

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ИНСТИТУТ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ ИМ. А.АЛИЕВА**

На правах рукописи

ЗАБИЛЯ ФАРРУХ кызы МЕХДИЕВА

**ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИОННОГО И ИММУННОГО ФАКТОРОВ
И ИХ ВЗАИМОСВЯЗИ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД
БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ**

3215.01 - Акушерство и гинекология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**диссертации на соискание ученой степени доктора философии
по медицине**

БАКУ - 2018

Диссертационная работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии АзГИУВ им. А.Алиева.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Лейла Муса кызы Рзакулиева

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор

Фахранда Эмир кызы Садыхова

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

Нигяр Мир-Наги кызы Камилова

доктор медицинских наук

Рафали Машаллах оглу Новрузов

Ведущее учреждение НИИ Акушерство и гинекологии, отделение Акушерство при Министерстве Здравоохранения Азербайджанской Республики

Защита состоится « _____ » _____ 2018 г. в _____ час. на заседании Диссертационного Совета FD 03.041 Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования врачей им. А. Алиева МЗ Азербайджанской Республики.

Адрес: AZ 1012, г. Баку, Тбилисский проспект, проезд 3165.

С диссертационной работой можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского Государственного Института Усовершенствования врачей им. А. Алиева МЗ Азербайджанской Республики.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета FD 03.041, д.ф.м.

Самира Алекпер кызы Акпербекова

Общая характеристика работы

Актуальность исследования. Преэклампсия является мультисистемным синдромом, обусловленным различными факторами взаимосвязанных процессов.

И несмотря на то, что многое в патогенезе данной патологии проясняется, но и в настоящем преэклампсия/эклампсия рассматривается как одно из самых опасных в акушерской патологии осложнений, чреватых высокой материнской и перинатальной смертности и остаётся до конца неопознанной клинической категорией и, можно сказать, почти не предсказуемой. И естественно, для предотвращения развития преэклампсии, а затем и эклампсии представляется насущной необходимостью выявления данной патологии на ранней стадии развития.

В этой связи следует отметить необходимость получения надежных тестовых систем для ранней диагностики преэклампсии, что было отмечено Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) в специальной программе (WHO/OMS Programme of Work 2004-2008 of Department of Reproductive Health and Research. Geneva; 2003)

Учитывая вышеизложенное актуально и правомерно комплексное изучение ряда параметров механизма формирования состояний преэклампсии/ эклампсии с проведением комплексных исследований. С многогранной характеристикой различных фрагментов формирования фетоплацентарной цепи в сочетании с организменными параметрами беременной, в частности с ее иммунным статусом и инфицированностью с учетом их взаимообусловленности.

Цель исследования: Изучение течения и исхода беременности и особенности иммунного статуса при преэклампсии на фоне бактериальной инфекции.

Задачи исследования

1. Изучение функционального состояния фетоплацентарной системы у беременных с преэклампсией; - оценка состояния плода антенатальной компьютерной кардиотокографией в третьем триместре беременности; - проведение доплерографии маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока.
2. Детекция бактериальной инфекции в пробах вагины, плаценты классическими культуральными методами, методом газо-жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ГЖХ-МС).

3. Определение иммунологического статуса беременных с преэклампсией по показаниям: СД3, СД4, СД8, СД4/СД8, СД 19, СД 56, СД95, и П-1, П-2.
4. Изучение морфологических изменений в плацентарной системе родильниц с преэклампсией световой и электронной микроскопией.
5. Анализ комплексного воздействия изучаемых факторов: инфекции, иммунного статуса на организм беременных женщин с преэклампсией.

Научная новизна

1. Комплексным исследованием беременных, включающим изучение клинических особенностей, инфекционного и иммунологических факторов, выявлен ряд патогенетических закономерностей преэклампсии.
2. Выявлена взаимосвязь цитологических признаков активации лимфоцитов и инфекционного фактора при преэклампсии.
3. Выявлена связь привычного невынашивания беременности и патологии органов плода при преэклампсии с анаэробной и факультативно-анаэробной инфекцией, переданной гематогенным путём через посредство инфицированной плаценты.

Научно-практическая значимость работы

1. Применением современных информативных методов детекции инфекционного фактора при преэклампсии и, в частности, ГЖХ-МС возможно расширение спектра определяемых микроорганизмов, включая анаэробную инфекцию, что способствует более точной диагностике причин осложнений при отмеченной патологии.
2. Сочетанное применение 2-х методов детекции микроорганизмов (классического культурального метода и метода ГЖХ-МС) повышает эффективность обследования.
3. Рекомендуются экспресс-детекция бактериальной флоры методом ГЖХ-МС, являющимся более информативными (детекции аэробной, анаэробной и факультативно-анаэробной инфекции) методом диагностики по продуктам метаболизма бактерий в более короткие сроки (2 часа) и меньшей трудозатратой.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Формирование ФПН с последующей преэклампсией ассоциировано с иммунными дисфункциями, возникающими уже на начальных стадиях срока беременности.

2. Возможна оценка тяжести течения беременности и прогнозирование исхода заболевания при преэклампсии на основании данных, полученных при применении тестов: ИЛ-1 бета и ИЛ-2 по определению концентрации интерлейкина 1- бета и интерлейкина -2.

3. Комплексным исследованием беременных с преэклампсией, включающим анамнестические сведения, клинические, бактериологические и иммунологические исследования с применением современных информативных экспресс-методов изучения возможна более четкая диагностика патогенетической специфики преэклампсии для принятия возможных превентивных и лечебных мер предотвращения осложнений.

4. Иммунологические сдвиги и инфекция генитального тракта в их взаимосвязи являются триггерными (пусковым) фактором при формировании плацентарной недостаточности и преэклампсии.

Апробация работы. Выявленные в ходе исследования научные положения были доложены: на научно-практической конференции, посвященной юбилею А.Алиева (2015). Предварительное обсуждение диссертации было проведено на предприятии, где была выполнена диссертационная работа и на совместном совещании кафедр Акушерства и гинекология, Микробиология и эпидемиология, Нефрология, ЦНИЛ (23.04.2018, протокол №17). Предварительная защита диссертации была проведена на семинаре Апробационного Совета (18.09.2018, протокол №11).

Внедрение в практику. Основные положения и результаты исследования используются в практической работе клиники кафедры Акушерства и гинекологии АЗГИУВ им. А.Алиева на базе городской клинической больницы №3.

Публикация материалов диссертационной работы. Результаты диссертации опубликованы в 6 научно-практических журналах, входящих в соответствующий список ВАК, в том числе 1 статья в журнале Российской Федерации, 1 тезис в сборнике научной конференции.

Структура и объем диссертационной работы. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы (I глава), материалов и методов (II глава), полученных результатов (III-VI главы), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Общий объем диссертации составил 151 страниц, текст изложен на 136 страницах, количество таблиц 10, рисунков 13.

Использованная литература состоит из 244 источников, из которых 1 на азербайджанском, 155- на русском и 88 - на английском языках.

Материалы и методы исследования

Обследовано 98 беременных женщин в возрасте от 18 до 40 лет, первую группу составляли 68 женщин с преэклампсией и с инфекционным фактором, вторую группу сформировали 30 женщин с неосложненным течением беременности, срок гестации составлял от 20 до 40 недель.

Одним из основных методов диагностики преэклампсии, применяемых нами является доплерометрия, при которой определяют параметры кровотока в маточных артериях, артериях пуповины и средней мозговой артерии плода. Применены доплерометрия, ультразвуковая фетометрия и УЗИ. При изучении инфекционного фактора при преэклампсии были применены 2 метода детекции бактериальной флоры: методы классической культуральной бактериологической диагностики и метод газо-жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ГЖХ-МС).

При детекции иммунного статуса беременных использованы иммунологические методы и маркёры, включающие определение субпопуляций лимфоцитов: CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, CD95, В- лимфоцитов- CD19 и уровня цитокинов IL -1b, IL -2. Использован метод проточной цитометрии на аппарате Beekman Coulter.

Определение уровня ИЛ 1b и ИЛ-2 было проведено методом иммуноферментного анализа (ИФА) ELISA enzyme-linked immunosorbent assay - лабораторный иммунологический метод качественного определения и количественного измерения антигена Н антител. Изучение структурных параметров плаценты на различных стадиях преэклампсии при оценке морфологического состояния плаценты проводили световым и электронно-микроскопическим методами с применением метода А.А. Алиярбекова, Э.К. Гасымова совместно и на базе кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии АМУ.

Результаты клинической диагностики преэклампсии у беременных женщин

Обследованы 98 беременных женщин в возрасте от 18-40 лет; из них в 43-х случаях диагностирован синдром задержки роста плода (СЗРП) на основании измерения высоты стояния дна матки, ультра-

звуковой фетометрии по масс-ростовому показателю новорождённого, с проведением проспективного анализа историй болезни беременных женщин за период 2008-2014гг., поступивших на стационарное лечение и роды на кафедру акушерства и гинекологии на базе 3-ей городской клинической больницы.

Из 98-х беременных, у которых в 43-х случаях был диагностирован СЗРП, были выявлены нарушения в маточных артериях (35%), нарушения маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока (25%), нарушения маточно-плацентарного, фетоплацентарного и плодового кровотока (15%).

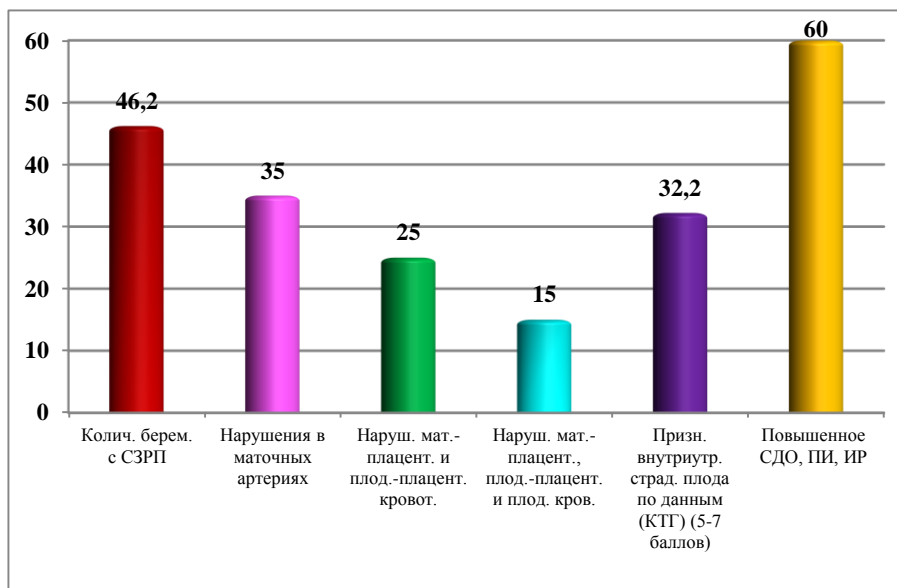


Рис. 1. Состояние плацентарного комплекса беременных во II-III триместрах гестационного периода (2008-2014 гг.) (в %-х)

При одновременном кардиомониторном наблюдении у 32,2% пациенток были признаки внутриутробного страдания плода по данным кардиотокографии (КТГ). Патологические показатели кровотока в исследуемых сосудах в виде повышения СДО, ПН и ИР зафиксированы у 20 беременных, 12 случаев из отмеченных пациенток состави-

ли беременные, у которых позже появились клинические признаки преэклампсии (60%). Анализ приобретённой гипертензии у рожениц т. ч. возникает в период беременности, выявил в 16,1% (15 случаев) из 93-х рожениц-родильниц с преэклампсией фактор гипертензии (рис.1).

Результаты бактериологической диагностики у беременных с преэклампсией

Целью исследования было получение наиболее широкой информации о спектре бактериальной флоры влагалища рожениц, плаценте у родильниц с преэклампсией.

Проведён ретроспективный анализ историй родов 93-х пациенток с преэклампсией (2010-2011 гг.) с клинико-анатомическими данными риска внутриутробной инфекции ВУИ. Обследование рожениц осуществлялось во 2-3 триместрах беременности. Материалом для исследования служили мазки из влагалища рожениц и родильниц и суспензия плаценты родильниц.

Результаты индикации патогенов культуральным методом и детекции патогенов методом ГЖХ-МС

Результаты культурального бактериологического анализа мазков из влагалища выявили спектр бактериальной флоры: *Enterococcus* sp. - 10⁴, *St. epidermidis* - 10³, *E. coli* - 10³, *Enterobacter*, *Acinebacter* - 10⁴ (таблица 1).

Хроматографическим анализом содержимого влагалища беременной с преэклампсией с невынашиванием плода методом ГЖХ-МС был детектирован спектр бактериальных патогенов по специфическим маркерам в сопоставлении со стандартом NIST.

Выявленный спектр бактериальных микроорганизмов во влагалище включая: *francisella*, *bacillus subtilis*, *E. lentum* 7741, *lactobacillus*, *helicobacter*, *campylobacter*, *streptococcus*, *clostridium*, *bacteroidis*, *profionibacterium*, *actinomyces*, *mycobacterium*, микрозукариоты.

Спектр бактериальных микроорганизмов в суспензии плаценты включая: *peptostreptococcus*, *anaerobes*, *streptomyces*, *bacillus*, *clostridium*, *bacteroides*, *kurthia*.

Результаты хроматографического анализа суспензии плаценты родильниц с преэклампсией с невынашиванием плода выявили инфицированность плаценты с определенным совпадением спектра патогенов, выявленных во влагалище, а именно *peptostreptococcus anaerobius*,

streptomyces, bacillus, bacteroides, kurthia, clostridium, что полагает вертикальную передачу инфекции плоду через плаценту (таблица 3,4 в сравнении спектров).

Таблица 1

Преэклампсия и инфекционный фактор в репродуктивной проблеме беременных женщин

Количество обследованных беременных с преэклампсией	Период наблюдения	Период гестации	Материал исследования (культуральный метод и ГЖХ-МС)	Результат бактериологического исследования культуральным методом
30	2010-2014 гг. (Ретроспективный анализ)	II-III триместры	Мазки из вагины	Enterococcus sp. – 10 ⁴ , St.epidermidis – 10 ³ , E.coli – 10 ³ , Enterobacter, Acindobacter - 10 ⁴

Таким образом, в наших исследованиях было установлено наличие инфекции генитального тракта у беременных с преэклампсией и ПН.

Из 30-ти обследованных женщин с преэклампсией выявлена инфицированность родильниц с детекцией внутриутробной инфекции (ВУИ) - в 20% случаев - инфицированная плацента и в 40% (12 случаев, инфицированное влагалище), и в 6,6% (в 2-х случаях) было выявлено сочетание инфицированности влагалища и плаценты.

Вышеотмеченное подтверждает наблюдение и выводы ряда исследователей о влиянии инфекционного фактора на формирование ФПН и преэклампсией как основного ее признака.

Анализ сочетания выявленных факторов: преэклампсии (с нарушением кровотока) - инфекция-гипертензия было отмечено в 6.6% случаев (2 больных).

Т. ч. сочетание всех 3-х факторов и в 10% случаев (3больных) было выявлено сочетание преэклампсии и инфекции.

Исследования последних лет свидетельствуют о важной роли состояния иммунной системы, как при физиологическом развитии бе-

ременности, так и при различных её осложнениях. И в этой связи, целью наших исследований было изучение клеточного иммунного статуса, включая апоптоз лимфоцитов у беременных с преэклампсией и инфекционным фактором.



Рис.2. Состояние плацентарного комплекса беременных во II-III триместрах гестационного периода, отягощенных преэклампсией в сочетании с инфекцией и гипертензией

Обследовано 36 беременных женщин в возрасте от 18 до 40 лет с преэклампсией в III триместре беременности: I группа – беременные с преэклампсией и инфекционным фактором (n=8), II группа – беременные с преэклампсией без инфекционного фактора (n=8).

Получено информационное согласие женщин на обследование. Оценку результатов между группами проводили в рамках непараметрической базовой статистически с использованием критерия U – Уилкоксона – Манна-Уитни. Различия в группах рассматривались как статистически достоверное при $p < 0,05$. Данные в таблице 6 представляли в виде среднего арифметического (M) и его стандартной ошибки (m).

Результаты иммунологических параметров по фенотипированию лимфоцитов у рожениц с преэклампсией и отягощенным инфекционным фактором представлены в таблице 2.

Полученные данные выявили снижение некоторых параметров клеточного иммунитета при преэклампсии с инфекционным фактором

относительно беременных с физиологически протекающей беременностью и относительно беременных без инфекционного фактора.

Таблица 2.

Клеточные факторы иммунитета и содержание интерлейкинов (пг/мл) у женщин с преэклампсией и инфекционным фактором ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые беременные (n=10)	Беременные с преэклампсией и инфекционным фактором (n=20)	Беременные с преэклампсией без инфекционного фактора (n=20)
CD ³⁺ , %	62,4±0,5	49,1±0,9*	52,3±1,0***
CD ⁴⁺ , %	32,1±0,4	23,6±0,5*	31,6±0,7**
CD ⁸⁺ , %	29,8±0,7	31,1±0,7	30,1±0,6
CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺ , %	1,1±0,03	0,76±0,01*	1,04±0,01**
CD ¹⁹⁺ , %	16,1±0,6	24,3±0,4*	19,2±0,6***
CD ⁵⁶⁺ , %	10,3±0,3	22,6±0,6*	17,7±0,8***
CD ⁹⁵⁺ , %	47,5±1,4	58,6±0,9*	56,6±0,7*
ИЛ-1β, пг/мл	3,5±0,4	14,5±1,7*	5,3±0,8***
ИЛ-2, пг/мл	2,2±0,3	3,2±0,4*	2,5±0,3

*Примечание: * - статистическая достоверность различий относительно данных здоровых беременных женщин*

*** - статистическая достоверность различий между группами больных*

Исследованиями последних лет выявлено, что при гестозе различной степени тяжести, возникает прогрессирующая лимфопения.

Нами проведены исследования цитологических признаков активации лимфоцитов и фенотипического CD95⁺-маркера апоптоза, а также оценки его взаимосвязи с лимфопенией у беременных с преэклампсией.

Полученные результаты свидетельствуют, что имеет место антигенная стимуляция лимфоцитов. Стимуляция лимфоцитов может быть вызвана антигеном аэробных и анаэробных патогенов у беременных с преэклампсией и инфекционным фактором.

По результатам анализа экспрессии (таблица 2) CD95⁺ (Fas – антигена молекулой, связанной с индукцией апоптоза) нами было выявлено статистически значимое повышение экспрессии этого маркера (в 1,2 раза) у беременных с преэклампсией и инфекционным фактором

относительно данных у беременных с физиологически протекающей беременностью ($p < 0,005$) (таблица 2).

Полученные данные указывают на целесообразность комплексных исследований беременных с гестозом и инфекционным фактором, включая анализ показателей уровня лимфоцитов, активированных лимфоцитов III и IV типа, а также CD95+ - маркера апоптоза (таб.3)

Таблица 3.

Апоптоз лимфоцитов и активные лимфоциты III-IV типов у беременных с преэклампсией и инфекционным фактором

Показатели	Женщины с физиологической беременностью (n=20)	Беременные с преэклампсией (n=20)				
		M±m	Минимум	Максимум	Медиана	P
Лимфоциты, %	28,8±1,4	20,2±2,9	8	46	20	<0,05
Лимфоциты III типа, %	8,1±0,7	22,6±3,9	8	56	20	<0,001
Лимфоциты IV типа, %	2,5±0,4	11,2±2,3	2	28	9	<0,001
CD ⁹⁵⁺ маркер, %	47,5±1,4	57,1±3,7	33	76	60	<0,005

Следует отметить, что в настоящем при преэклампсии идентифицировано множество циркулирующих в крови растворимых белковых факторов, связанных с нарушениями в реорганизации спиралевидных артерий на раннем этапе развития патологии с последующей эндотелиальной дисфункцией. Среди них TNF- α , интерлейкин-1 α (IL-1 α), IL-1 β , IL-6, факторы апоптоза (Fas-лиганд), продукты окисления липидов и т.д.

Защитная роль провоспалительных цитокинов проявляется при их локальной работе в очаге воспаления, генерализация же их продукции служит причиной развития повреждений на органном и тканевом уровнях.

Исходя из вышеизложенного, были проведены исследования по

выявлению уровней интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-2 клеточных параметров иммунитета в крови рожениц с преэклампсией и инфекционным фактором.

Было установлено, что дисрегуляторные нарушения клеточных факторов сопровождались повышением продукции ИЛ-1 β и ИЛ-2.

Известно, что повышение уровня ИЛ-1 β в сыворотке крови женщин с преэклампсией и инфекционной нагрузкой отражает картину системного воспаления и может служить индикатором иммунных расстройств.

Результаты наших исследований подтверждают факт изменения провоспалительных цитокинов при ПН с активацией В-лимфоцитов, что согласуется с данными М.А.Левкович по формированию плацентарных нарушений с основой трофодеструктивного воздействия провоспалительных цитокинов в связи с активацией гуморальных опосредованных иммунных реакций.

Подытоживая полученные данные, в сопоставлении была выявлена роль и значение выявленных факторов – клинических, инфекционных и иммунологических – на течение и исход беременности.

Анализ проведенных исследований выявил определенную роль также и инфекции в исходе беременности и родов женщин с преэклампсией, которые заканчивались или преждевременными родами или патологией при формировании внутренних органов плода, в форме гепатоспленомегалии (№1436 AZS096).

Следует добавить и данные светового и электронно-микроскопического исследования плацентарного материала, полученного от рожениц с преэклампсией и инфекционным фактором, подтверждающим значимую роль инфекции в патологии плацентарной системы (глава VI) в сочетании с иммунными сдвигами в цитокиновой системе.

Световое и электронно-микроскопическое исследование структур, участвующих в формировании плацентарного барьера при преэклампсии

Преэклампсия – осложнение беременности, точная этиология которой до конца не выяснена.

Среди причинных факторов чаще отмечают циркуляторные процессы, происходящие в плаценте (Redman C.W., Sargent I.L. Latest advances in understanding preeclampsia, 2005).

Некоторые исследователи называют преэклампсию сосудистым заболеванием, сопровождающимся дисфункцией клеток эндотелия (Mustafa R., Ahmed S., Gupta A., Venuto R.C. A comprehensive review of hypertension in preeclampsia, 2011).

Исходя из вышеизложенного нами совместно с кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии Азербайджанского Медицинского Университета проведена научно-исследовательская работа по изучению состояния плацентарной системы при преэклампсии.

Целью исследования было изучение клеточных и неклеточных структур зрелых промежуточных и терминальных ворсин, принимающих участие в создании гемоплацентарного барьера.

Для исследования были избраны 3 группы беременных женщин: женщины с неосложненной беременностью (контрольная группа-10), 20 женщин родивших на фоне преэклампсии здорового ребенка и 20 женщин, родивших на фоне преэклампсии ребенка с внутриутробной задержкой развития.

С изучением клеточных и неклеточных структур зрелых промежуточных и терминальных ворсин, принимающих участие в создании гемоплацентарного барьера.

Результаты исследования выявили следующее: в контрольной группе терминальные ворсины, являющиеся выростами зрелых промежуточных ворсин (в центре), связаны или с первичными или, располагаясь свободно, разделяются между собой межворсинчатым пространством.

Рядом со структурами, принимающими участие в образовании плацентарного барьера, выявляются мононуклярные фагоциты (макрофаги), фиброциты или их веретеновидные отростки.

На фоне преэклампсии в терминальных ворсинах плацент женщин, родивших здорового ребенка, наряду с изменениями реактивного характера, наблюдаются процессы деструктивного характера, которые могут привести к функциональной недостаточности плацентарного барьера.

В синтициальных оболочках большинства терминальных ворсин СЦТБ определяется снижение высоты межклеточного пространства, числа и размеров цистерн ретикуло-эндоплазматической сети, количества микроворсинок в слоях, обращенных к межворсинчатому пространству, частичное нарушение целостности клеточной мембраны

При увеличении одной из частей этого же участка выявляется, что целостность мембран, охватывающих цистерны ретикуло-эндоплазматической сети, повреждена и связанные с ними рибосомы, освободившись, хаотично расположены в цитоплазме. Обращает на себя внимание скопление гранулярного содержимого в полостях цистерн ретикуло-эндоплазматической сети, расположение освободившихся рибосом в виде скопления, резкое снижение числа секреторных ядрышек, подверженность митохондрий деструктивным изменениям и отсутствие открытой складки базального слоя. Особо следует отметить, что на фоне преэклампсии в последе женщин, родивших здоровых детей, изменения в некоторых свободных микроворсинках носят полностью деструктивный характер. У всех свободных ворсин, находящихся в поле зрения, в результате накопления отечной жидкости, появление неокрашенных участков между элементами соединительной ткани и, в особенности, наряду с деформацией сосудов внутри ворсин, можно сказать, закупоркой их полостей эритроцитами; видимые в межворсинчатом пространстве остатки трофобласта различного размера (показано звездочками) позволяет предположить, что происходящие процессы в изображенных ворсинках играют существенную роль в возникновении недостаточности в системе мать-плод.

Исследования последов с внутриутробной задержкой плода на фоне преэклампсии показали, что большинство процессов, происходящих непосредственно в плацентарном барьере, и процессы, возникающие в других вспомогательных структурах, носят, в основном, деструктивный характер. В полутонких срезах первое, что обращает на себя внимание, это соединение терминальных ворсин друг с другом, несмотря на количественное увеличение внутриворсинчатых сосудов, в сравнении с другими исследованными материалами, наличие маленького диаметра (синусоидные капилляры с большим диаметром не встречаются), а также в межворсинчатом пространстве выявляются отделенные от СЦТБ и попавшие в материнский кровоток фрагменты распада с различным строением и составом. В полутонких срезах при электронном микрофотографировании выявлены находящиеся в тесной близости друг с другом и гомогенно окрашиваемые метиленовой синью структуры.

Электронно-микроскопическое исследование последов с внутриутробной задержкой плода показало, что, действительно, в межворсинчатом пространстве выявляются бугорки, напоминающие апопто-

тические пузырьки (рис.3).

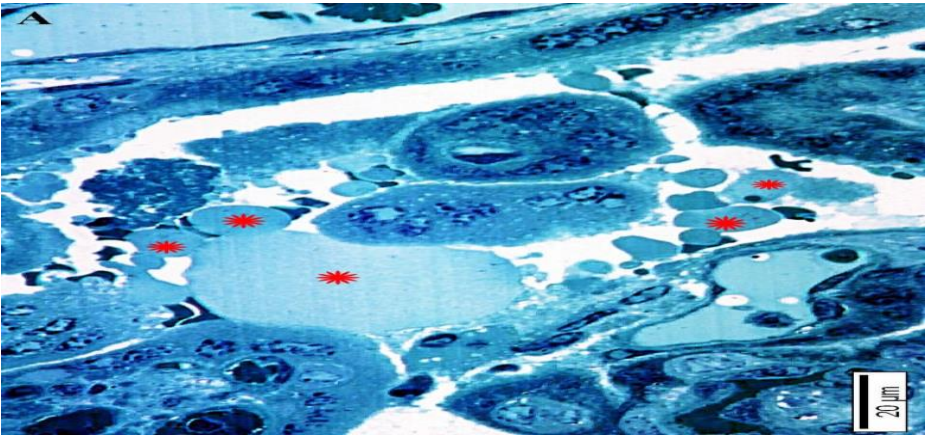


Рис. 3. Изображения изменений, выявленных в структурах, участвующих в формировании плацентарного барьера при беременности с задержкой внутриутробного развития плода, осложненным преэклампсией при световой и электронной микроскопии.

Следует отметить, что признаки, характерные для некроза СЦТБ, в участках СЦТБ встречаются почти всегда.

В заключении следует отметить, что тесное прилипание ворсин друг к другу, происходящие деструктивные изменения в клетках, принимающих участие в трофобластической оболочке ворсин и в построении стенок внутренних сосудов, и внеклеточных элементах, а также поступление в материнскую кровь кусочков СЦТБ, в основном, некротического генезиса, возникшие внутриутробные патологические состояния у матери наряду с внутриутробной задержкой развития плода, в том числе, способствующие развитию преэклампсии, - все это причины, которые можно оценить как морфологические проявления.

Выводы

1. Выявлено, что нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока сначала выявляются во внутриплацентарном звене кровообращения. При нарушениях маточно-плацентарно-плодового кровотока частота преэклампсии сос-

- тавила 10,1%, плацентарной недостаточности – 28,5%.
2. Установлена ведущая роль бактериальной инфекции (аэробной, анаэробной и факультативно-анаэробной инфекции) в формировании плацентарной дисфункции с невынашиванием беременности и формированием патологии внутренних органов плода.
 3. Определено изменение цитокинового баланса при плацентарной недостаточности (IL-1 4 раза $p < 0,001$ и IL-2 в 1,5 раза $p < 0,05$) в сторону доминирования Th-1 провоспалительных цитокинов и снижения содержания естественных регуляторных клеток при угрозе прерывания беременности.
 4. На фоне преэклампсии в терминальных ворсинах плаценты женщин, родивших здорового ребенка, наряду с изменениями реактивного характера выявлен деструктивный характер процессов, происходящих непосредственно в плацентарном барьере и в других вспомогательных структурах. При ВУЗРП при преэклампсии в синцитиальной оболочке плаценты отмечены деструктивные изменения различного характера: в межворсинчатом пространстве выявлены бугорки, напоминающие апоптотические тельца (пузырьки) – стадия блебинга – bleb (пузырь).
 5. Обнаружена взаимообусловленность иммунного состояния и инфицированности организма у беременных с осложненным течением беременности (57,1%; $p < 0,005$) и формированием патологии внутренних органов плода и СЗПР (46,2%).

Практические рекомендации

1. В комплекс обследования беременных с преэклампсией необходимо включить современные информативные методы экспресс-детекции инфекционного фактора (ГЖМХС) с целью более точной диагностики инфекционного фактора - одной из возможных причин осложнений при данной патологии.
2. Полученные данные о важном значении инфекционного фактора в формировании ФПН обосновывают необходимость разработки и применения адекватных мероприятий, которые позволяют следить за уровнем репродуктивных потерь.
3. Внедрение в курс лекционно-практических занятий по акушерству и гинекологии основных положений и выводов диссертационной работы.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Мехдиева З.Ф. Преэклампсия и инфекционные факторы в репродуктивной проблеме // «Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri», № 4, 2014, s.127-133 (соавт. Рзакулиева Л.М., Садыхова Ф.Э.)
2. Мехдиева З.Ф. Роль инфекционного фактора при формировании морфологических изменений в плаценте при преэклампсии // «Биомедицина» №3, 2014, с.9-12
3. Мехдиева З.Ф. Апоптоз лимфоцитов и клеточный иммунитет у беременных с преэклампсией и инфекционным фактором // «Azərbaycan tibb jurnalı», №4, 2014, с.33-34 (соавт. Рзакулиева Л.М., Садыхов Р.В., Ахмедова Л.М.)
4. Мехдиева З.Ф. Апоптоз и цитологические признаки активации лимфоцитов у беременных преэклампсией и инфекционным фактором // Müasir ginekologiya və perinatologiyanın aktual məsələləri № 2, 2015. s.9-13 (соавт. Рзакулиева Л.М., Кулиева З.М., Ахмедова Л.М., Керимова К.М.)
5. Мехдиева З.Ф. К вопросу диагностической значимости определения про-и противовоспалительных цитокинов для оценки реализации инфекционного фактора при преэклампсии / /Ə.Əliyev ad. ADHTİ-nün 80 illiyinə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın məcmuəsi, Bakı, 2015, s. 158-164
6. Мехдиева З.Ф. Световое и электронно-микроскопическое исследование структур, участвующих в формировании плацентарного барьера при преэклампсии // World of medicine and biology.4(53) 2015, p.45-51 (соавт. Qasimov E.Q., Rzaquliyeva L.M., Rzayev F.Q.)
7. Мехдиева З.Ф. К вопросу состояния апоптоза при преэклампсии // «Sağlamlıq» № 3, 2017. s. 35-40

Zabilə Fərrux qızı Mehdiyeva

Hamiləliyin gedişatının, yekun nəticəsinin və bakterial infeksiya fonunda preeklampsiya zamanı immün statusunun xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi

Xülasə

Tədqiqatın məqsədi hamiləliyin gedişatının, yekun nəticəsinin və bakterial infeksiya fonunda preeklampsiya zamanı immün statusunun xüsusiyyətlərinin öyrənilməsindən ibarətdir. Kliniki-laborator, bakterioloji, immunoloji və histoloji tədqiqat üsullarından ibarət kompleks tədqiqat işini həyata keçirməklə preeklampsiya zamanı hamiləliyin gedişatının spesifikasiyasını təşkil edən bir sıra qarşılıqlı şərtləndirici faktorlar aşkar edilmişdir.

Müəyyən olunmuşdur ki, uşaqlyq-cift-döl qan döranı pozulduqda preeklampsianın tezliyi 10,1%, plasentar çatışmamazlyq zamanı isə 28,5% təşkil edir. IL-1 və IL-2 plasentar çatışmamazlyq zamanı sitokin balansının Th-1 proiltihabi sitokinlərin dominantlyğı istiqamətinə dəyişilməsinin, hamiləliyin pozulması təhlükəsi olduqda təbii tənzimləyici hüceyrələrin həcmnin azalmasının və dölün daxili orqanlarının patologiyasının formalaşmasının qarşılıqlı əlaqəsində infeksiyanın aparıcı rolu aşkar edilmişdir.

Elektron-mikroskopik tədqiqatlar zamanı müəyyən olunmuşdur: Preeklampsiya fonunda sağlam körpə doğmuş qadınların ciftinin terminal xovlarında reaktiv xarakterli dəyişikliklərlə yanaşı, bilavasitə plasentar baryerdə və digər köməkçi strukturlarda baş verən proseslərin destruktiv xarakteri də aşkar edilmişdir. BİL fonunda preeklampsiya zamanı ciftin sintisial təbəqəsində müxtəlif xarakterli dəyişikliklər qeydə alınmışdır: xovlararası mühitdə apoptotik cismləri (köpüklər) xatırladan qabarcıqlar – blebinq mərhələsi (bleb – köpük) aşkarlanmışdır.

Yuxarıda qeyd olunanları nəzərə alaraq belə bir məntiqi nəticəyə gəlmək olar ki, müşahidə sisteminin – risk qrupuna daxil olan qadınların davranışına nəzarətin əsasında dünya təbabətinin müasir istiqaməti olan prediktivlik (lat. praedicatum- predikat) durmalıdır.

Mehdiyeva Zabila Farrukh

Influence of infectious and immune factors and their interrelation on the pregnancy period and result of pregnancy with preeclampsia.

Summary

The purpose of the given research was studying of course and outcome of pregnancy and features of the immune status of preeclampsia against a bacterial infection. The complex study covered clinical-laboratory, bacteriological, immunological, histological methods of research, revealed a number of mutually conditioning factors that make up the specific course of pregnancy during preeclampsia.

It was determined that the incidence of preeclampsia was 10.1%, placental insufficiency - 28.5% because of violations of utero-placental-fetal blood flow.

The leading role of infection at relationship with changes in the cytokine balance in placental insufficiency – IL-1 and IL-2 towards the dominance of Th-1 anti-inflammatory cytokines and reduction of the content of natural regulatory cells in case of the abortion threat and formation of pathology of internal organs of the fetus.

Electronically-microscopic studies have revealed: in the terminal villous of the placenta of women who gave birth to a healthy child on the background of

preeclampsia, along with changes in the reactive character, the destructive character of the processes, occurring directly in the placental barrier and in other auxiliary structures.

In case of intrauterine growth retardation destructive changes of a different nature were observed on the synthetial shell of the placenta: bumps in the intervillous space, resembling apoptotic cells (bubbles) – bleb stage.

Taking into consideration the above mentioned facts, we can say that the basis of the surveillance system - observation of pregnant women - should be consisted of modern directions of world medicine - prediency.

Sifariş № 61. Tirajı 100 nüsxə
Azərbaycan MEA Geologiya və Geofizika İnstitutu
“Nafta-Press” nəşriyyatının mətbəəsi
Bakı, H.Cavid pr., 119, Tel.: 539-39-72

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ
Ə.ƏLİYEV adına AZƏRBAYCAN DÖVLƏT HƏKİMLƏRİ
TƏKMİLLƏŞDİRMƏ İNSTİTUTU

Əlyazma hüququnda

ZABİLƏ FƏRRUX qızı MEHDİYEVA

HAMİLƏLİYİN GEDİŞATININ, YEKUN NƏTİCƏSİNİN VƏ
BAKTERİAL İNFEKSİYA FONUNDA PREEKLAPMSİYA
ZAMANI İMMUN STATUSUNUN XÜSUSİYYƏTLƏRİNİN
ÖYRƏNİLMƏSİ

3215.01 – Mamalıq və ginekologiya

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsini almaq üçün dissertasiyanın

AVTOREFERATI

BAKİ – 2018