

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/07.06.2024.Tib.95.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МЕЛИЕВА ДИЛНОЗА АБДУРАЙИМОВНА

**ПРЕЭКЛАМПСИЯ ХАВФИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА
ПРЕГРАВИДАР ТАЙЁРЛАНИШ ВА АНТЕНАТАЛ БОШҚАРИШНИ
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Мелиева Дилноза Абдурайимовна

Преэклампсия хавфи бўлган беморларда прегравидар тайёрланиш ва антенатал бошқаришни оптималлаштириш..... 3

Мелиева Дилноза Абдурайимовна

Оптимизация прегравидарной подготовки и антенатального ухода у пациенток с риском преэклампсии..... 29

Meliyeva Dilnoza Abdurayimovna

Optimization of pregravid preparation and antenatal care in patients at risk of preeclampsia..... 57

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 62

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/07.06.2024.Tib.95.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МЕЛИЕВА ДИЛНОЗА АБДУРАЙИМОВНА

**ПРЕЭКЛАМПСИЯ ХАВФИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА
ПРЕГРАВИДАР ТАЙЁРЛАНИШ ВА АНТЕНАТАЛ БОШҚАРИШНИ
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясида B2022.2.PhD/Tib2613 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.adti.uz) ва «Ziynet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Расуль - Заде Юлдуз Гулямовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Якубова Олтиной Абдуганиевна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Абдуллаева Лагя Мирзатуллаевна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Андижон давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/07.06.2024.Tib.95.03 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 170100, Андижон шаҳри, Ю. Атабеков кўчаси, 1. Тел/факс: (+99874) 223-94-50; e-mail: info@adti.uz, Андижон давлат тиббиёт институти).

Диссертация билан Андижон давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 170100, Андижон шаҳри, Ю.Атабеков кўчаси, 1. Тел/факс: (+99874) 223-94-50.

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2025 йил «___» _____ даги _____-рақамли реестр баённомаси).

Д. Б. Асранкулова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси
ўринбосари, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Ш. О. Тошбоев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари номзоди

О. А. Якубова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Преэклампсия ва эклампсия ҳомиладорликнинг асоратли кечишига сабаб бўлувчи гипертензив бузилишлар орасида оналар ва перинатал ўлимнинг асосий сабаблари сифатида алоҳида ажралиб туради. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра «...оналар ўлимнинг 14 фоизини ҳомиладорик давридаги гипертензив бузилишлар ташкил қилади, ҳомиладорларнинг 4,6 фоизи преэклампсия (ПЭ), 1,4 фоизи эса эклампсиядан азият чекадилар...»¹. Преэклампсия оқибатида дунё бўйича ҳар йили 76000 аёллар ва 500000 гўдаклар ўлими қайд қилинади ва бу кўрсаткичлар ривожланаётган давлатларда бир неча баробар юқоридир. ПЭ билан касалланган ҳомиладорларнинг қарийиб 30 фоизида плацентар етишмовчилик шаклланади, натижада ҳомила ривожланишининг бузилиши, унинг нобуд бўлиши кузатилади. ПЭ билан касалланган онадан туғилган ҳар бешинчи болада жисмоний ва асаб-рухий ривожланишнинг бузилиши кузатилади, неонатал ўлим кўрсаткичи эса 18 дан 30 фоизгача етиши мумкин. Бугунги кунда преэклампсия туфайли ҳомиладорликнинг оғир оқибатларини эрта аниқлаш, далилларга асосланган клиник тавсияларга мувофиқ зарур даволаш-профилактик чораларини талаб даражасида ташкил этиш тиббиётнинг, хусусан унинг туғруққа кўмаклашувчи тизимларининг ҳал қилиниши зарур бўлган долзарб муаммоларидан биридир.

Жаҳон миқёсида сўнги ўн йилликда юқори хатар гуруҳидаги аёлларда ПЭ ни прогнозлаш, унинг хавф даражасини тоифалаш имконини берувчи баҳолаш воситаларини ишлаб чиқиш бўйича сабб-ҳаракатлар амалга оширилмоқда. Бироқ, преэклампсиянинг синдромал табиатга эгаллиги, ҳомиладорликнинг ушбу жиддий асорати ривожланишида кўплаб механизмлар мавжудлиги уни олдини олиш ва даволашда мураккабликлар келтириб чиқармоқда. Мазкур синдромнинг гетероген молекуляр йўллари ҳақида маълумотларнинг етарли эмаслиги, аниқ ва махсус диагностик усулларнинг йўқлиги касалликни эрта аниқлаш ва мақсадли профилактик стратегияларни ишлаб чиқишдаги асосий тўсиқлардан ҳисобланади. Шу муносабат билан, ҳозирда ПЭ нинг хатар омилларини ўрганиш, унинг хавфини баҳолашда биомаркерларнинг прогностик аҳамиятини аниқлашга асосланган диагностик скрининг воситаларини ишлаб чиқиш орқали оғир ПЭ ва у билан боғлиқ она ва ҳомилада, шунингдек неонатал асоратларни камайтиришга йўналтирилган профилактик чоралар тизимини ишлаб чиқиш масаласи жуда муҳимдир.

Мамлакатимиз соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантириш доирасида соғлом оналик ва болаликни таъминлаш, ҳомиладор аёлларда учрайдиган касалликларни барвақт аниқлаш, уларни самарали даволаш ва олдини олиш усулларини такомиллаштиришга қаратилган комплекс чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. «Ўзбекистон-2030» стратегиясининг аҳоли саломатлигини таъминлаш бўйича ислохотларини таъминлашда «...ҳомиладорлик аниқланган вақтдан бошлаб туғуруқдан сўнг 42 кун ичида аёллар, гўдаклар ва беш ёшгача

¹Trends in maternal mortality 2000 to 2020: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNDESA/Population Division. Geneva: World Health Organization; 2023.

болалар орасидаги ўлимни 2 баробарга камайтириш...» вазифалари киритилган². Ушбу вазифаларни амалга ошириш, жумладан, ПЭ нинг хос предикторларини эрта аниқлаш, ҳомиладорлар ҳолатини яхшилаш имконини берувчи махсус даволаш схемаларини ишлаб чиқиш орқали уларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш, мазкур синдромнинг юқори тиббий ва ижтимоий аҳамияти туфайли тиббиётнинг долзарб йўналишларидан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 25 апрелидаги ПҚ-216-сон «2022-2026 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида»ги ва 2023 йил 08 сентябрдаги ПҚ-296-сон «Оналар ва болалар саломатлигини муҳофаза қилиш, аҳолининг репродуктив саломатлигини мустаҳкамлаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги 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 мувофиқлиги. Тадқиқот иши республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Перинатологиянинг замонавий босқичида ПЭ нинг патофизиологик механизмларини англаш борасида муайян силжишларга эришилган бўлса-да, унинг этиологияси ва профилактикасининг самарали превентив чоралари фаол ўрганилмоқда. Охириги тадқиқотларга кўра ПЭ кўп омилли синдром бўлиб, унинг шаклланишида йўлдош фаолиятининг бузилиши, қон томирлар тизими, иммунологик ва ирсий омиллар иштирок этади^{3,4}. Сўнги йилларда ПЭ ривожланиш хавфини баҳоловчи плацентар ўсиш омили (PIGF), эрувчи fms-симон тирозинкиназа-1 (sFlt-1) ва ҳомиладорликка алоқадор А плазма оксиди (РАРР-А) каби биомаркерларни ўрганиш асосида скрининг алгоритмларини ишлаб чиқишга алоҳида эътибор қаратилмоқда⁵. Бироқ, алоҳида маркерларнинг диагностик аниқлик даражаси, айниқса 2- ва 3-триместрда чекланганлигича қолмоқда. Мавжуд клиник тавсияларда (ACOG-American college of obstetricians and gynecologists; NICE-National institute for health and care excellence) юқори хавф гуруҳига кирувчи аёллар хатар гуруҳларини эрта аниқлаш ва уларда индивидуал профилактика ўтказиш учун ацетилсалицил кислота қўлланилиши муҳмлиги алоҳида таъкидланади⁶. Бироқ,

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2023 йил 11 сентябрдаги ПФ-158-сон «Ўзбекистон-2030» стратегияси тўғрисидаги Фармони. Қонунчилик маълумотлари миллий базаси, 12.09.2023 й.

³Gusella A, Martignoni G, Giacometti C. Behind the Curtain of Abnormal Placentation in Pre-Eclampsia: From Molecular Mechanisms to Histological Hallmarks. *Int J Mol Sci.* 2024 Jul 18;25(14):7886.

⁴Tamil Barathi P, Mohanapriya A. Pre-eclampsia: Re-visiting pathophysiology, role of immune cells, biomarker identification and recent advances in its management. *J Reprod Immunol.* 2024 Jun;163:104236.

⁵Bacmeister L, Buellesbach A, Glintborg D et al. Third-Trimester NT-proBNP for Pre-eclampsia Risk Prediction: A Comparison With sFlt-1/PIGF in a Population-Based Cohort. *JACC Adv.* 2025 Mar 19;4(4):101671.

⁶Andersen MF, Rode L, Christiansen ILR et al. Low-dose acetylsalicylic acid for the prevention of pre-eclampsia. *Ugeskr Laeger.* 2024 Apr 29;186(18):V10230682.

бу препаратни оптимал дозалаш, буюриш муддатлари ва профилактик чоралар ўтказилувчи бемор аёлларни танлаб олиш стратегиялари бўйича масалалар очиқлигича қолмоқда⁷.

Мамлакатимизда преэклампсия муаммоси, перинтал ўлим ва касалланишнинг таянч омилларидан бири сифатида оналар саломатлигини муҳофаза қилиш соҳасидаги устувор вазифаларидан бири бўлиб хисобланади. Ҳомиладорликнинг ушбу асорати хавфини эрта аниқлаш, унинг диагностикаси ва профилактикасини такомиллаштиришга йўналтирилган эпидемиологик, клиник-тахлилий тадқиқотлар олиб борилишига қарамай, унинг ривожланиш хавфини тоифалаш ва ягона скрининг тизим кўлами чекланган, шунингдек миллий соғлиқни сақлаш тизими шароитларига мослаштирилган локал клиник протоколларнинг танқислиги мавжуд⁸. Ушбу тадқиқотлар республикада ПЭ муаммосига илмий қизиқишлар кенглигидан далолат беради ва ҳомиладорликнинг бу асоратини эрта аниқлаш ва профилактика қилишнинг самарали скрининг усуллари ишлаб чиқиш бўйича комплекс тадқиқотлар олиб боришни тақозо қилади.

Юқорида баён қилинганларга асосланиб, ПЭ нинг олдини олиш, ташхислаш ва даволашда муваффақиятга эришиш учун тиббий технологиялар ва ёндошувларни яхшилаш устида доимий тш олиб бориш туғруққа кўмаклашувчи тизимларнинг долзарб масалаларини белгилайди. ПЭ нинг ривожланиш сабаблари, хатар омилларини аниқлаш, скрининг технологияларини жорий қилиш бўйича бахс-мунозараларнинг ҳанузгача давом этаётганлиги, шунингдек адабиётларда мазкур муаммо ечими бўйича исботланган маълумотларнинг камлиги тадқиқотнинг мақсад ва вазифаларини белгилаб берди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муссасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 21071401-сон «Ҳомиладор аёлларда акушерлик асоратларини эрта аниқлаш ва олдини олиш усуллари такомиллаштириш» илмий-тадқиқот йўналиши доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ҳомиладорлик асорати хавфи бўлган аёлларда самарали скрининг ва профилактика усуллари ишлаб чиқиш орқали эрта преэклампсиянинг учраш даражасини камайтиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

клиник аломатлари эрта ва кеч намоён бўлувчи преэклампсиянинг хавф омиллари, учраш кўрсаткичи, ривожланиш муддатлари ва оғирлик даражасининг таркибий тузилмасини тадқиқ қилиш;

преэклампсия хавфини баҳолашда баъзи биомаркерларнинг башоратлаш самарадорлигини аниқлаш;

⁷Atkins B, Siassakos D. Optimising Aspirin Use for Pre-Eclampsia Prevention: The Critical Role of Dose, Timing and Adherence. BJOG. 2025 Apr;132(5):547-551.

⁸Sadikova H, Eshimbetova G, Musakhodjaeva D. Preeklampsiyasi bor ayollarda homiladorlikninig kechishi va perinatal natijasi. Xalqaro Ilmiy Pediatriya Jurnal. 2024; 3(2):509–511.

преэклампсия хавфи бўлган ҳомиладор аёлларни оптимал идентификациялашда икки компонентли скрининг самарадорлигини баҳолаш; оғир кечувчи эрта преэклампсиянинг учраш даражаси, унга боғлиқ она ва ҳомиладаги, ҳамда неонатал асоратлар сонини камайтиришга йўналтирилган превентив чора-тадбирлар тизимини ишлаб чиқиш ва таклиф қилиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2020-2023 йилларда Андижон вилоят перинатал маркази ва Андижон шаҳар 2-сон туғруқ комплексида скринингдан ўтказилган ва эрта преэклампсия аниқланган 534 нафар ҳамда преэклампсия хавфи бўлмаган, ҳомиладорлик асоратсиз кечган 40 нафар жами 574 нафар аёллар, шунингдек, преэклампсиянинг анамнестик хавф омиллари, уларнинг учраш даражасини ретроспектив таҳлили учун 2018-2022 йилларда даволанган 1621 нафар ҳомиладорларнинг туғруқ тарихи олинган.

Тадқиқотнинг предмети преэклампсия аниқланган ёки асоратсиз кечувчи ҳомиладорликка эга бўлган аёлларнинг умумий ҳолати, инструментал текширувлар ва қон зардобидоги плацентар ўсиш омили (PIGF), эрувчи fms-симон тирозинкиназа-1 (sFlt-1), аутоагрессив протеинлар ва липидлар антитаначалари каби биомаркерларни аниқлашни ўз ичига олган клиник-лаборатор ҳамда иммунологик текширув натижаларини комплекс баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот мақсадига эришиш ва белгиланган вазифаларни ҳал қилиш учун анамнестик, умумий клиник, лаборатор, инструментал, иммунологик ва статистик тадқиқот усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Фарғона водийси шароитида Андижон вилоятидан олинган катта репрезентатив танланмада преэклампсиянинг ўртача тарқалиши 7,3% да учраши, оналар ёшининг, туғруқ паритетининг, тана вазнининг ортиб бориши, шунингдек, анамнезда артериал гипертензия, метаболик синдром, қандли диабет, антифосфолипидли синдром каби касалликлар мавжудлиги преэклампсия ривожланишининг юқори хавф омиллари эканлиги ва уларнинг прогностик аҳамияти исботланган;

эрта ва кечки преэклампсия хавфини баҳолашда плацентар ўсиш омили (PIGF) концентрациясининг камайиши, эрувчи fms-симон тирозинкиназа-1 (sFlt-1) ва кардиолипинга (GPLC), фосфолипидга (GPLF) ва лептинга (GPLL) қарши антитаначалар миқдорининг эса ортиши билан намоён бўлувчи ахборотли диагностик биомаркерлар аниқланган;

эрта ва кечки преэклампсия ривожланиш хавфини предиктив баҳолашда онадаги хатар омиллари ва биофизик кўрсаткичларга асосланган икки компонентли скрининг самардорлиги тасдиқланган;

эрта преэклампсиянинг юқори хавфи бўлган ҳомиладор аёлларнинг прегестацион парваришида қон томирлар эндотелийсини ҳимоловчи ва плацентар васкуляризацияни таъминловчи комплекс микронутриент ва антиагрегант профилактикага йўналтирилган ёндашувлар ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари:

ҳомиладорларда артериал гипертензия, метаболик синдром, қандли диабет, антифосфолипидли синдром каби прегестацион соматик

касалликларнинг, шунингдек уларда эрта ёки кеч репродуктив ёш, юқори паритет мавжудлиги, ҳамда прегравидар тайёргарлик олиб борилмаслиги каби омиллар преэклампсия ривожланишининг минтақавий ва ижтимоий юқори хавф омиллари сифатида қайд этилган;

хомиладорликнинг ангиоген биомаркерлари ва аутоагрессив протеинлар концентрациясидаги дисбаланс, ҳамда клиник-инструментал ва функционал ўзгаришлар тахлили асосида преэклампсиянинг қўшимча ташхислаш мезонлари ишлаб чиқилган;

хомиладор аёлларда икки босқичли скрининг асосида преэклампсиянинг юқори хавфини эрта аниқлаш, кам дозада аспирин, метафолин фолат ва Омега-3 ярим тўйинтирилган ёғ кислотлар тайинлашни ўз ичига олган комплекс превентив чоралар ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги олиб борилган тадқиқотнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, материалларнинг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирувчи умумий клиник-лаборатор, инструментал ва статистик тадқиқот усуллари асосланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти: Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, олинган хулосалар ва берилган тавсиялар назарий аҳамиятга эга бўлиб, эрта ва кечки преэклампсия кузатилган хомиладорларда клиник-анамнестик, инструментал ва иммунологик хусусиятларини аниқлаш, хавф омилларини белгилаш, уларни инобатга олган ҳолда преэклампсия профилактикаси ва мақбул даволаш тактикасини такомиллаштириш, прогностик мезонларга кўра даволаш усулларининг клиник самарадорлигини баҳолаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, ўтказилган клиник тадқиқотлар асосида преэклампсия хавфи бўлган аёлларни прегестацион тайёрлаш, олиб бориш ва хавф гуруҳларини клиник босқичгача бўлган даврда эрта аниқлаш ва даволаш учун таклиф қилинган икки босқичли скрининг усули, унинг асосида эрта ва кеч преэклампсия ривожланишини прогнозлаш схемалари касалликни олдини олиш ва асосли равишда даволашга имкон бериши, бу эса ўз навбатида оналар ва чақалоқларда асоратлар ривожланиш хавфини камайишига ва даво самарадорлигини оширишга ёрдам бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши. Преэклампсия хавфи бўлган беморларда прегравидар тайерланиш ва бошқаришни оптималлаштириш бўйича олиб борилган илмий-тадқиқот натижалари асосида:

биринчи илмий янгилик: Фарғона водийси шароитида Андижон вилоятидан олинган катта репрезентатив танланмада преэклампсиянинг ўртача тарқалиши 7,3% да учраши, оналар ёшининг, туғруқ паритетининг, тана вазнининг ортиб бориши, шунингдек, анамнезда артериал гипертензия, метаболик синдром, қандли диабет, антифосфолипидли синдром каби

касалликлар мавжудлиги преэклампсия ривожланишининг юқори хавф омиллари эканлиги ва уларнинг прогностик аҳамияти исботланганлиги Андижон давлат тиббиёт институти Эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 26 июнда бi-29/у-сон билан тасдиқланган ва «Эрта преэклампсия ривожланиши учун хавф омиллари бўлган аёлларни хомиладорликдан олдин тайёрлаш усули» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: ушбу янгилик Фарғона вилояти Фурқат тумани тиббиёт бирлашмаси туғруқ комплексининг 2024 йил 04 июлдаги 2889/2024-сон ва Андижон шаҳар 2-туғруқ комплексининг 2024 йил 05 августдаги 41-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2024 йил 10 декабрдаги 10/46-сон хулосаси). Илмий янгилик натижаларининг ижтимоий самарадорлиги: эрта бошланган преэклампсия учун сезиларли хавф омиллари аниқланган аёлларни хомиладорликдан олдинги тайёргарлик ва антенатал бошқаришнинг тавсия этилган усули эрта преэклампсия ва патогенетик жихатдан боғлиқ бўлган она ва перинатал касалланиш ва ўлим улушини камайтиришга имкон беради. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги “Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология тиббиёт маркази” давлат муассасасининг тиббий хизмат кўрсатиш нархлари жадвалига асосан, эрта преэклампсияни даволаш ва аспирин билан профилактика қилиш учун ҳар бир беморга жами 5 648 638 сўм сарфланади. Тадқиқотда биринчи триместр скрининги ва аспиринни қўллаш асосида эрта ПЭ нинг тарқалиши жорий амалиётга асосланган ҳолда 41 нафарга нисбатан 14 нафарни ташкил этди. Биринчи триместрдаги скрининг дастурининг тахминий қиймати 79 080 932 сўм бўлган бўлса, ПЭ ташхиси қўйиш ва даволаш учун жами 231 594 158 сўм сарфланади. Бу Андижон вилояти мисолида республика соғлиқни сақлаш тизимида йилига қарийиб 152 миллион 513 минг 226 сўм иқтисод қилиш имконини беради.

иккинчи илмий янгилик: эрта ва кечки преэклампсия хавфини баҳолашда плацентар ўсиш омилнинг (PIGF) концентрациясининг камайиши, эрувчи fms-симон тирозинкиназа-1 (sFlt-1) ва кардиолипинга (GPLC), фосфолипидга (GPLF) ва лептинга (GPLL) қарши антитаначалар миқдорининг эса ортиши билан намоён бўлувчи ахборотли диагностик биомаркерлар аниқланганлиги Андижон давлат тиббиёт институти Эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 26 июнда бi-29/у-сон билан тасдиқланган «Лептин маркеридан (GPLL) фойдаланиш асосида эрта преэклампсияни башорат қилиш усули» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Ушбу янгилик Фарғона вилояти Фурқат тумани тиббиёт бирлашмаси туғруқ комплексининг 2024 йил 04 июлдаги 2889/2024-сон ва Андижон шаҳар 2-туғруқ комплексининг 2024 йил 05 августдаги 41-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2024 йил 10 декабрдаги 10/46-сон хулосаси). Илмий янгилик натижаларининг ижтимоий самарадорлиги: преэклампсиянинг биологик маркерлари ҳисобланган ўсишнинг плацентар омил (PIGF), тирозинкиназа-1 га ўхшаш эрувчан FMSнинг антиангиоген

омили (sFlt-1), аутоагрессив протеинлар, кардиолипига (GPLC), фосфолипидга IgG (GPLF) ва лептинга антитаначаларни (GPLL) аниқлаш ёрдамида эрта ва кеч ПЭ ривожланиш хавфи юқори бўлган хомиладор аёлларни аниқ ташхислаш, шу билан бирга профилактика ва даволаш самарадорлигини 30% га ошириш имконини берган. Илмий янгилик натижаларининг иқтисодий самарадорлиги: лептин маркеридан фойдаланган холда ПЭ ривожланишини башорат қилиш усули эрта ПЭ ривожланишини олдини олиш имкониятини беради ва соғлиқни сақлаш тизимида йилига қарийиб 152 миллион 513 минг 226 сўм маблағ иқтисод қилинади.

учинчи илмий янгилик: эрта ва кечки преэклампсия ривожланиш хавфини предиктив баҳолашда онадаги хатар омиллари ва биофизик кўрсаткичларга асосланган икки компонентли скрининг самардорлиги тасдиқланганлиги Андижон давлат тиббиёт институти Эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 26 июнда бi-29/у-сон билан тасдиқланган ва «Эрта преэклампсия ривожланиши учун хавф омиллари бўлган аёлларни хомиладорликдан олдин тайёрлаш усули» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: ушбу янгилик Фарғона вилояти Фурқат тумани тиббиёт бирлашмаси туғруқ комплексининг 2024 йил 04 июлдаги 2889/2024-сон ва Андижон шаҳар 2-туғруқ комплексининг 2024 йил 05 августдаги 41-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2024 йил 10 декабрдаги 10/46-сон хулосаси). Илмий янгилик натижаларининг ижтимоий самарадорлиги: эрта бошланган ПЭ хавфининг жиддий омиллари аниқланган аёлларни прегестацион тайёрлаш ва антенатал кузатишнинг таклиф этилган усули эрта преэклампсия улушини ҳамда у билан патогенетик боғлиқ бўлган оналик ва перинатаал касалланиш ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш имконини беради. Илмий янгилик натижаларининг иқтисодий самарадорлиги: эрта ва кеч преэклампсия ривожланишининг таклиф этилган икки компонентли скрининг усули она ва чақалоқда преэклампсия ва унинг асосратларини даволашга сарфланадиган давлат бюджетининг 5.648.638 сўмини иқтисод қилиш имконини яртди. Хулоса: эрта ва кеч преэклампсияни башоратлаш учун онага боғлиқ ва биокимёвий омилларни ўз ичига олган икки компонентли скрининг учун тиббий хизматлар прејскурантига кўра жами 231 млн 594 минг 158 сўмни ташкил қилган бўлса, татбиқ кўлами бўйича (Андижон вилояти мисолида) харажатларни тежаш орқали ҳар бир аёл учун жами йилига 5 млн 648 минг 638 сўм, жами 79 млн 80 минг 932 сўм бюджет маблағларини иқтисод қилиш имконини беради.

тўртинчи илмий янгилик: эрта преэклампсиянинг юқори хавфи бўлган хомиладор аёлларнинг прегестацион парваришида қон томирлар эндотелийсини ҳимоловчи ва плацентар васкуляризацияни таъминловчи комплекс микронутриент ва антиагрегант профилактикага йўналтирилган ёндашувлар ишлаб чиқилганлиги Андижон давлат тиббиёт институти Эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 26 июнда бi-29/у-сон билан тасдиқланган «Лептин маркеридан (GPLL) фойдаланиш асосида эрта преэклампсияни

башорат қилиш усули» ва «Эрта преэклампсия ривожланиши учун хавф омиллари бўлган аёлларни хомиладорликдан олдин тайёрлаш усули» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: ушбу янгилик Фарғона вилояти Фурқат тумани тиббиёт бирлашмаси туғруқ комплексининг 2024 йил 04 июлдаги 2889/2024-сон ва Андижон шаҳар 2-туғруқ комплексининг 2024 йил 05 августдаги 41-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашининг 2024 йил 10 декабрдаги 10/46-сон хулосаси). Илмий янгилик натижаларининг ижтимоий самарадорлиги: эрта ПЭ эҳтимоли юқори бўлган хомиладор аёлларда икки босқичли скрининг орқали ПЭ нинг юқори хавфини эрта аниқлаш, кам дозада аспирин (суткада 150 мг), метафолин фолати ва Омега-3 ярим тўйинтирилган ёғ кислотларини буюриш орқали эрта превентив чораларни қўллаш эрта ПЭ нинг ривожланиш частотасини қисқартириш ва хомиладорларнинг ҳаёт сифатини ошириш, фетал асоратларни камайтиришга имкон беради. Илмий янгилик натижаларининг иқтисодий самарадорлиги: эрта ПЭ ни даволаш ва аспирин билан профилактика қилиш учун ҳар бир беморга жами 5 648 638 сўм сарфланади. Тадқиқотда биринчи триместр скрининги ва аспиринни қўллаш асосида эрта ПЭ нинг тарқалиши жорий амалиётга асосланган ҳолда анқланган 41 нафар аёлга нисбатан 14 нафарни ташкил этди. Бу эса биринчи триместрдаги скрининг дастурининг тахминий умумий қиймати 79 080 932 сўм деб ҳисобланса, ПЭ ташхиси қўйиш ва даволаш учун 231 594 158 сўм сарфланади. Ҳар бир ПЭ ни бошланиши башорат қилинган аёллардан бюджет ҳисобидан жами 5 648 638 сўм иқтисод қилиш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 2 та хорижий, ундан 1 та Scopus базасида индексацияланган журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, бешта боб, хотима, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 131 бетни ташкил этган.

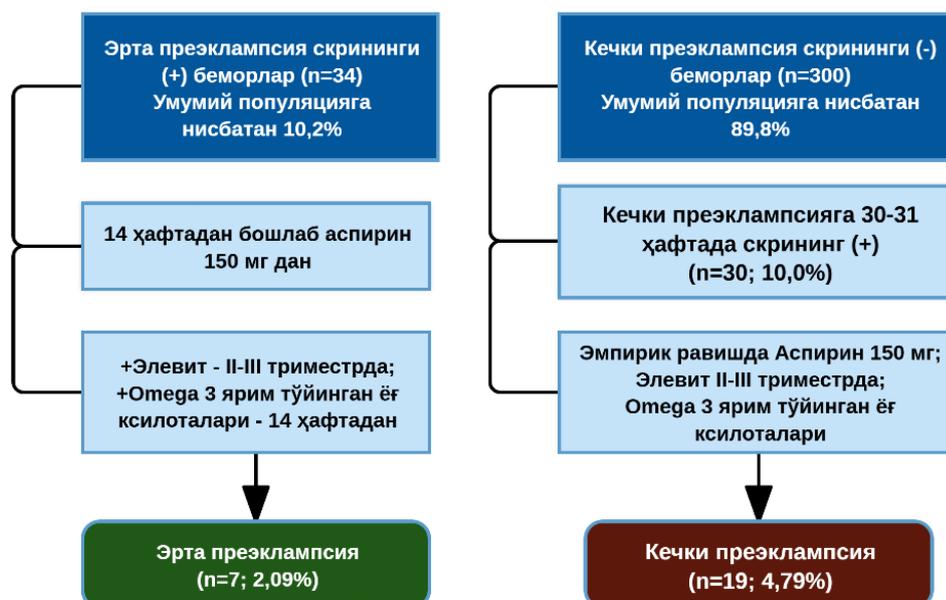
ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объекти ва предмети таърифланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, чоп этилган ишлар

ва диссертация тузилмаси бўйича тадқиқот натижаларини соғлиқни сақлаш амалиётига жорий этиш бўйича маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Прееклампсия -мураккаб акушерлик синдроми. Клиник жиҳатлар, патологик хавфлар ва профилактика имкониятларига замонавий қарашлар**» деб номланган биринчи бобида чет эл ва республикада чоп этилган адабий маълумотлар шарҳи, шунингдек, ҳомиладор аёлларда ПЭ ни ташхислашнинг замонавий усуллари таҳлили, унинг эпидемиологияси, этиологияси, патофизиологияси ва патогенези тақдим этилган. ПЭ эрта ривожланиши хавф омилларини аниқлаш ва прогнозлаш асосида унинг профилактикаси масалалари ўрганилган, уларнинг аналоглари ажратилган, камчилик ва афзалликларига ҳолис баҳо берилган. Ўтказилган таҳлил натижалари тадқиқотнинг долзарблиги, мақсад ва вазифаларини асослаган.

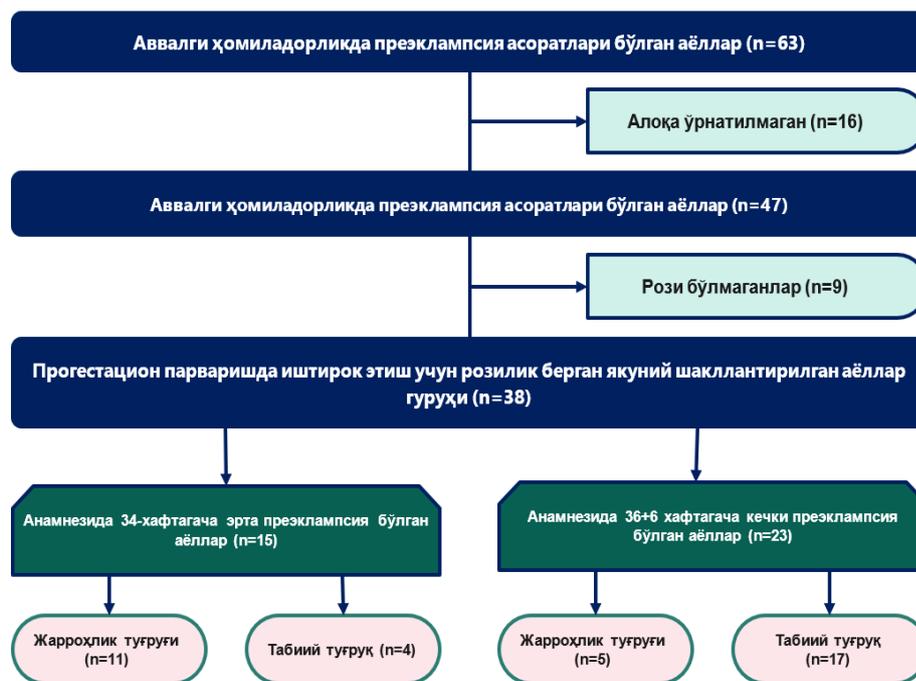
Диссертациянинг «**Тадқиқот материали, ҳажми ва усуллари**» деб номланган иккинчи боби клиник материал ва усуллар тавсифига бағишланган. Материални танлаш ва таҳлил қилишда ретроспектив, проспектив ва клиник-популяцион ёндашувлардан фойдаланилган. Тадқиқот 4 босқичда ўтказилган бўлиб 1-босқичда ПЭ хавфи асосий омиллари ретроспектив таҳлил қилинган. Бу гуруҳга ПЭ хавфи аниқланмаган, эрта ёки кеч ПЭ ривожланган стандарт кузатув остидаги бемор аёлларнинг (n=1621) туғруқ тарихлари киритилди. Шунингдек, ретроспектив тарзда 2018-2022 йй. Андижон шаҳридаги оилавий поликлиникаларда кузатувда бўлган ҳомиладор аёлларнинг туғруқ ва ўлими тарихлари ўрганилди. Ушбу гуруҳда аввалги ҳомиладорлик (лар) да ПЭ нинг асосий анамнезли хавф омиллари-ҳомиланинг ривожланиши орқада қолиши синдроми, оилавий анамнез, ёш ва туғруқ паритети, 35 ва ундан юқори ёш каби омиллар таҳлил қилинди. Онанинг кеч ПЭ нинг қон-томир хавф омилларига алоқадор бўлган ўткир ва соматик касалликлари ўрганилди. Юқорида аниқланган анамнез маълумотлари асосида ПЭ ривожланиши частотаси, Андижон шаҳри ва вилояти аёлларида ПЭ нинг клиник кечиши хусусиятлари, унинг структураси, ПЭ манифестациясининг устувор муддатлари, она ва перинатал оқибатлари аниқланди. 2-босқичда ПЭ нинг эрта ва кеч бошланиши таъсирчан ва ишончли хавф омилларини аниқлаш учун проспектив комбинацияланган скрининг-тадқиқот ўтказилди. Бунда плацентанинг вазни, бўйи, БВИ, ўлчамлари ва плацентар ва антиплацентар маркерлар, шунингдек, демографик оналик характеристикаларидан (n=534) фойдаланилди. Оғир прееклампсиянинг эрта (ПЭЭБ) ва кеч (ПЭКБ) шакли билан касалланган беморларда айланувчи ангиоген (яъни, PLGF) ва антиангиоген (яъни, sVEGFR-1), кардиолипин (GPLS), фосфолипид (GPLF) ва лептин (GPLL) омиллар профилларининг солиштира таҳлили амалга оширилди. Текширилган барча беморлар қуйидаги гуруҳларга ажратилди: нормал ҳомиладор беморлар (n=40); 2) оғир эрта ПЭЭБ (n=40); ва 3) оғир кеч ПЭКБ (n=36). 3-босқичда аёлларнинг эрта ва кеч ПЭ ва прегестацион тайёргарлигини прогнозлашдан кейин аралашувларнинг профилактик ва терапевтик самарадорлиги баҳоланди. Бу босқичида эрта ва кеч ПЭ ни танланмаган популяцияда прогнозлашдан кейин кичик дозаларда аспиридан фойдаланган ҳолда аралашувнинг профилактик ва терапевтик қиммати баҳоланди (1-расм).



1-расм. Эрта ва кечки презекламписяни прогноزلшдан кейинги аралашувларнинг профилактик ва терапевтик самарадорлигини баҳолаш алгоритми

Кейинги ўрганишлар учун 2 гуруҳ ҳомиладорлар текширилди. Аниқланган ПЭЭБ аломатлари бўлган юқори хавф гуруҳидаги беморларда оналик ва перинатал асоратларни таҳлил қилиш мақсадида FIGO тавсияларига мувофиқ аспириин буюрилди. Иккинчи гуруҳ эрта ПЭ бўлган «-» скринингли беморлардан шакллантирилди. Бу гуруҳдаги беморлар кузатув остида бўлиб, ҳомиладорликнинг 30-31-ҳафтасида кеч ПЭ хавфини аниқлаш учун тадқиқотлар такрорланди, ҳамда скрининги мусбат бўлган беморлар танлаб олинди. Иккинчи гуруҳдагиларнинг барчаси ҳомиладорликнинг 30-ҳафтасида қон зардобининг иммунгистокимёвий таҳлилидан ўтказилиб, кеч ПЭ маркерлари - плацентар ўсиш омили – PLGF, антиангиоген-эрувчи ФМС га ўхшаш тирозинкиназа-1 (сФлт-1), аутоагрессив протеинлар; кардиолипинга антитаначалар (GPLS), фосфолипидга антитаначалар (GPLF), лептинга антитаначалар (GPLL). аниқланди: Мусбат скринингли иккинчи гуруҳ беморларига ПЭКБ (n=7) гестациясининг 30-31-ҳафтасида 150 мг дозада аспириин ва Омега-3 (оғиз орқали суткада 1000 мг) тайинланди.

Эрта ПЭ бўлган бемор аёллар гуруҳида ҳомиладорлик 34 ҳафталик муддатгача 11 нафар аёлда кесарча амалиёт билан, 4 нафарида пролонгация қилиниб, туғруқ табиий равишда 35-37 ҳафтада юз берган. Кеч ПЭнинг 23 та ҳолатида туғруқ 17 нафар ҳомиладор аёлда табиий йўл билан, 5 нафарида кесарча амалиёт орқали юз берган. Оқибатда тадқиқотнинг бу босқичида ўрганиш учун 2 гуруҳ ҳомиладор аёл танлаб олинди: биринчи гуруҳ (n=15) анамнезда (34 ҳафтагача) эрта ПЭга эга бўлган беморлардан, иккинчи гуруҳ эса (n=23) анамнезда (36+6 ҳафтагача) аёллардан ташкил топди (2-расм).



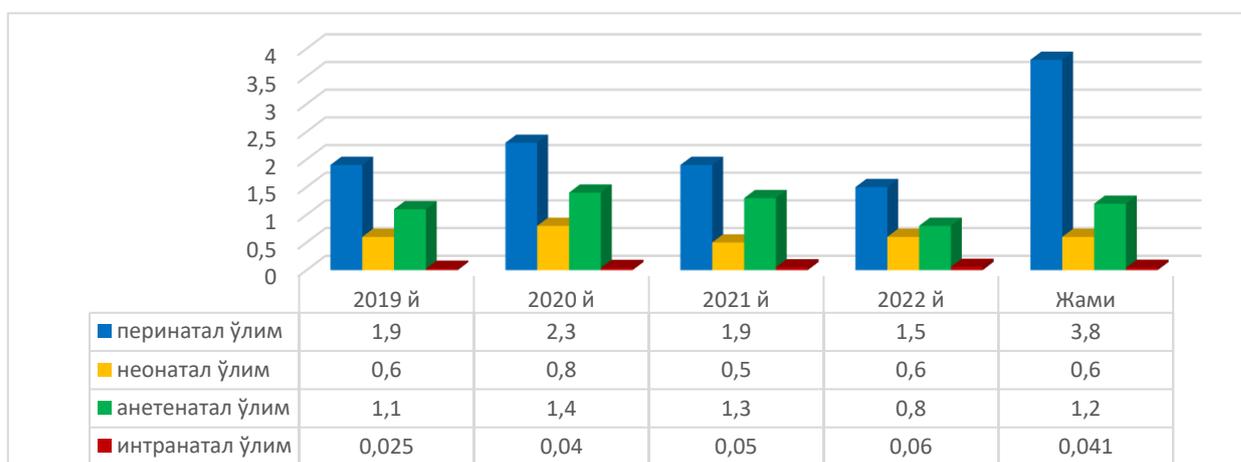
2-расм. Кейинги прогестацион парвариш ва даволаш учун аёллар когортасини танлашнинг блок-схемаси

Прегестацион тадқиқот ПЭ ривожланиши хавфини аввалги ҳомиладорликни аниқлашга асосланди. 1 ва 2 -гуруҳдаги барча аёлларга таркибида КОК бўлган Метафолин контрацепцияси тавсия қилинди. Ўртача прегестацион тайёргарлик 42 кунни ташкил қилди. 32 нафар аёлнинг ҳаммаси Метофолин фолатини 1-триместрда Элевит таркибида қабул қилишни давом эттирди. Бу тадқиқот иштирокчиларидан эрта ПЭ анамнезли 14 нафар бемор ва кеч ПЭ анамнезли 16 нафар бемор ҳомиладор бўлди ва стандарт антенатал кузатув компоненти сифатида Метафолин фолатни қабул қилишни давом эттирди. Қолган 8 бемор тадқиқотдан чиқиб кетди. Эрта ПЭ скрининг и 1-гуруҳдаги 4 нафар ҳомиладор аёлда ижобий бўлди, 2-гуруҳда 5 нафарда ижобий бўлди. Уларнинг барчасига ҳомиладорликнинг 16-хфтаасидан ҳар куни узулуксиз кечки овқатдан кейин 150 мг аспирин, Омега-3 қабул қилиш тайинланди. Назорат гуруҳига ПЭнинг анамнезли хавфига эга бўлмаган ва ҳомиладорлиги асоратсиз бўлган аёллар (n=30) киритилди. ПЭ ташхиси ISSHP да кўзда тутилган ПЭ ни аниқлаш мезонлари асосида қўйилди (2014). Fetal Medicine Foundation (FMF) протоколига мувофиқ доплер текшируви ўтказилди. Иммуноферментли таҳлил (ИФТ) учун, она қони намуналари нормал ҳомиладор аёллардан ёки режали кесарча амалиётдан олдин, шунингдек, преэклампсия ёки эклампсияси бор аёллардан ташхис қўйилган вақтда олинди. Иммунотаҳлилларда микдорий сендвич-ферментли иммунотаҳлил усулидан фойдаланилди (R&D Systems, АҚШ).

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлашда Колмогоров-Смирнов ва Манн-Уитни U-мезонларидан фойдаланилган. Маълумотларнинг нормал тақсимланишини текшириш учун Колмогоров-Смирнов мезонлари қўлланилди. Пропорцияларни таққослаш Фишернинг аниқ мезони ёрдамида

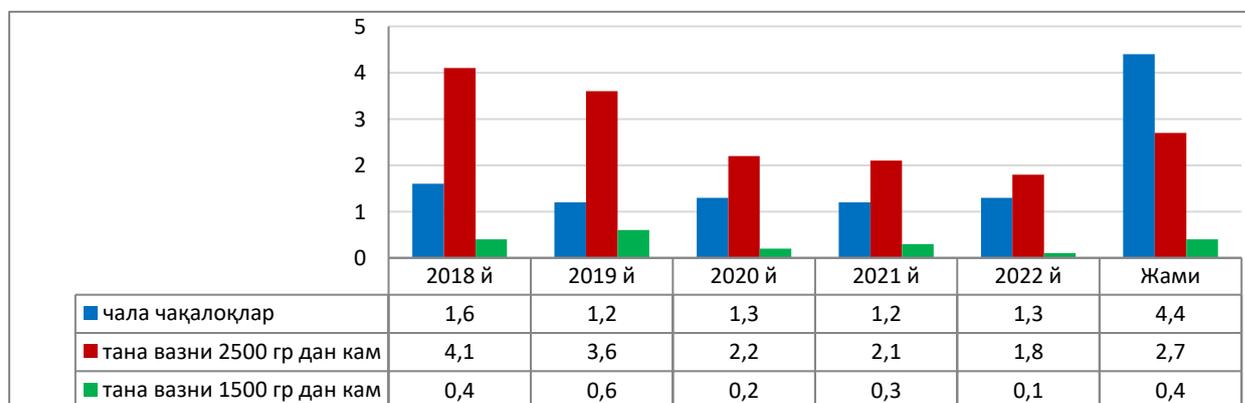
амалга оширилди. Узлуксиз ўзгарувчилар ўртасидаги корреляциялар Спирменнинг даражали корреляция тести ёрдамида текширилди. $p < 0,05$ қиймат статистик аҳамиятли ҳисобланади.

Диссертациянинг “Ўзбекистон Республикаси Андижон шаҳридаги аёлларда замонавий шароитларда прееклампсия билан касалланишнинг ретроспектив таҳлили ва унинг клиник кечиш хусусиятлари” номли учинчи боби иккита қисмда тақдим этилган. Биринчи 3.1 қисмда прееклампсия ва эклампсия билан касалланишнинг ретроспектив таҳлили маълумотлари, иккинчи 3.2 қисмда эса 01.01.2018 й дан 31.12.2022 й.гача Андижон шаҳрининг замонавий шароитларида аёлларда ПЭнинг клиник кечиш хусусиятлари келтирилган. 2018—2022 йилларда Андижон шаҳрида жами 20291 нафар чақалоқ туғилиб, улардан 20145 нафари тирик туғилган. 402 та ҳолатда (3,8%) перинатал ўлим қайд этилиб, уларнинг ярмидан кўпи-246 ҳолат (67,7%) антенатал ўлимга тўғри келади. Чақалоқларнинг неонатал ва интранатал ўлим мувофиқ равишда 139 (35,5%) ва 10 (1,8%) (3-расм).



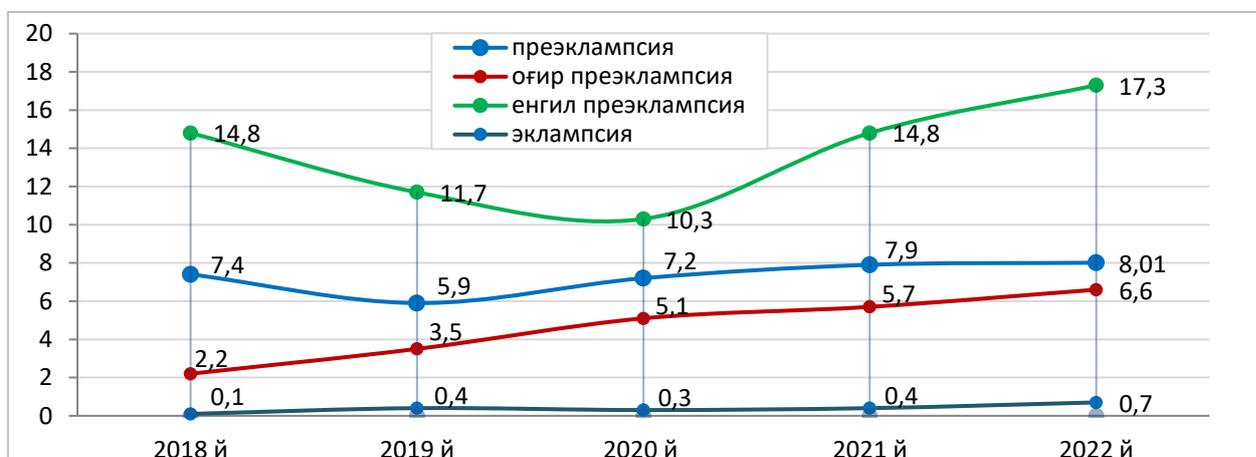
3-расм. 2018-2022 йилларда Андижон шаҳрида перинатал ўлим динамикаси

11,8% ҳолатда МАТ гипоксик шикастланиши аломатларига эга бўлган асфиксия ҳолатлари ташхисланган. 272 (2,7%) та бола чала туғилган, жумладан, 2500 г дан кам (2,7%) ва 76 та (0,4%) ўта чала туғилган (4-расм).



4-расм. 2018-2022 йилларда Андижон шаҳрида прееклампсия ва эклампсияси мавжуд аёлларда чала чақалоқлар туғилиши динамикаси

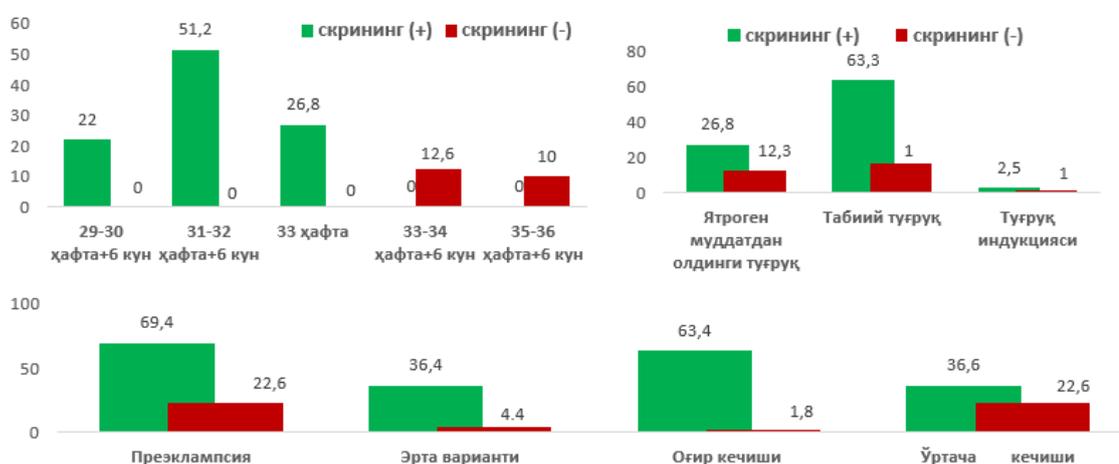
Таҳлил қилинган даврга прееклампсия кўринишидаги ҳомиладорлик асоратлари ўртача 1472 (7,3%) ҳомиладор аёлда учраган, бу дунё бўйича ПЭ нинг учраш статистикасининг юқори даражасини ташкил этади. 5-расмдан кўришиб турибдики, таҳлил қилинган йиллар бўйича динамика барқарор.



5-расм. 2018-2022 йиллар даврида Андижон шаҳридаги аёлларда ҳомиладорлик даврида ПЭ ва Э структураси ва динамикаси таҳлилининг динамикаси

Агар 2018 йилда ҳомиладорлар орасида ПЭ 7,4% ҳолатда учраган бўлса, 2022 йилда бу кўрсаткич 8,01% ҳолатни кўрсатади. Аммо ПЭ структураси таҳлили Андижон шаҳрида тадқиқот даврида ҳомиладорлар орасида оғир ПЭ ва эклампсия улушининг динамик равишда ортганини кўрсатади. Бундай ўсиб боровчи динамика ҳомиладорлик ва тууғруқнинг бошқа асоратларида ҳам қайд этилган. Ёш структураси таҳлилида биринчи бор ҳомиладор бўлган ўсмир аёллар ва туққан аёллар улуши катта эканлигини аниқланди ва 15 ёшдан 17 ёшгача ($n=20$, 4,5%), 18- 19 ёшдан ($n=828$, 92,8% ва 45 ёш ва ундан катта ёшдаги туққан аёллар 45 ёшдан катта ($n=11$, 2,7%) аёлларни ташкил этди, бу аёлларнинг етарли даражада маълумотлардан хабардор эмаслигини кўрсатади. Соматик касалликлар тизимида ўрта ва оғир даражали анемия (камқонлик) биринчи ўринда ($p<0,05-0,001$), кейин – буйраклар ва пешаб ажратиш йўллари касалликлари ($p<0,05$), семизлик ($p<0,05$), сурункали гипертензия, ЎРИ, қалқонсимон безлар касалликлари, бошдан кечирилган COVID-19 кабилар туради. Таҳлил қилинган давр (2018-2022 йй.) мобайнида ПЭдан 52,8% аёл вафот этди. Тадқиқотимиз материаллари бўйича ПЭ дан 9 нафар ва эклампсиядан 7 нафар, HELLP-синдромдан 2 нафар бемор вафот этган. Оғир ПЭ ва эклампсия ривожланиши частотаси Андижон шаҳрида ушбу қийматнинг ортиб бориш тенденцияси кузатилган. Ҳомиладор аёлларнинг ПЭ ва эклампсия билан касалланиши Андижон шаҳрида таҳлил этилган давр учун Андижон вилоятидагига нисбатан анча кўп (мувофиқ равишда 7,3% ва 4,0%, ($p<0,05$)). Тадқиқотнинг статистик натижалари кўрсатадики, ҳомиладорларнинг ўртача ёши 28,8+4,8 ни ташкил қилган. Паритет таҳлили биринчи бор ҳомиладор бўлган аёллар кўпчиликини ташкил қилган - 38,4%, қайта ҳомиладорлар 29,01%, анамнезда 3 тадан ортиқ ҳомиладорлик 27,6%

аёлларда кузатилган. Қайта ҳомиладор бўлган, биринчи бор туғайтган аёллар 25,0% ни, қайта туғайтганлар 39,53% ни, кўп туққанлар 27,6% ни ташкил этди. Мазкур гуруҳда прееклампсия 112 нафар (69,4%) ҳомиладор аёлда аниқланди. Асоратларнинг эрта шакли 41 (34 ҳафтагача) нафар аёлда ривожланган (36,4%). Бунда оғир прееклампсия 26 нафар (63,4%) аёлда ҳомиладорликнинг кечишини оғирлаштирган, мўътадил прееклампсия улуши 15 нафарни (36,6%) ташкил этган. ПЭЭБ ривожланиши муддатлари “скрининг (+)” ҳомиладорларда куйидагича тақсимланди: 29-30 ҳафта+6 кун–9 нафар (22%), 31-32 ҳафта+6 кун–21 нафар (51,2%), 33 ҳафта+6 кун–11 нафар (26,8%) ҳомиладор аёлда кузатилган. 11 нафар (73,3%) аёлда енгил прееклампсия ремиссияси, ва гестациянинг 37-ҳафтасигача ҳомиладорлик лонгация қилинди, оғир прееклампсияга ўтиш билан ривожланиб борган прееклампсия 4 нафар (26,7%) аёлда кузатилди. Ятроген эрта туғруқ 26,3% ҳолатда, табиий туғруқ 11 нафар (63,3%), кесарча кесиш 26,7% да амалга оширилди (6-расм).



6-расм. Ретроспектив таҳлил маълумотларига кўра замонавий шароитларда аёлларда ПЭ нинг клиник кечишининг хусусиятлари

Шу билан бирга, ушбу гуруҳда 10% беморда эрта прееклампсия билан енгил касалланиб, табиий йўл билан муваффақиятли туққан аёллар каби, ПЭ оғир кечиш, туғруқни индукция қилиш йўли билан муддатидан аввал яқунлаш талаб этилган аёллар 2,5% ни ташкил этди. Таъкидлаш жоизки, ушбу гуруҳни 5 нафар (4,5%) 15-17 ёшдаги ҳомиладор аёллар ва 3 нафар (2,7%) репродуктив ёшдан катта бўлган 45 ёш ва ундан катталар ташкил қилди. Прееклампсия хавфи бўлмаган гуруҳда (скрининг-манфий беморлар n=247) эрта шаклдаги ПЭ кузатилмаган, аммо 51 нафар (20,6%) ҳомиладор аёлда ИИИ триместрда кеч (34-36ҳафта+6 кун) ва эрта ПЭ шакллари 37 ва ундан кўп ҳафтада ривожланган (мос равишда 12,6% ва 10%). Ушбу гуруҳда ҳомиладорликнинг куйидаги яқунланишлари кузатилди: 12,3% ҳолатда эрта ятроген туғруқ юз бериб, улардан кесарча амалиёт орқали (16%) бемор, табиий йўллар орқали индукцияли туғруқ (1,01%) ҳомиладорларда кузатилган. Ўрганилган иккита гуруҳдаги оналарнинг перинатал натижалари ва перинатал патологиянинг тузилишини таҳлил қилиш қиёсий жиҳатдан ўтказилди (1-жадвал).

Қиёсланаётган ҳомиладорлар гуруҳидаги оналарнинг чақалоқларида
перинатал патология структураси

№	Кўрсаткичлар		Ҳомиладорларда преэклампсия скрининги				P
			манфий (n=247)		мусбат (n=162)		
			abs	%	abs	%	
1	Апгар шкаласи	7-10	226	91,5	128	79,1	>0,05
	бўйича баҳолаш, балл	5-6	21	8,5	34	21,0	<0,05
2	Чақалоқлар вазни, г		3300±110,1		3065±93,0		>0,05
3	Чақалоқлар гипотрофияси		3	1,2	8	4,9	>0,05
4	Чукур чалалик		0	0,0	2	1,2	>0,05
5	Перинатал ўлим		0	0,0	3	1,9	>0,05
6	Неонатал ўлим		0	0,0	1	0,6	>0,05
7	Антенатал ўлим		0	0,0	2	1,3	>0,05
8	МАТ гипоксик енгил шикастланиши		8	4,9	9	5,5	>0,05
9	МАТ гипоксик ўртача шикастланиши		2	0,9	34	20,9	>0,05

Худди шу кўрсаткичлар ҳомиладор аёлларда ПЭ бошланган вақтга боғлиқ равишда баҳоланди. Натижалар 2-жадвалда кўрсатилган.

2-жадвал

ПЭ бошланиши муддатларига боғлиқ равишда янги туғилган чақалоқларда перинатал патология структураси (%)

№	Кўрсаткичлар		Ҳомиладорларда преэклампсия скрининги				P
			манфий (n=247)		мусбат (n=162)		
			abs	%	abs	%	
1	Апгар шкаласи	7-10	57	80,2	10	24,4	>0,05
	бўйича баҳолаш, балл	5-6	14	19,8	31	75,6	<0,05
2	Чақалоқлар вазни, г		2700±20,1		2350±53,0		>0,05
3	Чақалоқлар гипотрофияси		3	1,2	8	19,5	<0,05
4	Чукур чалалик		0	0,0	2	4,8	>0,05
5	Перинатал ўлим		0	0,0	3	7,3	>0,05
6	Неонатал ўлим		0	0,0	1	2,4	>0,05
7	Антенатал ўлим		0	0,0	2	4,8	>0,05
8	МАТ нинг гипоксик енгил шикастланиши		5	12,1	12	29,2	>0,05
9	МАТ нинг гипоксик ўртача шикастланиши		2	0,9	34	82,9	>0,05

ПЭ эрта ривожланганда 33 хафта+6 кунгача ҳомиладорлик даврида перинатал патология структураси янада оғир ва агрессив кўриниш олди. МАТнинг гипоксик шикастланиши (82,9%), гипотрофия (19,5%) ва жуда чуқур чала туғилиш (4,8%), перинатал ўлим (4,8%) кўпроқ кузатилди.

Диссертатсиянинг “**Оналик, биофизик ва биокимёвий мезонлардан фойдаланган ҳолда эрта ва кеч прееклампсия скрининги**” номли тўртинчи бобида эрта ва кеч прееклампсия бор ҳомиладор аёлларда оналик, биофизик ва биокимёвий мезонларнинг тизимли таҳлили келтирилган. Ўрганилаётган гуруҳларнинг демографик ва клиник характеристикаларини тадқиқ этиш натижалари қиёслама шаклда тақдим этилган (3-жадвал).

3-жадвал

Ўрганилаётган популяциянинг демографик ва клиник тавсифи

Кўрсаткичлар	Нормал ҳомиладорлик (n=40)		Прееклампсия			
			ПЭКБ (n=40)		ПЭЭБ (n=36)	
	М, min-max	P	М, min-max	P	М, min-max	P
Онанинг ёши	20 (19-23)	>0,05	23,5 (18-27)	>0,05	17 (17-25)	<0,01
Биринчи марта туғаётганлар	87 (35)	<0,01	57,5 (23)	>0,05	75 (15)	>0,05
Ҳомиладорлик-гача ТВИ, кг/м ²	25,8 (22,7-28,3)	>0,05	27,6 (21,7-36,6)	>0,05	25,5 (24,0-29,3)	>0,05
Қон олаётган вақтда ТВИ, кг/м ²	30,7 (27,6-35,2)	>0,05	35,0 (27,6-44)	>0,05	34,8 (30,2-37,3)	>0,05
Делта ИМТ, кг/м ²	4,8 (3,2-8,2)	>0,05	5,1 (3,0-9,0)	>0,05	7,9 (5,1-12,2)	>0,05
Максимал сист. АБ, мм сим.уст.	120 (110-130)	<0,001	165 (151-180)	>0,05	159 (150-174)	<0,001
Максимал диаст. АБ, мм сим.уст.	68 (60-72)	<0,001	99 (88-104)	>0,05	96 (85-107)	<0,001
Қон олиш вақтида гестацион ёш	38,6 (34,5-39,9)	>0,05	37,5 (37,2-39,0)	>0,05	34,7 (34,2-38,9)	>0,05
Туғруқ вақтида гестацион ёш	39,9 (39,0-40,4)	<0,001	36,8 (34,9-38,9)	>0,05	34 (33,2-39,2)	<0,001
Туғилган вақтдаги вазн, гр	3400 (3122-3674)	<0,001	2624 (2030-3062)	>0,05	2569 (1546-3227)	<0,001

Тадқиқ этилаётган гуруҳлар ўртасида демографик тавсифларининг анчагина кўрсаткичлари бўйича медианларда, шунингдек, текширув вақтида ўртача гестацион ёш бўйича жиддий тафовутлар аниқланди. Оғир ПЭЭБ ва/ёки ПЭКБ бўлганда медианлар нормал ҳомиладорликдаги аёлларнинг максимал систолик ва диастолик артериал босимидан ва ҳомиланинг гестацион ёшининг қуйи медианларидан ҳамда туғруқ вақтида янги туғилган чақалоқнинг вазнидан анча юқори бўлган (P>0,05).

Эрта прееклампсия ва кеч прееклампсияга чалинган беморлар ўртасида оналарнинг ёши ва туғруқ паритети сезиларли фарқланади ($P>0,001-0,01$). ПЭЕБ учун туғруқ вақтида ҳомиланинг гестацион ёши (хафталар) ва нормал ҳомиладорликда туғруқ вақтидаги вазн каби кўрсаткичларда ҳам тафовутлар ишончли бўлган ($P>0,001$). Худди шу кўрсаткичлар бўйича КБПЭ ва ЭБПЭ ўртасида тафовутлар минимал бўлди. Бошқа демографик кўрсаткичлар бўйича жиддий тафовутлар кузатилмаган. Ҳомиладорлиги нормал кечаётган аёлларнинг, ПЭЕБ ва ПЭКБ беморларнинг қон зардобидаги биоген омиллар - ангиоген PLGF, антиангиоген sVEGFR-1, кардиолипин GPLS, фосфолипид GPLF ва лептин GPLL миқдори ўрганилди (4-жадвал).

4-жадвал

Физиологик ҳомиладор ва эрта ва кечки прееклампсия аниқланган аёлларнинг қон зардобида PLGF, sVEGFR-1, GPLS, GPLF ва GPLL миқдори

Кўрсаткичлар, пг/мл	Нормал ҳомиладор- лик, (n=30)	ПЭКБ (n=40)	ПЭЕБ (n=36)	P ₁	P ₂
PLGF омили	349,20	82,4	42,4	<0,001	<0,001
Антиангиоген омил, sVEGFR-1	7,252	22,630	25,080	<0,001	<0,001
Кардиолипин Ig G, GPLS	1,4	1,3	1,1	<0,001	<0,001
Лептин, GPLL	18,6	35,5	52,2		
Фосфолипид Ig G, GPLF	1,2	1,1	1,1		

Изох: P₁- нормал ҳомиладорлик ва ПЭЕБ/ПЭКБ, P₂- ПЭЕБ ва ПЭКБ

ПЭКБ (82,4 пг/мл) ва ПЭЕБ (42,4 пг/мл) бўлган беморларнинг оналик зардобида PLGFнинг ўртача қиймати соғлом ҳомиладор аёллардаги (349,20 пг/мл) ($p<0,001$) кўрсаткич даражаси билан қиёслаганда анча паст. ПЭЕБ ва ПЭКБ бўлган беморларда антиангиоген омилнинг (sVEGFR-1) кўрсаткичлари ҳомиладорлиги нормал кечаётган аёллардагига нисбатан ишончли равишда юқори бўлди. Тадқиқотларимизда ПЭКБ ва ПЭЕБ орасида sVEGFR-1 миқдорида тафовутлар аниқланмади. Биокимёвий тадқиқот вақтида она ёши ва ҳомиладорлик муддатига тузатиш киритилгандан кейин ҳам оналик зардобидаги PLGF ва ПЭКБ/ПЭЕБ концентратсиялари ўртасида боғлиқлик аҳамиятсиз даражада қолди (ДИ 0,998–1,005; $p=0,37$). Шунингдек, биоген оқсиллар кўрсаткичларининг ташхислашдаги юқори аҳамиятини қайд этиш жўиз. 4-жадвалдан кўриниб турибдики, ҳомиладорлик нормал кечганда биоген амин-лептин (GPLL) концентратсияси ПЭЕБ ($P<0,001$) да ҳам, ПЭКБда ($P<0,01$) ҳам GPLL кўрсаткичига нисбатан фарқланган. Ўрганилаётган ҳомиладор аёллар гуруҳлари бўйича кардиолипин (GPLS) ва фосфолипид (GPLF) кўрсаткичларида статистик ишончли тафовутлар аниқланмади.

Оналик зардобидаги ўртача медиана PLGF ПЭКБ бўлган беморларда (14,6 пг/мл, кватиллар орасидаги масофа (IQR) 11,0-25,0) ва ПЭЕБ бўлган беморларда (30,0 пг/мл, IQR 44,9-145,9) ҳомиладорлиги нормал кечаётган аёллардагига нисбатан ишончли равишда пастроқ (иккала қиёслов учун 257,1 пг/мл, IQR 122,3-379,4; $p<0,001$) бўлган (5-жадвал).

Текширилган ҳомиладор аёлларда (пг/мг) плацентар омилнинг (PLGF) кватриллар орасидаги интервали (IQR) кўрсаткичлари

IQR кўрсаткичи	Соғлом ҳомиладорлик (n=40)	ПЭЭБ (n=36)	ПЭКБ (n=40)	P ¹	P ²
Мах	1215,0	93,0	45,0	<0,001	<0,001
Q ₁	122,3	28,0	11,0	<0,001	<0,001
Q ₂ (медиана)	257,1	30,1	14,6	<0,001	<0,001
Q ₃	379,4	58,1	25,0	<0,001	<0,001
min	22,3	9,9	4,5	<0,001	<0,001

Изоҳ: P¹- нормал ҳомиладорлик ва ПЭЭБ/ПЭКБ, P²- ПЭЭБ ҳамда ПЭКБ

Қон зардобидида sVEGFR-1 нинг ўртача концентратсияси ПЭЭБ (45, 06 пг/мл, кватриллар орасидаги масофа (IQR) 15,0–60,45) ва ёки КБПЭ (23, 52 пг/мл, IQR 18, 44–41, 19) оғир кечаётган беморларда ҳомиладорлиги нормал кечаётган аёлларга нисбатан юқори бўлган. (иккала қиёслов учун 4, 48 пг/мл, IQR 2,64–6,0; p<0,001). Оғир ПЭЭБ ва ПЭКБ (p=0,2). бўлган беморлар орасида оналик зардобидида sVEGFR-1 концентратсиясининг медианаси жиддий фарқ бўлмаган (6-жадвал).

6-жадвал

Текширилган ҳомиладор аёлларда (пг/мл). антиплацентар омилнинг (sVEGFR-1) кватриллар орасидаги интервал (IQR) кўрсаткичлари

IQR кўрсаткичи	Соғлом ҳомиладорлик (n=40)	ПЭЭБ (n=36)	ПЭКБ (n=40)	P ¹	P ²
Мах	16,0	100,0	100,0	<0,001	
Q ₁	2,64	15,0	18,44	<0,001	
Q ₂ (медиана)	4,48	45,060	23,52	<0,001	<0,01
Q ₃	6,0	60,45	41,19	<0,001	
min	1,0	8,0	10,78	<0,001	

Изоҳ: P¹- нормал ҳомиладорлик ва ПЭЭБ/ПЭКБ, P²- ПЭЭБ ҳамда ПЭКБ

Она зардобидида GPLL нинг ўртача концентратсияси нормал ҳомиладорликни бошдан кечираётган аёлларга нисбатан (иккала қиёслов учун 6,25 пг/мл, IQR 7,6-13,85; p<0,001) ПЭЭБ (33,6 пг/мл, IQR 23,1-56,7) ва ёки ПЭКБ бўлган беморларда юқори (23,1 пг/мл, кватриллар орасидани масофа (IQR) 25,5-48,6). Она зардобидидаги GPLL нинг ўртача концентратсияси ПЭЭБ бўлган беморлар ва ПЭКБ бўлган беморлар (p=0,2) ўртасида катта фарқ қилди. Она зардобидида (пг/мл) GPLL концентратсиялари ва ПЭЭБнинг эрта бошланиши орасида боғлиқлик кузатилди ПЭЭБ ва ПЭКБ (23,1 ва 11,5; P>0,001) бўлган беморларда лептиннинг (GPLL) кватриллараро интервал минимал кўрсаткичлари шу боғлиқликка ишора қилади(7-жадвал).

Текширилган ҳомиладор аёлларда лептиннинг биогенли амини (GPLL) кватриллар орасидаги интервали (IQR) кўрсаткичлари (пг/мл).

IQR кўрсаткичи	Соғлом ҳомиладорлик (n=40)	ПЭЭБ (n=36)	ПЭКБ (n=40)	P ¹	P ²
Max	37,0	82,3	75,1	<0,001	
Q ₁	7,6	23,1	25,5	<0,001	
Q ₂ (медиана)	6,25	33,6	23,1	<0,001	<0,001
Q ₃	13,85	56,7	48,6	<0,001	
min	5,9	23,1	11,5	<0,001	<0,001

Изоҳ: P¹- нормал ҳомиладорлик ва ПЭЭБ/ПЭКБ, P²- ПЭЭБ ҳамда ПЭКБ

Замонавий адабиётларда прееклампсияни эрта ташхислаш борасида айланувчан биоген аминларнинг ўзаро нисбатининг ташхислаш қиммати ҳақидаги маълумотлар келтирилган. Юқорида баён этилганларни эътиборга олиб, биз ҳомиладорлиги нормал кечаётган аёлларда, ПЭЭБ ва ПЭКБ бўлган аёлларда PLGF, SVEGFR-1 ва GPLL орасидаги ўзаро нисбатларнинг ташхис имкониятларини ўргандик (8-жадвал).

Ҳомиладорлиги нормал кечаётган аёлларда, ПЭЭБ ва ПЭКБ бўлган аёлларда PLGF, SVEGFR-1 ва GPLL орасидаги ўзаро нисбатларни қиёслаш

Кўрсаткичлар	Нормал ҳомиладорлик	P ¹	ПЭЭБ	P ²	ПЭКБ	P ³
PLGF/sVEGF R-1	57,39 (46,32-63,2)	<0,001	2,01 (1,86-0,96)		0,6207 (0,596-0,61)	<0,001
PLGF/ GPLL	41,136 (16,09-27,39)	<0,001	1,3 (1,09-1,19)	<0,001	0,434 (0,476-0,44)	<0,001
PLGF/(GPLL x SVEGFR-1)	9,1 (6,095-4,543)	<0,001	0,029 (0,073-0,02)		0,185 (0,026-0,01)	<0,001
PLGF/(GPLL +SVEGFR-1)	23,95 (11,94-19,85)	<0,001	1,79 (0,69-0,53)	<0,01	0,255 (0,265-0,25)	<0,001

Изоҳ: P¹- нормал ҳомиладорлик ва ПЭЭБ; P²- ПЭКБ ва ПЭЭБ; P³-нормал ҳомиладорлик ва ПЭКБ

ПЭЭБ ва ПЭКБ бўлган беморларда PLGF/sVEGFR-1, PLGF/GPLL, PLGF/(GPLLxSVEGFR-1) ва PLGF/(GPLL+SVEGFR-1) нисбатлари ҳомиладор-лиги нормал кечган аёлларникига нисбатан анча паст бўлган (p<0,001 барча қиёловлар учун. Бироқ, PLGF/ GPLL ва PLGF/(GPLL +SVEGFR-1) ўртасидаги ўзаро нисбатлар ПЭЭБ ва ПЭКБ бўлган беморлар ўртасида анча фарқ қилган (9-жадвал).

Назорат гуруҳи (преемплаксия бўлмаган) ва эрта ва кеч бошланган преемплаксияси бўлган беморларнинг оналик тавсифлари

Оналарнинг соматик патологиялари ва ҳомиладор бўлиш йўллари	ПЭ барча вариантлари		ПЭ бўлмаган		P
	n=34	%	n=500	%	
Сурункали гипертензия	13	38	44	9	<0,001
Инсулинга боғлиқ қандли диабет	4	11	18	4	<0,05
Биринчи бор туғаётганлар	14	41	178	35	
ПЭ бўлган ҳомиладор аёллар репродуктив анамнезда	12	35	39	8	<0,001
ПЭ бўлмаган аёллар анамнезда	8	24	294	58	<0,05
ПЭ «Оилавий анамнези анамнез»	5	15	42	8	<0,05
Табиий	33	98	493	96	
Препаратлар қабул қилган ҳолда	1	2	11	2	
экстракорпорал/бачадон ичида уруғлантириш	0	0	4	1	
Ёш	29 (25-32,9)		27,7 (23,5- 2,3)		
Бўй, см	64,5 (63-67)		64,1 (63-66)		
Тана вазни индекси	35,3 (25,5-40,0)		27,2 (23,4-33,3)		<0,01

Шу тарзда, лептин + антиплацентар омил SVEGFR-1 иштирок этган комбинацияларда ўзаро нисбатлар кўрсатишича, бу нисбат ПЭБни ташхислашнинг қимматини оширади. Узлуксиз ўзгарувчилар учун маълумотлар ўзида медианани акс эттиради (квартиллар орасидаги масофа). Статистик муҳим тафовут ($P<0,05$). Бундан ташқари, бошқа турли нисбатлар субстрат-оналик қон зардоби маълумотини олиш вақтида она ёши ва ҳомиладорлик муддатига тузатиш киритилгандан кейин ПЭ билан жиддий боғлиқликка эга бўлмади. Бу маълумотлар онанинг қон айланиш тизимида ангиоген ва антиангиоген омиллар+лептин ўртасидаги номувозанатлик эрта бошланган преекламациянинг патогенезида ҳал қилувчи рол ўйнаши мумкин.

Назорат гуруҳи ва ПЭ (ПЭБ ва ПЭКБ биргаликда) беморларда оналик тавсифларининг жамланма (демографик, антропометрик ва анамнез) маълумотлари 10-жадвалда кўрсатилган. Жадвалдан кўришиб турибдики, аввалги ҳомиладорликдаги онанинг анамнестик маълумотларида сурункали гипертензия, ПЭ ва инсулинга боғлиқ қандли диабет, ПЭ бўлган гуруҳда статистик жиҳатдан кўпроқ тарқалган ($P<0,05$). Онанинг статистик ишончли биофизик тавсифларидан вазн ва тана вазни индексини кўрсатиш мумкин ($P>0,001$ ва $P<0,001$). ПЭБ гуруҳида кенгроқ тарқалган ва клиник аҳамиятга эга бўлган ягона оналик тавсифи бу- сурункали гипертензия ($P<0,01$) бўлди. Шу билан бир вақтда, ПЭ (ПЭКБ) нинг кеч варианты учун йўлдош касалликлар муҳим аҳамиятга эга бўлиб, улар учун юрак-қон томир ўзгаришлари ва қоннинг юқори коагуляцияли потенциали хосдир.

Прееклампсияни эрта ва кеч бошланган беморларнинг оналик тавсифлари

Оналарнинг соматик патологиялари ва ҳомиладор бўлиш йўллари	ПЭЭБ <34 хафта		ПЭКБ ≥34 хафта		P
	n=11	%	n=23	%	
Сурункали гипертензия	8	69	8	24	<0,01
Инсулинга боғлиқ қандли диабет	2	15	3	9	<0,05
Биринчи бор туғаётганлар	3	31	15	45	
Аввал ПЭ бўлган ҳомиладорлар	7	54	9	27	<0,05
ПЭ бўлмаган аёллар анамнезда	2	15	9	27	
ПЭ «Оилавий анамнези анамнез»	4	31	3	9	
Табиий	11	100	32	97	
Медикаментлар билан индукцияланган ҳомиладорлик	0	0	1	3	
Ёш	27,6 (25,7-33,0)		29,6 (24,5-32,6)		
Бўй, см	63 (62-64)		66 (63-67)		<0,05
Тана вазни индекси	37,4 (25,5-38,8)		35,1 (27,0-40,0)		

Эрта ПЭ трофобластнинг бачадоннинг спирал артерияларига чуқур киритилмаганлиги ва ушбу томирларнинг нуқсонли ремоделлаштирилиши натижаси сифатида қабул қилиниб, бу плацентанинг аномал шаклланишига олиб келади. 11-жадвалда назорат гуруҳида, ПЭЭБ ва ПЭКБ гуруҳларида алоҳида биомаркерлар даражаларини статистик қиёслаш натижалари келтирилган.

11-жадвал

Эрта ва кеч бошланган прееклампсияда назорат гуруҳига нисбатан алоҳида маркерларнинг даражалари

Маркерлар	ПЭ бўлмаган		ПЭЭБ <34 хафта			ПЭКБ ≥34 хафта		
	n	Медиана (IQR)	n	Медиана (IQR)	P	n	Медиана (IQR)	P
PLGF	30	257,1 (122,3-79,4)	11	30,1 (28,0-58,1)	<0,001	23	14,6 (11,0-25,0)	
sVEGFR-1	30	4,48 (2,64-6,0)	11	45,06 (15,0-60,4)	<0,001	23	23,52 (18,4-41,2)	
Лептин GPLL	30	6,25 (7,6-13,8)	11	33,1 (25,5-48,6)	<0,001	23	23,6 (23,1-56,7)	
О`АБ	30	120 (110-130)	11	165 (151-180)	<0,001	23	159 (150-174)	<0,01
Ута-П	30	1,01 (0,82-1,24)	11	1,34 (1,13-1,86)	<0,05	23	0,98 (0,86-1,21)	
Пласента ҳажми	30	1,00 (0,77-1,31)	11	0,77 (0,68-1,10)		23	0,97 (0,79-1,32)	

ЕБПЭ да GPLL ва УТА-ПИ назорат гуруҳидагига қараганда ишончли равишда юқори (мувофиқ равишда $P \geq 0,03$ ва $0,002$), бўлган, бунда sVEGFR-1 ишончли даражада паст ($P \geq 0,01$) бўлган. 3 та маркернинг 2 тасида тенденция кузатилди, аммо статистик аҳамиятга эришилмади PLGF (пастроқ, $P \geq 0,07$) ва плацента ҳажми (ЕПВ, кичик, $P \geq 0,14$). Барча биомаркерлар статистик ишончли тафовутга эга бўлган. Барча маркерлар бир неча карралик медианада (MoM) гестацион муддатга боғлиқ равишда кузатилаётган маркерлар регрессияси асосида ўзгартирилди. Кейин MoM кўрсаткичлари ҳомиладорлар вазнини эътиборга олган ҳолда тузатилди.

Диссертатсиянинг “**Эрта ва кеч ПЭ ва аёлларнинг прегестацион тайёргарлиги прогнозлангандан кейин превентив аралашувларнинг самарасини баҳолаш**” номли бешинчи бобида ҳомиладор аёлларда эрта ва кечи ПЭ ва прегестацион тайёргарлик прогнозлангандан кейин профилактик аралашувларнинг самарадорлиги баҳоланган. Биринчи қисмда эрта ва кеч ПЭни танланмаган популяцияда прогнозлагандан кейин кичик дозаларда аспиридан (150 мг), метафолин ва Омега-3 ПНЖК фойдаланган ҳолда аралашувнинг профилактик қимматини баҳолашга ҳаракат қилинди. Иккинчи қисмда прееклампсия хавфи бўлган аёлларни прегестацион тайёрлашнинг самарадорлиги баҳоланган. ПЭ Скрининги мусбат бўлган гуруҳда ($n=34$, $10,2\%$) аспирининг 150 мг миқдорда превентив дозасини метафолин ва Омега-3 ПНЖК билан бирга қабул қилган 7 ($20,5\%$) ҳолатларда ЭБПЭ ривожланди. Шу тарзда, ЭБПЭ хавфи бўлган гуруҳда беморларга аспирининг профилактик дозасини метафолин ва Омега-3 ПНЖК билан бирга тайинлаш $79,5\%$ ($P < 0,001$) ҳолатда касалликнинг олдини олишга муваффақ бўлинди, бу адабиётлардаги маълумотларга мувофиқдир. Шунингдек, натижалар кўрсатишича, худди шу профилактика компонентларини қўллашнинг самараси эрта ПЭ скрининги натижаси манфий бўлган, аммо кеч ПЭ скрининги мусбат бўлган беморлардагига нисбатан ЭБПЭ гуруҳидаги беморларда ишончли равишда $2,3$ баробарга юқори бўлди, чунки кейинги гуруҳда ўтказилган профилактика ишларига қарамай, 19 нафар ҳомиладор аёлга ($63,3\%$) ПЭКБ ташхиси қўйилган. Шундай қилиб, антенатал даврда таклиф этилган профилактика тадбирлари ПЭБ частотаси камайишини шартлади, аммо ПЭКБ частотасига катта таъсир кўрсатмади. II-III триместрларда дастлабки антенатал парвариш билан бир қаторда кичик дозада аспирин, метафолин таркибли Элевит поливитамин мажмуи, Омега-3 ПНЖК билан ПЭ ни комплекс даволаш ПЭ ривожланишининг хавфини умумий танланмадан $10,2\%$ га нисбатан $2,1\%$ га қисқартирган.

Шу тарзда, тавсия этилган комплекс билан бирга аспирин қабул қилиш ПЭБ частотасини камайтириш ёки унинг жуда эрта бошланишининг олдини олиш (ехтимол, гестациянинг чегаравий 34-хафтасига яқин муддатларгача ПЭ клиник аломатларини манифестациясини силжитиш ҳисобига)га ёрдам берди. Патологик инфекция белгилари аниқланганда даволаш амалга оширилди. Барча аёлларга таркибида КОК бўлган Метафолин контрасепсияси тавсия қилинди. Ўртача прегестацион тайёргарлик 42 кунни ташкил қилди. 38 нафар аёлнинг ҳаммаси Метфолин фолатини I-триместрда Элевит таркибида қабул қилишни давом эттирди. Бу тадқиқот иштирокчиларидан эрта ПЭ анамнезли 14 нафар

бемор ва кеч ПЭ анамнезли 16 нафар бемор ҳомиладор бўлди ва стандарт антенатал кузатув компонети сифатида Метафолин фолатни қабул қилишни давом эттирди. Қолган 8 бемор тадқиқотдан чиқиб кетди. Эрта ПЭ скрининг и 1-гуруҳдаги 4 нафар ҳомиладор аёлда ижобий бўлди (11 нафарида салбий), 2-гуруҳда 5 нафарда ижобий бўлди. Уларнинг барчасига ҳомиладорликнинг 16-хафтасидан ҳар куни узулуксиз кечки овқатдан кейин 150 мг аспириин, Омега ПНЖК қабул қилиш тайинланди. Аввал ўтказилган тадқиқотларга кўра (Ф.Б.Гаффаров, 2006), беморнинг прегестацион мақомидан қатъий назар, рекурент преемплаксия частотаси 48% ни ташкил этган, анча аввалги ишда ресидив ПЭнинг 28-40% учраши маълум қилинган.

Юқорида баён этилган амалга оширилган превентив ва даволаш прегестацион тадбирлар ПЭ ривожланиши частотасини камайтириш имконини берди. Масалан, эрта ПЭ бўлган ҳомиладор аёлларда анамнезда ПЭ ресидиви 3 нафар аёлда (20%) юз берди: 1 тасида эрта бошланиш билан (6,7%), 2 тасида – ПЭнинг кеч шакли кузатилди (13,3%). 2-гуруҳда эрта ПЭ 2 нафар ҳомиладор аёлда (8,69%), 4 нафарида (17,4%) кеч бошланган ПЭ кузатилган. Аёлларда эрта ва кеч ПЭ ҳамда прегестацион тайёргарлик прогноزلангандан кейин аралашувларнинг профилактик ва терапевтик самарадорлигини баҳолаш бўйича ўтказилган тадқиқотлар асосида хулоса қилиш мумкинки, ҳомиладорликнинг 1 триместрида эрта ПЭ скрининги ўзининг самарадорлигини кўрсатди, бироқ ПЭ эрта ривожланишида икки баробар кўпроқ кузатиладиган 34 ва ундан кўп ҳафтада кеч манифестация ПЭни тўлақонли скринингини ишлаб чиқишнинг жиддий зарурияти борлигини англатади.

ХУЛОСАЛАР

2018-2022 йилларда Андижон вилоятида ПЭ/Е нинг тарқалганлиги ўртача ҳисобда 7,3%ни ташкил қилди. ПЭнинг юқори хавфи аёлларнинг оналик тавсифларига боғлиқ ва онанинг ёши, паритети, тана вазни ошиб бориши, беморда репродуктив ва “оилавий анамнез”да прееклампсиянинг мавжудлиги, сурункали гипертензия, қандли диабет, антифосфолипидли синдром, тизимли тери сили каби сурункали касалликлар мавжудлиги билан ортиб боради. ПЭ оғирлиги структураси таҳлили оғир эрта ПЭ улушининг динамик равишда ортишини кўрсатади ($p < 0,05$).

Она зардобидида sVEGFR-1 ва sVEGFR-1, лептин GPLL нинг медианали миқдорлари ПЭЕБ ва ПЭКБ беморларда анча юқори ($P < 0,001$), PLGF да анча паст бўлди ($P > 0,001$), ўзаро нисбатлар ҳам худди шундай: PLGF/sVEGFR-1, ПЛГФ/ лептин GPLL, ПЛГФ/(лептин GPLL \times sVEGFR-1) ва ПЛГФ/(лептин GPLL + sVEGFR-1) нормал ҳомиладорликда бўлган аёлларга нисбатан ПЭЕБ ва ПЭКБ бўлган беморларда ($P < 0,001$) ушбу кўрсаткичлар ишончли равишда пасайган. Лептиннинг GPLL медианали концентратсиялари ва ПЛГФ/ лептин GPLL, ПЛГФ/(лептин GPLL + sVEGFR-1) ўзаро нисбатлар ЭБПЭ беморларда ($P < 0,001$) КБПЭ беморлардагига нисбатан ишончли равишда юқоридир. Шу аснода биокимёвий маркерларни оналик тавсифлари ва УтА-ПН билан бирлаштириганда, ФПР 5% ёки 10% учун ЭБПЭ хавфини аниқлаш даражаси 90-

85% ни ташкил қилди, бу улар жамланганда башорат қилиш қобиляти ортишини кўрсатади. КБПЭ учун 1 триместрда скрининг самарадорлиги анча паст бўлди: ФПР 5% ёки 10% да мувофиқ равишда ДР 15% ва 48% бўлган.

Гестация муддати 30-31 хафта бўлганда оналик, анамнестик тавсифлар ва биофизик/биокимёвий маркерлар жамланмаси кеч бошланадиган ПЭ ривожланиши хавфини баҳолаш учун мўлжалланган, чунки ПЭЖБ учун 1 триместрда скринингнинг самарадорлиги эрта бошланадиган ПЭга нисбатан 2 баробар паст бўлди, бу ПЭ нинг иккала шаклининг турли патогенетик механизмга эга эканлигини англатади ва биринчи триместрда скрининги манфий бўлган ҳомиладор аёлларда преимплексия хавфини қайта баҳолашни талаб қилади.

Прегестацион текширув аввалги ҳомиладорликда ПЭ ривожланиши хавфини аниқлашга асосланган бўлиши керак. I, II-III триместрларда кичик дозада аспирин, метафолин таркибли Элевит поливитамин мажмуи, Омега-3 ПНЖК жамланмаси билан прегестацион тайёргарлик (метафолин) ва ПЭ ни антенатал профилактика қилиш ПЭ ривожланиши хавфини умумий танланмадан 11,36% га нисбатан 2,09% ни ташкил қилди ($P < 0,001$). Аспирин қабул қилиш ПЭЖБ частотасини 3 баробар камайишини шартлади, бироқ ПЭЖБга катта таъсир кўрсатмади, бу эса ПЭнинг кеч бошланувчи шаклини камайтириш имкониятини янада чуқурроқ излаш заруриятини келтириб чиқаради.

НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/07.06.2024.Tib.95.03
ПРИ АНДИЖАНСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ
ИНСТИТУТЕ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ

АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

МЕЛИЕВА ДИЛНОЗА АБДУРАЙИМОВНА

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ
И АНТЕНАТАЛЬНОГО УХОДА У ПАЦИЕНТОК С РИСКОМ
ПРЕЭКЛАМПСИИ

14.00.01 – Акушерства ва гинекология

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2022.2.PhD/Tib2613.

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.adti.uz) и Информационно-образовательном портале

Научный руководитель: **Расуль-Заде Юлдуз Гулямовна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Якубова Олтиной Абдуганиевна**
доктор медицинских наук, доцент

Абдуллаева Лагия Мирзатуллаевна
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация: **Самаркандский государственный медицинский университет**

Защита состоится «___» _____ 2025 г. в ___ часов на заседании Научного Совета DSc.04/07.06.2024.Tib.95.03 при Андижанском государственном медицинском институте по присуждению ученых степеней (Адрес: 170100, г. Андижан, ул. Ю. Атабекова, 1. Тел/факс: (+99874) 223-94-50; e-mail: info@adti.uz, Андижанский государственный медицинский институт).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Андижанского государственного медицинского института (зарегистрирована за №___). Адрес: 170100, г. Андижан, ул. Ю. Атабекова, 1. Тел/факс: (+99874) 223-94-50.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2025 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от _____ 2025 года).

Д. Б. Асранкулова

Заместитель председателя научного
совета по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, доцент

Ш. О. Тошбоев

Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёных степеней, кандидат медицинских наук

О. А. Якубова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Преэклампсия (ПЭ) и эклампсия являются одними из наиболее серьезных гипертензивных нарушений, осложняющих течение беременности, и занимают особое место среди основных причин материнской и перинатальной смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения, «...на гипертензивные расстройства, возникающие во время беременности, приходится 14% случаев материнской смертности; 4,6% беременных страдают от ПЭ, а 1,4% - от эклампсии...»¹. Ежегодно в мире вследствие преэклампсии регистрируется смерть 76 000 женщин и 500 000 новорождённых, при этом данные показатели в развивающихся странах в несколько раз выше. У примерно 30% беременных с преэклампсией развивается плацентарная недостаточность, что приводит к нарушениям внутриутробного развития плода и, в отдельных случаях, к его гибели. Каждый пятый ребёнок, рождённый от матери, страдающей преэклампсией, имеет физические и психоневрологические отклонения в развитии, а уровень неонатальной смертности может достигать от 18 до 30%. На сегодняшний день одной из актуальнейших задач медицины, в частности системы родовспоможения, является своевременное выявление тяжёлых последствий беременности, осложнённой преэклампсией, а также организация необходимого лечения и профилактических мероприятий в соответствии с клиническими рекомендациями, основанными на доказательной медицине.

В мировом масштабе за последнее десятилетие предпринимаются активные усилия по разработке оценочных инструментов, позволяющих прогнозировать ПЭ у женщин из групп высокого риска и классифицировать степень её опасности. Однако синдромальный характер преэклампсии, а также наличие множества патогенетических механизмов, участвующих в развитии данного серьёзного осложнения беременности, создают значительные трудности в её профилактике и лечении. Недостаток информации о гетерогенных молекулярных путях, лежащих в основе синдрома, а также отсутствие чётких и специфичных диагностических методов являются одними из основных препятствий для раннего выявления заболевания и разработки целенаправленных профилактических стратегий. В связи с этим, на сегодняшний день крайне актуальным является изучение факторов риска ПЭ, разработка диагностических скрининговых инструментов, основанных на определении прогностической значимости биомаркеров, а также создание системы профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты тяжёлых форм ПЭ и связанных с ней материнских, плодовых и неонатальных осложнений.

¹Trends in maternal mortality 2000 to 2020: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNDESA/Population Division. Geneva: World Health Organization; 2023.

В рамках развития системы здравоохранения нашей страны реализуется комплекс мер, направленных на обеспечение здорового материнства и детства, раннюю диагностику заболеваний у беременных, а также совершенствование методов их эффективного лечения и профилактики. В стратегии «Узбекистан–2030» среди приоритетных задач реформ в области охраны здоровья населения указано, что «...начиная с момента выявления беременности и до 42-го дня после родов должно быть достигнуто двукратное снижение смертности среди женщин, новорождённых и детей до пяти лет...»². Реализация этих задач, в том числе за счёт раннего выявления специфических предикторов ПЭ, разработки специализированных схем терапии, способствующих улучшению состояния беременных, а также повышения качества их жизни, рассматривается как одно из приоритетных направлений медицины ввиду высокой медицинской и социальной значимости данного синдрома.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указом Президента Республики Узбекистан «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» за № УП-5590 от 7 декабря 2018 года, Постановлениями Президента Республики Узбекистан «О мерах по усилению охраны материнства и детства на 2022–2026 годы» за №ПП-216 от 25 апреля 2023 года и «О мерах по охране здоровья матерей и детей, укреплению репродуктивного здоровья населения» за №ПП-296 от 8 сентября 2023 года, а также других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. На современном этапе перинатологии, несмотря на достигнутый определённый прогресс в понимании патофизиологических механизмов ПЭ, её этиология и эффективные меры профилактики продолжают активно изучаться. Согласно последним исследованиям, ПЭ является мультифакторным синдромом, в формировании которого участвуют нарушения функции плаценты, сосудистой системы, а также иммунологические и генетические факторы^{3,4}. В последние годы особое внимание уделяется разработке скрининговых алгоритмов на основе изучения биомаркеров, таких как плацентарный фактор роста (PIGF), растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) и ассоциированный с беременностью А

²Указ Президента Республики Узбекистан «О Стратегии «Узбекистан – 2030» за №УП-158 от 11 сентября 2023 года. Национальная база данных законодательства, 12.09.2023 г., № 06/23/158/0694

³Gusella A, Martignoni G, Giacometti C. Behind the Curtain of Abnormal Placentation in Pre-Eclampsia: From Molecular Mechanisms to Histological Hallmarks. *Int J Mol Sci.* 2024 Jul 18;25(14):7886.

⁴Tamil Barathi P, Mohanapriya A. Pre-eclampsia: Re-visiting pathophysiology, role of immune cells, biomarker identification and recent advances in its management. *J Reprod Immunol.* 2024 Jun;163:104236.

плазменный белок (PAPP-A), которые позволяют оценить риск развития ПЭ⁵. Однако диагностическая точность отдельных маркеров, особенно во втором и третьем триместрах, остаётся ограниченной. В существующих клинических рекомендациях (ACOG-Американский колледж акушеров и гинекологов; NICE-Национальный институт здравоохранения и клинического совершенства) особо подчёркивается важность применения ацетилсалициловой кислоты у женщин из групп высокого риска с целью раннего выявления риска и проведения индивидуальной профилактики⁶. Однако вопросы, касающиеся оптимальной дозировки данного препарата, сроков его назначения, а также стратегий отбора пациенток для проведения профилактических мероприятий, остаются открытыми⁷.

В нашей стране проблема преэклампсии рассматривается как один из ключевых факторов перинатальной смертности и заболеваемости, и, соответственно, относится к приоритетным задачам в сфере охраны материнского здоровья. Несмотря на проводимые эпидемиологические и клиничко-аналитические исследования, направленные на раннее выявление риска данной патологии, её диагностику и совершенствование профилактики, система стратификации риска и масштаб единого скринингового подхода остаются ограниченными. Также наблюдается дефицит локальных клинических протоколов, адаптированных к условиям национальной системы здравоохранения⁸. Эти исследования свидетельствуют о широком научном интересе к проблеме ПЭ в республике и обуславливают необходимость проведения комплексных исследований, направленных на разработку эффективных методов раннего выявления и профилактики данного осложнения беременности.

На основе вышеизложенного, для достижения успеха в профилактике, диагностике и лечении ПЭ необходимо постоянное совершенствование медицинских технологий и подходов, что определяет актуальные вопросы развития системы родовспоможения. Продолжающиеся дискуссии относительно причин развития ПЭ, факторов риска и внедрения скрининговых технологий, а также недостаток доказательной информации по решению данной проблемы в литературе, обусловили постановку целей и задач настоящего исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего учебного заведения, где выполнена диссертация. Диссертация была выполнена в соответствии с планом научно-

⁵Bacmeister L, Buellesbach A, Glinborg D et al. Third-Trimester NT-proBNP for Pre-eclampsia Risk Prediction: A Comparison With sFlt-1/PlGF in a Population-Based Cohort. *JACC Adv.* 2025 Mar 19;4(4):101671.

⁶Andersen MF, Rode L, Christiansen ILR et al. Low-dose acetylsalicylic acid for the prevention of pre-eclampsia. *Ugeskr Laeger.* 2024 Apr 29;186(18):V10230682

⁷Atkins B, Siassakos D. Optimising Aspirin Use for Pre-Eclampsia Prevention: The Critical Role of Dose, Timing and Adherence. *BJOG.* 2025 Apr;132(5):547-551.

⁸Sadikova H, Eshimbetova G, Musakhodjaeva D. Preeklampsiyasi bor ayollarda homiladorlikninig kechishi va perinatal natijasi. *Xalqaro Ilmiy Pediatriya Jurnal.* 2024; 3(2):509–511.

исследовательских работ Андижанского государственного медицинского института в рамках научно-исследовательского направления №21071401 «Совершенствование методов раннего выявления и профилактики акушерских осложнений у беременных женщин».

Целью исследования является снижение частоты ранней преэклампсии за счёт разработки эффективных методов скрининга и профилактики у женщин с риском осложнённого течения беременности.

Задачи исследования:

изучить клинические признаки, факторы риска, частоту встречаемости, сроки развития и степень тяжести ранней и поздней манифестации преэклампсии;

определить прогностическую эффективность отдельных биомаркеров в оценке риска преэклампсии;

оценить эффективность двухкомпонентного скрининга для оптимальной идентификации беременных женщин с риском развития преэклампсии;

разработать и предложить систему профилактических мероприятий, направленную на снижение частоты тяжёлых форм ранней преэклампсии, а также связанных с ней материнских, плодовых и неонатальных осложнений.

Объектом исследования явились 574 женщины, прошедшие скрининг в 2020–2023 годах в Андижанском областном перинатальном центре и родильном комплексе №2 города Андижан, из которых у 534 была выявлена ранняя преэклампсия, а у 40 беременность протекала без осложнений и признаков риска преэклампсии. Кроме того, для ретроспективного анализа анамнестических факторов риска и частоты их встречаемости были использованы родовые истории 1621 беременной женщины, пролеченной в период с 2018 по 2022 годы.

Предметом исследования является комплексная оценка общего состояния беременных женщин с диагностированной преэклампсией и с неосложнённым течением беременности на основе результатов клинико-лабораторных, инструментальных и иммунологических исследований. В исследование включено определение биомаркеров в сыворотке крови, таких как плацентарный фактор роста (PlGF), растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1), аутоагрессивные белки и антитела к липидам.

Методы исследования. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач были использованы анамнестические, общеклинические, лабораторные, инструментальные, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

в условиях Ферганской долины на основе крупной репрезентативной выборки из Андижанской области установлена средняя распространённость преэклампсии на уровне 7,3%. Доказано, что возраст матери, паритет родов, увеличение массы тела, а также наличие в анамнезе артериальной гипертензии, метаболического синдрома, сахарного диабета и антифосфолипидного синдрома

являются значимыми факторами высокого риска развития преэклампсии и имеют прогностическое значение;

выявлены информативные диагностические биомаркеры преэклампсии, проявляющиеся снижением концентрации плацентарного фактора роста (PIGF), а также повышением уровней растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и антител к кардиолипину (GPLC), фосфолипидам (GPLF) и лептину (GPLL), что важно при оценке риска как ранней, так и поздней преэклампсии;

подтверждена эффективность двухкомпонентного скрининга, основанного на материнских факторах риска и биофизических показателях, в предиктивной оценке риска развития как ранней, так и поздней преэклампсии;

разработаны профилактические подходы к прегестационному ведению беременных с высоким риском ранней преэклампсии, включающие использование микронутриентов и антиагрегантов, направленных на защиту сосудистого эндотелия и обеспечение плацентарной васкуляризации.

Практические результаты исследования:

установлено, что наличие у беременных женщин прегестационных соматических заболеваний, таких как артериальная гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет и антифосфолипидный синдром, а также такие факторы, как ранний или поздний репродуктивный возраст, высокий паритет и отсутствие прегравидарной подготовки, являются региональными и социально обусловленными факторами высокого риска развития преэклампсии;

на основе анализа дисбаланса концентраций ангиогенных биомаркеров беременности и аутоагрессивных белков, а также клинико-инструментальных и функциональных изменений разработаны дополнительные диагностические критерии преэклампсии;

разработаны комплексные превентивные меры, включающие раннее выявление высокого риска преэклампсии с помощью двухэтапного скрининга у беременных, а также назначение малых доз аспирина, метафолин-фолата и полиненасыщенных жирных кислот Омега-3.

Достоверность результатов исследования обоснована методологической корректностью проведённой работы, достаточным объёмом исследуемого материала, современным уровнем применённых методов, а также их взаимодополняемостью в рамках комплексного клинико-лабораторного, инструментального и статистического анализа. Кроме того, достоверность подтверждается сопоставлением полученных данных с результатами международных и отечественных исследований, а также утверждением выводов и результатов авторитетными профильными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что полученные выводы и представленные рекомендации имеют теоретическую ценность для выявления клинико-anamnestических, инструментальных и иммунологических особенностей у беременных с ранней и поздней

преэклампсией, определения факторов риска и совершенствования тактики профилактики и рационального лечения. Это также включает оценку клинической эффективности лечебных подходов на основе прогностических критериев.

Практическая значимость исследования заключается в том, что на основе проведённых клинических наблюдений предложена двухэтапная скрининговая методика для прегестационной подготовки, ведения беременных с риском преэклампсии и раннего выявления групп риска до развития клинических проявлений. Разработанные схемы прогнозирования ранней и поздней преэклампсии позволяют обоснованно проводить профилактику и лечение заболевания, что, в свою очередь, способствует снижению риска осложнений у матерей и новорождённых, а также повышению эффективности терапии.

Внедрение результатов исследования. На основе результатов научно-исследовательской работы по оптимизации прегравидарной подготовки и ведения пациенток с риском преэклампсии:

первая научная новизна. В условиях Ферганской долины на основе крупной репрезентативной выборки из Андижанской области установлена средняя распространённость преэклампсии на уровне 7,3%. Доказано, что возраст матери, паритет родов, увеличение массы тела, а также наличие в анамнезе артериальной гипертензии, метаболического синдрома, сахарного диабета и антифосфолипидного синдрома являются значимыми факторами высокого риска развития преэклампсии и имеют прогностическое значение. Эти данные утверждены Экспертным советом Андижанского государственного медицинского института 26 июня 2024 года (протокол № 61-29/ц) и включены в содержание методических рекомендаций под названием «Метод подготовки женщин с факторами риска развития ранней преэклампсии до наступления беременности». Внедрение в практику научной новизны: данное новшество внедрено в деятельность родовспомогательных учреждений Фуркатского района Ферганской области (приказ от 4 июля 2024 г. № 2889/2024) и родильного комплекса № 2 города Андижана (приказ от 5 августа 2024 г. № 41), на основании заключения Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 10 декабря 2024 г. (№ 10/46). Социальная эффективность научной новизны: предлагаемый подход к прегравидарной подготовке и антенатальному ведению женщин с выявленными факторами высокого риска позволяет снизить долю ранней преэклампсии, а также связанных с ней материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Экономическая эффективность: согласно тарифной сетке Государственного специализированного центра акушерства и гинекологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, общие расходы на лечение ранней преэклампсии и её профилактику аспирином составляют 5648638 сум на одну пациентку. В рамках проведённого исследования, применение скрининга в первом триместре и аспирина позволило снизить частоту ранней преэклампсии с

41 до 14 случаев. При ориентировочной стоимости программы скрининга в 79080932 сум и общих затратах на диагностику и лечение в 231594158 сум, экономия для системы здравоохранения Республики Узбекистан на примере Андижанской области составила 152513226 сум в год.

вторая научная новизна: выявлены информативные диагностические биомаркеры преэклампсии, проявляющиеся снижением концентрации плацентарного фактора роста (PIGF), а также повышением уровней растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и антител к кардиолипину (GPLC), фосфолипидам (GPLF) и лептину (GPLL), что важно при оценке риска как ранней, так и поздней преэклампсии. Эти результаты были утверждены Экспертным советом Андижанского государственного медицинского института 26 июня 2024 года (протокол № 6i-29/u) и включены в содержание методических рекомендаций под названием «Метод прогнозирования ранней преэклампсии на основе использования лептинового маркера (GPLL)». Внедрение в практику: новизна была внедрена на основании приказов родовспомогательных учреждений: родильного комплекса Фуркатского района Ферганской области от 4 июля 2024 года (№ 2889/2024) и родильного комплекса №2 города Андижан от 5 августа 2024 года (№ 41). Также получено одобрение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан (протокол № 10/46 от 10 декабря 2024 года). Социальная эффективность: выявление указанных биологических маркеров, включая PIGF, sFlt-1 и аутоагрессивные антитела (GPLC, GPLF, GPLL), позволило точно диагностировать беременных женщин с высоким риском развития как ранней, так и поздней преэклампсии. Это, в свою очередь, обеспечило повышение эффективности профилактики и лечения на 30%. Экономическая эффективность: применение метода прогнозирования преэклампсии на основе лептинового маркера (GPLL) позволило своевременно предотвратить развитие ранней формы заболевания. Экономия для системы здравоохранения Республики Узбекистан составляет около 152513226 сум в год.

Третья научная новизна: подтверждена эффективность двухкомпонентного скрининга, основанного на материнских факторах риска и биофизических показателях, в предиктивной оценке риска развития как ранней, так и поздней преэклампсии. Новизна утверждена Экспертным советом Андижанского государственного медицинского института 26 июня 2024 года (протокол № 6i-29/u) и включено в методические рекомендации под названием «Метод подготовки женщин с факторами риска развития ранней преэклампсии до беременности». Внедрение в практику: методика внедрена приказами родильного комплекса Фуркатского района Ферганской области от 4 июля 2024 г. (№ 2889/2024) и родильного комплекса № 2 г. Андижан от 5 августа 2024 г. (№ 41), а также утверждена Научно-техническим советом при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан (протокол № 10/46 от 10 декабря 2024 года). Социальная эффективность: предлагаемый подход к прегравидарной подготовке и антенатальному наблюдению женщин с выявленными факторами

высокого риска позволяет существенно снизить долю ранней преэклампсии, а также сопутствующие показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Экономическая эффективность: внедрение двухкомпонентного скрининга позволило сэкономить 5 648 638 сум на каждую беременную в части расходов на лечение преэклампсии и её осложнений. По медицинскому преискуртанту общая стоимость диагностики и профилактики преэклампсии (включая биохимические и материнские показатели) составляет 231594158 сум. На примере Андижанской области общая годовая экономия может составить 5 648638 сум на одну женщину, в сумме-79080932 сум.

четвертая научная новизна: разработаны профилактические подходы к прегестационному ведению беременных с высоким риском ранней преэклампсии, включающие использование микронутриентов и антиагрегантов, направленных на защиту сосудистого эндотелия и обеспечение плацентарной васкуляризации. Данное новшество утверждено Экспертным советом Андижанского государственного медицинского института 26 июня 2024 года (протокол № 6i-29/u) и включено в методические рекомендации «Метод прогнозирования ранней преэклампсии на основе маркера лептина (GPLL)» и «Метод подготовки женщин с факторами риска развития ранней преэклампсии до беременности». Внедрение в практику: методика внедрена на основании приказов родильного комплекса Фуркатского района Ферганской области от 4 июля 2024 года (№ 2889/2024) и родильного комплекса №2 города Андижан от 5 августа 2024 года (№ 41), а также одобрена Научно-техническим советом при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан (протокол № 10/46 от 10 декабря 2024 года). Социальная эффективность: у женщин с высоким риском ранней преэклампсии раннее выявление с помощью двухэтапного скрининга и проведение профилактики с применением низкодозового аспирина (150 мг в сутки), метафолин-фолата и полиненасыщенных жирных кислот Омега-3 позволяет снизить частоту развития ранней преэклампсии, повысить качество жизни беременных и уменьшить частоту фетальных осложнений. Экономическая эффективность: на лечение и профилактику одной пациентки с ранней преэклампсией требуется 5648638 сум. В исследовании, благодаря применению скрининга в первом триместре и аспирина, число случаев ранней ПЭ сократилось с 41 до 14. Стоимость скрининговой программы составила 79080932 сум, а расходы на диагностику и лечение - 231594158 сум. Таким образом, предотвращение одного случая развития ПЭ позволяет сэкономить 5648638 сум.

Апробация результатов исследования. Результаты исследований осуждались на 5 научно-практических конференциях, в том числе 2 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования: По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 6 журнальных статей, 4 из которых в республиканских и 2 в зарубежных журналах, в том числе с индексацией на

базе Scopus, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации: Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитированной литературы. Объем диссертации составляет 142 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации обоснована актуальность и необходимость выбранной темы исследования, чётко сформулированы цель и задачи исследования, описаны объект и предмет исследования. Указано соответствие темы приоритетным направлениям науки и технологий Республики Узбекистан. Освещены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта их теоретическая и прикладная значимость. Также приведены сведения о публикациях автора и структуре диссертации, а также представлены данные о внедрении результатов исследования в практику здравоохранения.

В первой главе диссертации «Презеклампсия-сложный акушерский синдром. Клинические аспекты, патологические риски и современные подходы к профилактике», представлен обзор литературных источников, опубликованных как в зарубежных, так и в республиканских изданиях. Проведён анализ современных методов диагностики преэклампсии у беременных женщин, а также её эпидемиологии, этиологии, патофизиологии и патогенеза. Особое внимание уделено вопросам раннего выявления факторов риска развития ПЭ и её прогнозирования, а также возможностям профилактики на основе этих данных. Рассмотрены аналогичные подходы, дана объективная оценка их преимуществ и недостатков. Полученные результаты анализа послужили обоснованием актуальности темы исследования, а также формулировке цели и задач диссертации.

Вторая глава диссертации под названием «Материалы, объем и методы исследования» посвящена описанию клинического материала и применённых методов. В работе использованы ретроспективные, проспективные и клинико-популяционные подходы к отбору и анализу материала. Исследование проводилось в четыре этапа: 1-й этап. Проведён ретроспективный анализ основных факторов риска преэклампсии. В исследование включены истории родов пациенток (n=1621), находившихся под стандартным наблюдением и у которых не был выявлен риск ПЭ, развилась ранняя или поздняя преэклампсия. Также были изучены истории родов и летальных исходов беременных женщин, наблюдавшихся в семейных поликлиниках города Андижана в 2018–2022 годах. В этой группе анализировались ключевые анамнестические факторы риска ПЭ при предыдущих беременностях: синдром задержки внутриутробного развития плода, семейный анамнез, возраст, паритет родов (в том числе возраст 35 лет и старше), соматические и сосудистые патологии, ассоциированные с риском

поздней ПЭ. На основе собранных анамнестических данных определены: частота развития ПЭ, клинические особенности течения ПЭ у женщин Андигана и области, структура ПЭ, сроки манифестации, материнские и перинатальные последствия. 2-й этап. С целью выявления достоверных и значимых факторов риска ранней и поздней ПЭ был проведён проспективный комбинированный скрининг. Исследование включало оценку: массы, длины, индекса массы и размеров плаценты, плацентарных и антиплацентарных маркеров, демографических и материнских характеристик (n=534). У больных с тяжёлыми формами ранней (ПЭЭБ) и поздней (ПЭКБ) преэклампсии проведён сравнительный анализ профиля циркулирующих: ангиогенных факторов (PlGF), антиангиогенных факторов (sVEGFR-1), антител к кардиолипину (GPLS), фосфолипидам (GPLF), лептину (GPLL). Пациентки были распределены на следующие группы: 1) женщины с физиологическим течением беременности (n=40); 2) пациентки с тяжёлой ранней ПЭ (n=40); 3) пациентки с тяжёлой поздней ПЭ (n=36). 3-й этап. После прогнозирования риска ранней и поздней ПЭ была проведена оценка эффективности вмешательства – как профилактической, так и терапевтической. Оценивалась результативность применения низкодозового аспирина у пациенток из непредварительно отобранной популяции после прогнозирования риска развития ПЭ (рисунок 1).

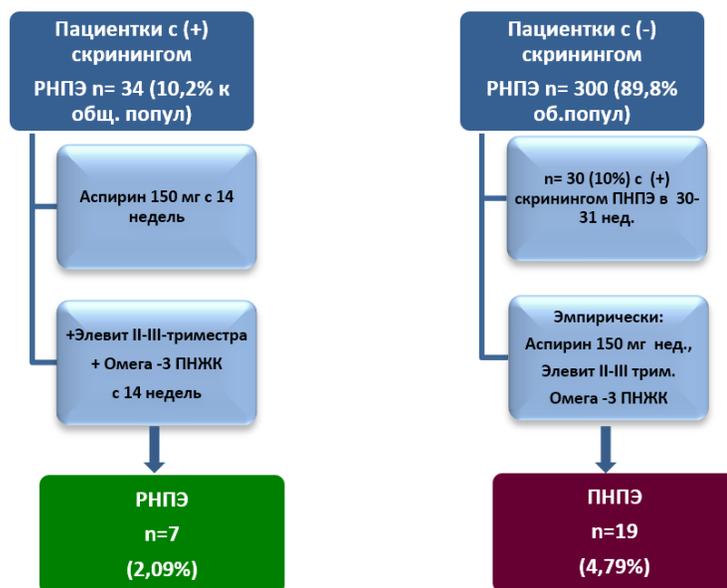


Рис.1. Алгоритм оценки профилактической и терапевтической эффективности вмешательств после прогнозирования ранней и поздней ПЭ

Для дальнейшего исследования сформированы 2 группы беременных. Пациенток из группы высокого риска с выявленными клиническими признаками РНПЭ (первой когорты) (n=14), которых проинформировали о риске и предложили аспирин (150 мг на ночь) согласно рекомендациям ФИГО, с целью анализа материнских и перинатальных осложнений. При этом лечение началось

сразу после скрининга. Вторая подгруппа была сформирована из пациенток с «» скринингом ранней ПЭ. Пациентки этой подгруппы находились на наблюдение с возобновлением исследований на предмет выявления риска поздней ПЭ на сроках 30 - 31 неделях с последующим отбором скрининг положительных пациенток. Вся вторая группа проходила иммуногистохимическое исследование сыворотки крови на 30 неделе беременности с определением предполагаемых маркёров поздней ПЭ: плацентарный фактор роста – ПЛГФ, антиангиогенный – растворимая ФМС – подобная тирозинкиназа - 1 (антиплацентарный фактор) - сФлт-1, аутоагрессивные протеины; антитела к кардиолипину – (ГПЛС), антител к фосфолипиду ИгГ (ГПЛФ), антител к лептину (ГПЛЛ). Пациенткам второй группы с положительным скринингом на 30-31 неделях гестации ПНПЭ (n=7) также была начата превенция назначением аспирина в дозе 150 мг и Омега-3 ПНЖК (перорально 1000 мг/сутки).

В группе пациенток с ранней ПЭ беременность до 34 недельного срока была завершена путём кесарева сечения у 11 пациенток, у 4 беременность была пролонгирована и произошли роды через естественные родовые на сроках 35-37 недель. Из 23 случаев поздней ПЭ были родоразрешены естественным путем 17 беременных, у 5 беременность была завершена кесаревым сечением. В конечном итоге, на этом этапе для исследования сформированны 2 группы беременных женщин: первая группа (n=15) состояла из пациенток с ранней ПЭ в анамнезе (до 34 недель), вторая группа состояла из женщины (n=23) с поздней ПЭ в анамнезе (до 36+6 недель).



Рисунок 2. Блок схема выборки когорты женщин для последующего прегестационного ухода и лечения

Прегестационное обследование базировалось на выявлении рисков развития ПЭ при предшествовавшей беременности. Всем женщинам 1 и 2 группы на период обследования/лечения предлагалась контрацепция Метафолин содержащим КОКом. В среднем прегестационная подготовка составила 42 дня. Все 38 участниц продолжили приём фолата Метафолина - в составе Элевита И триместра. Из этих участниц исследования забеременели 14 пациенток с анамнезом ранней ПЭ и 16 – с анамнезом поздней ПЭ и продолжили прием фолата Метафолина как компонента стандартного антенатального наблюдения. Остальные 8 участниц выбыли из исследования. Скриннинг ранней ПЭ был положительным у 4 беременных 1 группы (отрицательный – у 11) и у 5 – 2 группы. Всем им был назначен аспирин в дозе 150 мг/ежедневно, после ужина, Омега-3 ПНЖК, с 16 недели беременности без перерыва. Контрольную группу составили женщины (n=30) без анамнестических рисков ПЭ и неосложненной беременностью.

Диагноз ПЭ был поставлен на основании критериев, пересмотренное ISSHP определение преэклампсии (2014). Диагноз преэклампсии (ПЭ) устанавливался на основании диагностических критериев, предусмотренных Международным обществом по изучению гипертензии при беременности (ISSHP, 2014). Допплеровское исследование проводилось в соответствии с протоколом Fetal Medicine Foundation (FMF). Для иммуноферментного анализа (ИФА) образцы крови брались у женщин с нормально протекающей беременностью-до планового кесарева сечения, а также у пациенток с преэклампсией или эклампсией-в момент постановки диагноза.

Для статистической обработки результатов исследования были использованы критерии Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни. Критерий Колмогорова-Смирнова применялся для проверки нормальности распределения данных. Сравнение долей (пропорций) проводилось с использованием точного критерия Фишера. Корреляционные связи между непрерывными переменными оценивались с помощью рангового корреляционного теста Спирмена. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

В третьей главе диссертации «Ретроспективный анализ заболеваемости и особенности клинического течения преэклампсии в современных условиях у женщин г. Андижан Республики Узбекистан» представлена двумя подглавами. В первой подглаве 3.1, приводятся статические данные ретроспективного анализа заболеваемости преэклампсией и эклампсией, во второй подглаве 3.2 особенности клинического течения ПЭ у женщин в современных условиях в г. Андижан с 01.01.2018 по 31.12.2022 г. В 2018-2022 гг. в Андижане родились всего 20291, из них живых 20145 детей. Перинатальная смертность зафиксирована в 402 (3,8%) случаев, из них больше половины в 246 случаев (62,7%) приходится

на антенатальную смертность. Неонатальная и интранатальная смертность зафиксированы у 139 (35,5%) и 10 (1,8%) младенцев соответственно (рис.3).

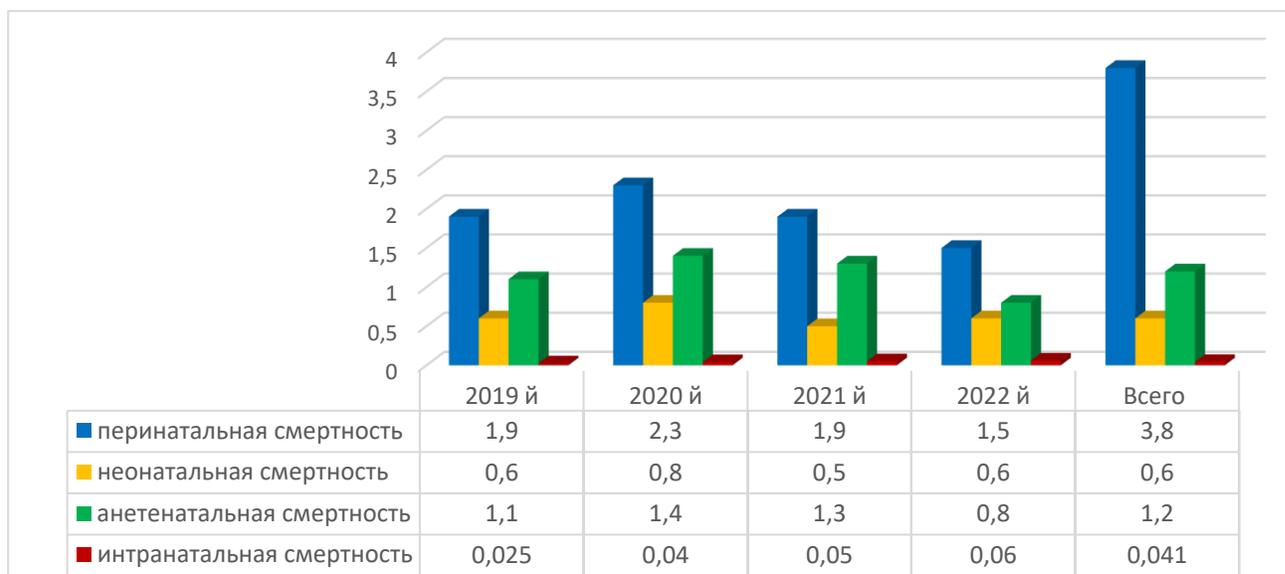


Рис.3. Динамика перинатальной смертности в г. Андижан за 2019-2022 гг.

В 11,8% диагностировались случаи асфиксии с признаками гипоксического поражения ЦНС. Недоношенными родились 272 (1,3%) младенца, в том числе менее 2500 г (2,7%) и глубоко недоношенными 76 (0,4%) (рис.4).

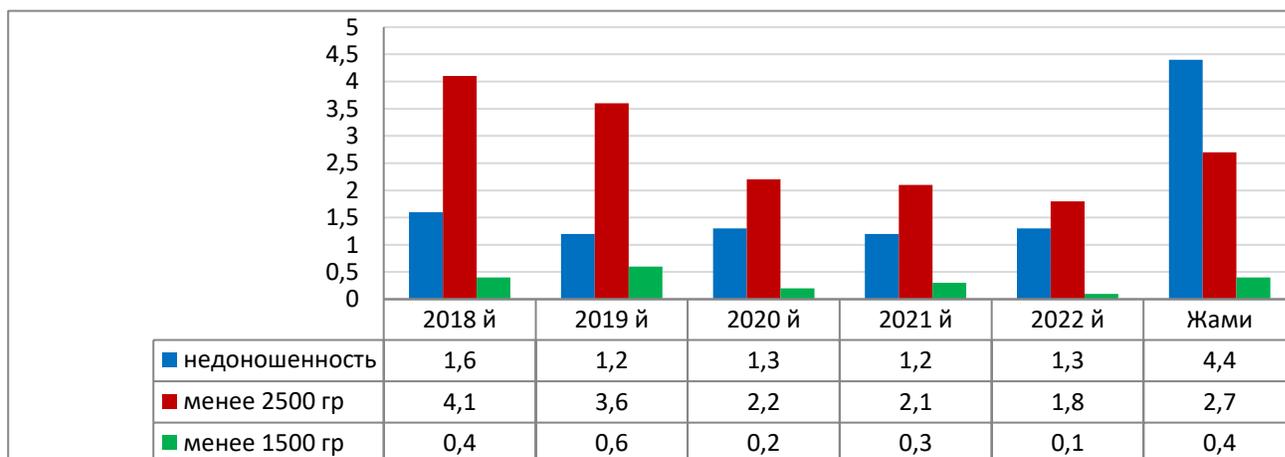


Рис. 4. Динамика рождения новорожденных с недоношенностью у женщин с преэклампсией и эклампсией г. Андижан за 2018-2022 гг.

Осложнения беременности в виде преэклампсии за анализируемый период в среднем встречались у 1472 (7,3%) беременной, которая соответствует на верхнюю планку мировой статистики встречаемости ПЭ. Как видно из диаграммы №5, отражающая динамику ПЭ в целом по анализируемым годам,

стабильный. Если в 2018 году ПЭ среди беременных встречалась в 7,4% случаев, то в 2022 году этот показатель составлял 8,01% случаев (рис.5).



Рис.5. Анализ структуры и динамики ПЭ и Э за 2018-2022гг. в период беременности у женщин г. Андижан

Но анализ структуры ПЭ указывает на динамичное увеличение доли тяжелой ПЭ и эклампсии ($p < 0,05$) по изучаемому периоду среди беременных г. Андижана. Такая нарастающая положительная динамика отмечена и в других видах осложнений беременности и родов. Анализом возрастной структуры выявлена большая доля юных первобеременных и рожениц в возрасте от 15 до 17 лет ($n=20$, 4,5%), от 18- 19 лет ($n=828$, 92,8% и рожениц от 45 лет и старше ($n=11$, 2,7%), что указывает на недостаточную информированность женщин. В структуре соматических заболеваний лидирующую позицию занимает анемия средней и тяжелой степени ($p < 0,05 - 0,001$), далее - болезни почек и мочевыделительной системы ($p < 0,05$), ожирение ($p < 0,05$), хроническая гипертензия, ОРВИ, болезни щитовидной железы, перенесенный COVID-19. За анализируемый период (2018-2022) от ПЭ умерло 52,8% матерей. По материалам нашего исследования, из 9 умерших от ПЭ и эклампсии 7 пациенток умерли после родов, с HELLP-синдром-2. Частота развития тяжелой ПЭ и эклампсии в г. Андижан имеет отчетливую тенденцию к росту этого показателя. Заболеваемость беременных ПЭ и эклампсией во время беременности в г. Андижане за анализируемый период значительно выше, чем в целом, в Андижанской области (7,3% против 4,0%, ($p < 0,05$)). В целом, в регионе не отмечается четкой тенденции к снижению частоты ПЭ, особенно ее тяжелых форм, наоборот, прослеживается умеренный рост. Статические результаты обследования свидетельствует, что средний возраст беременных составил $28,8 \pm 4,8$. Анализ паритета показал преобладание первобеременных- 38,4%, повторобеременными были 29,01%, более 3 беременностей в анамнезе имели (27,6% женщин. Из повторобеременных первородящими были 25%, повторнородящими - 39,53, к

многорожавшим были отнесены 27,6% пациенток. В данной группе преэклампсия развилась у 112 (69,4%) беременных. Ранний (до 34 недель) вариант осложнения развился у 41 (36,4%). При этом тяжелая преэклампсия осложнила течение беременности у 26 (63,4%) женщин, доля умеренной преэклампсии составила 15 (36,6%). Сроки развития ранней преэклампсии среди «скрининг (+)» беременных распределились следующим образом: 29-30 нед+6 дней – у 9 (22%), 31- 32+6 дней – у 21 (51,2%), 33 нед+6 дней - у 11 (26,8%) беременных. Терапия лёгкой преэклампсии была успешной (ремиссия), и беременность была пролонгирована до 37 недель гестации у 11 (73,3%) пациенток, прогрессирующее течение с трансформацией в тяжелую преэклампсию наблюдалось у 4 (26,7%). Ятрогенные преждевременные роды по витальным показаниям состоялись в 26,3% случаев. Из них естественным путём были родоразрешены 11 (63,3%) пациенток, родоразрешение кесаревым сечением потребовалось 26,7% беременным. Результаты отражены в рис.6.

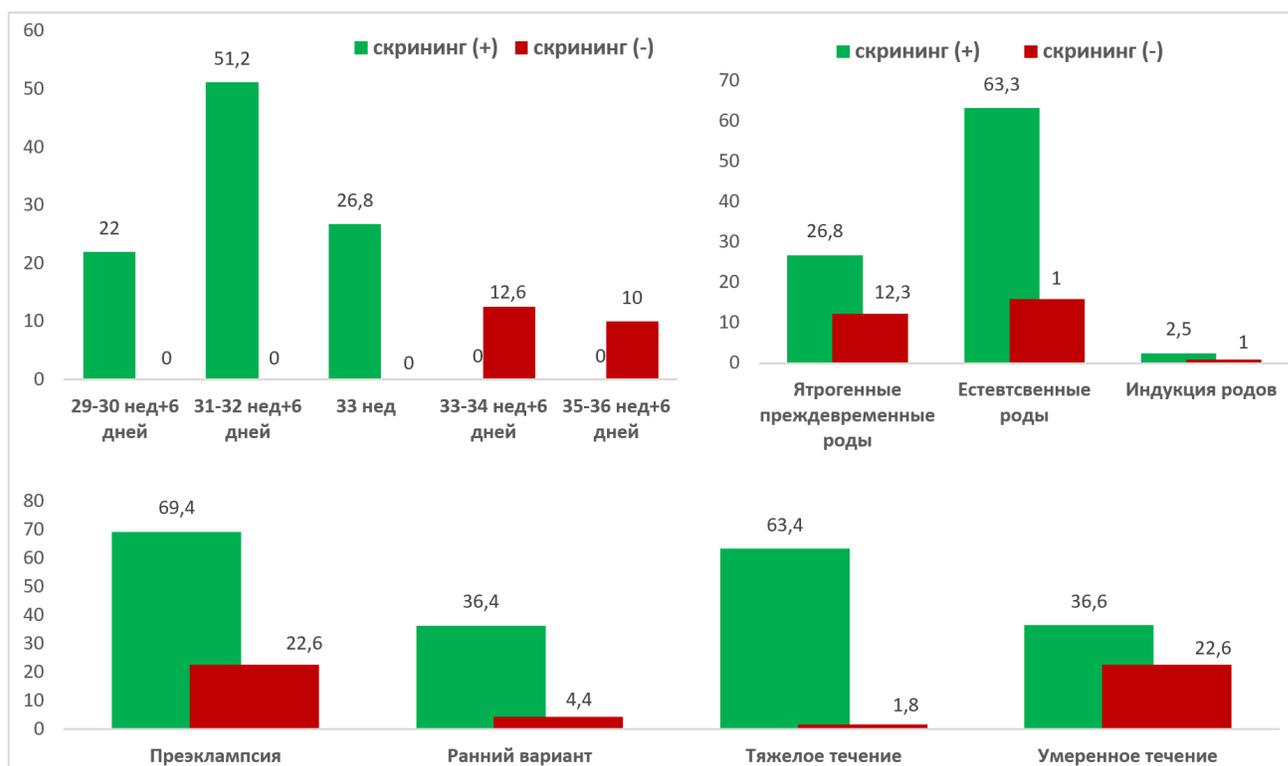


Рис.6. Особенности клинического течения ПЭ у женщин в современных условиях по данным ретроспективного анализа

Между тем, в данной группе у 10% произошло развитие и преждевременной преэклампсии как с легким течением и благополучным завершением беременностей естественными родами, так и с тяжёлым течением, что потребовало досрочного завершения 2,5% беременностей путем индукции родов. Следует отметить, что в данной группе были 5 (4,5%) беременных в

возрасте от 15-17 лет и 3 (2,7%) – старшего репродуктивного возраста от 45 лет. В группе без риска преэклампсии (скрининг-отрицательные пациенты n=247) раннего варианта не наблюдалось, однако у 51 (20,6%) беременной в III триместре развились поздняя (34-36 нед+6 дней) и преждевременная ее формы – 37 и более недель беременности: 12,6% и 10% соответственно. В данной группе наблюдались следующие исходы беременности: ятрогенные преждевременные роды произошли в 12,3% случаев, из которых кесаревым сечением беременности были завершены у (16%) пациенток, индуцированные роды через естественные родовые пути произошли у (1,01%) беременных. Проведен анализ перинатальных исходов и структуры перинатальной патологии у новорожденных от матерей в двух изучаемых группах в сравнительном аспекте: группа беременных без риска ПЭ и в группе беременных с риском ПЭ. Результаты отражены в таблице 1.

Таблица 1.

Структура перинатальной патологии у новорожденных от матерей сравниваемых подгрупп беременных

№	Показатели		Скрининг преэклампсии у беременных				P
			отрицательный (n=247)		положительный (n=162)		
			abs	%	abs	%	
1	Оценка по шкале Апгар, балл	7-10	226	91,5	128	79,1	>0,05
		5-6	21	8,5	34	21,0	<0,05
2	Вес новорожденных, г		3300±110,1		3065±93,0		>0,05
3	Гипотрофия новорожденных		3	1,2	8	4,9	>0,05
4	Глубокая недоношенность		0	0,0	2	1,2	>0,05
5	Перинатальная смертность		0	0,0	3	1,9	>0,05
6	Неонатальная смертность		0	0,0	1	0,6	>0,05
7	Аntenатальная смертность		0	0,0	2	1,3	>0,05
8	Гипоксическое поражение ЦНС легкой степени		8	4,9	9	5,5	>0,05
9	Гипоксическое поражение ЦНС средней степени		2	0,9	34	20,9	>0,05

Как демонстрирует таблица, более низкая оценка по шкале Апгар и связанная с ней высокая частота гипоксических поражений ЦНС средней степени тяжести отмечалась у новорожденных подгруппы скрининг ПЭ (+) беременных (n=128, 79,01%; P>0,2). В этой же группе отмечены высокая частота

гипотрофии (n=8, 4,9%), в том числе с весом менее 1500 – глубокой недоношенностью (n=2, 1,2%) и перинатальная смертность (n=3, 1,9%).

Эти же показатели оценены в зависимости от времени начало ПЭ у беременных женщин. Результаты отражены в таблице 2.

Таблица 2.

Структура перинатальной патологии у новорожденных в зависимости от сроков начала ПЭ

№	Показатели		Скрининг преэклампсии у беременных				P
			отрицательный (n=247)		положительный (n=162)		
			abs	%	abs	%	
1	Оценка по шкале Апгар, балл	7-10	57	80,2	10	24,4	>0,05
		5-6	14	19,8	31	75,6	<0,05
2	Вес новорожденных, г		2700±20,1		2350±53,0		>0,05
3	Гипотрофия новорожденных		3	1,2	8	19,5	<0,05
4	Глубокая недоношенность		0	0,0	2	4,8	>0,05
5	Перинатальная смертность		0	0,0	3	7,3	>0,05
6	Неонатальная смертность		0	0,0	1	2,4	>0,05
7	Антенатальная смертность		0	0,0	2	4,8	>0,05
8	Гипоксическое поражение ЦНС легкой степени		5	12,1	12	29,2	>0,05
9	Гипоксическое поражение ЦНС средней степени		2	0,9	34	82,9	>0,05

При раннем развитии ПЭ, на сроках беременности до 33 нед + 6 дней структура перинатальной патологии приобрела более тяжелый и агрессивный характер. Достоверно чаще диагностировались гипоксическое поражение ЦНС (82,9%), гипотрофия (19,5%) и глубоко недоношенность (4,8%), перинатальная смертность (4,8%).

В четвертой главе диссертации «Скрининг ранней и поздней преэклампсии с использованием материнских, биофизических и биохимических критериев» приводятся данные системного анализа материнских, биофизических и биохимических критериев у беременных женщин с ранней и поздней преэклампсией. Между исследуемыми группами были выявлены существенные различий в медианах по многим из показателей демографических характеристик, а также среднего гестационного возраста на момент обследования. У пациентов с тяжелой РНПЭ и/или ПНПЭ медианы были значительно выше максимального систолического и диастолического артериального давления и нижних медиан гестационного возраста плода при

родах и веса новорожденного, чем у женщин с нормальной беременностью ($P>0,001$).

Результаты изучения демографических и клинических характеристик исследуемых групп представлены в сравнительном аспекте (табл. 3.).

Таблица 3.

Демографические и клинические характеристики исследуемой популяции

Показатели	нормальная беременность (n=40)		Преэклампсия			
			ПНПЭ (n=40)		РНПЭ (n=36)	
	М, min-max	P	М, min-max	P	М, min-max	P
Возраст матери (лет)	20 (19-23)	>0,05	23,5 (18-27)	>0,05	17 (17-25)	<0,01
Первично рожавшие	87 (35)	<0,01	57,5 (23)	>0,05	75 (15)	>0,05
ИМТ до беременности (кг/м ²)	25,8 (22,7-28,3)	>0,05	27,6 (21,7-36,6)	>0,05	25,5 (24,0-29,3)	>0,05
ИМТ во время забора крови (кг/м ²)	30,7 (27,6-35,2)	>0,05	35,0 (27,6-44)	>0,05	34,8 (30,2-37,3)	>0,05
Дельта ИМТ (кг/м ²)	4,8 (3,2-8,2)	>0,05	5,1 (3,0-9,0)	>0,05	7,9 (5,1-2,2)	>0,05
Максимальное сист. АД (мм рт. ст.)	120 (110-130)	<0,001	165 (151-180)	>0,05	159 (150-174)	<0,001
Максимальное диаст. АД (мм рт.ст.)	68 (60-72)	<0,001	99 (88-104)	>0,05	96 (85-107)	<0,001
Гестационный возраст на момент забора крови (нед.)	38,6 (34,5-39,9)	>0,05	37,5 (37,2-39,0)	>0,05	34,7 (34,2-38,9)	>0,05
Гестационный возраст во время родов (недели)	39,9 (39,0-40,4)	<0,001	36,8 (34,9-38,9)	>0,05	34 (33,2-39,2)	<0,001
Вес при рождении (грамм)	3400 (3122-3674)	<0,001	2624 (2030-3062)	>0,05	2569 (1546-3227)	<0,001

Значительно различается между пациентками с ранней преэклампсией и пациентками с поздней преэклампсией возраст матерей и паритет родов ($P>0,001-0,01$). Для РНПЭ также достоверной была разница в таких показателях, как гестационный возраст плода во время родов (недели) и веса при рождении с нормально протекающей беременностью ($P>0,001$). По этим же параметрам

различия между ПНПЭ и РНПЭ были минимальными. По остальным демографическим показателям существенных различий не выявлены. Изучено содержание ангиогенного ПЛГФ, антиангиогенного сВЕГФР-1, кардиолипина ГПЛС, фосфолипида ГПЛФ и лептина ГПЛЛ в материнской сыворотке у женщин с нормально протекающей беременностью, РНПЭ и ПНПЭ (таблица 4).

Таблица 4.

Содержание ПЛГФ, сВЕГФР-1, ГПЛС, ГПЛФ и ГПЛЛ в материнской сыворотке крови у женщин с физиологической беременностью, и вариантами преэклампсии (РНПЭ, ПНПЭ)

Показатели (пг/мл)	Нормальная беременность n=30	ПНПЭ n=40	РНПЭ n=36	p ¹	p ²
Фактор PLGF	349,20	82,4	42,4	<0,001	<0,001
Антиангиогенный фактор, sVEGFR-1	7,252	22,630	25,080	<0,001	<0,001
Кардиолипин Ig G, GPLS	1,4	1,3	1,1	<0,001	<0,001
Лептин, GPLL	18,6	35,5	52,2		
Фосфолипид Ig G, GPLF	1,2	1,1	1,1		

Примечание: P¹- нормальная беременность и РНПЭ/ПНПЭ, P²- РНПЭ и ПНПЭ

Среднее содержание ПЛГФ в материнской сыворотке было достоверно ниже у пациенток при ПНПЭ (82,4 пг/мл) и РНПЭ (42,4 пг/мл) в сравнении с его уровнем у здоровых беременных (349,20 пг/мл) (p<0,001). У пациенток с РНПЭ и ПНПЭ регистрировались достоверно высокие показатели ангиогенного фактора (сВЕГФР-1) относительно данного параметра у женщин с нормально протекающей беременностью. Достоверных различий в содержании сВЕГФР-1 между ПНПЭ и РНПЭ нами в наших исследованиях не обнаружено. Связь между концентрацией ПЛГФ в материнской сыворотке крови и ПНПЭ/РНПЭ оставалась незначительной и после поправки на материнский возраст и срок беременности на момент биохимического исследования (ОШ 1,002, 95% ДИ 0,998–1,005; p=0,37). Также следует отметить высокую диагностическую значимость показателей биогенных белков при ПЭ. Как видно из таблицы 4, концентрация биогенного амина - лептина (ГПЛЛ) имела достоверное различие и при РНПЭ (P<0,001) и при ПНПЭ -P<0,01) относительно показателя ГПЛЛ при нормальном течении беременности. Также выявлено, что средняя концентрация ГПЛЛ при РНПЭ достоверно различалась от данного параметра при ПНПЭ (P<0,001). В показателях кардиолипина (ГПЛС) и фосфолипида (ГПЛФ) статистических достоверных отличий по изучаемым группам беременных женщин нами не обнаружены.

Средняя медиана ПЛГФ в материнской сыворотке была достоверно ниже у пациенток при ПНПЭ (14,6 пг/мл, межквартильный размах (IQR) 11,0-25,0) и РНПЭ (30,0 пг/мл, IQR 44,9-145,9), чем у женщин с нормально протекающей беременностью (257,1 пг/мл, IQR 122,3-379,4; $p < 0,001$ для обоих сравнений) (табл. 5.).

Таблица 5.

Показатели межквартильного интервала (IQR) плацентарного фактора (ПЛГФ) у обследованных беременных (в пг/мл)

показатели IQR	Здоровая беременность N=40	РНПЭ N=36	ПНПЭ N=40	P ¹	P ²
Max	1215,0	93,0	45,0	<0,001	<0,001
Q ₁	122,3	28,0	11,0	<0,001	<0,001
Q ₂ (медиана)	257,1	30,1	14,6	<0,001	<0,001
Q ₃	379,4	58,1	25,0	<0,001	<0,001
min	22,3	9,9	4,5	<0,001	<0,001

Примечание: P¹- нормальная беременность и РНПЭ/ПНПЭ, P²- РНПЭ и ПНПЭ

Средняя концентрация сВЕГФР-1 в материнской сыворотке была выше у пациенток с тяжелым течением РНПЭ (45, 06 пг/мл, межквартильный размах (IQR) 15,0–60,45) и/или ПНПЭ (23, 52 пг/мл, IQR 18, 44–41, 19), относительно женщинам с нормально протекающей беременностью. (4, 48 пг/мл, IQR 2,64–6,0; $p < 0,001$ для обоих сравнений). Медиана концентрации сВЕГФР-1 в материнской сыворотке существенно не отличалась между пациентками с тяжелой РНПЭ и с РНПЭ ($p=0,2$). (табл 6).

Таблица 6.

Показатели межквартильного интервала (IQR) антиплацентарного фактора (сВЕГФР-1) у обследованных беременных (в пг/мл)

показатели IQR	Здоровая беременность N=40	РНПЭ N=36	ПНПЭ N=40	P ¹	P ²
Max	16,0	100,0	100,0	<0,001	
Q ₁	2,64	15,0	18,44	<0,001	
Q ₂ (медиана)	4,48	45,060	23,52	<0,001	<0,01
Q ₃	6,0	60,45	41,19	<0,001	
min	1,0	8,0	10,78	<0,001	

Примечание: P¹- нормальная беременность и РНПЭ/ПНПЭ, P²- РНПЭ и ПНПЭ

Средняя концентрация ГПЛЛ в материнской сыворотке была выше у пациенток с РНПЭ (33,6 пг/мл, IQR 23,1-56,7) и/или ПНПЭ (23,1 пг/мл, межквартильный размах (IQR) 25,5-48,6), чем у женщин с нормально протекающей беременностью (6,25 пг/мл, IQR 7,6-13,85; $p < 0,001$ для обоих сравнений) (табл 7).

Таблица. 7.

Показатели межквартильного интервала (IQR) биогенного амина лептина (ГПЛЛ) у обследованных беременных (в пг/мл)

показатели IQR	Здоровая беременность N=40	РНПЭ N=36	ПНПЭ N=40	P ¹	P ²
Max	37,0	82,3	75,1	<0,001	
Q ₁	7,6	23,1	25,5	<0,001	
Q ₂ (медиана)	6,25	33,6	23,1	<0,001	<0,001
Q ₃	13,85	56,7	48,6	<0,001	
min	5,9	23,1	11,5	<0,001	<0,001

Примечание: P¹- нормальная беременность и РНПЭ/ПНПЭ, P²- РНПЭ и ПНПЭ

Средняя концентрация в сыворотке матери ГПЛЛ существенно отличался между пациентками с РНПЭ и теми пациентками, у кого с ПНПЭ ($p=0,2$). Прослеживается связь между концентрациями ГПЛЛ в материнской сыворотке (пг/мл) и ранним началом ПЭ. На такую связь указывают разность минимальных показателей межквартильного интервала лептина (ГПЛЛ) пациенток с РНПЭ и ПНПЭ (23,1 и 11,5; $P > 0,001$). В современной литературе, приводятся данные о диагностической ценности соотношения циркулирующих биогенных аминов в плане ранней диагностики преэклампсии. Учитывая вышеизложенное изучены диагностические возможности соотношения между ПЛГФ, ВЕГФР-1 и ГПЛЛ у женщин с нормально протекающей беременности, с РНПЭ и ПНПЭ (табл. 8.).

Таблица 8.

Сравнение соотношений ПЛГФ, ВЕГФР-1 и ГПЛЛ у женщин с нормально протекающей беременностью, с РНПЭ и ПНПЭ

Показатели	Здоровая беременность	P ¹	РНПЭ	P ²	ПНПЭ	P ³
PLGF/sVEGF R-1	57,39 (46,32-63,2)	<0,001	2,01 (1,86-0,96)		0,6207 (0,596-0,61)	<0,001
PLGF/ GPLL	41,136 (16,09-27,39)	<0,001	1,3 (1,09-1,19)	<0,001	0,434 (0,476-0,44)	<0,001

PLGF/(GPLL x SVEGFR-1)	9,1 (6,095-4,543)	<0,001	0,029 (0,073-0,02)		0,185 (0,026-0,01)	<0,001
PLGF/(GPLL +SVEGFR-1)	23,95 (11,94-19,85)	<0,001	1,79 (0,69-0,53)	<0,01	0,255 (0,265-0,25)	<0,001

Примечание: P¹- нормальная беременность и РНПЭ; P²- ПНПЭ и РНПЭ; P³ – нормальная беременность и ПНПЭ.

Соотношения ПЛГФ/сВЕГФР-1, ПЛГФ/ ГПЛЛ, ПЛГФ/(ГПЛЛ X ВЕГФР-1) и ПЛГФ/(ГПЛЛ +ВЕГФР-1) (68) были значительно ниже у пациентов с РНПЭ и ПНПЭ, чем у пациенток с нормально протекавшей беременностью (p<0,001 для всех сравнений.. Однако, соотношения ПЛГФ/ ГПЛЛ и ПЛГФ/(ГПЛЛ +ВЕГФР-1) существенно отличались между пациентками с РНПЭ и с ПНПЭ (таблица 9).

Таблица 9.

Материнские характеристики контрольной группы (без преэклампсии) и пациенток с ранним или поздним началом преэклампсии (объединённый анализ всех вариантов преэклампсии)

Соматические патологии и пути зачатия матерей	Все варианты ПЭ		Без ПЭ		P
	n=34	%	n=500	%	
Хроническая гипертензия	13	38	44	9	<0,001
Инсулинозависимый сахарный диабет	4	11	18	4	<0,05
Первородящие	14	41	178	35	
Беременные с ПЭ в репродуктивном анамнезе	12	35	39	8	<0,001
Без ПЭ в анамнезе	8	24	294	58	<0,05
«Семейный анамнез» ПЭ	5	15	42	8	<0,05
Естественный	33	98	493	96	
С использованием препаратов	1	2	11	2	
Экстракорпоральное оплодотворение /внутриматочная инсеминация	0	0	4	1	
Возраст, лет	29 (25-32,9)		27,7 (23,5- 2,3)		
Рост, см	64,5 (63-67)		64,1 (63-66)		
индекс массы тела	35,3 (25,5-40,0)		27,2 (23,4-33,3)		<0,01

Таким образом, изучение соотношения в комбинациях, где фигурируют лептин+антиплацентарный фактор ВЕГФР-1 показало, что это отношение повышает ценность диагностики РНПЭ. Кроме того, различные иные отношения не были существенно связаны с ПЭ после поправки на возраст матери и срок беременности на момент забора исследования субстрата – сыворотки

материнской крови. Эти данные поддерживают нашу идею о том, что дисбаланс между ангиогенным и антиангиогенными факторами + лептин в кровообращении матери могут играть решающую роль в патогенезе раннего начала преэклампсии.

В таблице 10. показано сравнительные данные материнских характеристик в исследуемых группах с РНПЭ и ПНПЭ. Единственной материнской характеристикой, которая была более распространена в группе РНПЭ и достигла клинической значимости, была хроническая гипертензия (0,01).

Таблица 10

Материнские характеристики пациенток с ранним и поздним началом преэклампсии

Соматические патологии и пути зачатия матерей	С ПЭ		Без ПЭ		P
	n=34	%	n=500	%	
Хроническая гипертензия	8	69	8	24	<0,01
Инсулинозависимый сахарный диабет	2	15	3	9	<0,05
Первородящие	3	31	15	45	
С ПЭ в репродуктивном анамнезе	7	54	9	27	<0,05
Без ПЭ в анамнезе	2	15	9	27	<0,05
«Семейный анамнез» ПЭ	4	31	3	9	<0,05
Естественный	11	100	32	97	
Индукцированная беременность	0	0	1	3	
Возраст, лет	27,6 (25,7-33,0)		29,6 (24,5-32,6)		
Рост, см	63 (62-64)		66 (63-67)		<0,05
индекс массы тела	37,4 (25,5-38,8)		35,1 (27,0-40,0)		

Ранняя ПЭ рассматривается как результат неглубокой инвазии трофобласта в спиральные артерии матки и нарушенного ремоделирования этих сосудов, что ведёт к аномальному формированию плаценты. В табл. 11. представлены результаты статистического сравнения уровней отдельных биомаркеров в контроле, РНПЭ и ПНПЭ.

Таблица 11.

Уровни отдельных маркеров при преэклампсии с ранним и поздним началом по сравнению с контролем

Маркеры	Без ПЭ		РНПЭ<34 хафта			ПНПЭ≥34 хафта		
	n	Медиана (IQR)	n	Медиана (IQR)	P	n	Медиана (IQR)	P
PLGF	30	257,1 (122,3-79,4)	11	30,1 (28,0-58,1)	<0,001	23	14,6 (11,0-25,0)	
sVEGFR-1	30	4,48 (2,64-6,0)	11	45,06 (15,0-60,4)	<0,001	23	23,52 (18,4-41,2)	

Лептин GPLL	30	6,25 (7,6-13,8)	11	33,1 (25,5-48,6)	<0,001	23	23,6 (23,1-56,7)	
САД	30	120 (110-130)	11	165 (151-180)	<0,001	23	159 (150-174)	<0,01
Ута-П	30	1,01 (0,82-1,24)	11	1,34 (1,13-1,86)	<0,05	23	0,98 (0,86-1,21)	
Объём плаценты	30	1,00 (0,77-1,31)	11	0,77 (0,68-1,10)		23	0,97 (0,79-1,32)	

В РНПЭ ГПЛЛ и УТА-ПИ были достоверно выше ($P \geq 0,03$ и $0,002$ соответственно), чем в контрольной группе, тогда как сВЕРФР-1 был достоверно ниже ($P \geq 0,01$). А тенденция была отмечена в 2 из оставшихся 3 маркеров, но статистическая значимость не была достигнута: ПЛГФ (ниже, $P \geq 0,07$) и объем плаценты (ЕПВ, меньше, $P \geq 0,14$). Все биомаркеры имели статической достоверной разницы.

В пятой главе «**Оценка эффективности превентивных вмешательств после прогнозирования ранней и поздней ПЭ и прегестационной подготовки женщин**» оценена эффективность профилактических вмешательств после прогнозирования ранней и поздней ПЭ и прегестационной подготовки у беременных женщин. В первой подглаве предпринята попытка оценить профилактическую ценность комбинированного вмешательства с включением малой дозы аспирина (150 мг), метафолина и Омега-3 ПНЖК после прогнозирования ранней и поздней ПЭ в неотобранной популяции после прогнозирования. Во второй подглаве оценена эффективность прегестационной подготовки женщин с риском преэклампсии. В группе с положительным скринингом ПЭ ($n=34$, 10,2%), получавшим превентивную дозу 150 мг аспирина в комплексе с метафолином и Омега-3 ПНЖК в 7 (20,5%) случаях развилась РНПЭ. Таким образом, назначение профилактической дозы аспирина, в комплексе с метафолином и Омега-3 ПНЖК пациенткам в группе с риском РНПЭ привело к достоверному её предотвращению у 79,5% ($P < 0,001$), что согласуется с литературными источниками. Также, результаты демонстрируют, что эффективность применения этих же компонентов профилактики в 2.3 раза достоверно выше в группе пациенток с РНПЭ, нежели у пациенток с отрицательным результатом скрининга ранней ПЭ, но с положительным скринингом поздней ПЭ, так как в последней группе несмотря на проведенную профилактическую работу у 19 беременных (63,3%) диагностирована ПНПЭ. Таким образом, предлагаемые профилактические мероприятия в антенатальном периоде обусловили снижение частоты РНПЭ, но не имели существенного влияния на частоту ПНПЭ. Комплексная профилактика ПЭ наряду с базовым антенатальным уходом в совокупности с малыми дозами аспирина, метафолин-содержащего поливитаминного комплекса Элевит ИИ-ИИИ триместров, Омега -

3 ПНЖК способствовала снижению риска развития ранней ПЭ до 2,1% против 10,2% от общей выборки ($P < 0,001$).

Таким образом, прием аспирина с рекомендуемым комплексом способствовал снижению частоты РНПЭ либо предотвращению очень раннего её начала, возможно, за счёт сдвига манифестации клинических признаков ПЭ до сроков ближе к пограничной 34 неделе гестации. Прегестационное обследование базировалось на выявлении рисков развития ПЭ при предшествовавшей беременности: проводили гликемический контроль, оценивали состояние щитовидной железы, сердца и сосудов, печени и почек. Проводили обследование вагинальной микробиоты. При отсутствии сведений о вакцинации против краснухи и выявлении отсутствия антител к краснухе рекомендовали сделать прививку. При выявлении патологических признаков инфекции проводили лечение. Всем женщинам на период обследования/лечения предлагалась контрацепция Метафолин содержащим КОКом. В среднем прегестационная подготовка составила 42 дня. Все 38 участниц продолжили приём фолата Метафолина - в составе Элевита И триместра. Из этих участниц исследования забеременели 14 пациенток с анамнезом ранней ПЭ и 16 – с анамнезом поздней ПЭ и продолжили прием фолата Метафолина как компонента стандартного антенатального наблюдения. Остальные 8 участниц выбыли из исследования. Скрининг ранней ПЭ был положительным у 4 беременных 1 группы (отрицательный – у 11) и у 5 – 2 группы. Всем им был назначен аспирин в дозе 150 мг/ежедневно, после ужина, Омега-3 ПНЖК, с 16 недели беременности без перерыва. Согласно ранее проведенным исследованиям (Гааффаров Ф.Б., 2006), частота рекуррентной преэклампсии, независимо от прегестационного статуса пациентки, составила 48%, в более ранней работе сообщается о 28-40% встречаемости рецидивной ПЭ. Проведенные вышеизложенные превентивные и лечебные прегестационные мероприятия обусловили сокращение частоты развития ПЭ. Так, у беременных с ранней ПЭ в анамнезе рецидив ПЭ произошёл у 3 (20%): у 1 – с ранним началом (6,7%), у 2 – поздний вариант ПЭ (13,3%). Во 2 группе ранняя ПЭ возникла у 2 беременных (8,69%), ПЭ с поздним - у 4 (17,4%).

Таким образом, на основании проведенных исследований по оценке профилактической и терапевтической эффективности вмешательств после прогнозирования ранней и поздней ПЭ и прегестационная подготовка женщин, можно заключить, что скрининг ранней ПЭ в первом триместре беременности продемонстрировал свою эффективность, однако поздняя манифестация ПЭ - на 34 и более недель, наблюдаемая в два раза чаще развития ранней ПЭ, свидетельствует о серьезной необходимости разработки полноценного скрининга ПЭ.

ВЫВОДЫ

За период 2018-2022 гг. в среднем распространённость ПЭ/Э в Андиганской области составила 7,3%. Высокий риск ПЭ сопряжен с материнскими характеристиками женщин и возрастает с повышением материнского возраста, паритета, массы тела, при наличии у пациентки преэклампсии в репродуктивном либо в «семейном анамнезе», хронических болезней как хроническая гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка. Анализ структуры тяжести ПЭ указывает на динамичное увеличение доли тяжелой ранней ПЭ ($p < 0,05$).

Медианные концентрации сВЕГФР-1 и лептина ГПЛЛ в материнской сыворотке были значительно выше ($P < 0,001$), а ПЛГФ значительно ниже ($P > 0,001$) у пациентов с РНПЭ и ПНПЭ, аналогично соотношения: ПЛГФ/сВЕГФР-1, ПЛГФ/лептин ГПЛЛ, ПЛГФ/(лептин ГПЛЛ×сВЕГФР-1) и ПЛГФ/(лептин ГПЛЛ + сВЕГФР-1) были снижены ($P < 0,001$) у пациенток с РНПЭ и ПНПЭ относительно этих показателей у пациенток с нормальной беременностью. Медианные концентрации лептина ГПЛЛ и соотношения ПЛГФ/лептин ГПЛЛ, ПЛГФ/(лептин ГПЛЛ+сВЕГФР-1) достоверно выше у пациенток с РНПЭ ($P < 0,001$) против показателей пациенток с ПНПЭ. Между тем, при комбинировании биохимических маркеров с материнскими характеристиками и УтА-ПИ, степень выявления риска РНПЭ для 5% или 10% ФПР составила 90- 85%, что свидетельствует о высокой предсказательной способности их совокупности. Эффективность скрининга 1 триместра для ПНПЭ была значительно ниже: ДР 15% и 48% при 5% и 10% ФПР соответственно.

Совокупность материнских, анамнестических характеристик и биофизических/биохимических маркеров при сроках гестации 30-31 недели, предназначена для оценки риска развития ПЭ с поздним началом, поскольку эффективность скрининга 1 триместра для ПНПЭ оказалась в 2 раза ниже относительно ПЭ с ранним началом, что свидетельствует о различных патогенетических механизмах обоих вариантов ПЭ и требует проведения переоценки риска преэклампсии у беременных, чей скрининг в первом триместре был отрицательным.

Прегестационное обследование должно базироваться на выявлении рисков развития ПЭ при предшествовавшей беременности. Комплексная прегестационная подготовка (метафолин) и антенатальная профилактика ПЭ в совокупности с малыми дозами аспирина, метафолин-содержащего поливитаминного комплекса Элевит И, ИИ-ИИИ триместров и Омега-3 ПНЖК способствовала снижению риска развития ПЭ до 2,09% против 11,36% от общей выборки ($P < 0,001$). Прием аспирина обусловил снижение частоты РНПЭ в 3 раза, но не имел существенного влияния на частоту ПНПЭ, что диктует необходимость дальнейшего поиска возможностей сокращения позднего варианта ПЭ.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/07.06.2024.Tib.95.03
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES AT THE ANDIJAN STATE
MEDICAL INSTITUTE**

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

MELIEVA DILNOZA ABDURAYIMOVNA

**OPTIMIZATION OF PRE-CONCEPTION PREPARATION AND
ANTENATAL CARE IN PATIENTS AT RISK OF PREECLAMPSIA**

14.00.01 – Obstetrics and Gynecology

**ABSTRACT OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
IN MEDICAL SCIENCES**

Andijan – 2025

The theme of dissertation (PhD) is registered at the Supreme Attestation Commission at the Ministry of higher education, science and innovation of the Republic of Uzbekistan under the number № B2022.2.PhD/Tib2613.

The dissertation is carried out at the Andijan state medical institute.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian and English (resume)) languages on the website of Scientific Council (www.adti.uz) and Informational and Educational portal of "Ziyonet" (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor:	Rasul-Zade Yulduz Gulyamovna doctor of medical sciences, professor
Official opponents:	Yakubova Oltinoy Abduganiyevna doctor of medical sciences, docent Abdullayeva Lagiya Mirzatullayevna doctor of medical sciences, docent
Leading organisation:	Samarkand state medical university

The dissertation will be defended on «___» _____ 2025 at ___ p.m. hours at the meeting of the One-time scientific council on the base of Scientific Council DSc.04/07.06.2024.Tib.95.03 at the Andijan State Medical Institute (Address: 170100, Andijan c., Yu. Atabekov str. 1; Phone/fax: (+998) 74-223-94-50; e-mail: info@adti.uz).

The dissertation is available in the Information Resource Center of the Andijan State Medical Institute (Registration number №___) (Address: 170100, Andijan c., Yu. Atabekov str. 1; Phone/fax: (+998) 74-223-94-50).

Abstract of the dissertation sent out on «___» _____ 2025.
(mailing report №___ of _____ 2025).

D.B. Asrankulova

Vice chair of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, ass.professor

O. S. Toshbaev

Scientific Secretary of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

O. A. Yakubova

Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, DSc, Associate Professor

INTRODUCTION (dissertation abstract for a PhD candidate)

The aim of the study is to reduce the incidence of early preeclampsia by developing effective screening and prevention methods for women at risk of pregnancy complications.

The object of the study consisted of 574 women, including 534 women who underwent screening and were diagnosed with early preeclampsia at the Andijan Regional Perinatal Center and Maternity Complex No. 2 in Andijan city during 2020–2023, as well as 40 pregnant women without risk of preeclampsia and with uncomplicated pregnancies. In addition, for the retrospective analysis of the occurrence and significance of anamnesticly identified risk factors for preeclampsia, delivery records of 1,621 pregnant women treated between 2018 and 2022 were reviewed.

The scientific novelty of the study is as follows:

In the context of the Fergana Valley, based on a large representative sample from the Andijan region, it was established that the average prevalence of preeclampsia is 7.3%. It was proven that increasing maternal age, parity, body weight, as well as a history of arterial hypertension, metabolic syndrome, diabetes mellitus, and antiphospholipid syndrome are significant high-risk factors for the development of preeclampsia and possess prognostic value.

Informative diagnostic biomarkers for assessing the risk of both early and late preeclampsia were identified, including a decrease in placental growth factor (PIGF) concentration and an increase in the levels of soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), and antibodies against cardiolipin (GPLC), phospholipids (GPLF), and leptin (GPLL).

The effectiveness of a two-component screening system based on maternal risk factors and biophysical indicators was confirmed for the predictive assessment of early and late preeclampsia risk.

For pregnant women with a high risk of early preeclampsia, pregestational care approaches were developed focusing on vascular endothelial protection and enhancement of placental vascularization through complex micronutrient and antiaggregant prophylaxis.

Implementation of the research results. Based on the outcomes of the scientific research aimed at optimizing pregestational preparation and management of patients at risk for preeclampsia, the following key innovations were developed and implemented:

1st Scientific Innovation. In the context of the Fergana Valley, a large representative sample from the Andijan region revealed an average prevalence of preeclampsia at 7.3%. It was proven that increasing maternal age, parity, body mass, as well as a history of arterial hypertension, metabolic syndrome, diabetes mellitus, and antiphospholipid syndrome are significant high-risk factors for the development of preeclampsia and possess prognostic value. This finding was approved by the Expert Council of the Andijan State Medical Institute on June 26, 2024 (Protocol No. 6i-29/u), and included in the methodological guideline titled “Method of Preparing Women with Risk Factors for the Development of Early Preeclampsia

Before Pregnancy.” Practical Implementation: The innovation was introduced into practice by orders of the maternity complex of Furqat District, Fergana Region (Order No. 2889/2024 dated July 4, 2024), and Maternity Complex No. 2 of Andijan City (Order No. 41 dated August 5, 2024), and was endorsed by the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Resolution No. 10/46, dated December 10, 2024). Social Impact: The proposed system of preconception care and antenatal management for women with significant risk factors allows for reduction in maternal and perinatal morbidity and mortality associated with early-onset preeclampsia. Economic Efficiency: According to the cost rates of the Republican Specialized Medical Center of Obstetrics and Gynecology, the total expense per patient for treatment and aspirin-based prophylaxis of early preeclampsia is 5,648,638 UZS. In this study, use of first-trimester screening and aspirin reduced the incidence of early preeclampsia from 41 to 14 cases. While the screening program cost was 79,080,932 UZS, and treatment totaled 231,594,158 UZS, this approach enabled annual savings of approximately 152,513,226 UZS within the Andijan region alone.

2nd Scientific Innovation. Informative diagnostic biomarkers were identified for assessing early and late preeclampsia risk, including decreased concentrations of placental growth factor (PIGF) and increased levels of soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), and antibodies to cardiolipin (GPLC), phospholipids (GPLF), and leptin (GPLL). This innovation was approved by the Expert Council of Andijan State Medical Institute on June 26, 2024 (Protocol No. 6i-29/u) and included in the guideline “Method of Predicting Early Preeclampsia Using the Leptin Marker (GPLL).” Implementation: Adopted by the same medical institutions under the orders mentioned above and endorsed by the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health. Social Benefit: This enabled early identification of women with high risk for preeclampsia and improved effectiveness of prevention and treatment by 30%. Economic Benefit: Prediction using the leptin marker helps prevent early PEE and results in savings of around 152,513,226 UZS per year in the national healthcare system.

3rd Scientific Innovation. The effectiveness of a two-component predictive screening based on maternal risk factors and biophysical markers for early and late preeclampsia was confirmed. This was also approved by the Expert Council on June 26, 2024 (Protocol No. 6i-29/u) and included in the aforementioned pre-pregnancy preparation guideline. Implementation: Rolled out in the same institutions under respective orders, with official approval by the Ministry's Scientific and Technical Council. Social Impact: The proposed method of preconception screening and antenatal surveillance for high-risk women significantly reduces early PEE incidence and related maternal/perinatal complications. Economic Impact: Implementation of the two-component screening saved 5,648,638 UZS per patient. With a total service cost of 231,594,158 UZS for screening and follow-up, the projected savings for Andijan region alone was 79,080,932 UZS annually.

4th Scientific Innovation. A comprehensive micronutrient and antiaggregant-based preventive approach was developed for the pregestational care of women at high risk for early PEE, aimed at protecting vascular endothelium and supporting

placental vascularization. This innovation was also included in the approved methodological guidelines by the Andijan State Medical Institute (June 26, 2024, Protocol No. 6i-29/u). Implementation: Introduced via the same regional orders and validated by the Ministry's Scientific and Technical Council. Social Significance: Early detection of high PEE risk through two-stage screening and early intervention (aspirin 150 mg/day, metafolin folate, Omega-3) reduced PEE development rates and improved maternal quality of life while lowering fetal complications. Economic Benefit: The per-patient cost of early PEE prevention and aspirin-based treatment was 5,648,638 UZS. With the number of cases reduced from 41 to 14 due to early intervention, and assuming a screening cost of 79,080,932 UZS and treatment cost of 231,594,158 UZS, the healthcare system saves 5,648,638 UZS per predicted case.

Structure and volume of the dissertation: The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, key findings, practical recommendations, and a list of references. The total volume of the dissertation is 142 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; part I)

1. Расуль-Заде Ю.Г., Усмонов С.К., Мелиева Д.А. Перспективные биомаркеры в прогнозировании преэклампсии //Новости дерматоневрологии и репродуктивного здоровья.- 2023.-4(104).-С.46-49 (14.00.00. №14).
2. Расул-Заде Ю.Г., Арзикулов А.Ш., Мелиева Д.А. Ретроспективный статический анализ заболеваемости преэклампсией и эклампсией и материнской смертности в г. Андижан Республики Узбекистан //Тиббиётда янги кун.-2023.-9(59).-С.114-122 (14.00.00. №22).
3. Мелиева Д.А., Расул-Заде Ю.Г., Арзикулов А.Ш. Особенности клинического течения преэклампсии у женщин в современных условиях //Тиббиётда янги кун.-2023.-9(59).-С.127-133 (14.00.00. №22).
4. Расуль-Заде Ю.Г., Арзикулов А.Ш., Мелиева Д.А., Юлдашева О.С. Анализ динамики и структуры и причин заболеваемости преэклампсией и эклампсией в г.Андижан //Вестник ТМА.-2023.-№10.-С.75-78. (14.00.00. №13).
5. Arzikulov A.Sh., Rasul-Zade Y.G., Meliyeva D.A., Arzibekov A.G. Outcomes of perinatal pathology in newborn from mothers with early pre-eclampsia //American Journal of Medicine and Medical Sciences.-2024.-№14(8).-P.2070-2073 (14.00.00. №2).
6. Arzikulov A.Sh., Rasul-Zade Y.G., Meliyeva D.A., Arzibekov A.G. Outcomes of perinatal pathology in neonates of mothers with preeclampsia //Perinatology - Journal of Perinatal and Neonatal Care.-2025.-V.26, Issue 1.-P.23-28 (SCOPUS, cite score-0,1).

II қисм (II часть; part II)

7. Мелиева Д.А., Расул-Заде Ю.Г. Лептин маркеридан (GPLL) фойдаланиш асосида эрта преэклампсияни башорат қилиш усули //Услубий тавсиянома.-Андижон, 2024-25 с.
8. Мелиева Д.А., Расул-Заде Ю.Г. Эрта преэклампсия ривожланиши учун хавф омиллари бўлган аёлларни хомиладорликдан олдин тайёрлаш усули //Услубий тавсиянома.-Андижон, 2024-17 с.
9. Мелиева Д.А., Расул-Заде Ю.Г., Арзикулов А.Ш., Арзибеков А.Г., Махпиева Г.К., Умарова М.А., Кадиров Х.С., Норалиев И., Салиев А.Р. Хозирги замон босқичида хомиладор аёлларда преэклампсия ва эклампсия ҳақида маълумотлар ва характеристикалари веб-саҳифаси //Ўзбекистон Республикаси интеллектуал мулк агентлиги.-2023.-№DGU 30183.
10. Мелиева Д.А., Расул-Заде Ю.Г., Арзикулов А.Ш., Арзибеков А.Г., Махпиева Г.К., Умарова М.А., Кадиров Х.С., Норалиев И., Салиев А.Р. 11-13 hafta+6 кун оралиғида оғир преэклампсиянинг эрта ривожланишини башорат қилиш учун икки компонентли скрининг усули //Ўзбекистон Республикаси интеллектуал мулк агентлиги.-2023.-№DGU 30184.

11. Rasul-Zade Y.G., Usmanov S., Melieva D. A. Obesity-Related Pre-Eclampsia - Fetus And Newborn Outcomes (literature review) //International Journal of Scientific Pediatrics.-2023.-№2(5).-P. 5-11.

12. Расул-зода Ю.Г., Мелиева, Д.А., Арзикулов А. Ш. Преэклампсиянинг қон таркибидаги айланма прогностик биомаркерлари //Халқаро илмий педиатрия журнали.-2024.-№2(6).-С.223-228.

13. Арзикулов А. Ш., Расуль-Заде Ю. Г., Шавази Н. М., Рустамов М. Р., Мелиева Д. А. Исходы перинатальной патологии у новорожденных от матерей с ранней преэклампсией: Материалы международной научно практической конференции «Педиатрия и фармация:международный митинг во благо здоровья детей и подростков».-Самарканд, 2023 //Журнал гепатогастроэнтерологических исследований.-2023.-Спец. выпуск 1.-С. 8-10.

14. Мелиева Д.А., Расуль-Заде Ю.Г. Изучение прогностической значимости плацентарного фактора роста PLGF при преэклампсии //«Тиббиётнинг долзарб муаммоларига инновацион ёндашув» мавзусидаги Республика ёш олимлар илмий-амалий анжумани материаллари, Андижон, 2023.-С.92-93.

15. Мелиева Д.А., Расуль-Заде Ю.Г. Антенатальные факторы риска рождения маловесных новорожденных при преэклампсии //«Тиббиётнинг долзарб муаммоларига инновацион ёндашув» мавзусидаги Республика ёш олимлар илмий-амалий анжумани материаллари, Андижон, 2023.-С.93-94.

16. Расул-Заде Ю.Г., Мелиева Д.А. Результаты анализа социально-экономического статуса женщин с преэклампсией //«Профилактик тиббиётга инновацион ёндашув» мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари.- Андижон, 2023.-С.708.

17. Расул-Заде Ю.Г., Мелиева Д.А. Значение соматической патологии в развитии преэклампсии //«Профилактик тиббиётга инновацион ёндашув» мавзусидаги илмий-амалий анжуман материаллари.-Андижон, 2023.-С.709.

18. Мелиева Д.А., Арзикулов А.Ш., Расуль-Заде Ю.Г. Метод прогнозирования преэклампсии, основанный на использовании маркера лептина (GPLL) //«Профилактик тиббиётда юқори инновацион технологияларни қўллаш» мавзусидаги халқаро илмий-амалий анжуман материаллари.-Андижон.-2024.-С.71.

19. Мелиева Д.А. Прегестационная подготовка женщин с риском преэклампсии //Azərbaycan Pediatriya Jurnalı (Tezislər kitabı).-2024.-Т.4.-№1.-С.123-124.

20. Мелиева Д.А., Арзикулов А.Ш. Метод прогнозирования ранней преэклампсии, основанный на использовании маркера лептина (GPLL). //Azərbaycan Pediatriya Jurnalı (Tezislər kitabı).-2024.-Т.4.-№1.-С.124-125.