

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

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**КЛИМАШКИН АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**ҲОМИЛА ЎСИШИ ЧЕКЛАНИШИ СИНДРОМИНИ**  
**СКРИНИНГ ИНСТРУМЕНТЛАРИ ВА ПРОФИЛАКТИКА**  
**ИМКОНИЯТЛАРИ**

**14.00.01 - Акушерлик ва гинекология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)**  
**ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2019**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**  
**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Климашкин Алексей Александрович**

Ҳомила ўсиши чекланиши синдромини скрининг  
инструментлари ва профилактика имкониятлари.....3

**Климашкин Алексей Александрович**

Инструменты скрининга и возможности  
профилактики синдрома ограничения роста плода.....21

**Klimashkin Aleksey Aleksandrovich**

Screening tools and options for prevention  
of intrauterine growth restriction syndrome..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works .....43

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

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**КЛИМАШКИН АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**ҲОМИЛА ЎСИШИ ЧЕКЛАНИШИ СИНДРОМИНИ  
СКРИНИНГ ИНСТРУМЕНТЛАРИ ВА ПРОФИЛАКТИКА  
ИМКОНИЯТЛАРИ**

**14.00.01 - Акушерлик ва гинекология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2019**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № В2017.PhD/Tib416 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

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

<b>Илмий рахбар:</b>	<b>Расуль-Заде Юлдуз Гулямовна</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Расмий оппонентлар:</b>	<b>Пахомова Жанна Евгеньевна</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор <b>Каримова Феруза Джавдатовна</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Етакчи ташкилот:</b>	<b>Украина тиббиёт фанлари миллий академияси</b> <b>академик О.М.Лукиянова номидаги педиатрия,</b> <b>акушерлик ва гинекология институти (Украина)</b>

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил:100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14; e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

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

Диссертация автореферати 2019 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.

(2019 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.В. Алимов**

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

**Э.А. Шамансурова**

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

**Д.И. Ахмедова**

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

## КИРИШ [фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси]

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнги йилларда ҳомиладорлик даврида ҳомила ўсиши чекланиши синдроми (ХЎЧС) ташхислаш ва даволаш соҳасида эришилган муайян ютуқларга қарамай, ушбу муаммо долзарблигича қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, «...дунёдаги янги туғилган чақалоқларнинг тахминан 24% ҳомила ўсиши чекланиши синдроми билан туғилмоқда, тахминан 30 миллион чақалоқ бу патологиянинг оғир оқибатларидан азият чекмоқда»<sup>1</sup>. Шу билан бирга, «...ХЎЧС қайд этилган ҳолатларининг қарийб 75% Осиё минтақасида кузатилган. Унинг салбий натижалари ва асоратлари нафақат ҳомила ривожланиш ва неонатал даврида, балки кейинги даврларда ҳам тарқалишидан гувоҳлик беради. Янги туғилган чақалоқларда бундай ҳолат перинатал асфиксия, меконий аспирацияси, персистент ўпка гипертензияси ва бошқалар билан оғирлашганлик ҳолати кузатилмоқда».<sup>2</sup> Ҳомиладорлик даврида ҳомила ўсиши чекланиши синдроми кўп учраши ҳамда унинг салбий натижалари чақалоқларга таъсири юқорилиги ўз навбатида, ушбу патологияни эрта ташхислаш ва скрининг чора-тадбирларини ишлаб чиқишни тақазо этмоқда.

Жаҳон миқёсида ҳомиладорлик вақтида юзага келадиган асоратлар, жумладан ҳомила ўсиши чекланиши синдроми, уни эрта босқичда ташхислаш, даволаш ва профилактика усуллари такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада ҳомила ўсиши чекланиши синдромининг ҳавф омилларини аниқлаш; ҳомиладорларда кечадиган инфекцион касалликларни аниқлаш; ҳомиладорликнинг нохуш оқибатларини баҳолаш; аёлларда ХЎЧС хавфига ирсий мойиллиги мавжудлигини аниқлаш; ХЎЧС ривожланиши предикторларини аниқлаш; чақалоқлар юрак-қон томир тизими фаолиятини баҳолаш; ҳомиладорларда ХЎЧС хавфи фонида гемостазнинг айрим кўрсаткичлари ўзгаришларини аниқлаш; ХЎЧСни олдини олишда назоратли рандомизацияланган тадқиқотлар олиб бориш, ҳомила ўсиши чекланиши синдроми скрининг ва профилактика тадбирларни белгилаш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Мамлакатимиз аҳолисини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, айниқса оналик ва болалик муҳофазасига алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 25 декабрдаги ПҚ–3440-сон Қарорида «... туғма ва ирсий касалликларнинг олдини олиш бўйича профилактик ва даволаш-

<sup>1</sup> WHO Global Nutrition Targets 2025:Low Birth Weight Policy Brief <https://www.who.int/nutrition/topics/> (Last accessed at 5.05.2019)

<sup>2</sup> Unicef Annual report 2018 «For every child, every right». (Last accessed at 5.05.2019)

ташхис қўйиш тадбирларини»<sup>3</sup> такомиллаштириш вазифалари белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, айниқса, хомиладор аёлларда хомила ўсиши чекланиши синдроми ривожланиш ҳавфини эрта ташхислаш ва даволашни юқори замонавий усулларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2016 йил 2 ноябрдаги «Ўзбекистонда 2016-2020 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-2650-сон, 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3071-сон ва 2018 йил 7 декабрдаги Ўзбекистон Республикаси Президентининг «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги ПФ-5590-сон қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда 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.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Хомила ўсиши чекланиши синдроми хомиладорлик кечишининг мураккаблашуви бўлиб, тирик туғилишининг тахминан 10% ини ташкил қилади. Замонавий тиббиётдаги муваффақиятларга қарамасдан, хомиладорлик даврида ХЎЧСнинг фақатгина учдан бир қисмига ташхис қўйилган (Chauhan ва бошқалар, 2013; McCowan ва бошқалар, 2010). Рандомизацияланган тадқиқотларни ўтказиш жараёнида олинган далилларнинг ўта чекланганлиги бизга ХЎЧС га чалинган аёллар устидан бирорта универсал қабул қилинган усул ёрдамида антенатал кузатиш олиб бориш имконини бермайди. Хомила асорати натижаларини олдиндан айтиб бера оладиган ҳеч қандай таклиф берилмаган (Grivell ва бошқалар, 2012).

Ҳозирги вақтда хомила ўсиши чекланишини шакллантириш учун хавф омиллари ҳақида етарли маълумот мавжуд бўлса-да, улар ҳали тизимга солинмаган, патологиянинг пайдо бўлиш частотаси ва уларнинг ҳар бирининг нисбати аниқланмаган, бу эса эрта ташхис самарадорлигини сезиларли даражада камайтиради (Ашурова Н.Г., 2015). Хомила ривожланиши учун мавжуд бўлган турли хил меъёрлар хомиладорликнинг дастлабки даврларида ХЎЧС ташхис қўйиш имконини бермайди, шунинг учун даволашнинг бошланиши кечиктирилади. Ҳозирги кунда ХЎЧСни олдини олиш учун таклиф қилинган кўплаб медикаментоз ва номедикаментоз

---

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 25 декабрдаги «2018 — 2022 йиллар даврида болаларда туғма ва ирсий касалликларни барвақт аниқлаш Давлат дастури тўғрисида»ги ПҚ-3440-сон Қарори.

воситаларга қарамасдан, профилактик таъсирни танлаш муаммоси ўз аҳамиятини йўқотмаган, чунки ҳозирда мавжуд схемалар жуда қиммат ва ҳар доим ҳам самара беравермайди (Насирова У. Ф., 2011).

Замонавий даврий адабиёт манбаларининг таҳлили шуни кўрсатадики, бугунги кунда республикада ХЎЧСнинг турли хил прогнозлаш вариантлари ва ташхислаш, шунингдек, ушбу патологиянинг турли жиҳатлари билан боғлиқ кўплаб масалалар аниқ эмаслигини уни чуқурроқ ўрганишни талаб қилади. Ушбу муаммоларнинг ечими ўрганилаётган ҳолатни олдини олиш ва даволашнинг самарали усулларини танлаш имконини очиб беради ва ўз навбатида нафақат салбий перинатал натижаларни, балки кейинги ҳаётдаги оғир патологияларни ҳам олдини олишда ёрдам берган бўларди. Шундай қилиб, бугунги кунда ХЎЧСни патогенетик асосланган ташхислаш, кузатиш ва профилактика қилиш тактикасини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқотлар ўтказиш долзарб ва амалий аҳамиятга эга.

**Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ДИТД 01.980006703 «Болаларда туғма ва ортирилган касалликларни ташхислаш, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштириш» (2015-2020 йй) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** ҳомила ўсиши чекланиши синдромини скрининг инструментлари ва профилактика имкониятларини аниқлашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

маълум хавф омилларининг кам вазли болалар туғилишини башоратлашга қодирлигини баҳолаш;

Ўзбекистон аҳолиси учун ҳомила ривожланишининг ўзига хос ўсиш коэффициентларини ҳисоблаб чиқиш орқали ХЎЧСни прогноз қилиш воситаси сифатида индивидуаллаштирилган ўсиш графикларини ишлаб чиқиш;

ҳомила юрак-қон томир, шу жумладан, аорта бўйинчасидаги, доплеро-метрик кўрсаткичлар ўзгаришларини аниқлаш ва ХЎЧСни эрта ташхислаш воситаси сифатида улардан фойдаланиш истиқболларини баҳолаш;

ХЎЧСни олдини олишда рандомизацияланган назорат қилиш билан нитрат оксиди донорлари самарадорлигини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2010–2018-йилларда Тошкент шаҳридаги И. Иргашев номли 4-шаҳар клиник шифохонасида назорат остида бўлган 3793 нафар ҳомиладорлар касаллик тарихининг ретроспектив таҳлили ва 47 нафар ҳомиладор аёлларда туғилган чақалоқларнинг тана вазни кам (ТТВК) бўлган ҳамда 47 нафар соғлом ҳомиладор аёллар олинди.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида умумий популяциядаги ҳомиладор аёллар, ХЎЧС ривожланиши хавфи бўлган ҳомиладор аёллар, ХЎЧС ривожланган ҳомиладор аёллар, ТТВК хомиласи бўлган ҳомиладор аёллар,

ҲЎЧС билан туғилган чақалоқлар ва соғлом чақалоқлар статистик тадқиқотлар учун олинди.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда умумклиник, инструментал ва статистик усулларидан фойдаланилди.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор туғилганда тана вазни кам ва ҳомила ўсиши чекланиши синдроми бўлган чақалоқлар туғилиш частотаси аниқланган, ва ушбу ҳолатларнинг гипертензив синдром, туғруқ ўртасидаги қисқа интервал ва биринчи триместрдаги қиндан қонли ажрамалар каби энг муҳим тиббий-биологик ва ижтимоий хавф омиллари аниқланган;

ҳомила ўсиш кинетикаси, ҳомила ривожланишининг индивидуаллаштирилган графиклари шакллантирилган ҳамда ҳомиланинг якуний оптимал вазни ҳисоблаш мумкинлиги аниқланган;

илк бор ҳомиладор аёлнинг бўйи, гестация даври бошида вазни, паритети ва этник келиб чиқиши ҳомиланинг туғилишдаги вазнига таъсир қилиши ва унинг учинчи триместрда ҳомила вазнининг ўзгарувчанлиги билан боғлиқлиги аниқланган;

аорта бўйинчасидаги сўнгги диастолик қон оқими ва церебро-плацентар муносабати кўрсаткичлари ҳомила ўсиши чекланиши синдромида ривожланиши ва ножўя перинатал натижаларини башоратлаши мумкинлиги асосланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

ТТВК бўлган болалар туғилишининг аниқланган хавф омиллари тана вазни кам бўлган болалар туғилишини етарли даражада аниқ башорат қила олмаслиги аниқланган;

маҳаллий аҳоли учун ишлаб чиқилган ҳомила ривожланишининг индивидуаллаштирилган графикларини клиник амалиётда қўллаш зарурлиги исботланган;

ҳомила аорта бўйинчасидаги қон оқимининг доплероетрик баҳолаш унинг гемодинамик ҳолати ҳақида муҳим маълумотлар бериши асосланган;

ҲЎЧС ривожланиш хавфи юқори бўлган ҳомиладор аёлларда унинг олдини олиш учун нитрат оксиди донорларидан фойдаланиш самарадорлиги исботланган.

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

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ҳомила ўсиши чекланиши синдроми скрининг инструментлари ва профилактика имкониятларини аниқлаш, ТТВК ва ҲЎЧС бўлган чақалоқлар туғилиш частотаси ҳамда ушбу ҳолатларнинг

энг муҳим тиббий-биологик хавф омиллари, ҳомила ривожланишининг индивидуаллаштирилган графиклари шакллантирилиш республикада келажақда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган;

тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ТТВК бўлган болалар туғилишининг аниқланган хавф омиллари тана вазни кам бўлган болалар туғилишини етарли даражада аниқ башорат қила олмаслиги, ҳомила аорта бўйинчасидаги қон оқимининг доплерометрик баҳолаш унинг гемодинамик ҳолати ҳақида муҳим маълумотлар ҳамда ХЎЧС ривожланиш хавфи юқори бўлган ҳомиладор аёлларда унинг олдини олиш учун нитрат оксиди донорларидан фойдаланиш самарадорлиги перинатал асоратларнинг частотасини камайтириш ва перинатал касалланиш ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш имконини бериши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Ҳомила ўсиши чекланиши синдромини скрининг инструментлари ва профилактика имкониятларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Ўзбекистон аҳолисининг индивидуаллаштирилган ўсиш жадвалларини қўллаш орқали ҳомила ўсишини скрининг баҳолаш усули» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғликни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 1 апрелдаги 8н-р/118-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсияномаси Ўзбекистон аҳолисининг индивидуаллаштирилган ўсиш жадвалларини қўллаш орқали ҳомила ўсишини скрининг баҳолаш, ҳомила ўсиши чекланиши синдроми ривожланиш хавфи юқори бўлган ҳомиладор аёлларда унинг олдини олиш чора-тадбирларини ўз вақтида қўллашга хизмат қилган;

ҳомила ўсиши чекланиши синдромини скрининг қилиш ва профилактика чора-тадбирларини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғликни сақлаш тизимида, жумладан, Республика перинатал маркази ва Навоий вилояти перинатал маркази маслаҳат поликлиникалари амалиётларига жорий этилган (Соғликни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 5 майдаги 8н-д/114-сонли маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар ҳомила ўсиши чекланиши синдроми ривожланиш хавфини эрта ташхислаш, ҳомиладорлик даврини назорат қилиш, туғдириш усулларини оптималлаштириш ҳамда ХЎЧС билан боғлиқ перинатал асоратларни олдини олишга имконият яратган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 19 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 9 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 118 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида илмий ишнинг долзарблиги ва муҳимлиги тўлиқ кўриб чиқилган, мақсад ва вазифалар кўйган, изланишнинг объект ва предметлари санаб ўтилган, диссертация ишининг республика фан ва технология йўналишлари билан боғлиқлиги кўрсатиб ўтилган. Айнан шу бўлимда илмий янгиликлар ва қилинган ишнинг ҳамда олинган натижаларнинг амалий аҳамияти, уларни амалиётга тадбиқ этиш келтириб ўтилган. Бўлим диссертация структураси ва ҳажми ҳақидаги маълумот билан яқунланган.

Диссертациянинг **«ХЎЧС келиб чиқиш механизмлари, клиник кечиши, диагностика усуллари ва даволашнинг замонавий қарашлар»** деб номланган биринчи бобида изланиш мавзуси бўйича илмий адабиётларнинг чуқур таҳлили келтирилган. ХЎЧС нинг этиопатогенезига замонавий қарашлар ёритилган, ушбу ҳолатнинг антенатал даврда тахмин қилиш имкони кўрсатилган. Организмнинг индивидуал хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда скрининг ва диагностик изланишлар олиб бориш имкониятлари ҳақида маълумот келтирилган. Бу ҳолатнинг профилактикаси бўйича самарали усул йўналишлардан бири азот оксиди донаторларини қўллашга эътибор қаратилган.

Диссертациянинг **«Тадқиқот иштирокчиларининг клиник хусусиятлари ва қўлланилган тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида беморларнинг клиник характеристикаси келтирилган ва ўрганишнинг умумий таркиби тавсифланган. Барча қисмлар дизайни, беморларни гуруҳларга ажратиш тамойиллари, гуруҳларнинг табақаланиши, уларни изланишга киритиш ва чиқариш мезонлари келтирилган. Ретроспектив когортни ўрганиш асоси сифатида 2010–2014-йилларда Тошкент шаҳридаги 3793 татуғруқ олинган. Ўзбекистон аҳолиси учун ҳомила ўсиши сентил коэффиенти олинган ва 3522 туғруқ ҳолатлари маълумотлари таҳлилидан сўнг индивидуаллаштирилган. Ишнинг истиқболли таркибий қисмлари: аортанинг бўйинчасидаги қон оқимини ўрганиш бўйича истиқболли когорт тадқиқотлар, шунингдек, ХЎЧСни олдини олишда L-аргинин самарадорлигини баҳолаш учун рандомизацияланган назорат остида ўтказилган текширувлар олиб борилган.

Ҳомила қон оқимининг доплероетрик кўрсаткичларини ўрганиш учун истиқболли когорт тадқиқотининг модели яратилган (т.ф.н. Каюмова Р.Р., Нorev тиббиёт маркази, Тошкент ш., ультратовуш аппарати Hitachi ALOKA Arietta 850). Ҳомиладор аёллар асосий гуруҳда (N=47) кўшишнинг параметрларига мувофиқ: бир ҳомилали ҳомиладорлик, ХЎЧС хавфи омилларининг мавжудлиги ёки бу омилларнинг комбинацияси, ривожланган индивидуал ҳомила ўсиш графикларига мувофиқ тахминан 10 перцентилдан кам ҳомила вазни, киндик артериясида доплероетрик бузилиши йўқлиги, (95 перцентилдан кам кўрсаткичи) 24–26 ҳафта ҳомиладорлик даври. Текшириш сифатида индивидуал ҳомила ўсиш жадвалларига мос равишда 10- ва 90- перцентиль ўртасида тахмин қилинган ҳомила вазни умумий популяцияда танланган беморлар назоратга олинди. Назорат гуруҳининг

(N=47) беморлари ҳомиладорлик даврининг ( $\pm 1$  ҳафта) параметрларига кўра асосий когорт беморларда алоҳида танланган.

ҲЎЧС олдини олишда L-аргинин самарадорлигини баҳолаш учун рандомизланган назорат остидаги синовлар (CONSORT) тақдим этиш учун умумий стандартларини тавсияларини ҳисобга олган ҳолда амалга оширилган.

Тадқиқотга киритилиш мезонлари: 24–26 ҳафта ҳомиладорлик даври, 18 ёшдан катта, бир ҳомилали ҳомиладорлик, мунтазам менструал цикл, тирик ҳомила, анамнезида гипертензив ҳолатлари учраган аёллар, ТТВК болалар туғилиши, анамнезда ўлик бола туғилиши, чекиш, туғруқлар ўртасида қисқа муддат бўлиши, биринчи триместрда қонли ажралмалар бўлиши.

Статистик маълумотларни қайта ишлаш IBM SPSS Statistics V22.0, STATA (StataCorp LLC V14.2), MS EXCEL 2013 дастурий пакети ёрдамида амалга оширилган. Биринчи турдаги максимал қабул қилинадиган хато даражаси  $p < 0,05$  қилиб олинган.

Диссертациянинг «Тадқиқот натижалари. Ҳомила ўсиши чекланиши хавфли омиллари ва усуллар скрининги» деб номланган учинчи бобда тадқиқотнинг асосий йўналиши бўйича белгиланган вазифалар мажмуаси ҳал этилади. Маълум хавф омилларининг туғилганда тана вазни кам (ТТВК) болалар туғилишини тахмин қилиш қобилиятини баҳолаш натижалари тавсифланади, сўнгра ҳомиланинг ўсиш коэффициентларини ҳисоблаш, аорта бўйинчасидаги ҳомила қон оқимини ўрганиш натижалари баён этилган.

1-чи жадвалда хавф омиллари мавжудлигига қараб, ТТВК билан туғилиш частотаси маълумотлари келтирилган. 2-чи жадвалда анамнезида кам вазнли бола туғруғи бўлган аёллардан туғилган болалар гипертензив бузилишли, чекувчи, никоҳсиз яшовчи, 35 ёшдан катта аёллар ҳомиладорлиги, шунингдек, биринчи триместрда қонли ажралмалар бор аёллардан туғилган болаларга нисбатан яшовчан бўлади. Кейинроқ, ROC таҳлили ёрдамида ҳамда дискриминант аниқликни баҳолаш ёрдамида хавф омиллари бор аёллардан кичик вазнли болалар туғилиши гуруҳларга ажратилди. Хавф омиллари энг катта боғлиқлик гипертензив бузилиши бор ва интергенетик интервали бир йилдан кам бўлган аёлларда кузатилди. Шунга қарамай, AU-ROCнинг бу омиллар учун аҳамияти жуда паст чиқди (0,574 ва 0,648). Кейинроқ биз иккита статистик модель таклиф қилдик. А модели иккита узилишли, дискриминант аниқликка эга (гипертензив бузилишлар + туғруқлар ўртасидаги интервал) шунингдек В модели биринчи моделга бошқа ковариантларни қўшади. Моделларнинг сон кўрсаткичлари ROC эгрилиги майдонининг фарқини топиш орқали баҳоланди.

Моделдаги барча ўзгарувчилар В моделига киритилганда умумий А моделнинг биров яхшиланганлиги (0,03 пропорционал қисм) фарқлантирувчи аниқлиги кўрсатилди.

## Ўрганилган когортада ТТВК частотаси

	ТТВК (n=351; 9,96%)		Мудд. олдин (n=26; 14,69%)		Мудд.туғруқ (n=304; 9,64%)		Мудд. ўтган (n=21;10,99%)	
	N= 3522	%	N= 177	%	N= 3154	%	N= 191	%
<b>Ҳомила жинси</b>								
Ўғил	1863	8,48	90	14,44	1676	8,17	97	8,25
Қиз	1659	11,63	87	14,94	1478	11,30	94	13,83
<b>Туғруқ сони</b>								
1	1390	11,58	59	15,25	1244	11,33	87	12,64
2	1129	8,41	69	10,14	1009	8,33	51	7,84
>3	1003	9,47	49	20,41	901	8,77	53	11,32
<b>Туғруқ ўртасидаги интервал</b>								
<1 йил	571	27,32	38	15,79	486	28,40	47	25,53
1-2 йил	1205	8,22	71	14,08	1039	8,18	89	5,62
>2 йил	1746	5,50	68	14,71	1629	4,97	55	7,27
<b>Анамнезида ТТВК туғруқлар</b>								
Йўқ	3442	9,70	170	13,53	3088	9,49	184	9,78
Ҳа	80	21,25	7	42,86	66	16,67	7	42,86
<b>Онанинг ёши</b>								
<25	1530	11,90	81	14,81	1360	11,69	89	12,36
25-29	1216	8,31	58	15,52	1094	7,68	64	12,50
30-34	548	7,85	29	10,34	496	8,06	23	0,00
>35	228	10,96	9	22,22	94	22,34	15	13,33
<b>Гипертензив ҳолатлар</b>								
"ха"	233	30,04	14	42,86	210	29,05	9	33,33
"йўқ"	3289	8,54	163	12,27	2944	8,25	182	9,89
<b>Чекиш</b>								
Чекмайди	3037	9,61	144	13,89	2722	9,33	171	10,53
Чекади	52	13,46	12	16,67	32	12,50	8	12,50
Пассив чекувчи	433	12,01	21	19,05	400	11,50	12	16,67
<b>Оилавий аҳволи</b>								
Турмишга чиқган	3073	9,70	121	14,05	2811	9,43	142	11,27
Ажрашган	205	11,71	25	16,00	159	11,32	21	9,52
Ёлғиз	244	11,89	31	16,13	184	11,41	28	10,71
<b>Миллати</b>								
Ўзбек	2632	10,03	130	14,62	2355	9,43	147	10,20
Бошқа	890	10,00	47	14,89	799	10,26	44	13,64
<b>Биринчи триместрдаги қиндан қонли ажрамалар</b>								
"ха"	260	21,15	20	50,0	227	16,74	13	53,58
"йўқ"	3262	9,1	157	10,19	2927	9,09	178	8,43

Она характеристикаси, популяцияда ҳомила ва ТТВК болалар туғилиши ўртасидаги алоқа таҳлили натижаси. (95% ИИ ва ижобий натижа имконияти келтирилган)

	ТТВК (умумий)		ТТВК (мудд. олдин)		ТТВК (муддатдаги)		ТТВК (мудд. ўтган)	
	ИНИ	95% ИШ	ИНИ	95% ИШ	ИНИ	95% ИШ	ИНИ	95% ИШ
<b>Ҳомила жинси</b>								
Ўғил (реф)								
Қиз	1,42	1,14-1,77	1,04	0,45-0,39	1,43	1,13-1,82	1,79	0,70-4,53
<b>Туғруқ сони</b>								
1 (реф)								
2	0,70	0,54-0,92	0,63	0,22-0,80	0,71	0,54-0,94	0,59	1,77-1,95
>3	0,80	0,61-1,04	1,43	0,53-0,85	0,75	0,56-1,01	0,88	0,31-2,54
<b>Туғруқ ўртасидаги интервал</b>								
<1 й.	4,13	3,14-5,44	1,14	0,38-,43	4,45	3,31-,99	5,76	1,89-17,6
1-2 й.(реф)								
>2 й	1,59	1,19-2,12	0,95	0,37-0,45	1,70	1,24-,33	0,76	0,20-2,96
<b>Ананмнезида ТТВК туғруқлар</b>								
«Йўк» (реф)								
«Ҳа»	2,55	1,48-4,42	4,79	1,01-0,81	1,91	0,99-,69	9,28	1,74-49,4
<b>Онанинг ёши</b>								
<25	1,46	1,11-1,93	1,35	0,46-3,97	1,47	1,09-,98	1,37	0,46-4,04
25-29 (реф)								
30-34	0,97	0,65-1,43	0,81	0,18-3,69	1,04	0,69-,57		
>35	1,40	0,87-2,25	2,00	0,32-12,5	1,36	0,81-2,29	1,35	0,24-7,81
<b>Гипертензив ҳолатлар</b>								
"ҳа"	4,60	3,39-6,24	5,36	1,69-17,1	4,55	3,29-6,30	4,56	1,05-19,8
"йўк" (реф)								
<b>Чекиш</b>								
Чекмайди (реф)								
Чекади	1,46	0,65-3,27	1,24	0,25-6,08	1,39	0,48-3,99	1,21	0,144
Пас.чекиш	1,28	0,94-1,76	1,46	0,45-4,78	1,26	0,91-1,76	1,70	0,35-8,38
<b>Оилавий аҳволи</b>								
Турмишга чиқган (реф)								
Ажрашган	1,24	0,79-1,92	1,17	0,36-3,81	1,23	0,74-2,04	0,83	0,18-3,89
Ёлғиз	1,26	0,84-1,89	1,18	0,40-3,48	1,23	0,77-1,97	0,95	0,26-3,49
<b>Миллати</b>								
Узбек(реф)								
Бошка	1,11	0,87-1,42	1,39	0,50-3,83	1,10	0,84-1,44	1,39	0,50-3,83
<b>Биринчи триместрдаги қиндан қонли ажрамалар</b>								
"ҳа"	2,69	1,95 - 3,7	3,39	3,19-24,4	3,10	1,39 - 2,91	3,39	4,04 - ,26
"йўк" (реф)								

В моделининг олдинги моделлари орасида модулнинг дискриминациявий аниқлиги 0,08 нисбатда яхшиланди, лекин муддатдаги чақалоқларда қийматлар фақат 0,02 га, ва муддатидан ўтганлар учун 0,065 фоизли қисмга тўғри келади. Таҳлил баъзи бир ўзига хос ўзгарувчиларга жавобнинг индивидуал гетерогенлиги мавжудлигини аниқлади ва хавф баъзи бир ўзига хос ўзгаришлар, масалан, янги туғилган чақалоқнинг муддатдан эрта туғилиши ёки кейинги даврда туғилганлигига боғлиқ.

Диссертация ишининг кейинги қисмини БТБ, ҳомиладорлик муддати ва ҳомила тахминий вазни нисбатини баҳолаш, маҳаллий аҳоли учун ҳомила ўсишига қарамасдан бачадон туби баландлиги учун янги эгри чизик (индивидуаллаштирилган ўсиш жадвали) тузилган. Gardosi (1997) томонидан тавсифланган методологиядан фойдаланиб, Perinatal Institutening (Бирмингем, Буюк Британия) методологик ёрдами билан биз ҳомила ривожланиш даврида (муддатдаги ҳомиланинг оптимал вазнига) оддий ҳомиладорлик даврида ҳомиланинг тана вазнига эришиш керак бўлган тахмин қилинган тана вазнини аниқладик. Ушбу омилларнинг ҳомилалик ўсиш динамикасига таъсирини пасайтириш учун коэффицентлар ҳомиладор аёлларнинг ўрганилган когорт маълумотларини таҳлил қилиш йўли билан олинган.

Стандарт ҳомиладорлик даври (280 кун), этник гуруҳ, ўртача катталиги, биринчи антенатал даврда аёллар вазни, биринчи ҳомиладорликнинг мавжудлиги асосида кўп регрессия моделини таҳлил қилиш натижасида олинган. Регрессия моделида қуйидаги формула бўйича мувозанатнинг қўшимча граммлари қўшилса ёки айирилса, у доимий (ўзгармас) бўлган:

$MXOV (TOW) = const + \text{онанинг бўйи коэффиценти} + \text{онанинг вазн коэффиценти} + \text{онанинг этник келиб чиқиши коэффиценти} + \text{паритет коэффиценти} + \text{ҳомила жинси коэффиценти}.$

3-жадвалда Ўзбекистон аҳолиси учун коэффицентлар кўрсатилган.

Ҳомиладорлик даврида 24 ва 42 ҳафталар орасида (яъни 168 дан 294 кунгача) ҳомиланинг 280-кунида ҳомиланинг вазни мос келадиган қисми сифатида аниқланганидан сўнг, Nadlock ва бошқ., пропорционал тенглиги бу формула бўйича тахмин қилинган кунлик килограммнинг қийматини ҳомиладорлик даврining 280-куни билан тана вазни қиймати ва ҳомиладорлик даврини танлаш йўли билан олинди.

90-чи ва 10-чи перцентиль чизиклар қуйидаги ибораларни ҳисоблаш йўли билан олинган:  $\pm 1,28 \times CV$  (ўзгарувчанлик коэффиценти,  $CV:SD/\text{вазн}$ ).

Ҳисоблаш натижалари, аниқланган боғлиқликлар ва формулалар Ўзбекистон аҳолисининг индивидуал ҳомилалик ўсиши графикларини яратиш учун асос бўлди, бу Microsoft EXCEL жадвалли процессори ёрдамида амалга оширилди. Алоҳида Excel саҳифасида Visual Basic for Applications (VBA) ёрдамида математик шартлар дастурлаштирилган ва ҳомиладор аёл, ҳомила, туғилишнинг кутилган санаси автоматик тарзда 50-чи, 90-чи ва 10-чи перцентиль чизиклар билан индивидуаллаштирилган ҳомила ўсиш жадвалини ишлаб чиқаради. Бундан ташқари, жадвалда онанинг бўйи ва вазни, тана, вазн, бўй индекслари аниқланади ва олдинги ҳомиладорлик ҳақидаги маълумотлар кўрсатилади.

Тенглама доимийси (3490,9 г) чекмайдиган, биринчи бор туғадиган аёлнинг ўртача кутилган ҳомила вазнини акс эттиради: вазни 64,6 кг, бўйи 162,7 см, константанинг қиймати ҳомиладорликнинг турли ҳолатларини киритиб тузатилиши мумкин. Илова кўрсатилган графикларни алоҳида қоғоз варағига босиб чиқариш имкониятини беради. Графикларҳомиладорлик кечишини кузатиб бориш, антенатал парваришни кўрсатадиган муассасалардаги хавфи паст бўлган гуруҳларда ХЎЧС текшириш учун ишлатилиши мумкин (1-расм)

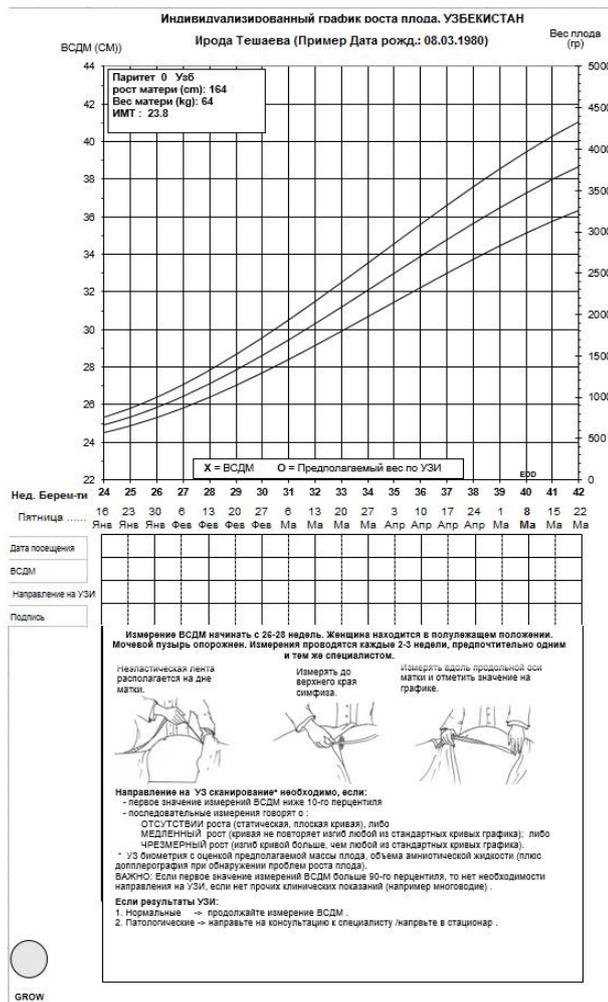
### 3-жадвал

#### Ўзбекистон аҳолисининг ҳомила ўсиш перцентиль коэффициентлари

	Коэффициент	SE	95% ДИ
<b>Доимий</b>	3490,9	16,5	3458.5-3523.3
<b>Жинси</b>			
<b>Эркак</b>	52,0	14,6	23.3 - 80.7
<b>Аёл</b>	-52,0	14,6	-80.7 -23.3
<b>Бўйи см (163 см дан фарқли)</b>			
<b>Бўйи</b>	4,849	1,903	1.119 - 8.578
<b>Бўйи 2</b>	-0,1311	0,1550	-0.4349 - 0.1728
<b>Бўйи 3</b>	0,00296	0,01285	-0.02224 - 0.02815
<b>Вазн кг (64 кг дан фарқли)</b>			
<b>Вазн</b>	7,255	,762	5.763 - 8.748
<b>Вазн 2</b>	-,0999	,0316	-0.1618 -0.038
<b>Вазн 3</b>	,00017	,00006	0.00004 - 0.00029
<b>Туғруқ сони (0 сукут бўйича)</b>			
<b>1</b>	77,1	17,5	42.9 - 111.3
<b>2</b>	102,6	21,0	61.3 - 143.8
<b>3 ва ундан кўп</b>	64,9	25,4	15.1 -114.6

Қуйидаги иш индивидуаллаштирилган ҳомила ўсиш жадваллари ёрдамида аниқланган ТТВК орасида маълум бир фоизда ХЎЧС мавжудлиги асосида тахмин қилиниб бажарилган. Тадқиқот бошланишида иккита гуруҳнинг демографик хусусиятлари кўп мезонларга тўғри келган, кейинчалик ҳомиладорлик ва туғруқ натижалари кескин фарқланди. Назорат гуруҳи ва асосий когорт гуруҳларининг доплерометрик кўрсаткичларида, яъни венот йўли (DV-PI), киндик артериялари (UA-PI, UA S/D), ўрта мия артерияларидаги қон айланиши (MCA-PI) ўртасида кескин фарқ аниқланманган. Назорат гуруҳи билан таққослаганда, ТТВК бор гуруҳларда бош мия-йўлдош муносабатлари статик сифатида кўтарилганлиги ( $2.12 \pm 0.65$  ва  $2.09 \pm 0.78$  билан таққослаганда;  $P < 0.032$ ). Бунда асосий когортда шундай ўзгаришларнинг сони 27,1% ни ташкил қилди, назорат гуруҳида эса 6,7%; ( $P < 0.01$ ). Худди шу тарзда, аорта бўйинчаси қон айланишининг бузилишининг

сонни асосий когорт гуруҳида 14.6%, назорат гуруҳида эса 5.1%ни ташкил қилди. ( $P < 0.01$ )



**1-расм. Босма шаклда ҳомила ўсишининг индивидуаллаштирилган жадвали**

Аорта бўйинчасидаги умумий ретроград қон оқими асосий когорт гуруҳидаги 7.3% ҳомилада ва фақатгина ўрта мия артерия вазодилатацияси бўлган кичик гуруҳда кузатилди. Шу билан бирга, назорат гуруҳида бундай доплерографиядаги ўзгаришлар қайд этилмаган ( $P < 0.01$ )

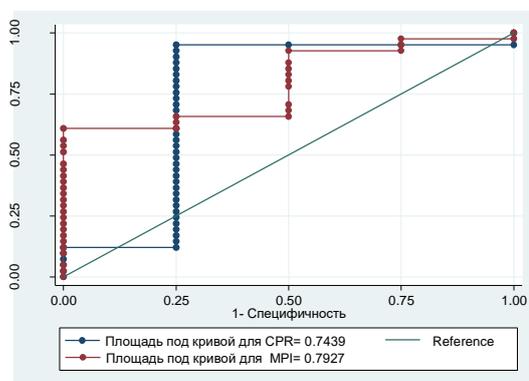
Ҳар иккала гуруҳда аорта бўйиниқон оқимининг батафсил хусусиятлари 4-жадвалда келтирилган. Назорат гуруҳи билан таққослаганда AoI PI, AoI PSV дан ташқари барча кўрсаткичлар бўйича статистик жиҳатдан муҳим фарқлар аниқланди. Эгри чизиқ остидаги майдонни таҳлил қилиш (AUC) шуни кўрсатдики, янги туғилган чақалоқларни РИТБ киритишни олдиндан билиш давомида, бош мия-йўлдош муносабатлари ва миокарднинг ишловчанлигининг индекс қийматлари статистик жиҳатдан энг аҳамиятли кўрсаткичлар эканлиги аниқланди. Ушбу параметрлар учун AUC қиймати, мос ҳолда, 0.7439 (95% DI 0.33345 - 1.00000) ва 0.7927 (95% DI 0.59136 - 0.99400) бўлди. 5- дақиқада Рагт АРгаг бўйича балларни тахмин қилиш шуни кўрсатдики, IFI, AoI RI ва MPI эгри чизиғидаги майдон мос равишда шундай

қийматларга эга бўлди 0.8750 (95% CI 0.73819-1.0000), 0.6280 (95% CI 0, 26106- 0.99504) ва 0.9360 (95% CI 0.86423 -1.00000).

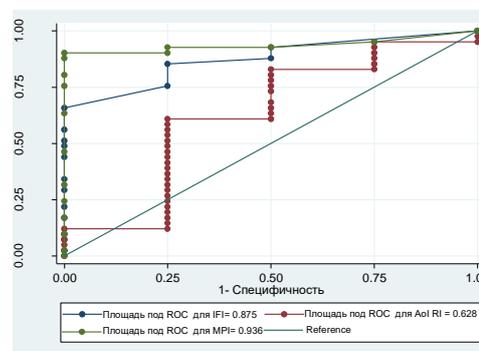
#### 4-жадвал

#### Тадқиқот гуруҳларида аорта бўйинидаги доплер ўлчами

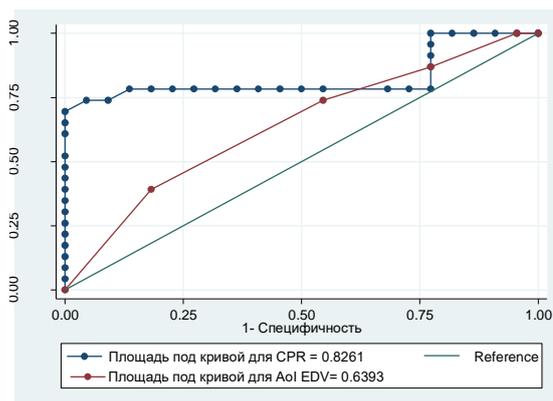
	Назорат гуруҳи		ТТВКд		P
	Ўртача қиймат ± St. Оғиш	Z-қиймат	Ўртача қиймат ± St. Оғиш	Z-қиймат	
AoI PI	2,23±0,19	0,245	2,14±0,22	0,314	0,141
AoI RI	0,83±0,01	0,148	0,84±0,01	0,013	0,002*
AoI PSV	87,92±4,90	1,171	81,94±13,39	1,156	0,055
AoI EDV	16,14±3,35	1,045	12,60±2,81	0,998	<0,000*
AoI TAMXV	38,27±5,39	2,130	34,70±4,90	1,68	0,025*
IFI	1,21±0,02	0,781	1,16±0,05	0,821	<0,000*



А



В



С

**2-расм.** Янги туғилган чақалоқларни РИТБга (А), 5-дақиқада паст Апгар балларни (В), ХЎЧС (С) ривожланишини олдиндан тахмин қилиш учун эгри остида жойлашган майдон

ХЎЧС ривожланишини олдиндан аниқлаш учун CPR ва AoI RDV қийматлари муҳимлиги кўратилди. АУСқийматлари мос равишда 0.8261 (95% CI 0.68767 - 0.96451) ва 0.6393 (95% CI 0.48187 - 0.79678) (2-расм).

Шундай қилиб, бизнинг натижаларимиз ТТВК бор ҳомилаларда доплерометрик бузилишлар мавжудлигини кўрсатди. Асосий когортда нормал доплерометрик индекслари сақланган ҳолда, AoI кўрсаткичларининг

айримлари ХЎЧС ривожланиши ва шундай салбий перинатал натижаларни, яъни 5-дақиқада Апгар балларининг пастлиги, янги туғилган чақалоқларни РИТБга кўчирилишини олдиндан тахмин қилиш мумкинлиги аниқланди.

Диссертациянинг «ТТВК бўлган чақалоқлар туғилишини олдини олишда L-аргинин самарадорлиги: рандомизацияланган назорат остида ўтказилган текширув» тўртинчи боби ушбу патологияни ривожланиш хавфи бўлган беморларда нитрат оксиди донорларининг самарадорлигини ўрганишига бағишланган.

Ҳар бир бемор оғиз орқали 15 мл аргинин аспартат қабул қилди (қунига 5 млдан 3 маҳал), худди шутартибда плацебо олди. Ушбу аралашув тадқиқотга киритилган пайдан бошлаб туғруқнинг тугашигача давом этди. Тадқиқотда иштирок этиш учун тасдиқланган розилик рўйхатига имзо чекканларнинг сони 98 кишини ташкил этди. Тадқиқот якунига қадар аралашув гуруҳидан 46 нафар, назорат гуруҳидаги 46 нафар бемор кузатилди. Натижалар таҳлилининг кўрсатишича, L-аргинин қабул қилган гуруҳдаги ҳомиланинг тахминий вазнидинамикаси юқори бўлган ва бу таъсир биринчи 8 ҳафтада (190,5 ҳафтада 132,6 ҳафта/ г билан таққослаганда) аниқланди. L-аргинин гуруҳидаги бипариетал диаметри, сон суюгининг узунлиги, бош ва қорин атрофи ўлчовлари каби кўрсаткичларининг динамиканинг ўсишини ҳақида гапириш мумкин. L-аргининни қабул қилиш, киндик артериясидаги пульс индексининг оширилишига тўсқинлик қилади ва бу таъсир 4-8 ҳафта кейин статистик аҳамиятга эга бўлади. Профилактик даволашдан сўнг таъсирини кўрсатадиган асосий кўрсаткичлар 5-жадвалда келтирилган.

Аралашув гуруҳида ўртача туғилган вазни  $3131.00 \pm 187.50$  г, плацебо гуруҳида эса -  $2729.9 \pm 111.42$  г бўлиб, статистик жиҳатдан муҳим фарқни кўрсатади. Гуруҳлардаги туғруқ пайтида ўртача вазндан юқори бўлган болаларнинг туғилиш имкониятлари нисбати 2,05 ни, мутлақ хавфнинг пасайиши эса 12,2 ни ташкил қилди.

ХЎЧСни ривожланиш хавфининг мутлақкамайиши статистик аҳамиятга эга бўлган 6.1%ни, аргинин қабул қилган гуруҳ фойдасига, бунда ИНИ 0,674 ни ташкил этди. Муддатида туғилиш ИНИ (37 ҳафтадан ортиқ) 3.257 га тенг; L-аргининни қабул қилувчи гуруҳда. Преэклампсиява туғруқдан олдин ҳомила пардасининг ёрилиши 136,3% га камайди. Аралашувгуруҳда табиий туғруқ йўли орқали туғилиш эҳтимоли 1,7 баробар ошди. Ушбу ишнинг натижаларини таҳлил қилиш бизни ноль гипотезани рад этишга имкон беради ва L-аргининни бериш ТТВК ҳамда ХЎЧС билан туғилган чақалоқларни олдиндан тахмин учун самарали эканлигини тасдиқлайди.

Ушбу дорини белгилаш ҳомиланинг ҳолатини, унинг фетометрик кўрсаткичларини оптималлаштиришга олиб келади, 5-дақиқада Апгар бўйича паст балларни олиш имкониятини ва чақалоқларни РИТБга кўчириш ҳолатларни пасайтиради.

## Ўтказилган профилактик даволашнинг таъсири

	ИН И	95% ИШ	AR R	95% ИШ	RR R	95% ИШ	NNT	95% ИШ	PEE R
<b>Бирламчи натижа</b>									
Ўртача вазндан юқори туғилган	2,05	0,77- 5,46	- 0,12	-0,29- 0,04	- 0,75	-2,79 - 0,19	-8,17	-3,50 - 4,40	0,16
<b>Иккиламчи натижа (янги туғилган чақалоқлар учун)</b>									
ГМКВ< (10 перц. )	0,84	0,37 - 1,91	0,04	-0,15 - 0,23	0,11	-0,51 - 0,47	24,50	4,32 - - 0,67	0,39
ГМКВ <(50 перц.)	0,81	0,33 - 0,81	0,04	-0,13 - 0,22	0,14	-0,66 - 0,56	24,50	4,64 - - 0,47	0,29
ХЎЧС нинг ривожланиши	0,67	0,25 - 1,85	0,06	-0,10 - 0,22	0,27	-0,65 - 0,60	16,33	4,60 - - 10,54	0,22
ХЎЧС нинг эртаривожланиши	0,00	0,00 - 0,00	0,04	-0,02 - 0,10	1,00	0,00 - 0,00	24,50	10,39 - - 8,56	0,04
5-дақ Апгар <7	0,64	0,17 - 2,42	0,05	-0,08 - 0,16	0,33	-1,22 - 0,80	24,50	6,23 - - 12,70	0,12
Бош мияда қон кетиши	0,00	0,00 - 0,00	0,02	-0,02 - 0,06	1,00	0,00 - 1,00	49,00	16,67 - - 2,14	0,02
Эрта неонатал ўлим	0,00	0,00 - 0,00	0,02	-0,02 - 0,06	1,00	0,00 - 1,00	49,00	16,67 - - 2,14	0,02
Респиратор дистресс синдроми	0,32	0,03 - 3,18	0,04	-0,04 - 0,12	0,67	-2,10 - 0,96	24,50	8,42 - - 26,94	0,06
Туғруқ > 37 хафт	3,26	0,96 - 11,07	- 0,14	-0,28 - - 0,0	- 0,18	-0,41 - 0,00	-7,00	-3,54 - - 0,33	0,78
Туғруқ < 37 хафт	0,40	0,11 - 1,38	0,10	-0,03 - 0,24	0,56	-0,35 - 0,85	9,80	4,26 - - 32,53	0,18
Туғруқ < 34 хафт	0,00	0,00 - 0,00	0,04	-0,02 - 0,10	1,00	0,00 - 0,00	24,50	10,39 - - 8,56	0,04
РИДБга чақалоқларнинг ўтиши	0,48	0,08 - 2,74	0,04	-0,05 - 0,14	0,50	-1,61 - 0,90	24,50	7,39 - - 18,60	0,08
<b>Иккиламчи натижалар (оналар учун)</b>									
Эрта туғруқ бошланиш хавфи	0,73	0,16 - 3,47	0,02	-0,08 - 0,12	0,25	-2,18 - 0,82	9,00	8,18 - - 12,27	0,08
Презклампсиянинг ривожланиши	1,36	0,29 - 6,44	- 0,02	-0,12 - 0,08	- 0,33	-4,69 - 0,69	- 49,00	-8,18 - 12,27	0,06
НЖЙМК	0,00	0,00 - 0,00	0,02	-0,02 - 0,06	1,00	0,00 - 1,00	49,00	16,67 - - 2,14	0,02
ТОХПЁ	1,36	0,29 - 6,44	- 0,02	-0,12 - 0,08	- 0,33	-4,65 - 0,69	- 49,00	-8,18 - 12,27	0,06
Кесар кесиш	0,57	0,1 - 2,6	0,04	-0,1 -0,2	0,4	-1,4 - 0,9	24,5	6,7- -14,9	0,1
Табиий туғруқ	1,74	0,39 - 7,73	- 0,04	-0,15 - 0,07	- 0,05	-0,18 - 0,07	- 24,50	-6,71 - 14,86	0,90
<b>ARR – мутлақ хавфнинг камайиши; RRR – нисбий хавфнинг камайиши; NNT – даволашга мухтож бўлган беморлар сони; PEER – бемор учун кутилаётган ҳодисанинг сони.</b>									

## ХУЛОСА

1. Юқори кўрсаткичларга қарамасдан, биз текширган аниқ хавф омилларининг ҳеч бири ТТВК бўлган болаларни туғилишининг етарли даражада аниқлигини тахмин қила олмайди. Фақат баҳо нисбатларини баҳолашга асосланган ёндошув ноўрин аралашувларга ва/ёки самарасиз ёрдамга олиб келиши мумкин. Специфик омилларнинг бирикмаси ва уларнинг чегаралари гестацион муддати турли хил бўлган аёлларда ташхис қўйиш йўли билан натижаларни яхшилаш мумкин.

2. Ўзбекистон аҳолисининг қатъий коэффиценти ҳомиладор аёлнинг танасининг индивидуал физиологик параметрларини ҳисобга олишга ва туғилишда ҳомиланинг оптимал вазнининг физиологик детерминантларини акс эттиришга имкон беради.

3. Оддий ҳомиладорлик даврида ҳомилалик тана вазнининг алоҳида ҳисоблаб чиқилган прогнозли динамикасини белгилайдиган мутаносиб чизик нормал тана вазнининг алоҳида ҳисоблаб чиқилган чегараларига нисбатан ҳомила ўсишини кузатиш имконини беради.

4. Ҳомила аорта бўйинчаси қон оқимининг доплерометрик текшируви қоринча миокардининг функцияси ва унинг гемодинамик ҳолати ҳақида муҳим маълумот беради. Аорта бўйинчасидаги диастолик қон оқимининг тезлиги ХЎЧС ривожланишини ва интенсив терапия бўлимига ўтиш эҳтимолини олдиндан тахмин қила олади. Аорта бўйинчасидаги қон оқимининг тезлиги кўрсаткичи камайиши 5 дақиқада Апгар шкаласи бўйича паст баҳо билан боғлиқ.

5. L-аргининни белгилаш ҳомиладорликнинг олдини олишда (4,1% га камайиш), ҳомиланинг ўсиш давомида вазн кўрсаткичларнинг оширишда (ўртача 402 г) самарали бўлади, ҳомиладорликнинг давомийлигини оширади, синдромнинг ривожланишида 6,1% га камаяди ва синдромнинг эрта ривожланиши (32 ҳафтагача) 4,1% га камайди. Дори воситани қўллаш 5-дақиқада Апгар бўйича балларни сезиларли даражада оширади, она учун баъзи салбий ҳомиладорлик натижаларини камайтиришга имкон беради.

6. L-аргининни муолажага киритиш ТТВК чақалоқлар туғилишини олдини олишда (4,1%га камайиш), ҳомиланинг туғилиш пайтидаги вазнини оширишда (ўртача 402 г), ҳомиладорликнинг давомийлигини оширади, ХЎЧС ривожланишини 6,1%га камаяди ва шу жумладан, ХЎЧСнинг эрта ривожланиши (32 ҳафтагача) 4,1%га камайди. Препаратни қўллаш Апгар шкаласи бўйича 5 дақиқада баҳони сезиларли даражада оширади, она учун баъзи салбий ҳомиладорлик натижаларини камайтиришга имкон бериш самарадорлигини кўрсатди.

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

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**КЛИМАШКИН АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

**ИНСТРУМЕНТЫ СКРИНИНГА И ВОЗМОЖНОСТИ  
ПРОФИЛАКТИКИ СИНДРОМА ОГРАНИЧЕНИЯ РОСТА ПЛОДА**

**14.00.01 – Акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ  
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ – 2019**

**Тема диссертации доктора философии по медицинским наукам (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2017.PhD/Tib416 .**

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

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

**Научный руководитель:**

**Расуль-Заде Юлдуз Гулямовна,**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Пахомова Жанна Евгеньевна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Каримова Феруза Джавдатовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика О.М. Лукьяновой НАМН Украины**

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_ часов на заседании научного совета по присуждению ученых степеней DSc.27.06.2017.Tib.29.01 при Ташкентском Педиатрическом Медицинском Институте. Адрес 100140, г. Ташкент Юнус-Абадский район, улица Богишамол, 223 Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского Педиатрического Медицинского Института (зарегистрирована за № \_\_\_\_), (Адрес 100140, г. Ташкент Юнус-Абадский район , улица Богишамол, 223 Тел./факс: (+99871) 262-33-14).

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_ от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.).

**А.В. Алимов**

председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Э.А. Шамансурова**

ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Д.И. Ахмедова**

председатель научного семинара по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Несмотря на определенные достижения последних лет в области диагностики и лечения синдрома ограничения роста плода (СОРП), проблема не теряет своей актуальности. По данным Всемирной Организации Здравоохранения «...в мире около 24% новорожденных рождаются с синдромом ограничения роста плода, примерно 30 миллионов новорожденных страдают от тяжелых последствий этой патологии»<sup>1</sup>. При этом «...почти 75 % зарегистрированных случаев СОРП сконцентрировано в азиатском регионе. Данная патология сочетается с крайне неблагоприятными исходами и осложнениями, сопровождающими пациентов не только в период внутриутробного развития и новорожденности, но и распространяющимися на последующие периоды жизни. У новорожденных это состояние осложняется перинатальной асфиксией, аспирацией мекония, персистирующей легочной гипертензией и т.д.»<sup>2</sup>. Высокая распространенность синдрома ограничения роста плода во время беременности, а также его неблагоприятные последствия для новорожденных, в свою очередь, предполагают разработку мер раннего диагностику и скрининга этой патологии.

В мировой практике уделяется особое внимание исследованиям, направленным на снижение частоты осложнений беременности, протекающей на фоне СОРП, на вопросы диагностики, изучение возможностей ранней коррекции и профилактики данной патологии. Значимость проблемы обозначают проводимые исследования по таким направлениям, как определение факторов риска СОРП; оценка роли инфекционных агентов при беременности, осложненной данной патологией; установление степени влияния наследственных факторов на развитие СОРП; выявление предикторов СОРП; изучение адаптации сердечно-сосудистой системы плодов с ограничением роста, изменения системы гемостаза в организме таких беременных. Особое значение имеет изучение методов скрининга и определние способов профилактических вмешательств у беременных с риском развития СОРП.

В нашей стране одним из приоритетных направлений признано развитие социальной сферы и здравоохранения, и акцент делается в направлении охраны материнства и детства. Согласно Постановлению Президента Республики Узбекистан от 25 декабря 2017 года № ПП–3440 «... требуется дальнейшее совершенствование профилактических и лечебно-диагностических мероприятий по предупреждению врожденных и наследственных заболеваний»<sup>3</sup> Учитывая это, существует необходимость в повышении уровня оказания медицинской помощи, что насущно в

---

<sup>1</sup> WHO Global Nutrition Targets 2025:Low Birth Weight Policy Brief <https://www.who.int/nutrition/topics/> (Last accessed at 5.05.2019)

<sup>2</sup> Unicef Annual report 2018 «For every child, every right». (Last accessed at 5.05.2019)

<sup>3</sup> Постановление Президента Республики Узбекистан от 25 декабря 2017 года № ПП-3440 «О Государственной программе раннего выявления врожденных и наследственных заболеваний у детей на период 2018 — 2022 годы»

особенности в отношении беременных женщин, где имеет важное значение разработка современных методов ранней диагностики и профилактики и лечения синдрома ограничения роста плода.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан: №ПП-2650 от 2 ноября 2016 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы охраны материнства и детства в Узбекистане на 2016–2020 годы», №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017 — 2021 годы», в № УП-5590 от 07 декабря 2018 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» и в прочих нормативно-правовых актах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Синдром ограничения роста плода все еще представляет собой недостаточно изученное осложнение беременности, поражающее примерно 10% живорожденных. Несмотря на успехи современной медицины, в настоящее время при беременности диагностируется лишь треть случаев СОРП. (Chauhan et al, 2013; McCowan et al, 2010). Весьма ограниченные доказательства, полученные в ходе проведения рандомизированных исследований, не позволяют в настоящее время остановиться на какой-либо повсеместно приемлемой методике антенатального наблюдения за женщинами с СОРП. Не предложено и единого теста, способного прогнозировать исходы при этом осложнении гестации. Не получены ответы на вопрос об эффективности различных мер профилактики СОРП, что во многом связано с отсутствием доклинических маркеров (Grivell et al, 2012).

Хотя в настоящее время имеется достаточно информации о факторах риска формирования ограничения роста плода, до сих пор они не систематизированы, не определены частота встречаемости и удельный вес каждого из них в формировании патологии, что во многом снижает эффективность ранней диагностики (Ашурова Н.Г., 2015). Существующие различные критерии развития плода не позволяют диагностировать СОРП на ранних сроках беременности, следовательно, запаздывает инициация терапии. Несмотря на большое количество медикаментозных и немедикаментозных средств, предложенных до настоящего момента для профилактики СОРП, проблема выбора профилактического воздействия не теряет своей актуальности, так как существующие на сегодняшний день схемы дорогостоящи, ноне всегда эффективны (Насирова У. Ф., 2011).

Проведенный анализ современных источников периодической литературы показывает, что в настоящее время в Республике изучение различных вариантов прогнозирования и диагностики, равно как и прочих

важных вопросов, касающиеся различных аспектов патологии, остаются невыясненными и требуют дальнейшего углубленного изучения. Решение этих проблем открыло бы возможности для выбора эффективных способов профилактики и коррекции состояния, а это, в свою очередь, способствовало бы предотвращению развития не только неблагоприятных перинатальных исходов, но и тяжелой патологии в дальнейшей жизни. В этой связи, поиск новых методов диагностики, наблюдения и профилактики СОРП, является актуальной задачей.

**Связь диссертационного исследования с тематическими планами научно-исследовательских работ, научно исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Работа выполнена в соответствии с тематическим планом НИР Ташкентского Педиатрического Медицинского института «Совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики врожденных и приобретенных заболеваний у детей» (2015-2020 гг.), ДИТД 01.980006703.

**Цель исследования:** Обосновать методы скрининга синдрома ограничения роста плода и оценить эффективность профилактики данной патологии.

**Задачи исследования:**

оценить способность известных факторов риска прогнозировать рождение маловесных детей;

рассчитать индивидуализированные коэффициенты роста плода для представителей популяции Узбекистана с последующей разработкой индивидуализированных графиков роста в качестве инструмента прогнозирования синдрома ограничения роста плода;

изучить изменения фетальных сердечно-сосудистых доплерометрических показателей, в их числе-в перешейке аорты, и оценить перспективу их применения в качестве инструмента скрининга/ранней диагностики синдрома ограничения роста плода;

в рандомизированном контролируемом исследовании оценить эффективность доноров оксида азота в профилактике синдрома ограничения роста плода.

**Объект исследования:** 3793 беременные общей популяции, чья беременность и роды проходили в Городской Клинической Больнице №4 им. И. Иргашева г. Ташкента с 2010 по 2018 гг., 47 беременных с плодами малой для данного срока гестации массой (МВГС) и 47 здоровых беременных.

**Предмет исследования.** Беременные общей популяции, беременные с риском развития СОРП, с синдромом ограничения роста плода, беременные с плодами МВГС, новорожденные с СОРП, здоровые новорожденные.

**Методы исследования.** В процессе исследования применялись общеклинические, инструментальные и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

определена частота рождения детей с МВГС и СОРП, выявлены наиболее значимые медико-биологические и социальные факторы риска этих состояний, включая гипертензивные состояния, короткие интервалы между родами и вагинальное кровотечение в первом триместре беременности;

описана кинетика роста плода, рассчитан оптимальный вес плода к концу гестации;

впервые выявлено, что рост матери, ее вес в начале гестации, паритет и этническая принадлежность имеют влияние на вес плода при рождении, ассоциируются с вариабельностью массы плода в третьем триместре;

показано, что церебро-плацентарное отношение и конечный диастолический кровоток в перешейке аорты способны прогнозировать развитие СОРП и неблагоприятные перинатальные исходы;

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем: показано, что изученные значимые факторы риска рождения детей с МВГС не могут с достаточной точностью предсказать рождение детей с низкой массой тела;

обоснована необходимость применения в клинической практике индивидуализированных графиков роста плода, разработанных для местной популяции;

показано, что доплерометрическая оценка кровотока в перешейке аорты плода предоставляет важную информацию о его гемодинамическом статусе;

обоснована целесообразность назначения доноров оксида азота для профилактики СОРП у беременных высокого риска развития данной патологии.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается правильностью планирования исследования, высоким уровнем информативности методологических подходов, объективных клинических, функциональных и статистических методов исследования, достаточным объемом выборки пациентов, а также сравнением результатов исследования с данными международных и отечественных исследований. Выводы и полученные результаты подтверждены статистическими методами исследования.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость работы заключается в том, что результаты проведенных исследований являются научной основой для разработки подходов к скринингу, прогнозированию, профилактике СОРП;

практическая ценность исследования заключается в том, что предложенные методы скрининга и прогноза развития СОРП, отличающиеся простотой применения, высокой чувствительностью и специфичностью, а предлагаемый метод профилактики СОРП эффективен и способствует сокращению частоты перинатальных осложнений.

**Внедрение результатов исследования.** На основании результатов научного исследования по поиску информативных методов скрининга СОРП:

утверждены методические рекомендации: «Методика скрининговой оценки роста плода с помощью индивидуализированных графиков роста для популяции Узбекистана» (заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан 8н-Р/118 от 1 апреля 2019). В методических рекомендациях представлены результаты исследования по получению центильных коэффициентов роста плода для популяции Узбекистана, а также методика проведения клинической оценки с помощью индивидуализированных графиков роста плода для популяции Узбекистана;

результаты исследования внедрены в практику здравоохранения, в том числе практику консультативных поликлиник Навоийского Областного Перинатального Центра, Республиканского Перинатального Центра (заключение Министерства здравоохранения № 8н-д / 114 от 5 мая 2019 г.). С помощью, предложенной в методических рекомендациях скрининговой методики стало возможным более раннее выявление СОРП, улучшение наблюдения за беременными с СОРП, оптимизация сроков и методов родоразрешения, предотвращение неблагоприятных перинатальных исходов.

**Апробация результатов исследования.** Результаты диссертации были обсуждены на 2 международных и 5 национальных научных конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По материалам диссертационной работы опубликовано 19 печатных научных трудов, из них: 9 статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК РУз для публикаций основных научных результатов диссертаций, в том числе 1- в международном.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Диссертация изложена на 118 страницах компьютерного текста.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** приводится полное обоснование актуальности и востребованности темы научного изыскания, формулируется цель и задачи, перечисляются объекты и предметы исследования, указывается связь диссертационной работы с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики. Здесь же представлены научная новизна и практическая значимость проведенной работы. Раздел завершает информация о структуре диссертационной работы и ее объеме.

**В главе «Современный взгляд на механизмы возникновения, течение, способы диагностики и коррекции синдрома ограничения роста плода»** представлен глубокий обзор и анализ литературных источников по теме исследования. Освещены современные взгляды на этиопатогенез синдрома ограничения роста плода, рассмотрены возможности прогнозирования данного состояния. Приведена информация о возможностях проведения скрининговых и диагностических исследований с учетом индивидуальных особенностей организма. Уделяется внимание обзору эффективных методов профилактики состояния, среди которых одним из перспективных направлений видится применение донаторов оксида азота.

**Во второй главе «Клинические характеристики участниц исследования и использованные методы исследования»** приведена клиническая характеристика пациентов, изложена общая структура исследования, описан дизайн всех фрагментов, описаны принципы деления пациентов на группы, стратификации групп, критерии включения и исключена из исследования.

В основу ретроспективного когортного исследования легла информация, о 3793 родах, произошедших в период с 2010 по 2014 годы в городе Ташкенте.

Центильные коэффициенты роста плода для популяции Узбекистана были получены и индивидуализированы после анализа информации о 3522 случаях родов по методике J. Gardosi и M. Mongelli(1995).

В работу были включены фрагменты с проспективным дизайном: проспективное когортное исследование для изучения кровотока в перешейке аорты, а также рандомизированное контролируемое испытание с целью оценки эффективности L-аргинина в профилактике СОРП.

Для изучения доплерометрических показателей кровотока плода (к.м.н. Каюмова Р.Р., Центр Нorev, Ташкент, ультразвуковая система Hitachi ALOKA Arietta 850) была выбрана модель проспективного когортного исследования. В основную когорту были набраны беременные (N=47), соответствующие параметрам включения: одноплодная беременность; наличие факторов риска развития СОРП, обладающих наибольшей дискриминационной точностью, либо сочетание этих факторов; предполагаемая масса плода менее 10 перцентиля по индивидуализированным графикам роста плода; отсутствие доплерометрических нарушений в артерии пуповины (пульсовой индекс менее 95 перцентиля), срок гестации 24–26 недель. Контролем выступали пациентки, отобранные из общей популяции с предполагаемой массой плода между 10 и 90- м перцентилем по индивидуализированным графикам роста плода. Пациентки группы контроля (N=47) были индивидуально подобраны к пациенткам основной когорты по параметрам гестационного срока ( $\pm 1$  нед).

РКИ с целью оценки эффективности L-аргинина в профилактике СОРП было запланировано и проведено с учетом рекомендаций единых стандартов представления CONSORT. Критериями для включения в исследования являлись: срок гестации от 24 до 26 недель; возраст более 18 лет; наличие одноплодной беременности; регулярный менструальный цикл; жизнеспособный эмбрион; женщины с гипертензивными нарушениями в анамнезе, с рождением детей, МВГС, мертворождением в анамнезе, курящие, с короткими интервалами между родами, с наличием кровянистых выделений в первом триместре.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics V22.0, STATA (Stata Corp LLC V14.2), MS EXCEL 2013. Максимально допустимым уровнем ошибки первого рода было принято значение  $p < 0,05$ .

В третьей главе **«Результаты собственных исследований. Факторы риска и методы скрининга синдрома ограничения роста плода»** решается комплекс задач, регламентированных рамками основного направления исследования. Описаны результаты оценки способности известных факторов риска прогнозировать рождение маловесных детей, далее приводятся расчеты центильных коэффициентов роста плода, наконец изложены результаты по изучению кровотока плода в перешейке аорты.

В таблице 1 приведены данные о частоте рождения детей с МВГС в зависимости от наличия факторов риска. В таблице 2 показано, что повышение

шансов рождения детей с МВГС наблюдается у женщин с анамнезом родов с МВГС, женщин с гипертензивными расстройствами, у курящих, живущих вне брака, чей возраст больше 35 лет, а также у беременных с кровотечением в первом триместре беременности.

Далее, при помощи ROC- анализа и оценки дискриминационной точности описана способность указанных факторов дифференцировать группы женщин с риском рождения детей с МВГС. Самую сильную связь факторов риска можно было наблюдать у матерей с гипертензивными расстройствами и у тех, кто имел интергенетический интервал менее года. Тем не менее, значения AU-ROC для этих факторов оказались довольно низкими (0,574 и 0,648). Далее, мы предложили две статистические модели. Модель А с двумя переменными, обладающими наибольшей дискриминационной точностью (Гипертензивные нарушения+ Интервал между родами), а также модель В, которая добавляла остальные ковариаты к первоначальной модели А. Числовые значения моделей были оценены путем нахождения разницы между площадями под ROC-кривыми.

Показано, что дискриминационная точность общей модели А, незначительно улучшалась (на 0,03 пропорциональной части) когда все переменные включались в модель В. Среди недоношенных модель В улучшала дискриминационную точность модели на 0,08 пропорциональной части, в то время как среди доношенных значение увеличилось лишь на 0,02, а у переношенных- на 0,065 пропорциональной части.

Проведенный анализ выявил наличие индивидуальной гетерогенности ответа на некоторые специфические переменные, при этом дискриминационная точность фактора риска зависит, к примеру, от того, был ли новорожденный недоношенным, родившимся в срок, либо переношенным.

Следующий фрагмент диссертационной работы выполнен в целях оценки отношения ВСДМ, срока гестации и предполагаемого веса плода, разработки новых кривых зависимости высоты стояния дна матки от роста плода для местной популяции (индивидуализированные графики роста плода).

Используя методику, описанную Gardosi (1997), и при методологической поддержке Perinatal Institute (Birmingham, UK), мы провели расчет прогнозируемой массы тела, которую плод должен набрать за весь период внутриутробного развития (Оптимальный вес доношенного плода (ОВДП)), что позволило выработать пропорциональную кривую, очерчивающую прогнозируемую динамику массы тела плода на протяжении нормально протекающей беременности.

Центильные коэффициенты для коррекции влияния факторов, влияющих на динамику роста плода, были получены при анализе данных изучаемой когорты беременных.

Таблица 1

## Частота МВГС в изученной когорте

	МВГС (n=351; 9,96%)		Прежд. Роды (n=26; 14,69%)		Срочн. роды (n=304; 9,64%)		Запозд. роды (n=21; 10,99%)	
	N= 3522	%	N= 177	%	N= 3154	%	N= 191	%
<b>Пол новорожденного</b>								
Муж	1863	8,48	90	14,44	1676	8,17	97	8,25
Жен	1659	11,63	87	14,94	1478	11,30	94	13,83
<b>Ранжир родов</b>								
Первый	1390	11,58	59	15,25	1244	11,33	87	12,64
Второй	1129	8,41	69	10,14	1009	8,33	51	7,84
>3	1003	9,47	49	20,41	901	8,77	53	11,32
<b>Интервал между родами</b>								
<1 года	571	27,32	38	15,79	486	28,40	47	25,53
1-2 года	1205	8,22	71	14,08	1039	8,18	89	5,62
>2 лет	1746	5,50	68	14,71	1629	4,97	55	7,27
<b>Рождение детей МВГС в анамнезе</b>								
Нет	3442	9,70	170	13,53	3088	9,49	184	9,78
Да	80	21,25	7	42,86	66	16,67	7	42,86
<b>Возраст матери</b>								
<25	1530	11,90	81	14,81	1360	11,69	89	12,36
25-29	1216	8,31	58	15,52	1094	7,68	64	12,50
30-34	548	7,85	29	10,34	496	8,06	23	0,00
>35	228	10,96	9	22,22	94	22,34	15	13,33
<b>Гипертензивные нарушения</b>								
"да"	233	30,04	14	42,86	210	29,05	9	33,33
"нет"	3289	8,54	163	12,27	2944	8,25	182	9,89
<b>Курение</b>								
Некурящие	3037	9,61	144	13,89	2722	9,33	171	10,53
Курящие	52	13,46	12	16,67	32	12,50	8	12,50
Пасс.курение	433	12,01	21	19,05	400	11,50	12	16,67
<b>Семейное положение</b>								
Замужем	3073	9,70	121	14,05	2811	9,43	142	11,27
Разведена	205	11,71	25	16,00	159	11,32	21	9,52
Одинока	244	11,89	31	16,13	184	11,41	28	10,71
<b>Национальная принадлежность</b>								
Узбекской национальности	2632	10,03	130	14,62	2355	9,43	147	10,20
Другие	890	10,00	47	14,89	799	10,26	44	13,64
<b>Вагинальное кровотечение в первом триместре</b>								
"да"	260	21,15	20	50,0	227	16,74	13	53,58
"нет"	3262	9,1	157	10,19	2927	9,09	178	8,43

Таблица 2

Ассоциация между характеристиками матери, плода и рождением детей МВГС в общей популяции и в стратах (показано ОШ и 95% ДИ)

	МВГС (общ)		МВГС (прежд)		МВГС( срочн.)		МВГС (запозд)	
	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
<b>Пол новорожденного</b>								
Муж (реф)								
Жен	1,42	1,14-1,77	1,04	0,45-0,39	1,43	1,13-1,82	1,79	0,70-4,53
<b>Ранжир родов</b>								
1 (реф)								
2	0,70	0,54-0,92	0,63	0,22-0,80	0,71	0,54-0,94	0,59	1,77-1,95
>3	0,80	0,61-1,04	1,43	0,53-0,85	0,75	0,56-1,01	0,88	0,31-2,54
<b>Интервал между родами</b>								
<1 г.	4,13	3,14-5,44	1,14	0,38-,43	4,45	3,31-,99	5,76	1,89-17,6
1-2 г.(реф)								
>2 лет	1,59	1,19-2,12	0,95	0,37-0,45	1,70	1,24-,33	0,76	0,20-2,96
<b>Рождение детей МВГС в анамнезе</b>								
Нет(реф)								
Да	2,55	1,48-4,42	4,79	1,01-0,81	1,91	0,99-,69	9,28	1,74-49,4
<b>Возраст матери</b>								
<25	1,46	1,11-1,93	1,35	0,46-3,97	1,47	1,09-,98	1,37	0,46-4,04
25-29 (реф)								
30-34	0,97	0,65-1,43	0,81	0,18-3,69	1,04	0,69-,57		
>35	1,40	0,87-2,25	2,00	0,32-12,5	1,36	0,81-2,29	1,35	0,24-7,81
<b>Гипертензивные нарушения</b>								
"да"	4,60	3,39-6,24	5,36	1,69-17,1	4,55	3,29-6,30	4,56	1,05-19,8
"нет" (реф)								
<b>Курение</b>								
Некурящие (реф)								
Курящие	1,46	0,65-3,27	1,24	0,25-6,08	1,39	0,48-3,99	1,21	0,144
Пассивное курение	1,28	0,94-1,76	1,46	0,45-4,78	1,26	0,91-1,76	1,70	0,35-8,38
<b>Семейное положение</b>								
Замужем/гр брак (реф)								
Разведена	1,24	0,79-1,92	1,17	0,36-3,81	1,23	0,74-2,04	0,83	0,18-3,89
Одинока	1,26	0,84-1,89	1,18	0,40-3,48	1,23	0,77-1,97	0,95	0,26-3,49
<b>Национальная принадлежность</b>								
Узбекской нац-ти(реф)								
Другие	1,11	0,87-1,42	1,39	0,50-3,83	1,10	0,84-1,44	1,39	0,50-3,83
<b>Вагинальное кровотечение в первом триместре</b>								
"да"	2,69	1,95 - 3,7	3,39	3,19-24,4	3,10	1,39 - 2,91	3,39	4,04 - ,26
"нет" (реф)								

Коэффициенты получены в результате анализа модели множественной регрессии, центрированной на стандартном гестационном сроке (280 дней), этнической группе, среднем росте, весе женщин при первом антенатальном обращении, наличии первой беременности. При расчете не учитывались рост отца, возраст матери, патологические факторы как, например, курение, социальная депривация, преэклампсия и сахарный диабет.

Модель регрессии имела константу, к которой добавлялись либо вычитались дополнительные граммы веса, в соответствии с формулой:

$$\text{ОВДП(TOW)} = \text{const} + \text{коэф\_рост\_матери} + \text{коэф\_вес\_матери} + \text{коэф\_этнич\_принадл\_матери} + \text{коэф\_паритет} + \text{коэф\_пол\_плода}$$

В таблице 3. представлены коэффициенты для популяции Узбекистана.

Таблица 3

**Центильные коэффициенты роста плода для популяции Узбекистана**

	<b>Коэффициент</b>	<b>SE</b>	<b>95% ДИ</b>
<b>Константа</b>	3490,9	16,5	3458.5-3523.3
<b>Пол</b>			
<b>Муж</b>	52,0	14,6	23.3 - 80.7
<b>Жен</b>	-52,0	14,6	-80.7 -23.3
<b>Рост в см (отклонение от 163 см)</b>			
<b>Рост</b>	4,849	1,903	1.119 - 8.578
<b>Рост 2</b>	-0,1311	0,1550	-0.4349 - 0.1728
<b>Рост 3</b>	0,00296	0,01285	-0.02224 - 0.02815
<b>Вес в кг (отклонение от 64 кг)</b>			
<b>Вес</b>	7,255	,762	5.763 - 8.748
<b>Вес2</b>	-,0999	,0316	-0.1618 -0.038
<b>Вес 3</b>	,00017	,00006	0.00004 - 0.00029
<b>Паритет (0 по умолчанию)</b>			
<b>1</b>	77,1	17,5	42.9 - 111.3
<b>2</b>	102,6	21,0	61.3 - 143.8
<b>3 или более</b>	64,9	25,4	15.1 -114.6

Вес плода на сроках гестации между 24 и 42 неделями (т.е. между 168 и 294 днями) изначально рассчитывался при помощи формулы Hadlock и соавт., после чего данные выражались в виде пропорциональной части от соответствующего веса плода к 280 дню гестации. Уравнение пропорциональности было получено путем деления значения ежедневной прибавки массы тела, прогнозируемого данной формулой, на значение массы тела к 280 дню гестации и дальнейшим подбором для гестационного срока.

Кривые 90-го и 10-го перцентилей были получены путем вычислений по следующему выражению:  $\pm 1,28 \times CV$  (коэффициент вариации, CV:SD/вес).

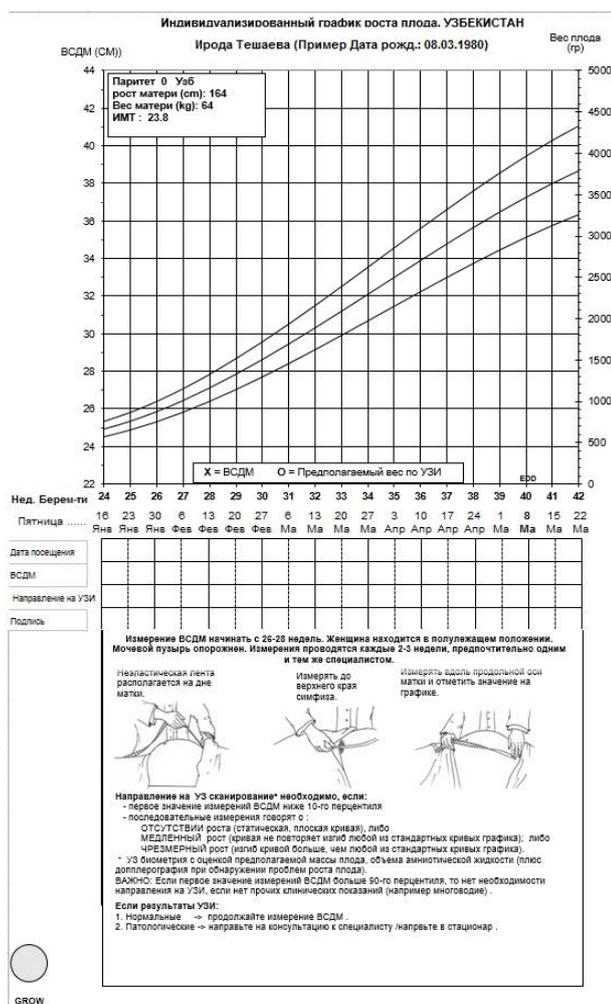
Результаты расчетов, выявленные зависимости и полученные формулы легли в основу построения индивидуализированных графиков роста плода для

популяции Узбекистана, что было реализовано с помощью табличного процессора Microsoft EXCEL. На отдельном листе Excel с помощью Visual Basic for Applications (VBA) запрограммированы математические условия, и после внесения информации о беременной, плоде, предполагаемой дате родов происходит автоматическая генерация индивидуализированного графика роста плода с отображением линий 50-го, 90-го и 10-го перцентилей. Помимо этого, на листе отображаются рост и вес матери, проводится подсчет индекса массы тела, указываются данные о предыдущих беременностях.

Константа уравнения (3490,9 г.) отражает ожидаемый вес плода у некурящей первородящей женщины, при средних антропометрических данных: вес - 64,6 кг, рост 162,7 см.

Значение константы может быть скорректировано путем включения различных нюансов течения беременности.

В приложении предусмотрена возможность распечатки индивидуализированных графиков. Графики могут использоваться для мониторинга течения беременности, скрининга СОРП в учреждениях, оказывающих антенатальный уход (Рисунок 1).



**Рисунок 1. Индивидуализированный график роста плода в распечатанном виде**

Следующий фрагмент работы был выполнен исходя из предположения о том, что среди плодов с МВГС, выявленных с помощью ведения индивидуализированных графиков роста плода, имеется некоторый процент случаев СОРП.

Демографические характеристики обеих групп (47 с плодами МВГС и 47 здоровых беременных) к моменту начала исследования были сопоставимы по большинству критериев, исходы беременности и родов в значительной мере различались. Между группой контроля и основной когортой не обнаружено достоверной разницы в доплерометрических показателях венозного протока (DV-PI), артерии пуповины (UA-PI, UA S/D), кровотока в средней мозговой артерии (MCA-PI). В сравнении с контролем, в группе с МВГС выявлено статистически значимое повышение церебро-плацентарного отношения ( $2,12 \pm 0,65$  в сравнении с  $2,09 \pm 0,78$ ;  $P < 0,0,32$ ). При этом частота встречаемости подобных нарушений в основной когорте составила 27,1%, в группе контроля- 6,7%;  $P < 0,01$ ). Аналогично частота встречаемости нарушений кровотока в перешейке аорты составила в основной когорте 14,6%, в группе контроля- 5.1% ( $P < 0,01$ ).

Общий ретроградный кровоток в перешейке аорты наблюдался у 7,3% основной когорты и только в подгруппе, где отмечалась вазодилатация средней мозговой артерии. В то же время, в контрольной группе таких изменений доплерографии зарегистрировано не было ( $P < 0,01$ )

Подробные характеристики кровотока в перешейке аорты в обеих когортах представлены в Таблице 4. В сравнении с контролем обнаружены статистически значимые различия для всех показателей, кроме AoI PI, AoI PSV.

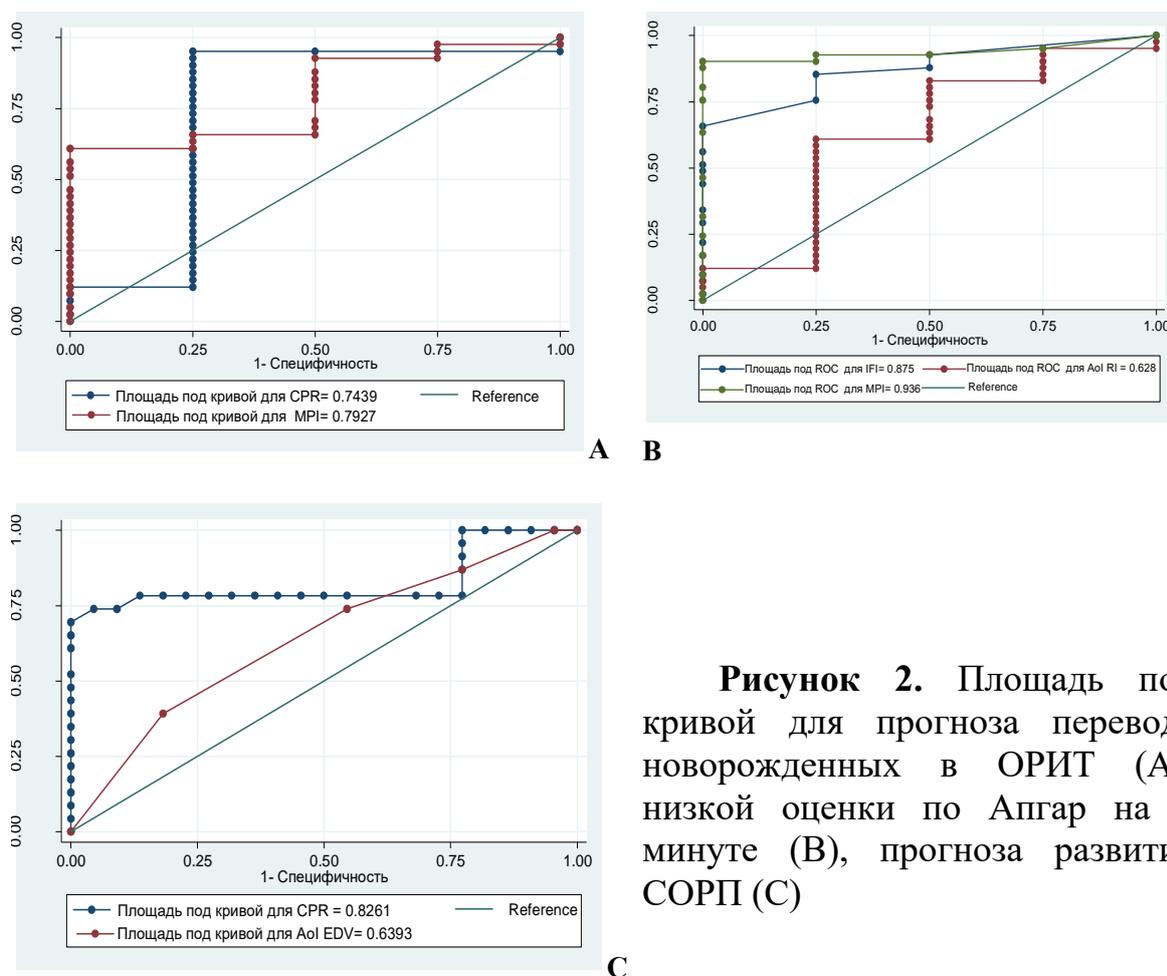
Анализ площади под кривой (AUC) показал, что при прогнозировании перевода новорожденных в ОРИТ, среди статистически значимых параметров кровотока наилучшие результаты показали индексы цереброплацентарного соотношения и производительности миокарда. Значение AUC для этих параметров соответственно было равно 0,7439 (95% ДИ 0,33345 - 1,00000) и 0,7927 (95% ДИ 0,59136 - 0,99400).

**Таблица 4**

**Показатели доплерометрических измерений в перешейке аорты в группах исследования**

	Группа контроля		МВГС		P
	Средн. Знач. $\pm$ ст. откл	Z- значение	Средн. Знач.е $\pm$ ст. откл	Z- значение	
AoI PI	$2,23 \pm 0,19$	0,245	$2,14 \pm 0,22$	0,314	0,141
AoI RI	$0,83 \pm 0,01$	0,148	$0,84 \pm 0,01$	0,013	0,002*
AoI PSV	$87,92 \pm 4,90$	1,171	$81,94 \pm 13,39$	1,156	0,055
AoI EDV	$16,14 \pm 3,35$	1,045	$12,60 \pm 2,81$	0,998	<0,000*
AoI TAMXV	$38,27 \pm 5,39$	2,130	$34,70 \pm 4,90$	1,68	0,025*
IFI	$1,21 \pm 0,02$	0,781	$1,16 \pm 0,05$	0,821	<0,000*

Прогнозирование низких оценок по шкале Аргар на 5 минуте показало, что площадь под кривой для IFI, AoI RI и MPI имела значение соответственно 0,8750 (95% ДИ 0,73819-1,0000), 0,6280 (95% ДИ 0,26106- 0,99504) и 0,9360 (95% ДИ 0,86423 - 1,00000). При прогнозировании развития СОРП наибольшую значимость проявили CPR и AoI EDV. Значения AUC соответственно составили 0,8261 (95% ДИ 0,68767 – 0,96451) и 0,6393 (95% ДИ 0,48187 – 0,79678) (Рисунок 2).



**Рисунок 2.** Площадь под кривой для прогноза перевода новорожденных в ОРИТ (А), низкой оценки по Апгар на 5 минуте (В), прогноза развития СОРП (С)

Таким образом, наши результаты указывают на наличие доплерометрических нарушений у МВГС плодов. В основной когорте, при сохранении нормальных доплерометрических индексов, некоторые из параметров кровотока AoI продемонстрировали способность прогнозировать развитие СОРП и таких неблагоприятных перинатальных результатов, как низкие оценки по Апгар на 5 минуте, перевод новорожденных в ОРИТ.

**Четвертая глава «Эффективность L-аргинина для профилактики рождения детей МВГС: рандомизированное контролируемое исследование»** диссертационной работы посвящена изучению эффективности применения доноров оксида азота у пациентов с риском развития этой патологии.

Каждая пациентка получала 15 мл аргинина аспартата перорально (по 5 мл 3 р в день), либо плацебо в таком же режиме. Вмешательство продолжалось с момента включения в исследования до момента родоразрешения.

Число подписавших лист информированного согласия на участие в исследовании составило 98 человек. До конца исследования наблюдались 46 пациенток из группы вмешательства и 46 пациенток из группы контроля.

Анализ результатов показал, что динамика прибавки массы плода в группе принимавших L-аргинин была выше, и этот эффект был наиболее выражен в течение первых 8 недель терапии (190,5 нед. в сравнении с 132,6 нед/гр). О положительной динамике в группе L-аргинина можно говорить относительно увеличения прибавки таких параметров, как бипариетальный диаметр, длина бедра, окружности головы и живота.

Показано, что прием L-аргинина предотвращает повышение пульсового индекса в пупочной артерии, приводит к повышению пульсового индекса в средней мозговой артерии, а эффект достигает статистической значимости через 4–8 недели. Основные показатели, характеризующие эффекты от проведенной профилактической терапии, представлены в таблице 5. В группе вмешательства средний вес при рождении составил  $3\ 131,00 \pm 187,50$  г, в группе плацебо –  $2\ 729,9 \pm 111,42$  г., при этом отмечена статистически значимая разница. Отношение шансов рождения детей с массой тела выше среднего в группах составило 2,05, а абсолютное снижение риска составило 12,2 в пользу группы вмешательства.

Снижение абсолютного риска развития СОРП составило статистически значимые 6,1% в пользу группы принимавших аргинин (ОШ 0,674). Показатель ОШ для рождения на доношенном сроке (более 37 недель) составило 3,257; шансы развития преэклампсии и дородового разрыва плодных оболочек в группе, принимающих L-аргинин, снизились на 136,3 %. В группе вмешательства более, чем в 1,7 раза повысились шансы родов через естественные родовые пути.

Анализ результатов данного фрагмента работы позволяет отвергнуть нулевую гипотезу и заключить, что назначение L-аргинина эффективно для профилактики рождения детей как с МВГС, так и с СОРП.

Назначение этого препарата способствует улучшению внутриутробного состояния плода, оптимизации фетометрических показателей, снижает вероятность получения низких оценок по шкале Апгар на 5 минуте, перевода новорожденных в палаты ОРИТ.

Таблица 5

## Эффекты проведенной профилактической терапии.

	ОШ	95% ДИ	AR R	95% ДИ	RR R	95% ДИ	NNT	95% ДИ	PEE R
<b>Первичный исход</b>									
Вес при рождении больше среднего	2,05	0,77- 5,46	- 0,12	-0,29- 0,04	- 0,75	-2,79 - 0,19	-8,17	-3,50 - 4,40	0,16
<b>Вторичные исходы (для новорожденного)</b>									
МВГС (менее 50 перцентиля)	0,84	0,37 - 1,91	0,04	-0,15 - 0,23	0,11	-0,51 - 0,47	24,50	4,32 - - 0,67	0,39
МВГС (менее 10 перцентиля)	0,81	0,33 - 0,81	0,04	-0,13 - 0,22	0,14	-0,66 - 0,56	24,50	4,64 - - 0,47	0,29
Развитие СОРП	0,67	0,3 - 1,9	0,06	-0,1 - 0,2	0,27	-0,7 - 0,6	16,3	4,6 - - 10,54	0,22
Раннее развитие СОРП (< 32 нед.)	0,00	0,00 - 0,00	0,04	-0,02 - 0,10	1,00	0,00 - 0,00	24,50	10,39 - - 8,56	0,04
Низкие оценки по Апгар на 5мин	0,64	0,17 - 2,42	0,05	-0,08 - 0,16	0,33	-1,22 - 0,80	24,50	6,23 - - 12,70	0,12
Внутричерепные кровоизлияния	0,00	0,00 - 0,00	0,02	-0,02 - 0,06	1,00	0,00 - 1,00	49,00	16,67 - - 2,14	0,02
Ранняя неонат. гибель	0,00	0,00 - 0,00	0,02	-0,02 - 0,06	1,00	0,00 - 1,00	49,00	16,67 - - 2,14	0,02
Респираторный дистресс-синдром	0,32	0,03 - 3,18	0,04	-0,04 - 0,12	0,67	-2,10 - 0,96	24,50	8,42 - - 26,94	0,06
Гест.срок родов > 37 нед	3,26	0,96 - 11,07	- 0,14	-0,28 - - 0,0	- 0,18	-0,41 - 0,00	-7,00	-3,54 - - 0,33	0,78
Гест.срок родов < 37 нед	0,40	0,11 - 1,38	0,10	-0,03 - 0,24	0,56	-0,35 - 0,85	9,80	4,26 - - 32,53	0,18
Гест.срок родов < 34 нед	0,00	0,00 - 0,00	0,04	-0,02 - 0,10	1,00	0,00 - 0,00	24,50	10,39 - - 8,56	0,04
Перевод новорожд.в ОРИТ	0,48	0,08 - 2,74	0,04	-0,05 - 0,14	0,50	-1,61 - 0,90	24,50	7,39 - - 18,60	0,08
<b>Вторичные исходы (для матери)</b>									
Угроза прежд. родов	0,73	0,16 - 3,47	0,02	-0,08 - 0,12	0,25	-2,18 - 0,82	9,00	8,18 - - 12,27	0,08
Развитие преэклампсии	1,36	0,29 - 6,44	- 0,02	-0,12 - 0,08	- 0,33	-4,69 - 0,69	- 49,00	-8,18 - 12,27	0,06
ПОНРП	0,00	0,00 - 0,00	0,02	-0,02 - 0,06	1,00	0,00 - 1,00	49,00	16,67 - - 2,14	0,02
ДРПО	1,36	0,29 - 6,44	- 0,02	-0,12 - 0,08	- 0,33	-4,65 - 0,69	- 49,00	-8,18 - 12,27	0,06
Кесарево сечение	0,57	0,1 - 2,6	0,04	-0,1 -0,2	0,4	-1,4 - 0,9	24,5	6,7- -14,9	0,1
Норм роды	1,74	0,39 - 7,73	- 0,04	-0,15 - 0,07	- 0,05	-0,18 - 0,07	- 24,50	-6,71 - 14,86	0,90

**ARR – снижение абсолютного риска; RRR – снижение относительного риска; NNT – число больных, которых необходимо лечить; PEER – ожидаемая частота событий для пациента.**

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По диссертации на соискание учёной степени доктора философии (PhD) на тему: «Инструменты скрининга и возможности профилактики синдрома ограничения роста плода» представлены следующие выводы:

1. Несмотря на высокие показатели отношения шансов, ни один из проверенных нами специфических значимых факторов риска не может с достаточной точностью предсказать рождение детей с МВГС. Подход, основанный лишь на оценке отношений шансов, может приводить к неоправданным вмешательствам и/или неэффективной помощи. Улучшить прогноз можно путем определения комбинаций специфических факторов и границы значений для постановки диагноза у женщин на различных сроках гестации.

2. Центильные коэффициенты для популяции Узбекистана позволяют учесть индивидуальные физиологические параметры организма беременной и отражают физиологические детерминанты оптимального веса плода при рождении.

3. Пропорциональная кривая, очерчивающая прогнозируемую динамику достижения индивидуально рассчитанной массы тела плода на протяжении нормально протекающей беременности, позволяет проводить мониторинг роста плода относительно индивидуально рассчитанных границ нормальной массы тела.

4. Допплерометрическая оценка кровотока в перешейке аорты плода предоставляет важную информацию о функции миокарда желудочков плода и его гемодинамическом статусе. Показатель диастолической скорости кровотока в перешейке аорты способен прогнозировать развитие СОРП и вероятность перевода в палату интенсивной терапии. Снижение индекса кровотока в перешейке аорты ассоциируется с низкими оценками по шкале Апгар на 5 минуте.

5. Назначение L-аргинина эффективно для профилактики рождения детей с МВГС (снижение на 4,1%), прироста веса плода к моменту рождения (в среднем на 402 г), способствует увеличению продолжительности гестации, снижает частоту развития СОРП на 6,1%, в том числе и раннего развития СОРП (до 32 недели) на 4,1%. Применение препарата значительно повышает оценки по Апгар на 5 минуте, имеет потенциал в снижении некоторых неблагоприятных исходов беременности для матери.

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

---

**TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

**KLIMASHKIN ALEKSEY ALEKSANDROVICH**

**SCREENING TOOLS AND OPTIONS FOR PREVENTION OF  
INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION SYNDROME**

**14.00.01 – Obstetrics and gynecology**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF  
PHILOSOPHY (PhD) ON MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT – 2019**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2017.PhD/Tib416**

The dissertation was carried out at the Tashkent Pediatric Medical Institute

The abstract of the dissertation is posted in three (uzbek, russian and english (resume)) languages on the website of the Scientific Council ([www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz)) and on the website of «Ziyonet» information and education portal at ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Scientific chief:**

**Youldouz Gulyamovna Rasoul-Zadeh,**  
Doctor of medical sciences, professor

**Official opponents:**

**Pakhomova Zhanna Evgen'evna**  
Doctor of medical sciences, professor

**Karimova Feruza Djavdatovna**  
Doctor of medical sciences, professor

**Leading organization:**

**Institute of Pediatrics, Obstetrics and  
Gynecology named after A.N. Lukyanova  
of NAMS of Ukraine**

The defence of the dissertation will be held on “\_\_\_” 2019, at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 262-33-14); e-mail: mad@tashpmi.uz).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No. \_\_\_\_). Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 262-33-14

The abstract of dissertation was distributed on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019.  
(Registry record № \_\_\_\_\_ dated “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2019y.)

**A.V. Alimov**  
Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific  
Degrees, Doctor of Medicine, Professor

**E. A. Shaniansurova**  
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of  
Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

**D. I. Akhmedova**  
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific  
Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of  
Medicine, Professor

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the study:** To rationalize screening methods for fetal growth restriction syndrome and evaluate the effectiveness of prevention of this pathology.

**The object of the research** 3793 pregnant women of the general population whose pregnancy and childbirth took place in the City Clinical Hospital No. 4 named after I. Irgasheva, Tashkent city from 2010 to 2018, 47 pregnant women with small for gestational age (SGA) fetuses and 47 healthy pregnant women.

**The scientific novelty of the study are follows:**

the frequency of birth of children with SGA and IUGR was determined, the most significant biomedical and social risk factors for these conditions were identified, including hypertensive conditions, short intervals between births and vaginal bleeding in the first trimester of pregnancy;

the kinetics of fetal growth is described, the optimal fetal weight by the end of gestation is calculated;

for the first time it was revealed that the growth of the mother, her weight at the beginning of gestation, parity and ethnicity have an influence on the weight of the fetus at birth, are associated with variability in the weight of the fetus in the third trimester;

it was shown that the cerebro-placental ratio and the final diastolic blood flow in the aortic isthmus are able to predict the development of IUGR and adverse perinatal outcome

**Implementation of research results.** Based on the results of a research study on the search for informative screening methods for IUGR: methodological recommendations were approved: “Methodology for screening assessment of fetal growth using customized growth charts for the population of Uzbekistan” (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8n-R / 118 of April 1, 2019). The methodological recommendations present the results of a study on obtaining centile fetal growth rates for the population of Uzbekistan, as well as a methodology for conducting clinical assessment using customized growth charts for the population of Uzbekistan;

the results of the study were introduced into the practice of healthcare facilities, including advisory clinics of the Navoi Regional Perinatal Center, the Republican Perinatal Center (opinion of the Ministry of Health No. 8n-d / 114 of May 5, 2019). With the help of the screening methodology proposed in the methodological recommendations, it became possible to detect IUGR earlier, improve the monitoring of pregnant women with IUGR, optimize the timing and delivery methods, and prevent adverse perinatal outcomes.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, a literature review, materials and methods of research, two chapters with results of research, conclusion, practical recommendations and a list of references. The thesis is presented on 118 pages of computer text.

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

**I бўлим (I часть; part I)**

1.Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А. Преимущества индивидуализированных графиков в диагностике синдрома ограничения внутриутробного роста плода // Вестник ТМА. – 2011. – №2. – С. 111–114 (14.00.00; №13)

2.Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А. Эффекты применения L-аргинина при легкой преэклампсии//Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2012. – №4. – С. 112-113 (14.00.00; №14)

3.Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А., Рахманова Н.И. Исходы беременности для матери и плода среди беременных с кровотечениями в I триместре беременности // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2014. – №3. – С.38-40 (14.00.00; №14)

4.Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А. Динамика прироста веса беременной во втором и третьем триместре и риск рождения детей с низкой для данного срока гестации массой тела // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2015. – №2. – С.63-65 (14.00.00; №14)

5.Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А. Влияние пассивного курения на вес плода при рождении // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2015. – №2. – С.109–110 (14.00.00; №14)

6.Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А., Шахабидинов Д.Ж., Хайитова Ш.И. Эффективность применения L-аргинина у беременных с риском ранней манифестации внутриутробного ограничения роста плода // Вестник ТМА. – 2016. - №3. – С. 102-105 (14.00.00; №13)

7.Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А., Усмонов С.К. Эффекты изолиро-ванной хронической гипертензии на риск рождения детей с малой массой к данному гестационному сроку // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2017. - №3-4. – С.122–124 (14.00.00; №14)

8.Rasoul-Zadeh Y.G., Klimashkin A.A., G. Gardosi, A.Francis Customized growth coefficients for Uzbekistan // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2017. – №3–4. – С. 161 (14.00.00; №14)

9.Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А., Каюмова Р.Р. Допплерометрические показатели кровотока в перешейке аорты плода и их ассоциации с синдромом ограничения роста плода и другими перинатальными исходами //Перинатология и педиатрия. – Киев – 2018.– №4 (76). – С.28–33 (IF 0,073)

## II бўлим (II часть; part II)

10.Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А. Назаров Б.Б. К вопросу о роли донаторов оксида азота при различных акушерских состояниях // Матеріали симпозиуму «Неінтенсивна інфузійна терапія у фтізіопульмонології та інших галузях медицини. Український хіміотерапевтичний журнал. – Київ–2012.– №3 (27). – С. 108–112

11.Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А., Рахманова Н.И. Факторы риска и исходы родов, сочетающиеся с ограничением роста плода, выявленном в начале гестации // «Приоритетные направления и модернизация охраны здоровья детей в Узбекистане». VII Съезд педиатров Узбекистана. Сб. тезисов. – Ташкент, 2014. – С. 83.

12.Rasoul-Zadeh Y.G., Klimashkin A.A. Usefulness Of l-Arginine (Tivortin) therapy in pregnant women with early onset of intrauterine growth restriction // «Приоритетные направления и модернизация охраны здоровья детей в Узбекистане». VII Съезд педиатров Узбекистана. Сб. тезисов. – Ташкент, 2014. – С. 84.

13.Rasoul-Zadeh Y.G., Klimashkin A.A. Shakhabinov D.J. The dynamics of maternal weight gain in healthy women with good pregnancy outcomes // Старшие научные сотрудники-соискатели в сфере здравоохранения» Республиканская научно-практическая конференция. Сб. тезисов. – Ташкент, 2016. – С. 358-359

14.Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А., Шахабидинов Д.Ж. Взаимоотношения высоты стояния дна матки и некоторых характеристик гестации // Старшие научные сотрудники-соискатели в сфере здравоохранения» Республиканская научно-практическая конференция. Сб. тезисов. – Ташкент, 2016. – С. 217–218

15.Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А. Влияние семейного положения на риск рождения детей с низкой массой //Оналик ва болаликни мухофаза килишининг долзарб муаммолари. Республика илмий-амалий анжумалари Программа докладов. –Бухара, 2016. –С. 5

16.Rasoul-Zadeh Y.G., Klimashkin A.A. Hemodynamics in aortic flow isthmus and associations with adverse perinatal outcomes in fetuses with intrauterine growth restriction//IX International Conference "Sharing the Results of Research Towards Closer Global Convergence of Scientists" Collection of Research Papers – Montreal, Canada, 2016. –P.58-62

17.Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А. Центильные коэффициенты роста и построение индивидуализированных графиков роста плода для популяции Узбекистана // IX Съезд акушеров-гинекологов Узбекистана. Программа докладов - Ташкент, 2017.-С.33

18.Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А. Методика скрининговой оценки роста плода с помощью индивидуализированных графиков роста для

популяции Узбекистана // Методические рекомендации. – Ташкент, 2019. – 24 с.

19. Rasoul-Zadeh Y.G., Klimashkin A.A. Risks of small for gestational age babies: study in Uzbekistan // European Sciences review. – 2019. – №3–4 (March-April). – С. 70–74.

Автореферат Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси  
«Фан» нашриёти босмахонаси таҳририясида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек,  
рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 26.11.2019  
Бичими: 60x84 1/8 «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулда босилди.  
Шартли босма табағи 3. Адади: 100. Буюртма: № 101

100060, Тошкент, Я. Ғуломов кўчаси, 74.

«TOP IMAGE MEDIA»  
босмахонасида чоп этилди.