие воспалительных инфильтратов. Только в половине случаев при гистологическом исследовании препаратов морфологическая картина изменений эндометрия соответствовала дню менструального цикла женщин.

Всем 10 пациенткам после проведенного комплекса предгравидарной подготовки произведено обследование эндометрия на 18-21 дни цикла для определения адекватности трансформации желез эндометрия.

У 9 пациенток не обнаружены какие-либо воспалительные изменения в структуре эндометрия, которая соответствовала дню менструального цикла. Функциональный слой был утолщен с отчетливым разделением на спонгиозный и компактный слои. В компактном слое железы были менее извиты, преобладали клетки стромы. У 1 из обследованных в соскобе

обнаружена слабо выраженная воспалительно-клеточная инфильтрация стромы эндометрия, т.е. очаговые скопления лимфоцитов и гистиоцитов. Результаты патоморфологического исследования цуга эндометрия позволили подтвердить эффективность разработанной предгравидарной подготовки.

Проведение разработанного комплекса позволило добиться снижения частоты повторения самопроизвольного прерывания беременности в 1,6 раза у женщин с указанием на привычное невынашивание инфекционного генеза. Беременность завершилась рождением здорового ребенка у 19(90,5%) женщин из 21, получивших предгравидарную подготовку против 10(52,4%) из 21 женщины в группе сравнения.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Выводы:**

1. У пациенток с указанием на невынашивание беременности диагностирована персистирующая герпес-вирусная и цитомегаловирусная инфекция, у каждой второй - сочетания вирусной инфекции с хламидиями и уреаплазмой.

2. По результатам гормональных исследований, УЗИ и тестов функциональной диагностики у 70% пациенток имеет место недостаточность лютеиновой фазы, у 13% пациенток верифицирована персистенция фолликула и только у каждой 6-ой пациентки диагностирован двухфазный овуляторный цикл.

3. Иммунный статус пациенток с невынашиванием сопровождается снижением в периферической крови CD3+ - на 454,2 (на 12,8%), CD4+на 302,6 (на 8,7%), фагоцитоза – на 16,5%, а также повышением содержания CD8+ - на 33,8 (на 8,8%), CD16+ - на 74,1 (на 8,2%), CD20+ - на 79,2(на 10,4%), концентраций IgG на 323,0 мг%, IgA на 54,6мг%, ЦИК – на 63,0 у.е. Кроме того, отмечается повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  (от 34,5 в группе контроля до 226,0 пкг/мл в основной), TNF $\alpha$  (22,5 в контроле до 47,4 пкг/мл) при сниженном показателе IL-10 (38,6 против 11,6 - пкг/мл в основной группе).

4. Показатели местного иммунитета у женщин с привычным невынашиванием характеризуются иммунодефицитом, увеличением малодифференцированных лимфоцитов и ЦИК, а также уровня провоспалительных цитокинов при снижении противовоспалительных цитокинов.

5. Применение дидрогестерона и тефестрола в сочетании виусидом у пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза индуцирует структурные изменения в состоянии гормональной и иммунной систем, а также в эндометрии, которые, в свою очередь способствуют запуску механизмов восстановления нарушенной репродуктивной

функции и позволяет в 1,6 раза снизить частоту невынашивания беременности.

#### **Практические рекомендации:**

1. Женщин с воспалительными заболеваниями гениталий (хронический метроэндометрит, бактериальный вагиноз, цервицит, эндоцервицит), а также с персистенцией бактерио-вирусной инфекции (ВПГ, ЦМВ, хламидиоз, уреаплазмоз), планирующих беременность, необходимо отнести к группе риска по самопроизвольному прерыванию беременности.

2. Перед проведением подготовки к беременности данному контингенту следует провести скрининг на инфекции, передающиеся половым путем, изучение уровня гипофизарно-яичниковых и гипофизарно-тиреоидных гормонов, а также иммунного статуса. Пациентку необходимо проконсультировать у эндокринолога, половой партнер должен быть обследован у андролога-уролога.

3. Увеличение уровня провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  в 6,6 раза (при диапазоне в периферической крови 21-45пкг/мл у практически здоровых; в цервикальной слизи – от 10 до 25пкг/мл), TNF $\alpha$  в 2 раза (при диапазоне в крови 18-30пкг/мл; цервикальной слизи – от 15 до 25пкг/мл), а также снижение показателя противовоспалительного цитокина IL-10 в 4 раза (при диапазоне в крови 30-50пкг/мл; в цервикальной слизи – от 20 до 36пкг/мл) является показателем неблагоприятного течения беременности.

4. Пациенткам с указанием на невынашивание беременности в курс предгравидарной подготовки за 3 месяца до планируемой беременности и после санации очагов выявленной инфекции, рекомендовано включить назначение циклической гормональной терапии, включающей тефестрол 5 мг 1 раз в сутки с 1 по 21 день цикла – эстроген растительного происхождения в сочетании с 12 дня цикла в течение двух недель 20 мг дидрогестерона. В качестве иммуномодулятора необходимо назначить виусид по 1 порошку 2 раза в день в течение 10 дней ежемесячно в течение 3 месяцев.

## СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мамутова Г.А., Алиева Д.А. Применение тефестрола в комплексе предгравидарной подготовки женщин с невынашиванием беременности. //Академик С.Ю. Юнусов хотирасига багишланган ёш олимлар илмий анжуманининг дастури ва маърузаларининг киска мазмуни. Тезис.Ташкент. - 2004.-С.31.
2. Мамутова Г.А., Алиева Д.А., Арипджанова Д.К. Роль кольпоскопии в диагностике патологии шейки матки у женщин с невынашиванием беременности. //Проблемы биологии и медицины. Ташкент.2005.-№3 (41).- С.103-105.
3. Мамутова Г.А., Алиева Д.А. Особенности репродуктивного здоровья женщин с привычным невынашиванием беременности. //Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. Ташкент. 2005.-№2.-С.93-95.
4. Алиева Д.А., Мамутова Г.А., Икрамова Ш.Х. Реабилитация функции гипофизарно-яичниковой системы у женщин с хроническим пиелонефритом. //Материалы Научно-практической конференции «Современные проблемы биохимии и эндокринологии». Посвящается 90-летию со дня рождения выдающегося ученого биохимика и эндокринолога Я.Х. Туракулова. Тезис.Ташкент.-2006.-С.270-271.
5. Мамутова Г.А., Алиева Д.А., Арипжанова Д.К. Особенности кольпоскопической картины шейки матки у женщин с невынашиванием беременности. //Международный Конгресс «Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии» Москва.-2006.-С.111-112.
6. Мамутова Г.А. Использование фитоэстрогена тефестрола в коррекции недостаточности лютеиновой фазы у женщин с невынашиванием. Тезис. //Международный Конгресс «Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии» Москва.-2006.-С. 112.
7. Алиева Д.А., Мамутова Г.А., Мусаходжаева Д.А. Динамика иммунологических показателей при привычном невынашивании беременности инфекционного генеза до и после лечения.// «Назарий ва клиник тиббиёт журнали». 2006. -№3 Ташкент. - С.46-49.
8. Алиева Д.А., Мамутова Г.А., Козиева Г.Н.Опыт клинического применения гатиспана в гинекологической практике. //Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент.2007. -№3 -С.10-12.
9. Мамутова Г.А., Алиева Д.А, Арабян Ж.М., Икрамова Ш.Х. Эффективность бетадина при лечении патологии шейки матки у женщин с невынашиванием беременности. //Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. Ташкент.2007.-№3.-С.66.
- 10.Мамутова Г.А., Алиева Д.А. Тактика предгравидарной подготовки пациенток с невынашиванием беременности инфекционного генеза. - Методические рекомендации. – Ташкент, 2007. - 20 с.

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Мамутова Гулбахор Аминаддиновнанинг 14.00.01 – Акушерлик ва гинекология ихтисослиги бўйича «Инфекцион генезли хомила тушиш ҳолати кузатилган аёлларни хомиладорликка тайёрлаш принципларини ишлаб чиқиш» мавзусидаги диссертациясининг

## РЕЗЮМЕСИ

**Таянч (энг муҳим) сўзлар:** инфекция сабабли келиб чиққан хомиладорликни кўтара олмаслик, хомиладорликни кўтара олмасликда иммунология, эндометрий патоморфологияси, ташхиси, хомила олди тайёргарлик.

**Тадқиқот объектлари:** 2 ва ундан ортиқ хомиласини туширган 230 та аёлларга.

**Ишнинг мақсади.** Инфекция сабабли хомилани туширган аёлларда хомила олди тайёргарлигини ишлаб чиқиш ва ахамиятини ўрганиш.

**Тадқиқот услублари:** клиник, УТТ, иммунологик, гормонал, бактериологик, патоморфологик, статистик услублари.

**Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги.** Инфекция сабабли хомила туширган аёлларда тана соғлиги ва туғруқ фаолиятини муҳим томонларини ўрганилди. Гипофизар-тухумдон ва иммун системада топилган ўзгаришларга асосан хомила олди тайёргарлигини ўтказиш муҳимлиги кўрсатилди. Биринчи марта ўрнини босувчи гормонал давода, эстроген компонент ўрнида ўсимлик махсулотидан олинган эстрогенли препарат-тефэстрол ишлатилди. Функционал ташхис тестлари, қин аъзолари ультрасонографияси, шунингдек стероид гормонлар миқдори ва эндометрий цуг морфологик текширувига асосан инфекция сабабли хомилани туширган аёлларда ишлаб чиқилган хомила олди тайёргарлигини ахамияти тавсия этилди.

**Амалий ахамияти.** Хомила тушиш миқдорини 1,6 мартага камайишига ёрдам берадиган хомила олди тайёргарлик тўплами ишлаб чиқилиб амалий соғлиқни сақлашга тадбиқ этилди.

**Тадбиқ этиш даражасини ва иқтисодий самарадорлиги.** Тадқиқот натижалари ЎзР ССВ А ва Г ИТИ клиникасининг наслсиз никоҳ бўлими, “Оила ва никоҳ” Илмий-консультатив поликлиникаси, ТашПМИ акушерлик ва гинекология кафедраси ўқув жараёнига, шунингдек ЎзР ССВ А ва Г ИТИ Наманган, Қарши ва Жиззах шаҳари филиалларида амалда ишлатилмоқда. Диссертация материаллари асосида инфекция сабабли хомилани туширган аёлларда хомила олди тайёргарлиги бўйича методик қўлланма ишлаб чиқилди.

**Қўлланиш соҳаси.** Акушерлик ва гинекология.

## РЕЗЮМЕ

диссертации Г.А. Мамутовой на тему: «Разработка принципов предгравидарной подготовки женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.01-акушерство и гинекология

**Ключевые слова:** невынашивание беременности инфекционного генеза, иммунология при невынашивании беременности, патоморфология эндометрии, диагностика, предгравидарная подготовка.

**Объекты исследования:** 230 женщин с указанием на два и более самопроизвольных выкидышей.

**Цель работы.** Разработка и изучение эффективности предгравидарной подготовки к беременности у женщин с невынашиванием инфекционного генеза.

**Методы исследования:** клинические, УЗИ, иммунологические, гормональные, бактериологические, патоморфологические, статистические методы.

**Полученные результаты и их новизна.** Изучены особенности репродуктивного и соматического здоровья женщин, страдающих невынашиванием инфекционного генеза. На основании выявленных нарушений в функционировании гипофизарно-яичниковой системы и иммунного статуса обоснована необходимость проведения комплексной предгравидарной подготовки. Впервые в качестве эстрогенного компонента в заместительной гормональной терапии использован эстрогенный препарат растительного сырья – тефестрол. На основании тестов функциональной диагностики, ультрасанографии органов гениталии, а также уровня стероидных гормонов и результатов морфологического исследования цуга эндометрия представлена эффективность разработанной предгравидарной подготовки женщин с привычным невынашиванием инфекционного генеза.

**Практическая значимость результатов исследования:** Разработан и внедрен в практическое здравоохранения комплекс предгравидарной подготовки, позволяющий снизить частоту невынашивания беременности в 1,6 раза.

**Степень внедрения и экономическая эффективность.** Результаты диссертационной работы внедрены в практику Научно-консультативной поликлиники «Семья и брак» НИИ АиГ, отделения бесплодного брака клиники НИИ АиГ МЗ Рuz, используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии ТашПМИ, а также филиалы НИИ АиГ МЗ РУз г.Намангана, г.Карши, г.Джиззак. По материалам диссертации выпущена методическая рекомендация по предгравидарной подготовке женщин с невынашиванием беременности в анамнезе инфекционного генеза.

**Область применения.** Акушерство и гинекология.

## RESUME

**Thesis of G.A. Mamutova on the scientific degree competition of the candidate of medical sciences on specialty 14.00.01 - Obstetrics and gynecology, subjects: “Development of the principles of pregravidity preparation for women with pregnancy interruption of infectious genesis”**

**Key words:** pregnancy interruption of infectious genesis, immunology in pregnancy interruption, pathomorphology of endometrium, diagnosis, pregravidity preparation.

**Subjects of the inquiry:** 230 women with presence in medical history two cases of abortion spontaneous.

**Aim of the inquiry.** development and study of efficacy of pregravidity preparation of women with pregnancy interruption of infectious genesis.

**Methods of inquiry:** ultrasonography investigation, IFA, PCR diagnosis, clinical, hormonal, bacteriologic, immunological, statistic and pathomorphological methods of examination.

**The results achieved and their novelty.** Characteristic features of reproductive and somatic status have been studied in women suffering from pregnancy interruption of infectious genesis. On the basis of disorders revealed in the functioning of hypophyseal-ovarian system and immune status there has been shown necessity of complex pregravidity preparation. For the first time the estrogen preparation of plant origin Tefestrol was used as estrogen component in the hormonal replacement therapy. On the basis of the tests of functional diagnosis, ultrasonography of genital organs, as well as levels of steroid hormones and the results of endometrium morphological investigations efficacy of proposed pregravidity preparation for women with habitual abortion of infectious genesis.

**Practical value.** The complex of pregravidity preparation allowing 1,6 times reduction of the rate of pregnancy interruption has been introduced into clinical practice.

**Degree of embed and economic effectively:** the results of this research work have been applied in the practical work of Scientific-consultative polyclinic “Family and Marriage” of the Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, department of infertile family of the clinic of the Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology of the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan, in the educational process at the Chair of Obstetrics and Gynecology of Tashkent Pediatric Medical Institute, as well as branches of the Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology of the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan in Namangan, Karshi, Djizakh. On the basis of material of this dissertation there have been published methodical recommendations for pregravidity preparation of women with pregnancy interruption in the anamnesis of infectious genesis.

**Sphere of usage.** Obstetrics and gynecology.

