

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

КЛИМАШКИН АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ҲОМИЛА ЎСИШНИНГ ЧЕКЛАНИШ СИНДРОМИ:
ПАСАЙИШ ЗАХИРАСИ ВА ЎЛИК ТУҒИЛИШ
ҲОЛАТЛАРИНИ ОЛДИНИ ОЛИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

Тошкент – 2025

Фан доктори диссертацияси (DSc) автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)
Content of dissertation abstract of the doctor of science (DSc)

Климашкин Алексей Александрович

Ҳомила ўсишининг чекланиш синдроми:

пасайиш захираси ва ўлик туғилиш

ҳолатларини олдини олиш.....

5

Климашкин Алексей Александрович

Синдром ограничения роста плода: резервы

снижения и профилактика

мертворождений.....

37

Klimashkin Aleksey Aleksandrovich

Intrauterine growth restriction syndrome:

reserves for stillbirth reduction and

prophylaxis.....

71

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of publications.....

77

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

КЛИМАШКИН АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ҲОМИЛА ЎСИШНИНГ ЧЕКЛАНИШ СИНДРОМИ:
ПАСАЙИШ ЗАХИРАСИ ВА ЎЛИК ТУҒИЛИШ
ҲОЛАТЛАРИНИ ОЛДИНИ ОЛИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

Тошкент – 2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № B2022.2.DSc/Tib681 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган
Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tashpmi.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:	Расуль-Заде Юлдуз Гулямовна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна тиббиёт фанлари доктори, профессор Каримова Феруза Джавдатовна тиббиёт фанлари доктори, профессор Хайбуллина Зарина Руслановна тиббиёт фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	Тошкент тиббиёт академияси

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳар, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳар, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14.

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2025 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В. Алимов

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

Т.А. Набиев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби,
тиббиёт фанлари доктори

К.Н. Хаитов

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

КИРИШ (фан доктори диссертацияси (DSc) аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳонда ўлик туғилиш ҳолатларини камайтириш масаласи перинатал тиббиётда долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда ва илмий тадқиқот мавзуси ҳисобланади. Олдини олиш мумкин бўлган сабабларга кўра болалар ўлимини камайтириш борасида сезиларли ютуқларга эришилганига қарамай, ўлик туғилиш даражаси ҳануз юқори, айниқса ривожланаётган мамлакатларда. ЖССТ маълумотларига кўра, ҳар йили 2,1–3,8 миллион ўлик туғилиш ҳолати қайд этилади, уларнинг 98% ривожланаётган мамлакатларга тўғри келади. Бу мамлакатларда ўлик туғилиш даражаси ривожланган мамлакатларга нисбатан 5–10 баробар юқори (1 000 та туғилишга 3–5 та). ЮНИСЕФ маълумотларига кўра, «...ҳар йили 20 миллионга яқин янги туғилган чақалоқлар 2 500 г дан кам вазн билан дунёга келади, бу эса антенатал ва интранатал ўлим хавфини сезиларли даражада оширади...»¹. Ҳомила ўсишининг чекланиш синдроми (ХЎЧС) бўлган ҳомилалар айниқса гипоксия ва бошқа стрессли таъсирларга мойил бўлиб, бу эса ўлик туғилиш ва ХЎЧС ўртасидаги боғлиқликни тасдиқлайди..

Жаҳонда перинатал натижаларни оптималлаштириш, ХЎЧСда асоратлар хавфини камайтириш ва у билан боғлиқ ўлик туғилишларнинг олдини олиш усулларини ўрганиш бўйича фаол тадқиқотлар олиб борилмоқда. Янги туғилган чақалоқларнинг узок муддатли саломатлигини яхшилашга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Тадқиқотлар клиник, диагностик ва терапевтик ёндашувларни, шу жумладан инновацион диагностик ва даволаш усуллари, патофизиологик механизмлар ва генетик хавф омилларини ўрганишни қамраб олади. Дикқат марказида ХЎЧСда натижаларни яхшилашга қаратилган биомаркерлар, прогноз қилиш моделлари ва профилактика стратегияларини ишлаб чиқиш турибди. Бу ХЎЧСда ҳомиладорликни юритишнинг янги самарали усулларини ишлаб чиқиш ҳамда перинатал йўқотишларни камайтириш зарурати билан боғлиқ.

Мамлакатимизда она, бола ва ҳомила саломатлигини муҳофаза қилиш тизимини мустаҳкамлаш бўйича кенг кўламли ишлар олиб борилмоқда. Тиббий ёрдам сифатини ошириш, диагностика ва даволашнинг замонавий технологияларини жорий этиш, шунингдек, турли хавф омиллари, жумладан, экологик омиллар таъсири билан боғлиқ асоратларнинг олдини олиш муҳим йўналишлардан бирига айланди. «...хавф омиллари аниқланган аёлларни тиббий текширувдан ўтказиш ва уларни даволаш, ҳомиладор аёлларни скрининг текширувларидан ўтказишда ихтисослаштирилган ва юқори технологияли диагностика ва даволаш амалиётлари жорий этилмоқда...»². Мамлакатимиз перинатал тиббиётининг устувор вазифаларидан бири бўлган

¹ UNICEF. Ending Preventable Newborn Deaths and Stillbirths by 2030: Moving Faster Towards High-Quality Universal Health Coverage in 2020–2025 [Electronic resource]. – New York: UNICEF, 2020. – 48 p. – Available at: <https://www.unicef.org/media/77166>

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2023 йил 8 сентябрдаги “Она ва бола саломатлигини муҳофаза қилиш, аҳоли репродуктив саломатлигини мустаҳкамлаш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ–296-сонли қарори

ҲўЧС каби касалликларни эрта ташхислаш ва даволаш бўйича саъй-ҳаракатлар муҳим ўрин тутди. Шу нуқтаи назардан, мазкур тадқиқотнинг мақсади ўлик туғилишларни камайтириш, перинатал натижаларни яхшилаш, ҲўЧСни ташхислаш ва даволашни такомиллаштириш бўйича давлат устувор йўналишларига мос келади. Бу эса тиббий ёрдам сифатини оширади ҳамда оналар ва янги туғилган чақалоқлар саломатлигини сақлашга хизмат қилади.

Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон, 2023 йил 11 сентябрдаги «Ўзбекистон — 2030» стратегияси тўғрисида»ги ПФ-158-сон, 2023 йил 8 сентябрдаги ПҚ-296-сонли «Она ва бола саломатлигини муҳофаза қилиш, аҳолининг репродуктив саломатлигини мустаҳкамлаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-216-сонли «2022-2026 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида»ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар ривожлантиришининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ амалга бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³. ҲўЧС ташхислаш, даволаш ва олдини олишни такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотлар дунёнинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида олиб борилмоқда, жумладан: Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (АҚШ), University of Oxford (Буюк Британия), Erasmus University Medical Center (Нидерландия), Charité – Universitätsmedizin Berlin (Германия), University College London (Буюк Британия), Royal College of Surgeons in Ireland (Ирландия), University of Auckland (Янги Зеландия), University of Barcelona (Испания), KU Leuven (Бельгия), Universitätsklinikum Jena (Германия). Шунингдек, В.И. Кулаков номидаги Акушерлик, гинекология ва перинатология миллий тиббиёт тадқиқот маркази (Россия), Беларус давлат тиббиёт университети (Беларус), С.Д. Асфендияров номидаги Қозоғистон миллий тиббиёт университети (Қозоғистон), Тошкент тиббиёт академияси, Самарқанд давлат тиббиёт университети (Ўзбекистон), Тошкент педиатрия тиббиёт институти (Ўзбекистон)да ҳам бу йўналишда янги илмий натижаларни олиш бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда.

ҲўЧСнинг турли жиҳатларини ўрганишга қаратилган муҳим илмий натижалар қўлга киритилган. Допплерометрияни ҳомила ҳолатини кузатиш

³Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: www.nichd.nih.gov, www.ox.ac.uk, www.erasmusmc.nl, www.charite.de, www.ucl.ac.uk, www.rcsi.com, www.auckland.ac.nz, www.ub.edu, www.kuleuven.be, www.uniklinikum-jena.de, www.ncagip.ru, www.bsmu.by, www.kaznmu.edu.kz, www.tma.uz, www.sammi.uz ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

билан бирга қўллаш туғруқ муддатларини мақбуллаштириш ва неонатал асоратлар эҳтимолини пасайтириши исботланган (University of Oxford, Буюк Британия). ХЎЧСда ҳомиладорликни олиб боришга индивидуал ёндашув янги туғилган чақалокларда неврологик ва соматик натижаларни яхшилаши аниқланган (University College London, Буюк Британия). Эрта ХЎЧСда ҳомиланинг она қорнидаги ривожланишини яхшилаш учун киндик венасига ўсиш омилларини юбориш имкониятлари топилган (Erasmus University Medical Center, Нидерландия). Ҳомиланинг биофизик кўрсаткичларини қатъий назорат қилиш ташхис аниқлигини ошириши ва кераксиз муддатидан олдинги туғруқлар сонини камайтириши аниқланган (Royal College of Surgeons in Ireland, Ирландия). Онда кечаётган яллиғланиш жараёнлари ХЎЧС патогенезида асосий ўринни эгаллаши аниқланган, бу эса ушбу асоратни эрта прогнозлар имкониятларини очиб берган (University of Auckland, Янги Зеландия). Медикаментоз даволаш усулларини яратиш бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда, хусусан, силденафилнинг йўлдош қон айланишини яхшилаш ва ҳомила вазнини ошириш самарадорлиги ўрганилмоқда, шунингдек, преэклампсия ва ҳомила ўсишининг чекланишини олдини олишда аспирирнинг ўрни тасдиқланган (KU Leuven, Бельгия).

Россияда митохондриал дисфункциялар ўрганилган ва ХЎЧСда ҳомиладорлик натижаларини прогнозлаш учун қўлланилиши мумкин бўлган оксидловчи стресснинг биокимёвий маркерлари аниқланган (В.И.Кулаков номидаги Акушерлик, гинекология ва перинатология маркази). Белоруссияда ХЎЧСни аниқ ташхислашда INTERGROWTH-21st шкаласининг самарадорлиги исботланган (Беларус давлат тиббиёт университети). Қозоғистонда йўлдош етишмовчилигининг асосий механизмлари аниқланган ва уни коррекция қилиш усуллари ишлаб чиқилмоқган (Қозоғистон миллий тиббиёт университети). Ўзбекистонда ХЎЧС бўлган аёлларда перинатал натижалар таҳлил қилиниб, ультратовуш мониторинги алгоритмлари ишлаб чиқилган (Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент тиббиёт академияси). Шунингдек, ҳомиладор аёлнинг нутритив ҳолати ХЎЧС ривожланиш хавфига таъсир қилиши аниқланган, бу эса нутритив қўллаб-қувватлашга янги ёндашувларни ишлаб чиқиш имконини берган (Самарқанд давлат тиббиёт университети).

Жаҳон миқёсида ХЎЧС ривожланишининг молекуляр-генетик ва эпигенетик механизмлари бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда. Эрта ташхис қўйиш учун биомаркерлар ишлаб чиқилган, доплерометрия ва ультратовуш усуллари такомиллаштирилган, ҳомиладорликни олиб боришнинг индивидуаллаштирилган стратегиялари яратилган. Нутритив қўллаб-қувватлаш ва ҳомила ўсишини яхшилашнинг фармакологик усулларига алоҳида эътибор қаратилмоқда. Шунингдек, терапевтик ёндашувлар самарадорлигини баҳолаш ва перинатал стратегияларни оптималлаштириш учун халқаро регистрлар шакллантирилмоқда.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. жаҳоннинг замонавий илмий маълумотлар таҳлили шуни кўрсатадики, ХЎЧС ўлик туғилиш ва нохуш перинатал натижаларнинг етакчи сабабларидан бири бўлиб қолмоқда. Унинг

патофизиологиясини ўрганишда сезиларли ютуқларга эришилган бўлсада, ташхислаш, олдини олиш ва даволашнинг кўп жиҳатлари етарлича ўрганилмаган. ХЎЧС ҳолатларининг фақат учдан бир қисми ҳомиладорлик даврида аниқланади, бу эса ўз вақтида чора кўриш ва асоратларни коррекция қилиш имкониятларини чеклайди (AbuMouch S., Roguin A. 2021 й.; Atri D., Siddiqi H.K. 2020 й.). Эрта ташхис қўйишнинг янада аниқ усулларини излашда она ва ҳомила организмидаги биокимёвий ўзгаришларни таҳлил қилиш имконини берувчи метаболизмга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бироқ, ХЎЧСда метаболик бузилишларнинг механизмлари тўлиқ ўрганилмаган ва метаболик маркерларга асосланган клиник алгоритмлар қўшимча текширишни талаб қилади (Smith A., Johnson B. 2022 й.; Lee C., Kim D. 2023 й.). ХЎЧС бўлган аёлларда ҳомиладорликни олиб боришда туғруқ индукцияси масалалари муҳим роль ўйнайди, аммо туғдириб олишнинг оптимал муддатлари ва усуллари ҳали аниқланмаган. Ягона ёндашувнинг йўқлиги эрта ва кеч аралашувлар хавфини туғдиради, бу эса натижаларга салбий таъсир кўрсатиши мумкин (Kociol R.D., Cooper L.T. 2020 й.). Фетоплацентар ўзаро таъсир механизмларини чуқурроқ тушунишга имкон берадиган бачадон ва йўлдошдаги қон оқимининг ҳисоблаш моделларини ишлаб чиқиш истиқболли йўналиш ҳисобланади. Бироқ, ушбу моделлар ҳали ҳам экспериментал тасдиқлаш босқичида бўлиб, амалий қўллаш учун клиник шароитларга мослаштиришни талаб қилади (Zhang Y., Li H. 2022 й.; Nguyen P., Tran Q. 2024 й.).

МДХ мамлакатларида ХЎЧС диагностикасида турли маркерларнинг ролини ўрганишга қаратилган тадқиқотлар олиб борилган. Масалан, қон томир эндотелиал ўсиш омили (VEGF) ангиогенез ва йўлдош қон оқимини бошқаришда асосий роль ўйнайди, микроРНК (мкРНК) эса оксидловчи стрессни эпигенетик бошқаришда иштирок этади. Бироқ, бугунги кунга қадар ХЎЧСни аниқ ташхислаш учун етарлича сезгирлик ва ўзига хосликка эга бўлган текширувларни ишлаб чиқишнинг имкони бўлмади. Уларнинг клиник аҳамиятини тасдиқлаш, ташхислаш чегараларини стандартлаштириш ва ХЎЧСни эрта аниқлашда биокимёвий маркерлардан фойдаланиш бўйича амалий тавсиялар ишлаб чиқиш учун қўшимча тадқиқотлар ўтказиш зарур (В.Л.Тютюнник, В.В.Чаговец, Н.Е.Кан, 2020 й.; И.Ф.Фаткуллин, Н.Р.Ахмадеев, Л.С.Фаткуллина, 2020 й.).

Мамлакатимизда ХЎЧС муаммосига бағишланган илмий тадқиқотларни Г.А.Ихтиярова ва М.Ж.Аслонова (2022 й.), Д.Нажмутдинова ва Н. Мавлянова (2021 й.), М.Х.Каттаходжаева ва Д.Ф.Гайбуллаева (2023 й.), Л.Р.Агабабян ва Ч.А.Элмурадова (2023 й.), Д.Б.Асранкулова (2024 й.), Н.Х.Рузиева, Л.А.Жаббарова ва Ю.К.Жаббарова (2021 й.) каби олимлар ҳамда бошқа мутахассислар олиб борганлар. Ушбу олимларнинг тадқиқотларида асосий эътибор ХЎЧС билан боғлиқ хавф омилларини, шунингдек, преэклампсия, муддатидан олдинги туғруқ, плацентар етишмовчилик, эндотелиал дисфункция, гипоксия ва ҳомила ичи инфекцияси каби у билан боғлиқ патологияларни ўрганишга қаратилган. Хусусан, плацентар етишмовчиликнинг молекуляр маркерлари кўриб чиқилган, оксидловчи стресснинг биокимёвий

кўрсаткичлари ва ҳомила ўсишининг кечикиши билан бирга келадиган метаболик бузилишлар аниқланган. Бундан ташқари, тадқиқотлар муддатидан олдинги туғруқларда фетоплацентар тизим хусусиятларини баҳолаш, перинатал ўлимни камайтириш бўйича халқаро ёндашувларни қўллаш, преэклампсияда эндотелиал дисфункцияни таҳлил қилиш ва ҳомила тушиши синдроми бўлган аёлларда аутоиммун антитаначаларни ўрганишни ўз ичига олган. Тадқиқотлар турли биомаркерлар ва қон оқимининг доплероетрик кўрсаткичларидан фойдаланган ҳолда ХЎЧСда ҳомиладорлик натижаларини прогнозлаш усулларини ишлаб чиқишга ҳам қаратилган.

Шу билан бирга, ушбу мавзу бўйича нашрлар мавжудлигига қарамасдан, мамлакатимизда ўлик туғилишнинг мустақил сабаби сифатида ХЎЧСни ўрганишга қаратилган комплекс тадқиқотлар деярли ўтказилмаган. Аксарият тадқиқотларда фетоплацентар комплекси ҳолати, муддатидан олдинги туғруқларда перинатал натижалар ва қон томир бузилишларининг мумкин бўлган механизмлари каби иккиламчи жиҳатларга эътибор қаратилган. Ҳозирги кунга қадар ХЎЧСда ҳомиладорликни олиб боришнинг турли усуллари таъсирини, терапевтик ва профилактик стратегияларнинг самарадорлигини баҳоловчи истиқболли тадқиқотлар етарли эмас. Бу борада, жумладан, ХЎЧС патогенезини чуқурроқ ўрганиш, эрта ташхислашнинг ишончли усулларини ишлаб чиқиш ва ушбу синдром оқибатида юзага келадиган ўлик туғилишлар профилактикасига самарали ёндашиш имконини берадиган илмий тадқиқотлар алоҳида илмий ва клиник аҳамият касб этиб бормоқда.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.

Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг 01980006703-сон «Болаларда туғма ва орттирилган касалликларни диагностикаси, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштириш» (2021-2023 йиллар) мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ҳомила ўсишининг чекланганлик синдроми билан боғлиқ ўлик туғилишлар ҳолатини камайтириш бўйича бошқариладиган омилларни таҳлил қилиш ва уларни коррекция қилиш асосида самарали профилактика стратегияларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

перинатал йўқотишларнинг замонавий тиббий-демографик тенденцияларини тегишли ҳолатлар аудити асосида баҳолаш;

антенатал ва интранатал даврларда ҳомила йўқотишларининг тузилишини таҳлил қилиш ва ушбу йўқотишларга олиб келадиган бошқариладиган омилларни аниқлаш орқали ўлик туғилиш ҳолатларини камайтириш имкониятларини баҳолаш;

ХЎЧС ривожланишида организмнинг индивидуал жавобини ўзгартирувчи метаболик белгиларни аниқлаш;

ҳомила қон айланишининг индивидуаллаштирилган компьютерлаштирилган моделини ишлаб чиқиш, унинг салбий перинатал

оқибатларни прогнозлаш ва даволаш самарадорлигини назорат қилишдаги самарасини баҳолаш;

клиник олди босқичда аниқланган ХҶЧСни узоқ муддатли даволашда креатин моногидратнинг самарадорлигини баҳолаш;

ХҶЧС мавжуд ҳомиладор аёлларда туғруқ фаолиятини индукция қилиш усули сифатида Фолей катетерини қўллаш имкониятини асослаш, номзодларни танлаш мезонларини таклиф қилиш, усулнинг самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаш;

ХҶЧС мавжуд ҳомиладор аёлларни мониторинг қилиш ва клиник олиб бориш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 393нафар ҳомиладор аёлдан иборат когорта бўлиб, уларнинг 51нафарида ХҶЧС аниқланган, шунингдек, 74нафар ҳомиладор аёлдан иборат кўшимча когортада 40нафарида ХҶЧС, тадқиқотнинг ретроспектив қисми доирасида ўрганилган 285та ўлик туғилиш ҳолатлари олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида янги туғилган чақалоқлар пешоби, ҳомиладор аёллар пешоби ва ҳомиладор аёллар қони олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, инструментал, лаборатор (биокимёвий), метаболик, ультратовуш, эпидемиологик, клиник, компьютерли моделлаштириш усуллари ва статистик усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги куйидагилардан иборат:

ХҶЧС ўлик туғилишнинг асосий сабаби (28,4%) эканлиги аниқланган, ReCoDe ва ICD-PM таснифларини қўллаш, Wigglesworth таснифи билан солиштирганда, сабаби номаълум бўлган ҳолатлар улушини камайтиргани (17,9% ва 27,7% га нисбатан 34,7%) кўрсатилган, шу билан бирга, ушбу таснифларнинг қўлланилиши баҳолашиб, уларнинг афзалликлари ва чекловлари исботланган;

ХҶЧС ҳомиланинг компенсатор механизмларини акс эттирувчи ўзига хос метаболик ўзгаришлар билан бирга кечиши аниқланган бўлиб, нормал ҳомиладорлик ва ХҶЧСда янги туғилган чақалоқлар пешобининг метаболик профилини мақсадсиз таҳлил қилиш энергия танқислигига хос бўлган метаболик силжишлар белгиларини аниқлаш имконини берган, бунда миоинозитол даражасининг 8% га, креатиннинг 35,4% га, цитратнинг 39,95% га ошиши аниқланган бўлиб, бу кўрсаткичлар ХҶЧСни ташхислаш учун кўшимча мезон сифатида хизмат қилиши исботланган;

ҳисоблаш гидродинамикасини қўллаган ҳолда ҳомила қон айланишини моделлаштириш ХҶЧСда қон оқимининг қайта тақсимланишини баҳолаш ва эрта ўзгаришларни аниқлаш имконини берган бўлиб, бу жараён йўлдош қаршилиги 60,7% га ва эластиклиги 25,2% га ошгани, шунингдек, периферик қон томир қаршилигининг бош мия қон томир қаршилигидан устунлиги шароитида буйрак усти беши артериялари қаршилигининг пасайгани билан кузатилган, ҳолатнинг оғирлашиши билан қон айланишининг марказлашуви кучайиб, мия ва юрак қон таъминоти ортиб, клиник олди босқичдаёқ юрак ва мия артерияларининг қаршилиги мос равишда 20,7% ва 17,5% га пасайган,

хомила қон айланишини моделлаштириш клиник олди босқичда ХЎЧСни ташхислаш аниқлигини оширган, доплерометрия ва модель параметрларининг биргаликда қўлланилиши эса 93% сезувчанлик, 91% ўзига хослик ва 92% диагностик аниқликни кўрсатган (AUC 0,96), шу билан бирга, ушбу усул ХЎЧС ташхисида қўшимча диагностик мезон сифатида исботланган;

клиник олди босқичда аниқланган ХЎЧСни узоқ муддатли даволашда креатин моногидратнинг аспири билан биргаликда қўлланилиши самарали эканлиги аниқланган бўлиб, бу янги туғилган чақалоқларнинг тана вазнини ўртача 379 ± 54 граммга оширгани, хомиладорликни 3,2 ҳафтага узайтиргани, ХЎЧС частотасини 5,7% га, шу жумладан унинг эрта шаклини (32 ҳафтагача) 5,3% га ва оғир босқичларини (III-IV) 4,8% га камайтиргани, шунингдек, ҳаётнинг бешинчи дақиқасида Апгар шкаласи бўйича кўрсаткичларни яхшилагани ва она учун хомиладорликнинг салбий оқибатлари хавфини потенциал равишда камайтиргани исботланган;

ХЎЧС бўлган хомидаларда ҳолатнинг ёмонлашиш динамикасини тавсифловчи доплеромертик ўзгаришлар PI UA нинг кўтарилиши (18 кун давомида сақланган), PI MCA нинг пасайиши (тахминан 10 кун), туғруқдан 6-8 кун олдин UA да якуний диастолик тезликнинг йўқолгани, UA да тескари қон оқими (туғруқдан 8 кун олдин) ва DV да патологик қон оқими (4 кун олдин) кўринишида таснифланган бўлиб, қон оқимининг кескин ёмонлашуви хомиладорлик муддатида қатъи назар, муддатида олдин туғруқ қилиш учун кўрсатма эканлиги исботланган;

ХЎЧСнинг I босқичи мавжуд хомиладор аёлларда Фолей катетери ёрдамида туғруқ индукцияси табиий туғруқ эҳтимолини сезиларли даражада оширгани (86,7% га нисбатан 38,9%, $p=0,011$), кесарча кесиш частотасини камайтиргани (ИН 0,10; 95 % ИО 0,02-0,50; $p=0,011$), шу жумладан индукция пайтидаги операцияларни ҳам (33,3% га нисбатан 0%, $p=0,021$), тахисистолия частотасини пасайтиргани (11,1% га нисбатан 6,7%), шунингдек, инфекцион асоратлар, туғруқдан кейинги қон кетиши ва юмшоқ тўқималар йиртилиши хавфининг камайгани кузатилган бўлиб, бу эса мазкур усулнинг хавфсизлиги ва мақсадга мақсадга мувофиқлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

ЖССТ томонидан тавсия этилган перинатал ўлимни аудит қилиш методологиясини амалиётда қўллашнинг мақсадга мувофиқлиги, замонавий таснифлаш тизимларидан, жумладан “ХКТ-10 – перинатал ўлим (ХКТ-ПЎ)” ва ReCoDe дан фойдаланган ҳолда, ўлик туғилиш ҳолатларини тизимлаштириш зарурати асосланган;

ХЎЧСда хомиланинг бачадон ичи ҳолатини тизимли мониторинг қилиш зарурати, бунда доплеромертик кўрсаткичлар, шу жумладан киндик, ўрта мия ва бачадон артерияларининг пульсация индекслари устувор аҳамиятга эга эканлиги, хомиланинг ўсиш динамикасини эса индивидуаллаштирилган графикларга мувофиқ ҳисобга олиш кераклиги асосланган;

ХЎЧСнинг оғир шаклларида хомиладорлик тугашидан бир ҳафта олдин UA ва ўрта мия артерияларида PI кўрсаткичининг ошгани, UAда охириги

диастолик тезликнинг (ОДТ) йўқолгани, АСИнинг ўзгаргани, UАда қон оқимининг тескари йўналишга эга бўлгани, шунингдек, DVда қон оқимининг йўқолгани ёки тескари йўналишда пайдо бўлгани кузатилиши мумкинлиги асосланган;

ҳомиладорликнинг 24-28 ҳафтасидан бошлаб туғруқча креатин моногидратни суткасига 3 г ва аспириини суткасига 150 мг дозада тайинлаш йўли билан ХЎЧСнинг клиник олди шакллари коррекция қилиш мақсадга мувофиқ эканлиги асосланган;

ХЎЧСнинг I босқичида механик усуллари (Фолей катетери) қўллаган ҳолда, кесарча кесиш, бачадон тахисистолияси, инфекция асоратлар, туғруқдан кейинги қон кетиши, онада юмшоқ тўқималар ёрилиши ва оғир неонатал касалланиш хавфини оширмасдан, қин орқали туғруқ эҳтимолини оширадиган туғруқ индукцияси ва туғруқни олиб бориш тактикаси асосланган;

ҳавф омилларини ҳисобга оладиган ва ҳомиладор аёлларни саралаш, энг мақбул акушерлик тактикасини танлашни таъминлайдиган ХЎЧСда ҳомиладорлик ва туғруқни олиб бориш алгоритмини қўллаш мақсадга мувофиқ эканлиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда замонавий, назарий жиҳатдан асосланган усуллардан фойдаланилганлиги; ўтказилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, тадқиқотда замонавий, ўзаро бир-бирини тўлдирувчи умумий, махсус ва статистик усуллардан фойдаланилганлиги; шунингдек, олинган натижаларнинг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги; хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ХЎЧС ва унинг перинатал ўлим таркибидаги ўрни ҳақидаги билимларни чуқурлаштириши, популяцион тенденцияларни аниқлаш ва ўлик туғилиш таснифларининг (Wigglesworth, ReCoDe, ICD-PM) самарадорлигини баҳоланиши, уларнинг миллий амалиётда қўлланилишини асосланиши, шунингдек, афзалликлари ва чекловларини аниқланиши, ХЎЧСда ҳомиланинг компенсатор механизмларини акс эттирувчи ва унинг диагностикасини яхшилайдиган биомаркерларни аниқлашга имкон берадиган метаболик таҳлилни ўтказилиши, ҳисоблаш гидродинамикасини қўллаган ҳолда ҳомила қон айланишининг моделини ишлаб чиқилиши, эрта гемодинамик бузилишларни аниқланиши, доплерометрияни моделлаштириш билан биргаликда қўлланилиши, клиник олди босқичда ташхислаш аниқлигини ошириши, ҳомила ҳолатини прогнозлаш ва туғруқ тактикасини асослаш имкониятларини кенгайтириши билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти перинатал мониторинг самарадорлигини ошириш ва ҳомиладорлик натижаларини яхшилашга қаратилган ХЎЧСни ташхислаш ва даволашга янги ёндашувларни ишлаб чиқилиши ва жорий этилиши, киндик, ўрта мия ва бачадон артерияларида қон оқимини аниқроқ

баҳоланиши ва ХЎЧСнинг оғир шакллари аниқлаш имконини берувчи доплероетрик мониторингнинг диагностик мезонларини ишлаб чиқилиши, Фолей катетери билан механик индукция ёрдамида туғруқ тактикасини аниқланилиши, кесарча кесиш амалиётининг частотасини камайтириши, табиий туғруқ кўрсаткичларини яхшиланиши ва инфекцион асоратлар хавфини оширмаслиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. ХЎЧСда акушерлик тактикаси, мониторинги ва диагностикасини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: ХЎЧС ўлик туғилишнинг асосий сабаби (28,4%) эканлиги аниқланган, ReCoDe ва ICD-PM таснифларини қўллаш, Wigglesworth таснифи билан солиштирилганда, сабаби номаълум бўлган ҳолатлар улушини камайтиргани (17,9% ва 27,7% га нисбатан 34,7%) кўрсатилган, шу билан бирга, ушбу таснифларнинг қўлланилиши баҳоланиб, уларнинг афзалликлари ва исботланганлиги “РИОваБСИАТМ ДМ” Навоий вилояти (Навоий шаҳри) ва Тошкент шаҳри филиаллари, Тошкент шаҳар 3-сон туғруқ комплекси амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Илмий-техник кенгашининг хулосаси 2024 йил 25 сентябрдаги 06/87-сонли йиғилиш баённомаси) ва натижалар 2024 йил 12 мартдаги 82-сон, 2024 йил 12 январдаги 34-сон ва 2024 йил 19 январдаги 62-сон буйруқларига мувофиқ жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:* ўлик туғилишни таснифлашнинг замонавий тизимларини жорий этиш перинатал йўқотишлар даражасини пасайтиради, профилактика чоратадбирларини ўз вақтида ишлаб чиқишга, перинатал ёрдам сифатини яхшилашга, тиббий хизматлардан фойдаланиш имконияти ва самарадорлигини оширишга ёрдам беради. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* аниқланган қонуниятлар ХЎЧСни ўз вақтида аниқлаш ва олдини олиш орқали перинатал йўқотишлар даражасини камайтирган, бу эса перинатал ёрдам ресурсларидан самарали фойдаланишни таъминлаган бўлиб, жами 285 та ўлик туғилиш ҳолати ўрганилган ва шундан 81 таси ХЎЧС билан боғлиқ бўлган; замонавий таснифлаш тизимлари ва профилактика чоратадбирларини жорий этиш иқтисодий харажатларни 310636890 сўм камайтириш имконини берган. *Хулоса:* ўлик туғилишни таснифлашнинг замонавий тизимларини жорий этиш клиник амалиётда ўз аҳамиятини кўрсатган, хавф омилларини аниқроқ баҳолаш ва профилактика чоралари самарадорлигини ошириш имконини берган, бу эса ўз вақтида ташхис қўйиш ва тиббий ёрдамни оптималлаштириш орқали соғлиқни сақлаш тизимига тушадиган молиявий юкни камайтирган, ХЎЧС билан боғлиқ ҳар бир ҳолат учун ўртача 3824400 сўмни тежаш имконини берган;

иккинчи илмий янгилик: ХЎЧС ҳомиланинг компенсатор механизмларини акс эттирувчи ўзига хос метаболик ўзгаришлар билан бирга кечиши аниқланган бўлиб, нормал ҳомилдорлик ва ХЎЧСда янги туғилган чақалоқлар пешобининг метаболик профилини мақсадсиз таҳлил қилиш энергия танқислигига хос бўлган метаболик силжишлар белгиларини аниқлаш имконини берган, бунда мио-инозитол даражасининг 8% га, креатиннинг

35,4% га, цитратнинг 39,95% га ошиши аниқланган, бу кўрсаткичлар ХЎЧСни ташхислаш учун кўшимча мезон сифатида хизмат қилиши мумкинлиги исботланган ва ушбу натижалар “РИОваБСИАТМ ДМ” Навоий вилояти (Навоий шаҳри) ва Тошкент шаҳри филиаллари, шунингдек, Тошкент шаҳар 3-сон туғруқ комплекси амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Илмий-техник кенгашининг хулосаси 2024 йил 25 сентябрдаги 06/87-сонли йиғилиш баённомаси) ҳамда 2024 йил 12 мартдаги 82-сон, 2024 йил 12 январдаги 34-сон ва 2024 йил 19 январдаги 62-сон буйруқларига мувофиқ жорий этилган. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** аниқланган ХЎЧС метаболик маркерлари ташхис ва прогноз аниқлигини оширади, тиббий тактикани ўз вақтида коррекция қилиш имконини беради. Бу перинатал асоратлар хавфини камайтиради, чақалоқлар учун натижаларни яхшилади, перинатал ёрдам самарадорлигини оширади ва соғлиқни сақлаш тизимига тушадиган молиявий юкни камайтиради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** ХЎЧСни ташхислаш учун метаболик маркерларни қўллаш такрорий инструментал ва лаборатор текширувлар харажатларини камайтирган, умумий текширув харажатларини қисқартирган. Натижада метаболомни ўрганишга киритилган ХЎЧС мавжуд 40 нафар бемор учун 108000000 сўмни ташкил этган. **Хулоса:** ХЎЧСнинг аниқланган метаболик маркерларидан диагностика жараёнини оптималлаштириш учун самарали фойдаланиш такрорий текширувларга бўлган эҳтиёжни камайтирган ҳамда ҳар бир бемор учун ўртача 2700000 сўм иқтисод қилиш имконини берган;

учинчи илмий янгилик: ҳисоблаш гидродинамикасини қўллаган ҳолда ҳомила қон айланишини моделлаштириш ХЎЧСда қон оқимининг қайта тақсимланишини баҳолаш ва эрта ўзгаришларни аниқлаш имконини берган бўлиб, бу жараён йўлдош қаршилиги 60,7% га ва эластиклиги 25,2% га ошгани, шунингдек, периферик қон томир қаршилигининг бош мия қон томир қаршилигидан устунлиги шароитида буйрак усти беги артериялари қаршилигининг пасайгани билан кузатилган, ҳолатнинг оғирлашиши билан қон айланишининг марказлашуви кучайиб, мия ва юрак қон таъминоти ортиб, клиник олди босқичдаёқ юрак ва мия артерияларининг қаршилиги мос равишда 20,7% ва 17,5% га пасайган, ҳомила қон айланишини моделлаштириш клиник олди босқичда ХЎЧСни ташхислаш аниқлигини оширган, доплерометрия ва модель параметрларининг биргаликда қўлланилиши эса 93% сезувчанлик, 91% ўзига хослик ва 92% диагностик аниқликни кўрсатган (AUC 0,96), шу билан бирга, ушбу усул ХЎЧС ташхисида кўшимча диагностик мезон сифатида исботланган ҳамда “Ҳомила ўсиши чекланиши синдромида ҳисоблаш компьютерли моделлаштириш ёрдамида ҳомила қон айланиши бузилишларини баҳолаш усули” номли услубий қўлланмага киритилган (ТошПТИ эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 3 апрелда 03/233-сон билан тасдиқланган) ва натижалар 2024 йил 12 мартдаги 82-сон, 2024 йил 12 январдаги 34-сон ва 2024 йил 19 январдаги 62-сон буйруқларга мувофиқ “РИОваБСИАТМ ДМ” Навоий вилояти (Навоий шаҳри) ва Тошкент шаҳри филиаллари, шунингдек, Тошкент шаҳар 3-сон

туғруқ комплекси амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Илмий-техник кенгашининг хулосаси 2024 йил 25 сентябрдаги 06/87-сонли йиғилиш баённомаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** ХЎЧСда ҳомила қон оқимини моделлаштириш усулини қўллаш клиник белгилар пайдо бўлишидан олдин оғишларни аниқлаш имконини беради, бу эса оғир перинатал асоратлар хавфини камайтиради. Бу шошилич туғруққа бўлган эҳтиёжни пасайтиради, чақалоқларнинг тирик қолиш даражасини оширади ва тиббий ёрдам сифатини яхшилашга кўмаклашади. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** ХЎЧСда ҳомила қон оқимини моделлаштириш усулини қўллаш ташхис қўйишни оптималлаштиришга ва шошилич кесар кесиш частотасини камайтиришга имкон берган, жумладан ҳомила дистресси, яққол плацентар етишмовчилик ва ҳомила аҳволининг прогрессив ёмонлашуви ҳолатлари камайган. Натижада, ХЎЧС билан оғриган 51 нафар бемор ҳисобига умумий тежамкорлик 194698664 сўмни ташкил этган. **Хулоса:** Ҳомила қон оқимини моделлаштириш ҳомилада гемодинамик бузилишларни ўз вақтида аниқлаш ва туғруқни олиб бориш тактикасини асосли танлаш имконини берган, шошилич кўрсатмалар бўйича такрорий текширувлар ва туғруққа бўлган эҳтиёжни камайтирган, ХЎЧС билан оғриган ҳар бир бемор учун 3817620 сўм иқтисод қилиш имконини берган;

тўртинчи илмий янгилик: клиник олди босқичда аниқланган ХЎЧСни узоқ муддатли даволашда креатин моногидратнинг аспири билан биргаликда қўлланилиши самарали эканлиги аниқланган бўлиб, бу янги туғилган чақалоқларнинг тана вазнини ўртача 379 ± 54 граммга оширгани, ҳомиладорликни 3,2 ҳафтага узайтиргани, ХЎЧС частотасини 5,7% га, шу жумладан унинг эрта шаклини (32 ҳафтагача) 5,3% га ва оғир босқичларини (III–IV) 4,8 % га камайтиргани, шунингдек, ҳаётнинг бешинчи дақиқасида Апгар шкаласи бўйича кўрсаткичларни яхшилагани ва она учун ҳомиладорликнинг салбий оқибатлари хавфини потенциал равишда камайтиргани исботланган ҳамда “Ҳомила ўсиши чекланиши синдромида ҳисоблаш компьютерли моделлаштириш ёрдамида ҳомила қон айланиши бузилишларини баҳолаш усули” номли услубий қўлланмага киритилган (ТошПТИ эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 3 апрелда 03/233-сон билан тасдиқланган) ва натижалар 2024 йил 12 мартдаги 82-сон, 2024 йил 12 январдаги 34-сон ва 2024 йил 19 январдаги 62-сон буйруқларга мувофиқ “РиОваБСИАТМ ДМ” Навоий вилояти (Навоий шаҳри) ва Тошкент шаҳри филиаллари, шунингдек, Тошкент шаҳар 3-сон туғруқ комплекси амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Илмий-техник кенгашининг хулосаси 2024 йил 25 сентябрдаги 06/87-сонли йиғилиш баённомаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** клиник олди босқичда ХЎЧСни даволашда креатин моногидратни аспири билан бирга қўллаш перинатал натижаларни яхшилашга ёрдам беради, оғир шаклларнинг частотасини, эрта туғилиш хавфини ва перинатал касалликларни камайтиради. Бу неонатал реанимацияга бўлган эҳтиёжни камайтиради, янги туғилган чақалоқларнинг яхшироқ мослашишига ёрдам беради ва неврологик

бузилишлар хавфини камайтиради. Оналарда туғруқдан кейинги асоратлар камроқ ривожланади, бу эса тикланишни тезлаштирди ва ҳаёт сифатини яхшилади. Бундан ташқари, шифохонада даволаниш давомийлиги ва соғлиқни сақлаш тизимига юклама камайтиради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** ХЎЧСни даволашда креатин моногидратни аспири билан биргаликда қўллаш оғир шакллариининг частотасини камайтириш, узоқ муддатли касалхонага ётқизиш ва шошилишч кесар кесиш частотасини камайтириш имконини берган. 91 кунлик креатин моногидратни курси нархи бир бемор учун 455000 сўмни ташкил этган ва касалхонада қолиш муддатиининг қисқариши туфайли ҳомиладорликни олиб бориш учун ўртача харажатлар 4105000 сўмгача камайган. Илгари ХЎЧС билан оғриган беморлар такрорий касалхонага ётқизиш ва шошилишч жарроҳлик туғруқларини ўз ичига олган узоқроқ даволанган, бу эса ҳар бир бемор учун харажатларни 17300000 сўмгача оширган, тадқиқотда 191 нафар бемор иштирок этган ва уларнинг даволаниши учун умумий иқтисод 2520245000 сўмни ташкил этган. **Хулоса:** олинган натижалар асосида ХЎЧСни даволашда креатин моногидратнинг аспири билан биргаликда самарадорлиги исботланган, бу ҳомиладорлик ва туғруқ харажатларини битта бемор учун 13195000 сўм иқтисод қилиш имконини берган;

бешинчи илмий янгилик: ХЎЧС бўлган ҳомилаларда ҳолатнинг ёмонлашиш динамикасини тавсифловчи доплерометрик ўзгаришлар PI UA нинг кўтарилиши (18 кун давомида сақланган), PI MCA нинг пасайиши (тахминан 10 кун), туғруқдан 6–8 кун олдин UA да якуний диастолик тезликнинг йўқолгани, UA да тесқари қон оқими (туғруқдан 8 кун олдин) ва DV да патологик қон оқими (4 кун олдин) кўринишида таснифланган бўлиб, қон оқимининг кескин ёмонлашуви ҳомиладорлик муддатидан қатъи назар, муддатидан олдин туғруқ қилиш учун кўрсатма эканлиги исботланган ҳамда натижалар “Ҳомила ўсиши чекланиши синдромида ҳисоблаш компьютерли моделлаштириш ёрдамида ҳомила қон айланиши бузилишларини баҳолаш усули” номли услубий қўлланмага киритилган (ТошПТИ эксперт кенгаши томонидан 2024 йил 3 апрелда 03/233-сон билан тасдиқланган) ва натижалар 2024 йил 12 мартдаги 82-сон, 2024 йил 12 январдаги 34-сон, 2024 йил 19 январдаги 62-сон буйруқларга мувофиқ “РИОваБСИАТМ ДМ” Навоий вилояти (Навоий шаҳри) ва Тошкент шаҳри филиаллари, шунингдек, Тошкент шаҳар 3-сон туғруқ комплекси амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Илмий-техник кенгашининг хулосаси 2024 йил 25 сентябрдаги 06/87-сонли йиғилиш баённомаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** ХЎЧСда доплерометрик ўзгаришлар таснифи критик ҳолатларни аниқ аниқлаш ва туғруқ ҳақида ўз вақтида қарор қабул қилиш имконини беради, бу эса ҳомила ички ўлими ва оғир неонатал асоратлар хавфини камайтиради. Ўз вақтида кўрилган чоралар ҳомиладорликни узайтиради, чала туғилиш билан боғлиқ асоратларни камайтиради ва болада неврологик бузилишлар частотасини пасайтиради. Бу болалар ногиронлигини камайтиришга ва узоқ муддатли истиқболда уларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилади. **Илмий янгиликнинг иқтисодий**

самарадорлиги: ХЎЧСда доплероетрик ўзгаришлар таснифини кўллаш критик ҳолатларни ўз вақтида аниқлаш ва ҳомиладорликни бошқариш тактикасини оптималлаштириш имконини берган. Бу шошилинич кесар кесиш операциялари сонини ва чақалоқларнинг интенсив терапияга бўлган эҳтиёжини камайтирган, натижада ХЎЧС билан оғриган 51 нафар бемор учун жами 92650000 сўм маблағ тежалишига олиб келган. **Хулоса:** қон оқимини анъанавий баҳолашда фақат жорий доплероетрик кўрсаткичлар ҳисобга олинган. ХЎЧС билан боғлиқ кейинги ёмонлашиш муддатлари прогноланмаган, динамик таҳлилнинг йўқлиги туғруқ ҳақида ўз вақтида қарор қабул қилишни қийинлаштирган ва ҳомиланинг она қорнида нобуд бўлиш хавфини оширган. Допплероетрик ўзгаришлар таснифини жорий этиш критик ҳолатларни аниқ прогнолаш, ҳомиладорликни бошқариш тактикасини оптималлаштириш ва оғир неонатал асоратлар частотасини камайтириш имконини берган, натижада ХЎЧС бўлган бир нафар бемор ҳисобига 1816667 сўм иқтисод қилиш имконини берган.

олтинчи илмий янгилик: ХЎЧСнинг I босқичи мавжуд ҳомиладор аёлларда Фолей катетери ёрдамида туғруқ индукцияси табиий туғруқ эҳтимолини сезиларли даражада оширгани (86,7% га нисбатан 38,9%, $p=0,011$), кесарча кесиш частотасини камайтиргани (ИН 0,10; 95 % ИО 0,02–0,50; $p=0,011$), шу жумладан индукция пайтидаги операцияларни ҳам (33,3% га нисбатан 0 %, $p=0,021$), тахисистолия частотасини пасайтиргани (11,1% га нисбатан 6,7%), шунингдек, инфекцион асоратлар, туғруқдан кейинги қон кетиши ва юмшоқ тўқималар йиртилиши хавфининг камайтгани кузатилган бўлиб, бу эса мазкур усулнинг хавфсизлиги ва мақсадга мувофиқлигини исботлаган ҳамда натижалар 2024 йил 12 мартдаги 82-сон, 2024 йил 12 январдаги 34-сон, 2024 йил 19 январдаги 62-сон буйруқларга мувофиқ “РИОваБСИАТМ ДМ” Навоий вилояти (Навоий шаҳри) ва Тошкент шаҳри филиаллари, Тошкент шаҳар 3-сон туғруқ комплекси амалиётига жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Илмий-техник кенгашининг хулосаси 2024 йил 25 сентябрдаги 06/87-сонли йиғилиш баённомаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** ХЎЧСнинг I босқичи мавжуд аёлларда туғруқни индукция қилишда Фолей катетерини кўллаш касалхонага ётқизиш муддатини қисқартиради, табиий туғруқ частотасини оширишга ёрдам беради, туғруқдан кейинги даврда аёлларнинг жисмоний ва психологик тикланишига ижобий таъсир кўрсатади, узок муддатли парвариш ва тиббий кузатувга бўлган эҳтиёжни камайтиради, репродуктив прогнозни яхшилайти, бачадонида чандиқ бўлган аёллар сонини камайтиради, оналар ва янги туғилган чақалоқларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** ХЎЧСнинг I босқичи мавжуд ҳомиладор аёлларда туғруқни индукция қилишда Фолей катетерини кўллаш кесарча кесиш частотасини (38,9% дан 13,3% гача) камайтириш ва касалхонада ётиш муддатини 52 кунга қисқартириш ҳисобга имконини берган ва бир кунлик ётоқ ҳамда кесарча кесиш харажатларини ҳисобга олган ҳолда, умумий 137088000 сўмни тежаш имконини берган. **Хулоса:** ХЎЧСнинг I босқичи мавжуд аёлларда туғруқни

индукция қилишда Фолей катетерини қўллаш табиий туғруқ частотасини ошириш, репродуктив прогнозни яхшилаш ва оналар ҳамда янги туғилган чақалоқларнинг ҳаёт сифатини оширишга ёрдам берган ва кесарча кесиш частотасини камайтириш, шифохонада даволаниш муддатини қисқартириш орқали ҳар бир бемор учун 2688000 сўмни тежаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 7 та илмий-амалий анжуманларда муҳокама қилинган, жумладан, 4 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 27 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 16 та мақола, жумладан, 14 та республика, 2 та хорижий ва 1 та Scopus журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, беш боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 193 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида танланган тадқиқот мавзусининг долзарблиги ва аҳамияти, унинг илмий ва амалий жиҳатдан зарурлиги батафсил асосланган. Шунингдек, тадқиқотнинг асосий мақсади ва унга эришиш учун ҳал қилиниши лозим бўлган вазифалар шакллантирилган. Тадқиқотнинг объект ва предметлари тавсифланган, диссертация ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган. Бундан ташқари, ушбу бўлимда иш натижаларининг илмий янгилиги ва амалий аҳамиятининг асосий элементлари келтирилган. Кириш қисмининг якунида диссертациянинг тузилиши, унинг мазмуни ва умумий ҳажми ҳақида маълумот берилади.

Диссертациянинг **“Ўлик туғилишнинг этиологияси, патогенези, диагностикаси ва профилактикасига замонавий қарашлар”** деб номланган биринчи бобида долзарб адабиётларнинг батафсил таҳлили келтирилган. Перинатал йўқотишларнинг етакчи омили сифатида ХЎЧСга урғу берган ҳолда ўлик туғилишнинг асосий сабаблари кўриб чиқилган. Патофизиологик механизмлар, шу жумладан фетоплацентар қон оқимининг бузилиши ва хавфни прогнозлашнинг замонавий усуллари ёритилган. Клиникадан олдинги диагностика, нохуш оқибатларнинг метаболик маркерлари, ўлик туғилиш таснифлари (Wigglesworth, ReCoDe, ICD-PM) ва уларнинг Ўзбекистонда қўлланилиши муҳокама қилинади. Туғруқни индукция қилишнинг турли усуллари самарадорлиги, ҳомила қон оқимини моделлаштириш имкониятлари ва перинатал натижаларни яхшилаш учун профилактика стратегиялари тўғрисида маълумотлар келтирилган. Сўнгги йилларда чоп этилган адабий манбалар таҳлили амалга оширилган.

Диссертациянинг “**Қўлланилган тадқиқот усуллари ва текширувдан ўтган ҳомиладор аёллар тавсифи**” деб номланган иккинчи бобида клиник материалнинг тавсифи, тадқиқотнинг умумий дизайни ва қўлланилган усулларнинг тавсифи келтирилган. Тадқиқот популяция маълумотларининг ретроспектив таҳлили, метаболомик тадқиқот, математик моделлаштириш ва ҳомила ўсишининг чекланиши синдромини олиб бориш тактикасини клиник баҳолашни ўз ичига олган мустақил дизайнли бир нечта қисмлардан иборат. Биринчи қисм - ўлик туғилиш ҳолатлари таҳлиliga асосланган кўп марказли когорт ретроспектив тадқиқот. Маълумотларни тизимлаштириш учун Wigglesworth, ReCoDe ва ICD-PM таснифлари қўлланилган. Иккинчи қисм – ЯМР-спектроскопия усули ёрдамида нормал ва кам вазли ҳомидалар пешобининг метаболомик профилларини ўрганишга қаратилган когорт проспектив тадқиқот. Тадқиқот фундаментал илмий-тадқиқот давлат гранти доирасида амалга оширилган. Учинчи қисм ҳисоблаш гидродинамикаси асосида ҳомила қон айланишининг индивидуаллаштирилган компьютерли моделини ишлаб чиқиш ва валидациясини ўз ичига олади. Модель ўсиши чеклаш синдроми бўлган ҳомидаларда қон оқимининг қайта тақсимланишини батафсил таҳлил қилиш имконини берди. Тўртинчи қисм ҳомила ўсишининг чекланиши синдромини олиб боришга дифференциал ёндашувга бағишланган бўлиб, патология ривожланишининг турли сценарийларида комплекс терапия ва акушерлик тактикасининг самарадорлигини ўрганишга қаратилган когорт тадқиқотини ўз ичига олади.

Тадқиқотда клиник, инструментал, лаборатория ва статистик усуллардан фойдаланилган. Ҳомиладорларнинг динамик кузатуви, ультратовуш фетометрияси ва доплерометрияси, қоннинг биокимёвий таҳлили, пешоб метаболитларининг ЯМР-спектроскопияси ўтказилди.

Маълумотларни статистик қайта ишлаш SPSS Statistics 26.0, R 4.2.0, Microsoft Excel 365 ёрдамида, метаболомик маълумотлар таҳлили эса MestReNova 8.2.0 ва SIMCA 14.1 да амалга оширилди. Тасвирий статистика, Студентнинг t-мезони, Манн-Уитни U-мезони, χ^2 -мезони, логистик регрессия, ROC-таҳлил, Каплан-Мейер таҳлили, кўп даражали регрессион таҳлил ва кўп ўлчовли статистика усуллари (PCA, OPLS-DA) қўлланилди. Қон айланишини математик моделлаштириш сонли усуллар ёрдамида амалга оширилди. Аҳамиятлилик даражаси $p < 0,05$ ни ташкил этди.

Диссертациянинг “**Ўзбекистонда перинатал ўлимнинг популяцион тенденциялари: ҳомила ўсишининг чекланиши синдромига эътибор қаратган ҳолда ўлик туғилишнинг учта таснифлаш тизимини таққослаш**” деб номланган учинчи бобида Ўзбекистонда ўлик туғилишнинг тузилиши ва сабаблари учта таснифлаш тизими ёрдамида таҳлил қилинган: Wigglesworth, ХКТ-10 ПЎ ва ReCoDe. Тадқиқотнинг асосий мақсади ўлик туғилишнинг популяцион қонуниятларини аниқлаш, турли хил таснифлаш тизимларининг қўлланилишини баҳолаш ва таснифлашга энг кўп маълумот берадиган ёндашувни аниқлашдан иборат эди.

Ҳар бир тизимнинг мезонларига мувофиқ тақсимланган 285 та ўлик туғилиш ҳолатлари таҳлил қилинди. Тадқиқотда перинатал йўқотишлар

структурасига хавф омиллари, она ҳолати ва ҳомила ўсишидаги бузилишларнинг таъсирига алоҳида эътибор қаратилган. Ўтказилган таққослаш таснифларнинг диагностик қийматидаги фарқларни аниқлаш ва уларнинг клиник ва эпидемиологик амалиётда қўлланилишини баҳолаш имконини берди.

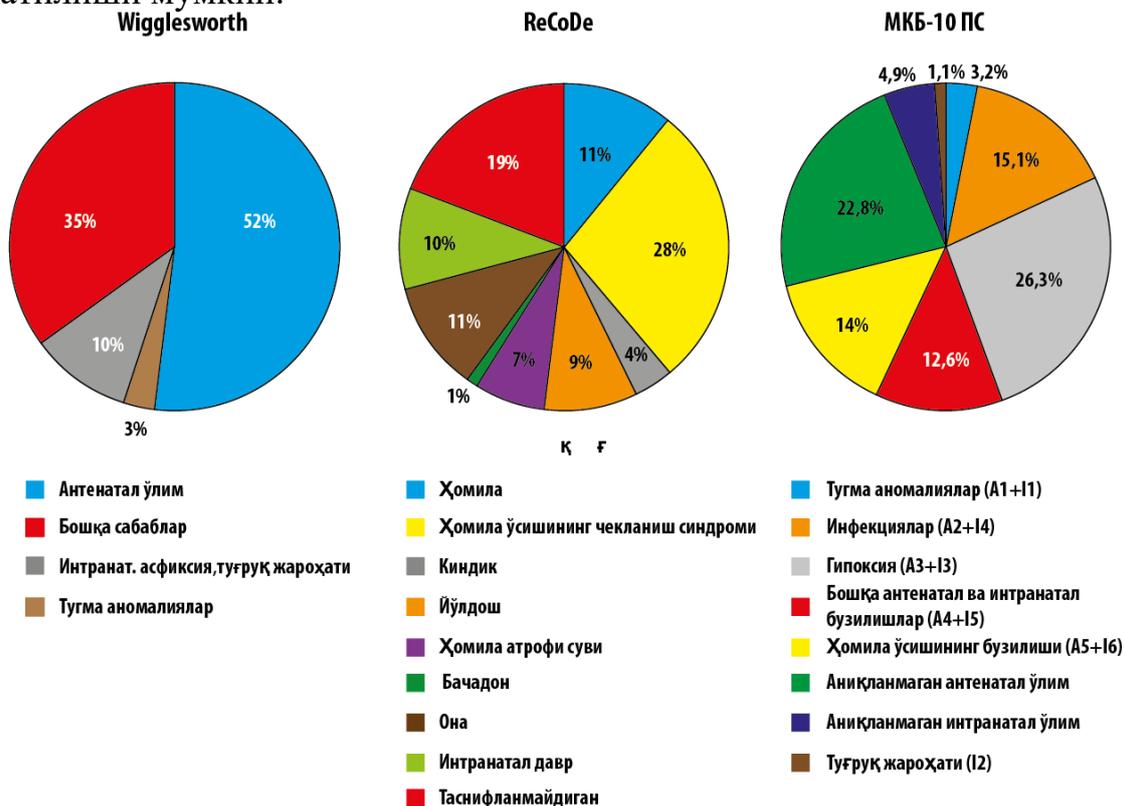
Wigglesworth таснифи ўлик туғилишнинг патофизиологик механизмларини баҳолаш учун ишлатилган, бу барча ҳолатларни беш гуруҳга бўлиш имконини берди: антенатал ҳомила ўлими, туғма аномалиялар, эрта туғилиш билан боғлиқ ҳолатлар, интранатал асфиксия ва туғилиш травмаси, шунингдек, ноаниқ ва кам учрайдиган сабаблар. Энг катта улуш антенатал ўлимга (51,9%) тўғри келди, бу перинатал ўлим даражаси юқори бўлган ҳудудларнинг эпидемиологик маълумотларига мос келади. Ушбу гуруҳда ҳомилаларнинг 88,5% тана вазни 1500 г дан ортиқ, 52,7% эса 2500 г дан ортиқ бўлган, бу эса муддатида ўлик туғилишнинг юқори улушини кўрсатади. Интранатал ўлим 10,2% ни ташкил этди, бунда ушбу гуруҳдаги барча ҳомилалар 1500 г дан ортиқ тана вазнига эга эди, бу эса муддатида туғилган чақалоқлар орасида туғруқ пайтида ўлим хавфини таъкидлайди. Туғма аномалиялар 3,2% ҳолларда ўлик туғилишнинг сабаби бўлган, бу пренатал даврда структуравий нуқсонларни аниқлашнинг чекланган имкониятлари билан боғлиқ бўлиши мумкин. Ўлик туғилган чақалоқларнинг сезиларли улуши (34,7%) таснифланмаган бўлиб қолди, бу эса ушбу тизимнинг диагностик қийматини пасайтиради. Шундай қилиб, унинг асосий чекловлари ноаниқ ҳолатларнинг юқори улуши ва она ҳолати ва ҳомиланинг ўсиш омилларини ҳисобга олмаслик бўлиб, бу ўлик туғилишларни таҳлил қилишда унинг маълумотлилигини чеклайди.

ХКТ-10 ПЎ таснифи ҳомиланинг ўлик туғилишининг асосий сабабини ва онанинг ҳолатини бир вақтнинг ўзида ҳисобга олиш имконини беради, бу эса уни анъанавий патофизиологик тизимлар, жумладан Wigglesworth билан солиштирганда мослашувчанроқ қилади. Унинг таркибида антенатал ўлим сабабларининг олтита тоифаси (A1-A6), интранатал сабабларнинг еттита тоифаси (I1-I7) ва оналик ҳолатларининг бешта гуруҳи (M1-M5) ажратилган. Энг кўп ҳолатлар ҳомила ичи гипоксиясига (A3) тўғри келди – 24,2%, бу унинг перинатал йўқотишлар таркибидаги аҳамиятини тасдиқлайди. Антенатал даврда аниқланмаган сабабларга кўра ҳомила ўлими (A6 – 25,4%) деярли бир хил улушни ташкил этди ва интранатал ҳолатлар (I7) билан бирлаштирилганда, бу гуруҳ биринчи ўринга чиқди (27,7%), бу ўлик туғилишнинг аниқ сабабларини аниқлашда давом этаётган қийинчиликларни таъкидлайди. Юқумли касалликлар (A2) 15,1%, туғма аномалиялар (A1) 3,2% ни ташкил этди. Ҳомила ўсиши билан боғлиқ бузилишлар (A5+I6) 14% ҳолларда қайд этилган, бироқ уларнинг муддатидан олдин туғилган чақалоқлар орасида тарқалиши юқори бўлган. Стратификацион таҳлил шуни кўрсатдики, муддатидан олдин туғилган ҳомилалар орасида ўлимнинг энг кенг тарқалган сабаби аниқланмаган сабаблар (A6 + I7 – 21,4%) бўлиб, ҳомила ўсишининг бузилиши 10,9% ҳолларда (31 ҳомила) кузатилган. Онанинг хамроҳ ҳолатларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, 26,3% ҳолларда (M5)

хомиладорликнинг сезиларли асоратлари қайд этилмаган, бу эса ўлик туғилиш сабабларини аниқ аниқлашни қийинлаштиради. Энг кўп учрайдиган патологик ҳолатлар тиббий ва жарроҳлик асоратлари (M4 – 24,9%), шунингдек, йўлдош, киндик ва ҳомила пардалари патологиялари (M1 – 15,8%) бўлган. Шундай қилиб, ХКТ-10 ПЎни қўллаш оналик омилларининг таъсирини батафсил таҳлил қилиш ва ўлик туғилишнинг ривожланишидаги ролини аниқлаш имконини берди. Бироқ, тушунтирилмаган ҳолатларнинг сезиларли улуши (27,7%) муҳим чеклов бўлиб қолмоқда ва ҳомила ўсишининг бузилишини аниқлашнинг нисбатан паст частотаси (A5 + I6 – 14%) ушбу ҳолатларга таснифнинг етарлича сезгир эмаслигини кўрсатиши мумкин.

Учта таснифни таққослаш уларнинг информативлигида сезиларли фарқларни кўрсатди (2-расм). Патофизиологик тамойилга асосланган Wigglesworth антенатал ўлимнинг энг юқори улушини кўрсатди (51,9%), аммо 34,7% ҳолларда таснифланмаган, бу эса унинг диагностик қийматини пасайтиради. ХКТ-10 ПЎда оналик омилларининг кўшилиши туфайли тушунтирилмаган ҳолатлар улуши 27,7% гача камайди, аммо ҳомиланинг ўсиш бузилишларига сезувчанлик етарли даражада бўлмади (14%). ReCoDe, аксинча, сабабсиз ҳолатлар улушини 17,9% гача камайтиришга ва ўлик туғилишнинг етакчи сабаби сифатида ХЎЧСни (28,4%) аниқлашга имкон берди, бу эса унинг энг юқори диагностик аниқлигини тасдиқлайди. Таснифларнинг умумий хусусиятлари аниқланмаган сабаблар гуруҳининг мавжудлигини ўз ичига олади, аммо унинг улуши сезиларли даражада ўзгариб туради: 34,7% дан (Wigglesworth) 17,9% гача (ReCoDe). Wigglesworth патофизиологик таҳлилга, ХКТ-10 ПЎ клиник ва эпидемиологик жиҳатларга қаратилган, ReCoDe эса кўп даражали кодлаш орқали энг батафсил баҳолашни таъминлайди. Таснифларнинг миллий даражада қўлланилиши диагностика усулларининг мавжудлигини ва перинатал ҳужжатларни юритишнинг ўзига хос хусусиятларини ҳисобга олишни талаб қилади. ХКТ-10 ПЎ аллақачон соғлиқни сақлаш тизимида қўлланилмоқда, аммо унинг ҳомила ўсишининг бузилишига чекланган сезгирлиги перинатал йўқотишларни баҳолаш аниқлигини пасайтириши мумкин. ReCoDe юқори тафсилотларга қарамай, ўлик туғилишларни ҳисобга олиш миллий тизимига мослашишни талаб қилади. Шу нуқтаи назардан, таснифлардан аралаш фойдаланиш мумкин, бунда ХКТ-10 ПЎ маълумотларнинг халқаро таққосланишини таъминлайди ва ReCoDe ўлик туғилиш сабабларини ташхислаш аниқлигини оширади.

Шундай қилиб, таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, ўлик туғилиш сабабларини аниқлашда ReCoDe ва ХКТ-10 ПЎ таснифлари энг юқори аниқликни таъминлайди, айниқса она омиллари ва ҳомила ўсиши бузилишларининг таъсирини баҳолашда. ReCoDe таркибида ХЎЧС (28,4%) улушининг юқорилиги ушбу ҳолатни янада аниқроқ скрининг қилиш ва олдини олиш зарурлигини тасдиқлайди. Биз олган маълумотлар перинатал йўқотишларни рўйхатга олиш тизимини такомиллаштириш ва миллий даражада самарали профилактика чораларини ишлаб чиқиш учун ишлатилиши мумкин.



2-расм. Wigglesworth, ХКТ-10 ПЎ ва ReCoDe таснифлари бўйича ўлик туғилиш ҳолатларининг структураси

Диссертациянинг “Янги туғилган чақалоқлар ҳаётининг биринчи haftасида ¹H-ЯМР-спектроскопия ёрдамида олинган, ҳомиладорликнинг ушбу даври учун нормал вазли ва ХЎЧС бўлган ҳомидалар пешобининг метаболик профилларини таҳлил қилиш натижалари” деб номланган тўртинчи бобида ПФИ-6 «Ҳомила ўсишининг чекланиши синдромида инсоннинг биологик муҳитларида метаболик профиллар таркибини ўрганиш» Давлат грантини амалга ошириш доирасида бажарилган тадқиқот натижалари келтирилган. Тадқиқотга 74 нафар янги туғилган чақалоқ киритилган бўлиб, улар икки гуруҳга бўлинган: биринчи гуруҳ (n=40) тана вазни 10-перцентилдан кам бўлган чақалоқларни ўз ичига олган, уларда ХЎЧС ташхиси антенатал равишда қўйилган; иккинчи гуруҳ (n=34) тана вазни 10-90-перцентил оралиғида бўлган, нормал параметрларга мос келадиган чақалоқлардан иборат бўлган.

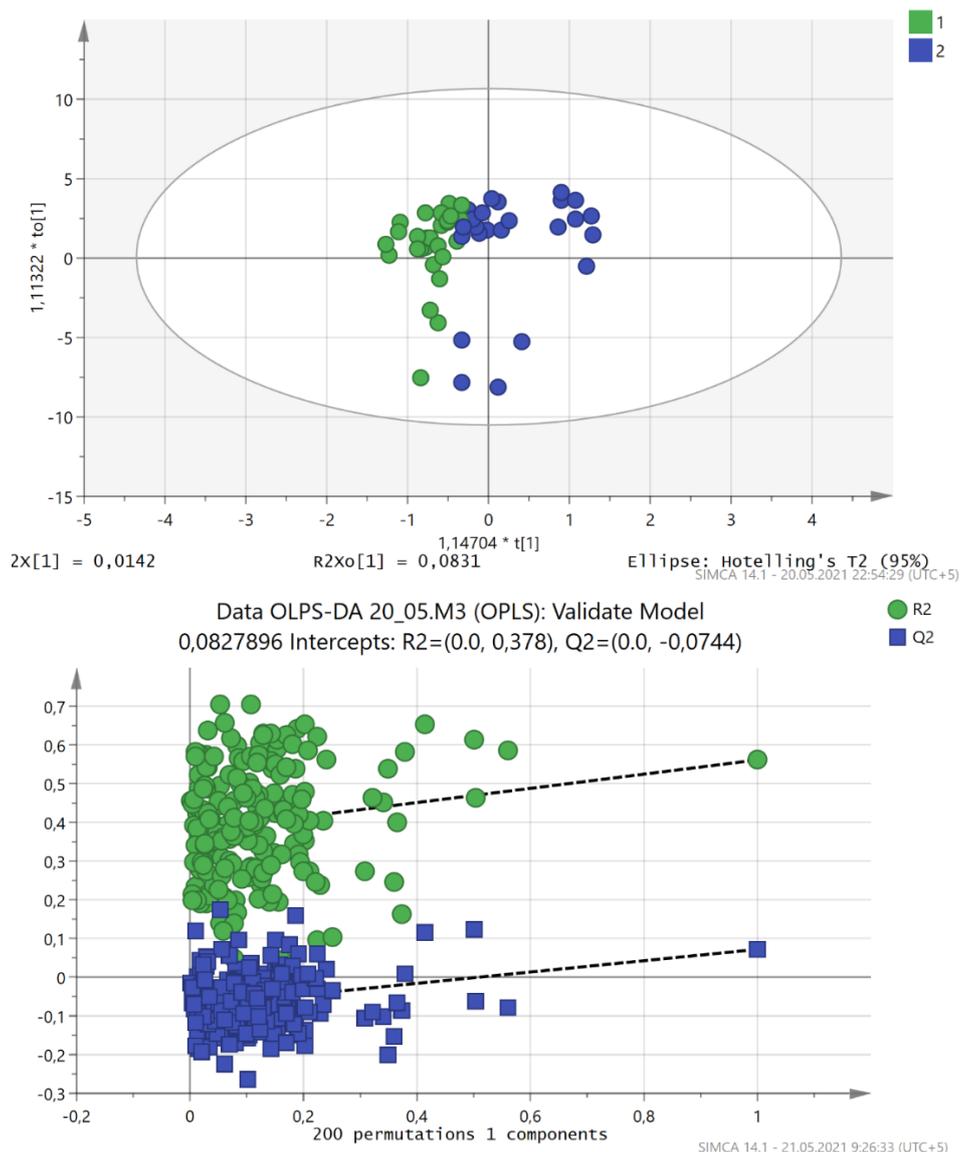
Клиник маълумотлар таҳлили шуни кўрсатдики, ХЎЧС билан туғилган чақалоқларда назорат гуруҳига нисбатан туғилгандаги тана вазни камроқ

(2441,4±279,7 граммга қарши 3377,4±140,5 грамм, $p<0,001$) ва 5-дақиқадаги Апгар шкаласи бўйича баҳо пастроқ (7,28±0,96 га қарши 8,24±0,50, $p=0,001$) бўлган. Кесарча кесиш частотаси ХҶЧС гуруҳида юқорироқ (27,5% га қарши 2,1%, $p=0,002$), шунингдек реанимация ва интенсив терапия бўлимига ўтказиш частотаси ҳам юқорироқ (10% га қарши 0,3%, $p=0,031$) бўлган. Янги туғилган чақалоқларнинг жинси бўйича фарқлар аниқланмаган (ХҶЧС гуруҳида қизлар 62,5%, назорат гуруҳида 52,9%, $p=0,690$). Она ҳолати билан боғлиқ омиллар, жумладан тана вазни индекси, ҳомиладорлик ва туғруқлар сони, сурункали гипертензия ва оғир преэклампсия гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқларни кўрсатмаган. Ҳомиладорлик даврида чекиш частотаси паст бўлиб, гуруҳлараро сезиларли фарқларга эга бўлмаган.

Пешобнинг метаболик профиллари ҳаётнинг дастлабки 1-2 кунда $^1\text{H-NMR}$ -спектроскопия усули ёрдамида олинган. Ташқи омиллар таъсирини минималлаштириш учун пешоб йиғишнинг ноинвазив усули қўлланилган, бу она сути таркибидаги индивидуал фарқлар, дори-дармонлар таъсири ва бошқа ташқи омилларнинг таъсирини истисно қилиш имконини берган. Таҳлил натижасида 167 та бирикма аниқланган, уларнинг тўлиқ спектри намуналарнинг 68 фоизиди ($n=50$) мавжуд бўлган. Кейинги таҳлил учун 50 та энг барқарор бирикма танлаб олинган.

Маълумотларнинг қиёсий таҳлили кўп ўлчовли статистика усуллари билан амалга оширилди. Асосий компонентлар таҳлилини қўллаш спектрларнинг тақсимланишидаги қонуниятларни аниқлаш, умумий дисперсиянинг 41% ни тушунтириш имконини берди, шундан 27% биринчи компонентга ва 14% иккинчи компонентга тўғри келди (3-расм). Гуруҳларни аниқроқ ажратиш ва гуруҳлараро ўзгарувчанликни минималлаштириш учун дискриминант таҳлилли ортогонал қисман энг кичик квадратлар усули (OPLS-DA) қўлланилди. Моделни ички ўзаро текширишда R^2Y (0,378) ва Q^2 (0,1744) кўрсаткичлари ёрдамида текшириш унинг статистик аҳамиятини тасдиқлади. Тасодифий корреляция эҳтимолини истисно қилиш учун модель Y -scrambling усули билан қўшимча равишда валидация қилинди, бу Y ўзгарувчисининг ўрнини алмаштириш R^2Y ва Q^2 қийматларининг кетма-кет пасайишига олиб келишини кўрсатди, бу эса моделнинг ишончилигини тасдиқлади (4-расм).

Гуруҳлар ўртасида сийдик спектрларида фарқлар мавжудлигининг ишончли тасдиғини олгандан сўнг, ушбу фарқларни келтириб чиқарадиган энг муҳим метаболитларни аниқлаш вазифаси қўйилди. Бунинг учун аниқланган бирикмалар концентрациясининг миқдорий таҳлили ва уларни статистик қайта ишлаш Benjamini-Hochberg бўйича тузатиш билан Kruskal-Wallis тести ёрдамида амалга оширилди. Метаболитлар концентрацияси ажратилган сийдик ҳажмига боғлиқ бўлиши мумкинлигини ҳисобга олган ҳолда, креатинин даражасига нисбатан маълумотларни нормаллаштириш амалга оширилди, бу гуруҳлар ўртасидаги тизимли биологик бўлмаган фарқларнинг таъсирини истисно қилиш имконини берди.



3-4 расм. ҲўЧС мавжуд бўлган (яшил) ва гестацион ёшга мос массасига эга (кўк) янги туғилган чақалоқларнинг ¹H-ЯМР-спектрлари асосида PCA ва OPLS-DA графиклари: спектрларни кластерлаш (PCA) ва моделнинг статистик аҳамиятлини баҳолаш (OPLS-DA, R² ва Q² алмаштириш графиги)

Таҳлил шуни кўрсатдики, ҲўЧС билан туғилган чақалоқларнинг сийдиги ситрат, креатин ва мио-инозитолнинг юқори даражаси билан тавсифланади. Шу билан бирга, нормал тана вазнига эга бўлган янги туғилган чақалоқларнинг сийдик намуналарида тармоқланган занжирли аминокислоталар - валин ва лейсиннинг юқори миқдори қайд этилди.

Физиологик таҳлил шуни кўрсатдики, миоинозитол глюкоза, липидлар ва кальций метаболизми билан боғлиқ хужайра ичидаги сигнал йўллари тартибга солишда иштирок этади. ҲўЧС билан туғилган чақалоқлар сийдигида мио-инозитол даражасининг ошиши ушбу синдром билан туғилган ҳомилага хос бўлган гипоинсулинемияга жавобан компенсатор ўзгаришларни кўрсатиши мумкин, бу эса ўз навбатида кейинги ҳаётда метаболик бузилишларга моил бўлиши мумкин.

Креатин энергия алмашинувининг муҳим таркибий қисми бўлиб, АТФ ҳосил бўлишини, митохондрия функциясини ва нейрометаболизмни қўллаб-қувватлашни таъминлайди. Унинг сийдикда кўпайиши гипоинсулинемия ва энергия танқислиги шароитида креатинфосфатнинг ортиқча сарфланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Ситрат Кребс циклининг асосий метаболити бўлиб, углевод-липид алмашинувини бошқаришда иштирок этади ва унинг ХЎЧС билан туғилган чақалоқлар сийдигидаги концентрацияси митохондриял энергия алмашинувининг бузилишини акс эттириши мумкин.

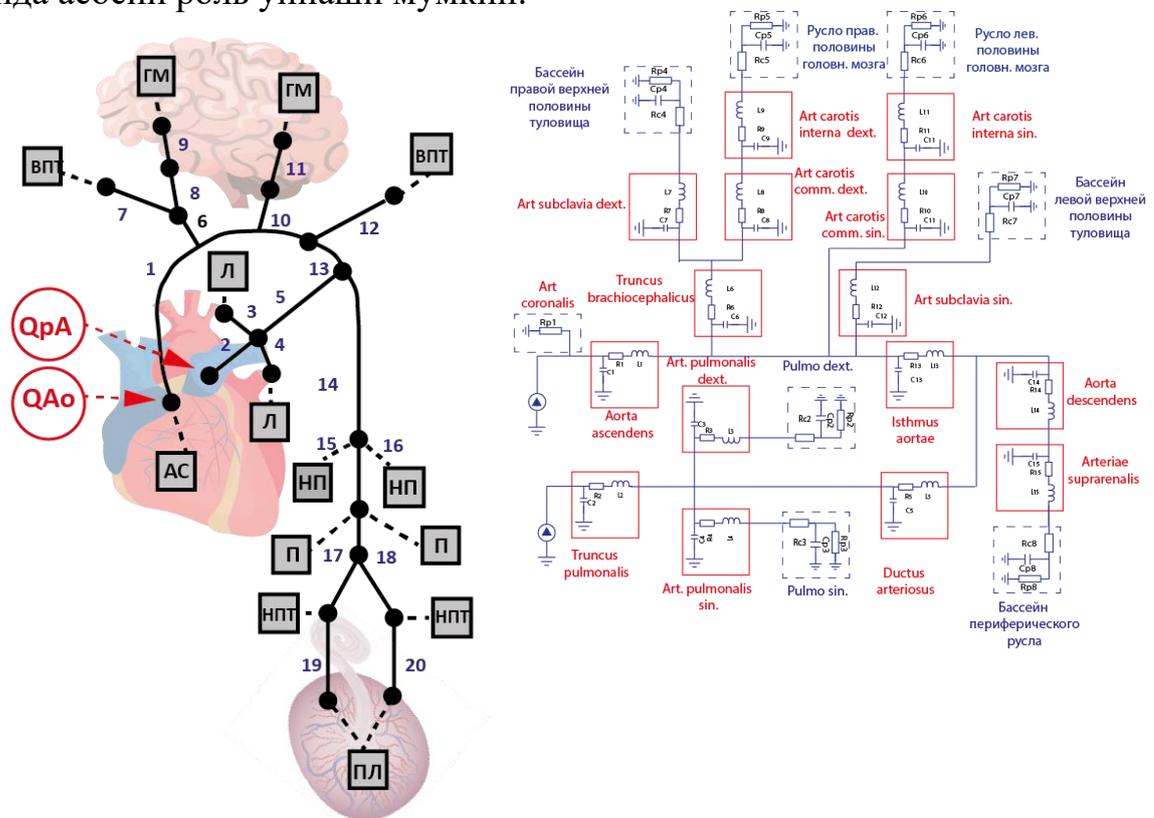
Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes ва Human Metabolome Database маълумотлар базаларидан фойдаланган ҳолда кўшимча таҳлил ўрганилаётган метаболитларнинг янги туғилган чақалоқларнинг ҳомила ичи ривожланиши ва мослашуви билан боғлиқ асосий физиологик жараёнлар билан ўзаро таъсирининг мумкин бўлган механизмларини аниқлашга имкон берди. Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, мио-инозитол, креатин ва ситрат ҳомила ўсишининг чекланиши синдромининг истикболли биомаркерлари бўлиши мумкин, бу ҳомила ривожланиш босқичида энергия алмашинувининг бузилишини акс эттиради. Метаболик профилнинг аниқланган хусусиятлари ХЎЧСнинг патогенетик механизмларини ва ушбу ҳолат билан боғлиқ бузилишларни тузатишга потенциал ёндашувларни янада чуқурроқ ўрганиш учун имкониятлар яратади.

Диссертациянинг **“Ҳомила қон айланишини компьютерли моделлаштириш ва ҳомила ўсишини чеклаш синдромида (ХЎЧС) қон оқимининг қайта тақсимланишини ҳисоблаш”** деб номланган бешинчи бобида ушбу патологияли ҳомилада қон оқимининг қайта тақсимланишини миқдорий баҳолашга қаратилган ҳомила қон айланишини математик моделлаштириш натижалари келтирилган.

5- Таклиф этилган модель доплерометриянинг стандарт усуллари билан аниқлаб бўлмайдиган гемодинамик ўзгаришларни баҳолаш имконини беради ва перинатал натижаларни индивидуал прогнозлашга кўмаклашади. Моделни яратишда электр занжирга ўхшашликни қўллаган ҳолда ҳисоблаш гидродинамикаси усулидан фойдаланилди, бунда томир сегментлари резистор (R), конденсатор (C) ва индуктор (L) комбинацияси билан ифодаланган. Моделга 94 та компонент, шу жумладан 19 та артериал сегмент ва 12 та қон томир ўзани киритилган. Периферик қон томир оқими Виндкесселнинг уч элементли схемаси принципи бўйича моделлаштирилган, бу асосий қон томир ҳавзаларининг ўзаро таъсирини ҳисобга олишга имкон берди (5-расм).

Simulink модели (MATLAB) муҳитида ишлаб чиқилган бўлиб, бу қон айланиш параметрларини аниқ созлаш имконини берди. Калибрлаш учун ҳомиладорлиги нормал кечаётган 22 нафар ҳомиладор аёлнинг доплерометрия маълумотларидан фойдаланилди (ҳомиладорликнинг ўртача муддати 31^{+4} ҳафта, диапазони 27^{+4} – 38^{+2} ҳафта). Қиёсий таҳлил шуни кўрсатадики, модель комбинацияланган юрак зарбасининг тақсимланишини ишончли тарзда такрорлайди: 46% чап қоринчага, 54% ўнг қоринчага, бунда қон оқимининг 16% бош миёга, 11% тананинг юқори ярмига, 15% ўпкага, 54% йўлдошга ва тананинг пастки ярмига йўналтирилади. ХЎЧС билан касалланган ҳомилада фетал қон айланишини моделлаштиришда гемодинамиканинг ўзига хос бузилишлари аниқланди. Киндик артериясида

охирги диастолик қон оқими (UA AEDF) бўлмаган гуруҳда ўрта мия артериясида пульс индексининг (MCA-PI) қиймати 1,45 гача (нормаси – 2,82), тескари охирги диастолик қон оқими (UA REDF) мавжуд бўлганда эса 1,18 гача камайди. Охирги ҳолатда церебро-плацентар нисбат (ЦПН) 0,35 гача пасайди (нормаси – 3,40), бу яққол ифодаланган марказий гемодинамик қайта қуришдан далолат беради. ХЎЧС оғир шаклларида умумий периферик қон томир қаршилиги 3,7 мартага ошганлиги аниқланди, бош мия қон томирлари қаршилиги эса 41,7% га камайди. Оғир сурункали гипоксиянинг муҳим предикторларидан бири аорта бўйни томир қаршилигининг ошиши (AoI-PI 27,96 нормада 3,39 га нисбатан) бўлиб, бу ҳомиланинг марказий гемодинамикаси ва компенсация механизмларининг бузилишини акс эттиради. Таклиф этилган моделнинг ўзига хос хусусияти буйрак усти бези артерияларида қон оқимини миқдорий баҳолаш имконияти бўлиб, бу стандарт доплерометрия усуллари учун мавжуд эмас, аммо ҳомиланинг гипоксияга жавобида асосий роль ўйнаши мумкин.



А.

В.

Белгилар: QpA – ўпка артериясига ҳажмли қон оқими; QAo – аортага ҳажмли қон оқими; БМ – бош мия; ТЮҚ – тананинг юқори қисми; Ў – ўпка; КА – коронар артериялар; Б – буйраклар; БУБ – буйрак усти безлари; Й – йўлдош.

1. A. ascendens; 2. A. pulmonalis principalis; 3. A. pulmonalis dex.; 4. A. pulmonalis sin.; 5. D. arteriosus; 6. Tr. brachiocephalicus; 7. A. subclavia dex.; 8. A. carotis communis dex.; 9. A. carotis interna dex.; 10. A. carotis communis sin.; 11. A. carotis interna sin.; 12. A. subclavia sin.; 13. Isthmus aortae; 14. A. thoracica; 15. A. abdominalis; 16. A. iliaca communis dex.; 17. A. iliaca communis sin.; 18. A. umbilicalis dex.; 19. A. umbilicalis sin.

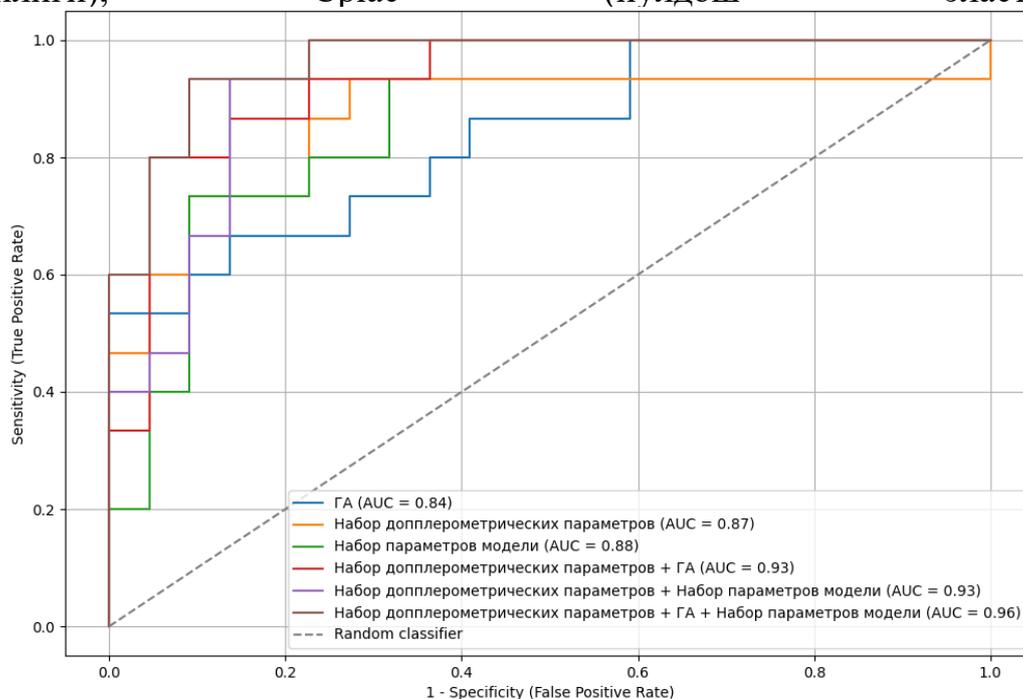
5-расм. Моделнинг анатомик конфигурацияси (А) ва ҳомила қон айланиш моделининг умумий электр схемаси (В)

Маълумотлар таҳлили шуни кўрсатдики, ХҶЧСда ушбу томирларда қон оқимининг ўзгариши мослашув бузилишининг дастлабки белгиси бўлиши мумкин. Моделнинг диагностик аниқлиги ROC эгри чизиқлари таҳлили ва бинар логистик регрессия таҳлили ёрдамида баҳоланди (1-жадвал). ХҶЧС диагностикасида стандарт доплерометрик индекслар (UA PI, MCA PI, ЦПН, UtA PI) сезгирлиги 73% ($AUC = 0,87$), моделда ҳисобланган параметрлар (коронар артериялар қаршилиги, бош мия томирлари қаршилиги, йўлдош, йўлдош эластиклиги) билан тўлдирилганда сезгирлик 93% гача, ўзига хослик 91% гача ошди ва умумий диагностик аниқлик 92% ($AUC = 0,96$) ни ташкил этди (6-расм).

1-жадвал. Допплерометрия маълумотлари, моделлаштириш натижалари, шунингдек, ХҶЧСни аниқлашда уларнинг комбинацияларининг диагностик имкониятлари

Модель	AUC	Сезгир.	Ўз. хослиги.	Диагн. аниқлик
Туғилганда гестацион ёши	0,84	0,53	1,00	0,81
А тўплам	0,87	0,73	0,91	0,84
В тўплам	0,88	0,93	0,73	0,81
А тўплам + Гестацион ёш	0,93	0,80	0,95	0,89
А тўплам + В тўплами	0,92	0,87	0,86	0,86
А тўплам + Гестацион ёш + В тўплам	0,96	0,93	0,91	0,92

Изоҳ: А тўплам – доплерометрия параметрлари: UA-PI, MCA-PI, CPR, UtA-PI. В тўплам – модель параметрлари: RcorA (коронар артериялар қаршилиги), Rb (бош мия қон томирлари қаршилиги), Rplac (йўлдош қаршилиги), Cplac (йўлдош эластиклиги).



6-расм. Компьютер моделлаштириш параметрлари ва доплерометрик индексларнинг прогностик қийматини таҳлил қилиш учун ROC эгри чизиқларининг қийматлари

Моделни ишлаб чиқиш учун ҳисоблаш гидродинамикаси усули қўлланилиб, қон томир сегментларининг электр занжир аналогиясида ифодаланиши асос қилиб олинди. Ушбу ёндашувда қон томирлар резистор (R), конденсатор (C) ва индуктивлик (L) комбинацияси сифатида намоён этилади. Модел 94 та компонентни ўз ичига олиб, улардан 19 таси артериал сегментлар ва 12 таси қон томир йўллари ташкил этади. Периферик қон томир тизими уч элементли Windkessel схемаси асосида моделлаштирилган бўлиб, бу асосий қон томир бассейналари ўзаро таъсирини ҳисобга олишга имкон берди (Расм 5).

Модел MATLAB (Simulink) муҳитида ишлаб чиқилган бўлиб, бу унинг параметрларини аниқлаш ва реалистик симуляция ўтказиш имконини берди. Калибровка учун 27+4 — 38+2 ҳафталик (ўртача 31+4 ҳафта) физиологик ҳомиладорликка эга 22 аёлнинг доплерометрия маълумотларидан фойдаланилди.

Энг яхши прогнозловчи натижа стандарт доплерометрик индекслар, модель параметрлари ва ҳомиладорлик муддатининг комбинацияси бўлиб, анъанавий усулларга нисбатан ташхислаш аниқлигининг сезиларли даражада ошишини таъминлади.

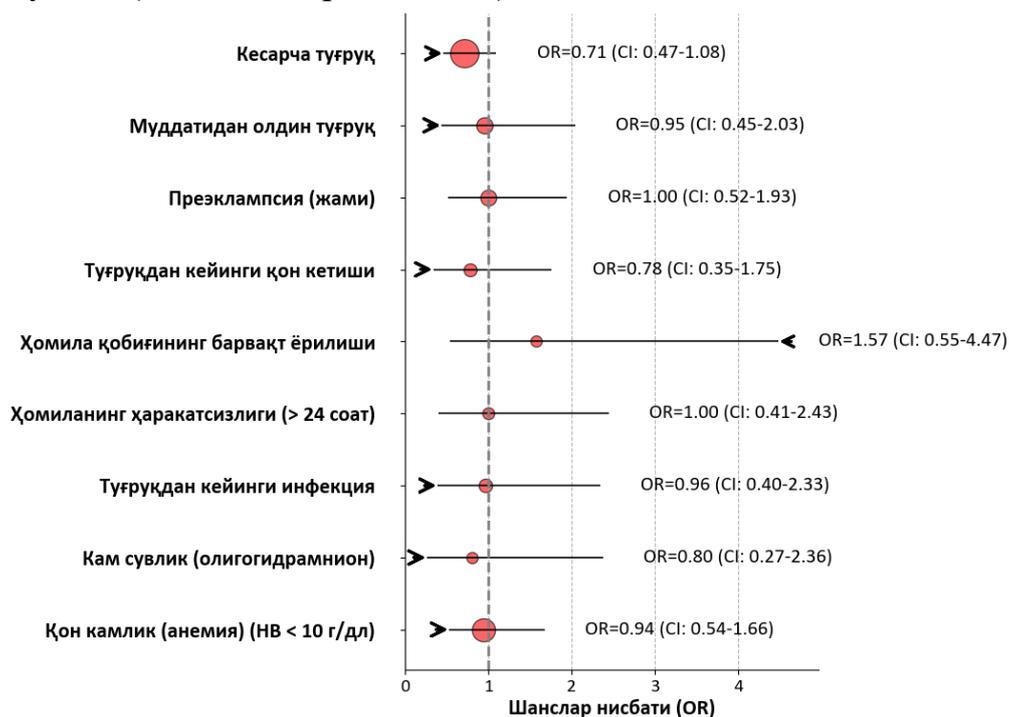
Олинган натижалар шуни тасдиқлайдики, таклиф этилган моделлаштириш алгоритми ҳомила гемодинамикасини индивидуал баҳолаш, перинатал натижаларни прогнозлаш ва ҳомиладорликни олиб бориш тактикасини оптималлаштириш учун фойдали бўлиши мумкин. Ушбу усулни клиник амалиётга жорий этиш туғруққа кўрсатмаларни янада аниқроқ аниқлаш ва ҳомила гипоксияси билан боғлиқ хавфларни камайтириш имконини беради.

Диссертациянинг **“Ҳомила ўсишининг чекланиши синдромини олиб боришга дифференциал ёндашув: патология ривожланишининг турли сценарийларида комплекс терапия ва акушерлик тактикаси самарадорлигини когорт тадқиқоти”** деб номланган олтинчи бобида ХЎЧСнинг турли шаклларида комбинацияланган терапия (креатин + аспирин) ва акушерлик тактикасини индивидуал танлаш самарадорлигини баҳолашга қаратилган проспектив когорт тадқиқот натижалари келтирилган.

Тадқиқотга креатин моногидрат (3 г/сут) ва аспирин (150 мг/сут) қабул қилган аралашув гуруҳига (n=191) ва фақат аспирин (150 мг/сут) қабул қилган таққослаш гуруҳига (n=202) бўлинган 393 нафар ҳомиладор аёл киритилган. Тадқиқотга киритилганда ҳомиладорликнинг ўртача муддати биринчи гуруҳда 25,4 ҳафтани ва иккинчи гуруҳда 25,2 ҳафтани ташкил этди. Ҳомиладор аёллар клиник-лаборатор маркерлар (РАРР-А даражасининг пасайиши, бачадон-йўлдош қон оқимининг бузилиши) ва йўлдош етишмовчилиги омиллари билан тасдиқланган ХЎЧС хавфи юқори бўлганда тадқиқотга киритилган. Кўп ҳомилали ҳомиладорлик, ҳомиланинг туғма аномалиялари, инфекциялар, хавфли ўсмалар ва эпилепсияга қарши ёки антикоагулянт дориларни қабул қилган беморлар истисно қилинди. Тадқиқот бошида беморларнинг асосий хусусиятлари гуруҳлар ўртасида таққосланди.

Комбинацияланган терапия янги туғилган чақалоқларнинг тана вазнини оширишга (ўртача 379 грамм, 2894 ± 410 граммга қарши 2515 ± 398 грамм, p < 0,05) ва ҳомиладорликни 3,2 ҳафтага узайтиришга ёрдам берди (37,8 ± 1,9

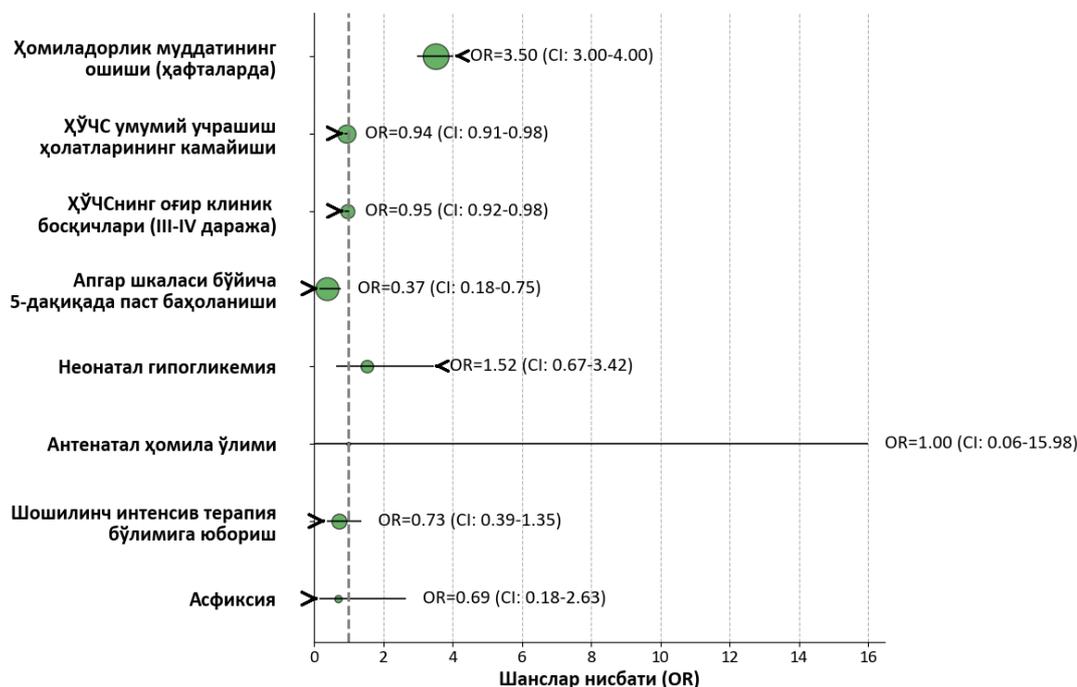
хафта қарши $34,6 \pm 2,5$ хафта, $p < 0,05$). ХҰЧС частотаси 5,7% га, шу жумладан унинг эрта шакли (32 хафтагача) – 5,3% га ва оғир босқичлари (III-IV) – 4,8% га камайди. Кесарча кесиш частотаси аралашув гуруҳида пастроқ бўлган (29,8% га қарши 39,1%, $IN = 0,66$, $p = 0,0569$), вагинал туғруқлар улуши эса юқори бўлган (70,2% га қарши 60,9%).



Креатин фойдасига

Аспирин фойдасига

A



Креатин фойдасига

Аспирин фойдасига

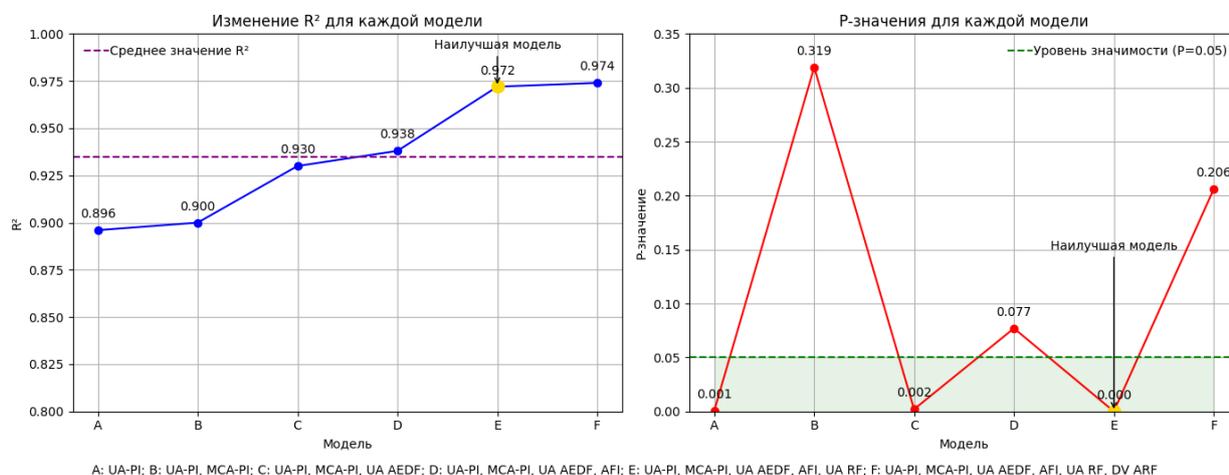
B

7-расм. Она (А) ва ҳомилада (В) ҳомиладорлик ва туғруқ натижаларининг турли кўрсаткичлари учун қиёсий таҳлил ва имкониятлар нисбати

Ҳаётнинг 5-дақиқасида Ангар шкаласи бўйича ўртача балл юқори ($8,1 \pm 1,2$ қарши $7,5 \pm 1,4$, $p < 0,05$), паст баҳолар частотаси (<7 балл) сезиларли даражада паст ($4,2\%$ қарши $10,9\%$, $IN = 0,37$, $p = 0,005$) (7-расм).

Аралашув гуруҳидаги фетометрик кўрсаткичлар 50 перцентилга яқин бўлиб қолди, таққослаш гуруҳида эса бош ва қорин айланасининг (НС, АС) 10 перцентилгача пасайиши 32-33 ҳафтага келиб қайд этилди. Аспирин гуруҳида 30-50% ўлчовлар (НС – 44%, АС – 49%, ВРD – 46%, FL – 30%) 10-перцентилдан паст бўлган, бу эса ХЎЧС хавфини оширган. Энг муҳим прогностик кўрсаткич ХЎЧС хавфининг деярли беш барабар ошиши билан боғлиқ бўлган АС пасайиши бўлди, кейин FL, НС ва ВРD кузатилди. Креатин гуруҳида НС нинг 10-перцентилдан пасайиши қайд этилмади, АС 50-перцентилдан юқори бўлиб қолди, FL эса ҳомиладорликнинг охиригача меъёр чегарасида сақланиб қолди. Бу ассоциациялар онанинг ёши, ҳомиланинг тана вазни ва жинсини ҳисобга олгандан кейин ҳам сақланиб қолди.

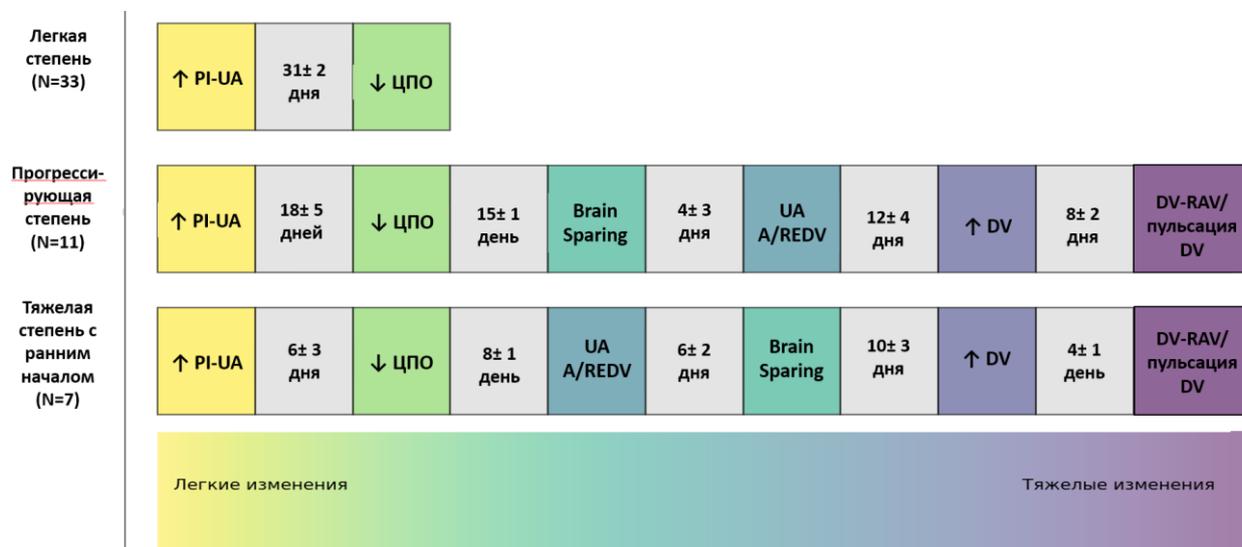
Тадқиқот доирасида 51 та ХЎЧС ҳолатининг таҳлили ўтказилди, бу доплерометрик кўрсаткичлар динамикасини баҳолаш ва йўлдош етишмовчилигининг клиник кўринишларидан олдинги қон оқимидаги асосий ўзгаришларни аниқлаш имконини берди. Икки ҳолатда ($3,9\%$) ХЎЧСнинг эрта ривожланиши ва ҳомиланинг ҳаётга лаёқатли ҳомиладорлик ёшига етмаслиги (<400 г, <27 ҳафта) туфайли ўлик туғилиш ташхиси қўйилган. Киндик артериясида (UA) қон оқимининг бузилиши 32 ($62,7\%$) ҳомилада, бош мия томирларининг вазодилатацияси (brain sparing effect) – 9 ($16,7\%$), UA да охириги диастолик тезликнинг ўзгариши – 12 ($23,8\%$), вена йўлида (DV) қон оқими индексларининг ошиши – 10 ($19,0\%$) ҳолатда аниқланди.



8-расм. Кўп ўлчовли регрессия моделларининг сифатини қиёсий таҳлил қилиш: доплерометрик кўрсаткичларнинг туғруқ муддатини прогноз қилишга таъсири

Ҳомиланинг биофизик профили нормада қолди: тонус ва ҳаракат фаоллиги – 100%, амниотик суюқлик ҳажми – 95,2%, нафас олиш ҳаракатлари – 40 ($78,6\%$) ҳолатда. Биофизик профилнинг пасайишидан олдин доплерометрик бузилишлар қайд этилган. PI UA нинг сезиларли ўсиши 47 ($92,2\%$) ҳомилада биофизик кўрсаткичларнинг ёмонлашишидан 4 кун олдин содир бўлган. Туғруқ пайтига келиб, brain sparing effect 29 ($57,1\%$) нафар аёлда, DVда қон оқимининг ўзгариши 17 ($33,3\%$) нафар аёлда кузатилди.

Таҳлил кўрсаткичларнинг ёмонлашиш кетма-кетлигини аниқлади: PI UA туғруқдан 20 кун олдин, PI MCA – 16 кун олдин, PI DV - 7 кун олдин аномал ҳолатга келди, бу веноз қон оқимининг критик аҳамиятини таъкидлайди. Кўп сонли регрессион таҳлил шуни кўрсатдики, ҳар бир патологик кўрсаткичнинг кўшилиши туғруққача бўлган вақт оралиғини қисқартиради ($P < 0,05$). Энг яхши прогностик модель UA, MCA, диастолик қон оқимининг йўқлиги ва UAдаги тескари қон оқими кўрсаткичларини ўз ичига олган модель бўлиб чиқди ($R^2 = 0,972$, $P = 0,000$) (8-расм). Кузатувлар натижаларига кўра, йўлдош етишмовчилиги ривожланишининг учта варианты аниқланди: қон оқимидаги ўзгаришлар динамикаси бўйича фарқ қилувчи енгил, прогрессив ва оғир. Енгил шакли сезиларли салбий динамикасиз секин ривожланиши билан ажралиб турди. Қон оқимининг биринчи бузилишлари 34,3 ҳафтада (33,3-37,2), туғруқ ўртача 37,4 ҳафтада (35,2-38,3) қайд этилган. Ташхислаш ва туғруқ ўртасидаги оралик 46 кунни ташкил этди ва UA-PI нинг ошишидан CPR нинг пасайишигача бўлган тараққиёт 29 кунни ташкил этди. Прогрессив шакли кетма-кет ёмонлашув билан бирга келди: UA-PI \rightarrow CPR \downarrow \rightarrow brain sparring \rightarrow AEDV/REDV \rightarrow DV-PI \uparrow \rightarrow DVда ретроград қон оқими. Дастлабки ўзгаришлар 29,1 ҳафтада (24,0-37,2), туғруқ 36,4 ҳафтада (35,1-37,1) кузатилди. Ташхислаш ва туғруқ ўртасидаги интервал 33 кунни ташкил этди, UA-PI \uparrow дан CPR \downarrow га ўтиш 19 кунни ташкил этди. Оғир шакли эрта муддатларда тез ёмонлашув билан ривожланган: UA-PI \uparrow \rightarrow CPR \downarrow \rightarrow AEDV/REDV \rightarrow DV-PI \uparrow \rightarrow DVда ретроград қон оқими. Биринчи бузилишлар 31,5 ҳафтада (30,3-33,4), туғруқ 32,3 ҳафтада (31,8-33,4) рўйхатга олинган (9-расм).

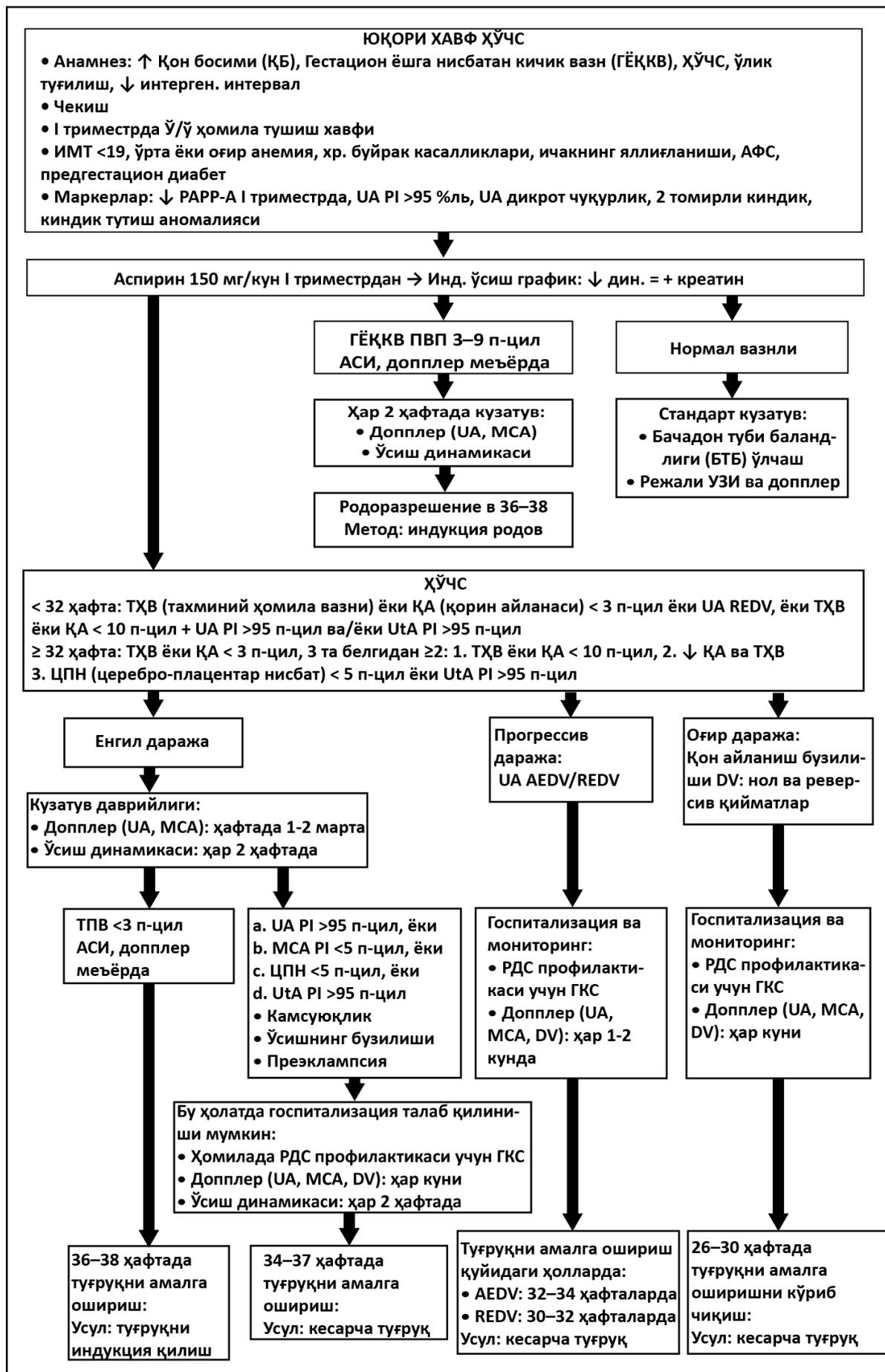


9-расм. Допплерометрик бузилишлар кетма-кетлигига мувофиқ ХЎЧС ривожланиш босқичларининг фазавий диаграммаси

Акушерлик тактикасини танлаш ХЎЧС оғирлиги ва ҳомила ҳолатига боғлиқ бўлди. Кесарча кесиш DV-PI (>95-перцентил) сезиларли даражада ошганда, киндик артериясида қон оқими тескари бўлганда (UA-PEДВ), оғир преэклампсияда, бачадондаги чандикда, ҳомила олдинда келишида, яққол камсувлик ёки хорионамнионит белгиларида амалга оширилди. Туғруқ индукцияси ХЎЧСнинг биринчи босқичига мос келадиган камроқ оғир

бузилишлар бўлган беморларда ўтказилди. Индукция усулларининг қийсий таҳлили шуни кўрсатдики, муваффақиятли вагинал туғруқлар частотаси Фолей катетери гуруҳида юқори бўлган (86,7% га қарши 38,9%, $p = 0,011$), кесарча кесиш частотаси эса паст бўлган (13,3% га қарши 61,1%, $p = 0,011$). Туғруқ давомийлиги ва окситоцинга бўлган эҳтиёж гуруҳлар ўртасида фарқ қилмади. Неонатал натижалар ҳам сезиларли фарқларсиз таққосланган.

Олинган маълумотлар ХЎЧСни олиб боришга комплекс ёндашувнинг самарадорлигини тасдиқлайди ва ҳомиладорликни олиб бориш ва туғруқ усулини танлашнинг индивидуаллаштирилган тактикасини асослаш имконини беради (10-расм).



10- расм. ХЎЧС юқори хавфи бўлган ҳомиладор аёлларни юритиш алгоритми.

ХУЛОСА

1. Айни пайтда ҳомила ўлимлари клиник манзара ёки патологоанатомик текширув маълумотлари асосида классификацияланади, аммо ҳолатларнинг учдан бири ноаниқ қолмоқда. Ўзбекистонда перинатал ўлим аудити ҳомила ўлимлари унинг тузилмасида катта улушни ташкил этишини ва антенатал ҳомила ўлими 90% га етиши мумкинлигини кўрсатди. Ўзбекистон шароитида она ва ҳомила хусусиятларини таҳлил қилиш учун энг мақбул тизимлар ХКТ-10 ПЎ ва ReCoDe классификацияси ҳисобланади. Ушбу классификацияларнинг қўлланилиши ХЎЧС 28% ҳомила ўлими ҳолатида асосий омил эканини тасдиқлади ва уни перинатал ўлимни камайтириш бўйича эҳтимолий резерв сифатида кўрсатди.

2. Ниҳоятли мақсадга йўналтирилмаган сийдик метаболом профили таҳлили нормал ҳомиладорлик ва ХЎЧС бор ҳомидалар ўртасидаги метаболик фарқларни аниқлади. ХЎЧС нутриентлар танқислиги ва бачадон ичи гипогликемияга жавобан гипоинсулинемия – глюкозани тежашга қаратилган компенсатор реакция билан кечади. Метаболик ўзгаришларни акс эттирувчи синдром маркерлари мийоинозитол (8% га ошган), креатин (35,4% га ошган) ва цитрат (39,95% га ошган) даражалари юқорилиги ҳисобланади.

3. Ишлаб чиқилган фетал қон айланиши математик модели қон оқими тақсимотини ўрганиш, уни беморларнинг шахсий маълумотларига мослаштириш ва терапия самарадорлигини назорат қилиш воситаси сифатида фойдаланиш имконини беради. Гестацион муддат ва модел параметрларини ҳисобга олган ҳолда доплероетрик таҳлилни қўллаш ХЎЧС ни аниқлашда энг юқори диагностик самарадорликни намоён қилди (сезгирлик – 93%, спецификлик – 91%, умумий диагностик аниқлик – 92%, АУС – 0,96).

4. Фетал қон айланиши параметрларининг математик модел асосида ҳисобланган натижалари ХЎЧС да йўлдош қон томир тизими резистентлиги ва эластиклигининг сезиларли ошишини кўрсатади. Йўлдош резистентлиги 60,7% га ошган, эластиклиги эса 25,2% га ўсган, бу эса назорат гуруҳи билан таққослаганда жиддий фарқни намоён қилади. Ушбу ўзгаришлар коронар артерияларда резистентлик 20,7% га ва мия қон томирларида 17,5% га пасайиши билан бирга кечади, бу эса ХЎЧС ни эрта аниқлаш ва оғирлик даражасини мониторинг қилишда муҳим аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади.

5. ХЎЧС да қон оқими бузилишлари жиддий динамикага эга бўлиб, уларнинг ривожланиши туғруққача патологиянинг ортиб боришини акс эттиради. Пупок артерияси пульсация индекси ошади ва ўртача 18 кун мобайнида сақланади. Ўрта мия артерияси пульсация индекси пасаяди ва тахминан 10 кун давом этади. Киндик артериясида диастолик тезлик 6–8 кун олдин йўқолади. Амниотик суюқлик индекси пасайиши реверс қон оқими (8 кун олдин) ва ductus venosus да патологияни (4 кун олдин) прогноз қилади. Қон оқимидаги кескин ёмонлашиш гестацион муддатдан қатъи назар, туғруқни муддатидан олдин амалга ошириш заруратини кўрсатади.

6. Креатинфосфат ва аспиринни тайинлаш ХЎЧС профилактикаси учун самарали терапия ҳисобланади. Бу янги туғилган чақалоқларнинг вазни ўртача 379 ± 54 га ошишига, ҳомиладорлик муддатининг ўртача 3,2 ҳафтага узайишига ҳамда ХЎЧС учраш тезлигининг 5,7% га камайишига олиб келади. Шу жумладан,

унинг эрта шакли (32 ҳафтагача) 5,3% га ва оғир даражалари (III–IV) 4,8% га камайган. Бундан ташқари, терапия янги туғилган чақалоқларнинг Апгар шкаласи бўйича баҳоларини яхшилайти ва она учун ҳомилдорликнинг нохуш оқибатлар хавфини пасайтиради.

7. ҲЎЧС I босқичи ва кеч манифестацияси бўлган ҳолларда Фолей катетери орқали механик индукция хавфсизлиги тасдиқланган. Бу ҳолатда вагинал туғруқнинг муваффақиятли ўтиш эҳтимоли ошган (ОШ 10,21; 95% ДИ: 1,99–52,30), бачадон тахисистолияси хавфи камайган (ОШ 0,57; 95% ДИ: 0,07–4,87) ва кесарча кесиш эҳтиёжининг пасайгани қайд этилган (ОШ 0,10; 95% ДИ: 0,02–0,50).

8. Таклиф этилган комплекс ёндашув — клиник олди босқичда ташхис қўйиш, фетал қон айланишининг математик моделлаштирилиши, доплерометрия, креатин моногидрат ва аспирин билан эрта патогенетик даволаш, ҳомилани стандартлаштирилган мониторинг қилиш ва туғруқ усулини оптимал танлаш — ҲЎЧС билан боғлиқ ўлик туғилишлар ҳолатини 2,3–3,7% га, ҳар 1000 та туғруққа тўғри келадиган ўлик туғилишлар сонини эса 0,07–0,15 ҳолатгача камайтириш имконини беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

КЛИМАШКИН АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**СИНДРОМ ОГРАНИЧЕНИЯ РОСТА ПЛОДА: РЕЗЕРВЫ СНИЖЕНИЯ
И ПРОФИЛАКТИКА МЕРТВорождений**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА НАУК (DSc) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

Ташкент – 2025

Тема диссертации доктора наук (DSc) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № В2022.2.DSc/Tib681

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tashpmi.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу (www.ziyo.net.uz).

Научный консультант:

Расуль-Заде Юлдуз Гулямовна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна
доктор медицинских наук, профессор

Каримова Феруза Джавдатовна
доктор медицинских наук, профессор

Хайбуллина Зарина Руслановна
доктор медицинских наук

Ведущая организация:

Ташкентская медицинская академия

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес: 100140. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за № _____). Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+99871) 262-33-14.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2025 года

(реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2025 года)

А.В. Алимов

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

Т.А. Набиев

Ученый секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

К.Н. Хаитов

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всём мире вопрос снижения мертворождений продолжает оставаться одной из актуальных и ключевых задач современной перинатальной медицины и является предметом научных исследований. Несмотря на значительный прогресс в снижении детской смертности от предотвратимых причин, уровень мертворождений остаётся высоким, особенно в развивающихся странах. По данным ВОЗ, ежегодно регистрируется 2,1–3,8 млн мертворождений, 98% из которых приходится на страны с низким уровнем дохода, где этот показатель в 5–10 раз выше, чем в развитых (3–5 на 1000 родов). Согласно данным ЮНИСЕФ, «...ежегодно около 20 миллионов новорожденных появляются на свет с массой тела менее 2500 г, что существенно повышает риск антенатальной и интранатальной гибели...»¹. Плоды с ограниченным ростом особенно уязвимы к гипоксическим и другим стрессовым воздействиям, что подтверждает установленную связь между мертворождением и синдромом ограничения роста плода (СОРП)

В мире активно проводятся исследования, направленные на оптимизацию перинатальных исходов, снижение риска осложнений при синдроме ограничения роста плода (СОРП) и профилактику ассоциированных с ним мертворождений. Особое внимание уделяется улучшению долгосрочного здоровья новорождённых. Изучаются клинические, диагностические и терапевтические подходы, включая инновационные методы диагностики и лечения, патофизиологические механизмы и генетические факторы риска. В фокусе — разработка биомаркеров, прогнозирующих моделей и стратегий профилактики, направленных на улучшение исходов при СОРП. Это связано с необходимостью поиска новых эффективных подходов к ведению беременности при СОРП и снижению перинатальных потерь.

В нашей стране проводится значительная работа по укреплению системы охраны здоровья матери, ребенка и плода. Одним из ключевых направлений стало повышение качества медицинской помощи, внедрение современных технологий диагностики и лечения, а также профилактика осложнений, связанных с воздействием различных факторов риска, включая экологические. «...проводится медицинское обследование и лечение женщин с выявленными факторами риска, внедряются специализированные и высокотехнологичные диагностические и лечебные практики при скрининге беременных женщин...»² Важное место занимают усилия по ранней диагностике и лечению таких состояний, как СОРП, что является одной из приоритетных задач отечественной перинатальной медицины. В этом контексте цель данного исследования соответствует государственным приоритетам в снижении

¹ UNICEF. Ending Preventable Newborn Deaths and Stillbirths by 2030: Moving Faster Towards High-Quality Universal Health Coverage in 2020–2025 [Electronic resource]. – New York: UNICEF, 2020. – 48 p. – Available at: <https://www.unicef.org/media/77166>

² Постановление Президента Республики Узбекистан от 08.09.2023 г. № ПП-296 "О мерах по охране здоровья матери и ребенка, укреплению репродуктивного здоровья населения"

мертворождений, улучшении перинатальных исходов, совершенствовании диагностики и лечения синдрома ограничения роста плода, что повышает качество медицинской помощи и способствует сохранению здоровья матерей и новорожденных.

Данное диссертационное исследование направлено на выполнение задач, обозначенных в нормативно-правовых актах, регламентирующих приоритетные направления развития здравоохранения в Республике Узбекистан. В их числе Указы Президента Республики Узбекистан, определяющие стратегические ориентиры в области охраны здоровья матери и ребенка: № УП-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы», № УП-158 от 11 сентября 2023 года «О Стратегии "Узбекистан – 2030"», № ПП-296 от 8 сентября 2023 года «О мерах по охране здоровья матери и ребенка, укреплению репродуктивного здоровья населения», № ПП-216 от 25 апреля 2022 года «Об усилении охраны материнства и детства в 2022–2026 годах», а также других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Обзор международных научных исследований по теме диссертации³. Научные исследования, посвященные совершенствованию диагностики, лечения и профилактики синдрома ограничения роста плода (СОРП), активно проводятся в ведущих научных центрах и высших учебных заведениях по всему миру, включая: NICHD (US), University of Oxford (UK), Erasmus MC (NL), Charité – Universitätsmedizin Berlin (DE), University College London (UK), RCSI (IE), University of Auckland (NZ), University of Barcelona (ES), Katholieke Universiteit Leuven (BE), Jena University Hospital (DE). Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова (Россия), Белорусский государственный медицинский университет (Беларусь), Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова (Казахстан), Ташкентская медицинская академия (Узбекистан), Самаркандский государственный медицинский университет (Узбекистан).

В мире получены значимые научные результаты, направленные на изучение различных аспектов СОРП. Доказано, что применение доплерометрии в сочетании с мониторингом состояния плода оптимизирует сроки родоразрешения и снижает вероятность неонатальных осложнений (University of Oxford, UK). Выявлено, что индивидуализированный подход к ведению беременности при СОРП улучшает неврологические и соматические исходы у новорожденных (University College London, UK). Обнаружены

³ Обзор международных научных исследований по теме диссертации: www.nichd.nih.gov, www.ox.ac.uk, www.erasmusmc.nl, www.charite.de, www.ucl.ac.uk, www.rcsi.com, www.auckland.ac.nz, www.ub.edu, www.kuleuven.be, www.uniklinikum-jena.de, www.ncagip.ru, www.bsmu.by, www.kaznmu.edu.kz, www.tma.uz, www.sammi.uz и в других источниках.

возможности введения факторов роста в пуповинную вену для улучшения внутриутробного развития плода при раннем СОРП (Erasmus MC, NL). Установлено, что строгий контроль биофизических параметров плода повышает точность диагностики и снижает частоту ненужных преждевременных родов (RCSI, IE). Выявлено, что материнские воспалительные процессы играют ключевую роль в патогенезе СОРП, что открывает перспективы для раннего прогнозирования данного осложнения (University of Auckland, NZ). Ведутся исследования по разработке методов медикаментозной терапии, в частности, изучается эффективность силденафила для улучшения плацентарного кровотока и увеличения массы тела плода, а также подтверждается роль аспирина в профилактике преэклампсии и задержки роста плода (KU Leuven, BE).

В России изучены митохондриальные дисфункции и выявлены биохимические маркеры окислительного стресса, которые могут быть использованы для прогнозирования исходов беременности при СОРП (Центр акушерства и перинатологии им. В.И. Кулакова). В Беларуси доказана эффективность шкалы INTERGROWTH-21st для точной диагностики СОРП (Белорусский государственный медицинский университет). В Казахстане установлены ключевые механизмы плацентарной недостаточности, а также разрабатываются методы ее коррекции (Казахский национальный медицинский университет). В Узбекистане анализируются перинатальные исходы у женщин с СОРП, ведется разработка алгоритмов ультразвукового мониторинга (Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр охраны здоровья матери и ребенка, Ташкентская медицинская академия). Также выявлено, что нутритивный статус беременной влияет на риск развития СОРП, что позволило разработать новые подходы к нутритивной поддержке (Самаркандский государственный медицинский университет).

В мировом масштабе ведутся исследования молекулярно-генетических и эпигенетических механизмов развития СОРП. Разрабатываются биомаркеры для ранней диагностики, совершенствуются методы доплерометрии и УЗИ, создаются персонализированные стратегии ведения беременности. Особое внимание уделяется нутритивной поддержке и фармакологическим методам улучшения роста плода. Также формируются международные регистры для оценки эффективности терапевтических подходов и оптимизации перинатальных стратегий.

Степень изученности проблемы. Анализ мировых современных научных данных показывает, что СОРП остается одной из ведущих причин мертворождений и неблагоприятных перинатальных исходов. Несмотря на значительный прогресс в изучении его патофизиологии, многие аспекты диагностики, профилактики и лечения остаются недостаточно изученными. Лишь треть случаев СОРП выявляется во время беременности, что ограничивает возможности своевременного вмешательства и коррекции осложнений (AbuMouch S., Roguin A. 2021; Atri D., Siddiqi H.K. 2020). В поиске более точных методов ранней диагностики особое внимание уделяется

метаболизме, позволяющей анализировать биохимические изменения в организме матери и плода. Однако механизмы метаболических нарушений при СОРП до конца не изучены, а клинические алгоритмы, основанные на метаболических маркерах, требуют дальнейшей валидации (Smith A., Johnson B. 2022; Lee C., Kim D. 2023). Важную роль в ведении беременностей с СОРП играют вопросы индукции родов, однако оптимальные сроки и методы родоразрешения до сих пор не определены. Отсутствие единого подхода создает риск как преждевременных, так и запоздалых вмешательств, что может негативно сказываться на исходах (Kociol R.D., Cooper L.T. 2020). Перспективным направлением является разработка вычислительных моделей кровотока в матке и плаценте, позволяющих глубже понять механизмы фетоплацентарного взаимодействия. Однако данные модели все еще находятся на этапе экспериментальной валидации и требуют адаптации к клиническим условиям для практического применения (Zhang Y., Li H. 2022; Nguyen P., Tran Q. 2024).

В странах СНГ проведены исследования, направленные на изучение роли различных маркеров в диагностике синдрома ограничения роста плода (СОРП). Например, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) играет ключевую роль в ангиогенезе и регуляции плацентарного кровотока, а микроРНК (мкРНК) участвуют в эпигенетической регуляции окислительного стресса. Однако на сегодняшний день не удалось получить тестов с достаточной чувствительностью и специфичностью для точной диагностики СОРП. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения их клинической значимости, стандартизации диагностических порогов и разработки практических рекомендаций по использованию биохимических маркеров в раннем выявлении СОРП (Тютюнник В.Л., Чаговец В.В., Кан Н.Е., 2020; , Фаткуллин И.Ф., Ахмадеев Н.Р., Фаткулина Л.С. 2020).

В нашей стране проблеме синдрома ограничения роста плода посвящены научные исследования таких авторов, как Ихтиярова Г.А., Аслонова М.Ж., (2022), Нажмутдинова Д., Мавлянова Н. (2021), Каттаходжаева М.Х., Гайбуллаева Д.Ф. (2023), Агабабян Л.Р., Эльмурадова Ч.А. (2023), Асранкулова Д.Б. (2024), Рузиева Н.Х., Джаббарова Л.А., Джаббарова Ю.К. (2021), и других. В работах этих ученых основное внимание уделялось изучению факторов риска, связанных с СОРП, а также ассоциированных с ним патологий, таких как преэклампсия, преждевременные роды, плацентарная недостаточность, эндотелиальная дисфункция, гипоксия и внутриутробная инфекция. В частности, рассматривались молекулярные маркеры плацентарной недостаточности, определялись биохимические показатели окислительного стресса и метаболические нарушения, сопровождающие задержку роста плода. Кроме того, исследования включали оценку характеристик фетоплацентарной системы при преждевременных родах, применение международных подходов к снижению перинатальной смертности, анализ эндотелиальной дисфункции при преэклампсии и изучение аутоиммунных антител у беременных с синдромом потери плода. Исследования также затрагивали развитие методов прогнозирования исходов

беременности при СОРП с использованием различных биомаркеров и доплерометрических показателей кровотока.

Однако, несмотря на наличие публикаций по данной тематике, комплексные исследования, направленные на изучение СОРП как самостоятельной причины мертворождений, в нашей стране практически не проводились. Большинство работ фокусировались на вторичных аспектах, таких как состояние фетоплацентарного комплекса, перинатальные исходы при преждевременных родах и возможные механизмы сосудистых нарушений. До настоящего момента недостаточно проспективных исследований, оценивающих влияние различных методов ведения беременности при СОРП, эффективность терапевтических и профилактических стратегий. В связи с этим научные исследования, позволяющие глубже изучить патогенез СОРП, разработать надежные методы ранней диагностики и эффективные подходы к профилактике мертворождений, вызванных данным синдромом, представляют особую научную и клиническую значимость.

Связь диссертационного исследования с планами научно – исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Работа выполнена в соответствии с тематическим планом НИР Ташкентского Педиатрического Медицинского института «Совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики врождённых и приобретённых заболеваний у детей» (2021–2024 гг.), № 01980006703.

Цель исследования разработать стратегии снижения мертворождений, ассоциированных с синдромом ограничения роста плода, на основе анализа и коррекции управляемых факторов.

Задачи исследования:

оценить современные медико - демографические тенденции перинатальных потерь в Республике на основе аудита релевантных случаев;

определить потенциал снижения случаев мертворождений путем анализа структуры потерь плодов в антенатальном и интранатальном периодах и выявления управляемых факторов, способствующих этим потерям;

определить метаболические маркеры, модифицирующие индивидуальный ответ организма при развитии синдрома ограничения роста плода;

разработать индивидуализированную компьютеризированную модель фетального кровообращения, оценить ее эффективность в прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов и контроле эффективности терапии;

оценить эффективность креатина моногидрата при длительной терапии синдрома ограничения роста плода, выявленного на доклиническом этапе;

оценить возможность применения катетера Фолея в качестве метода индукции родовой деятельности у беременных с синдромом ограничения роста плода, предложить критерии для отбора кандидатов, оценить эффективность и безопасность метода;

разработать алгоритм мониторинга и клинического ведения женщин с синдромом ограничения роста плода.

Объектом исследования стала когорта из 393 беременных женщин, из которых у 51 был диагностирован синдром ограничения роста плода; дополнительная когорта из 74 беременных, среди которых у 40 выявлен СОРП; 285 случаев мертворождений, изученных в рамках ретроспективного фрагмента исследования.

Предметом исследования являлись моча новорождённых, моча и кровь беременных женщин.

Методы исследования. В диссертации использованы бщеклинические, инструментальные, лабораторные (биохимические), метаболомические, ультразвуковые, эпидемиологические, клинические, методы компьютерного моделирования и статистические методы.

Научная новизна диссертации заключается в следующем:

доказано, что синдром ограничения роста плода является ведущей причиной мертворождений (28,4%). Применение классификаций ReCoDe и ICD-PM позволяет снизить долю случаев с необъяснимыми причинами по сравнению с классификацией Wigglesworth (17,9% и 27,7% против 34,7%). Проведена оценка их применимости, выявлены ключевые преимущества и ограничения;

доказано, что синдром ограничения роста плода сопровождается специфическими метаболитическими изменениями, отражающими компенсаторные механизмы плода, нецелевой анализ метаболомного профиля мочи новорожденных при нормальной беременности и СОРП позволил определить маркеры метаболитических сдвигов, характерных для энергетического дефицита, при этом установлено увеличение уровня миоинозитола на 8%, креатина — на 35,4%, цитрата — на 39,95%, что может служить дополнительным критерием диагностики СОРП;

доказано, что моделирование фетального кровотока с применением вычислительной гидродинамики позволяет оценивать перераспределение кровотока при СОРП и выявлять ранние изменения, что сопровождается увеличением сопротивления плаценты на 60,7% и эластичности на 25,2%, снижением резистентности надпочечниковых артерий при преобладании периферического сосудистого сопротивления над церебральным, по мере ухудшения состояния усиливается централизация кровотока с повышением мозговой и коронарной перфузии, снижением резистентности коронарных и мозговых артерий на 20,7% и 17,5% соответственно уже на доклинической стадии, обосновано, что моделирование фетального кровотока повышает точность диагностики СОРП на доклиническом этапе, а комбинация доплерометрии и параметров модели демонстрирует чувствительность 93%, специфичность 91%, диагностическую точность 92% (AUC 0,96);

доказано, что применение креатина моногидрата в сочетании с аспирином при длительной терапии синдрома ограничения роста плода, выявленного на доклиническом этапе, сопровождается увеличением массы тела новорожденных в среднем на 379 ± 54 г, пролонгированием беременности на 3,2 недели, снижением частоты СОРП на 5,7%, включая его раннюю форму (до 32 недель) — на 5,3% и тяжелые стадии (III-IV) — на 4,8%, а также

улучшением оценок по шкале Апгар на пятой минуте жизни и потенциальным снижением риска неблагоприятных исходов беременности для матери;

доказано, что доплерометрические нарушения у плодов с СОРП характеризуют динамику ухудшения состояния, включая увеличение PI UA (сохраняется 18 дней), снижение PI MCA (≈ 10 дней), отсутствие конечной диастолической скорости в UA за 6–8 дней до родоразрешения, реверсный кровоток в UA за 8 дней до родов и патологический кровоток в DV за 4 дня, обосновано, что резкое ухудшение кровотока является показанием для досрочного родоразрешения независимо от срока гестации;

доказано, что индукция родов у плодов с СОРП I стадии с использованием катетера Фолея ассоциируется с высокой вероятностью естественных родов (86,7% против 38,9%, $P=0,011$), снижением частоты кесарева сечения (ОШ 0,10; 95% ДИ 0,02–0,50; $P=0,011$), включая операции во время индукции (0% против 33,3%, $P=0,021$), а также уменьшением частоты тахисистолии (6,7% против 11,1%), обосновано, что данный метод снижает риск инфекционных осложнений, послеродового кровотечения и разрывов мягких тканей, подтверждая его безопасность и целесообразность применения;

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обоснована целесообразность применения на практике методологии аудита перинатальной смертности, предложенной ВОЗ;

обоснована необходимость систематизации случаев мертворождений с использованием современных систем классификации, включая «МКБ-10 – перинатальная смертность (МКБ-ПС)» и RECODE;

обоснована необходимость системного мониторинга внутриутробного состояния плода при СОРП, доказано, что при этом приоритетное значение имеют доплерометрические показатели, включая пульсационные индексы пупочной, среднемозговой и маточной артерий, а динамику роста плода следует учитывать в соответствии с индивидуализированными графиками;

обоснована тактика индукции родов и родоразрешения при СОРП I стадии с применением механических методов (катетера Фолея), повышающая вероятность вагинальных родов без увеличения риска кесарева сечения, тахисистолии матки, инфекционных осложнений, послеродового кровотечения, разрывов мягких тканей у матери и тяжелой неонатальной заболеваемости;

установлено, что в тяжелых случаях СОРП за неделю до завершения беременности могут наблюдаться повышение PI в UA и SMA, отсутствие КДС в UA, изменения ИАЖ, обратный кровоток в UA, а также отсутствие или появление реверсного кровотока в DV

обоснована схема коррекции доклинических форм СОРП путем назначения креатин моногидрата в дозе 3 г/сутки и аспирина 150 мг/сутки, начиная с 24–28 недель беременности до родоразрешения;

обоснован алгоритм ведения беременности и родоразрешения при СОРП, учитывающий факторы риска и обеспечивающий стратификацию беременных и выбор оптимальной акушерской тактики.

Достоверность результатов исследования подтверждена использованием современных теоретически обоснованных методов; методологической корректностью проведенных исследований, достаточным количеством исследуемого материала, использованием в исследовании современных взаимодополняющих общих, специальных и статистических методов; а также сравнением полученных результатов с международными и отечественными исследованиями; заключения и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость исследования заключается в углублении знаний о синдроме ограничения роста плода (СОРП) и его роли в структуре перинатальной смертности, выявлении популяционных тенденций и оценке эффективности классификаций мертворождений (Wigglesworth, ReCoDe, ICD-PM), обосновании их применимости в национальной практике, определении их преимуществ и ограничений, а также в проведении метаболомного анализа, позволившего выявить биомаркеры, отражающие компенсаторные механизмы плода при СОРП и улучшающие его диагностику, разработке модели фетального кровообращения с применением вычислительной гидродинамики, выявлении ранних гемодинамических нарушений и использовании доплерометрии в сочетании с моделированием. Эти методы повышают точность диагностики на доклиническом этапе, расширяют возможности прогнозирования состояния плода и обоснования тактики родоразрешения.

Практическая значимость исследования заключается в разработке и внедрении новых подходов к диагностике и лечению СОРП, направленных на повышение эффективности перинатального мониторинга и улучшение исходов беременности, включая разработку диагностических критериев доплерометрического мониторинга, позволяющих более точно оценивать кровотоки в пупочной, среднемозговой и маточной артериях, выявлять тяжелые формы СОРП и определять тактику родоразрешения с применением механической индукции катетером Фолея, что способствует снижению частоты кесарева сечения, улучшению показателей естественного родоразрешения и при этом не увеличивает риск инфекционных осложнений.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по оптимизации диагностики, мониторинга и акушерской тактики при синдроме ограничения роста плода:

первая научная новизна: доказано, что синдром ограничения роста плода является ведущей причиной мертворождений (28,4%), применение классификаций ReCoDe и ICD-PM позволяет снизить долю случаев с необъяснимыми причинами по сравнению с классификацией Wigglesworth (17,9% и 27,7% против 34,7%); проведён сравнительный анализ их применимости, выявлены ключевые преимущества и ограничения, полученные результаты утверждены протоколом № 06/87 заседания Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 25 сентября 2024 года и внедрены в практику родовспомогательных учреждений — филиала «ГУ РСНПМЦЗМиР» Навоийской области (г. Навои),

филиала «ГУ РСНПМЦЗМиР» г. Ташкент и Городского родильного комплекса №3 г. Ташкент в соответствии с приказами №82 от 12.03.2024, №34 от 12.01.2024 и №62 от 19.01.2024. **Социальная эффективность научной новизны:** внедрение современных систем классификации мертворождений способствовало снижению уровня перинатальных потерь, своевременной разработке профилактических мероприятий, повышению качества перинатальной помощи, улучшению доступности и эффективности медицинских услуг. **Экономическая эффективность научной новизны:** Установленные закономерности способствовали снижению уровня перинатальных потерь за счёт своевременной диагностики и профилактики СОРП, что позволило оптимизировать использование ресурсов перинатальной помощи, при этом на основании анализа 285 случаев мертворождений, из которых 81 был связан с СОРП, показано, что внедрение современных систем классификации и профилактических мероприятий способствует снижению экономических затрат, что в совокупности обеспечило общую экономию в размере 310 636 890 сум. **Заключение:** внедрение современных систем классификации мертворождений доказало свою значимость в клинической практике, обеспечивая более точную оценку факторов риска и повышение эффективности профилактических мер, что позволило снизить финансовую нагрузку на систему здравоохранения за счёт своевременной диагностики и оптимизации медицинской помощи, обеспечив среднюю экономию в размере 3 824 400 сум на один случай, связанный с СОРП;

вторая научная новизна: установлено, что синдром ограничения роста плода сопровождается специфическими метаболическими изменениями, отражающими компенсаторные механизмы плода, наряду с этим нецелевой анализ метаболомного профиля мочи новорождённых при нормальной беременности и СОРП позволил выявить маркеры метаболических сдвигов, характерных для энергетического дефицита, в том числе повышение уровня мио-инозитола на 8 %, креатина — на 35,4 %, цитрата — на 39,95 %, что может служить дополнительным критерием диагностики СОРП, и полученные результаты утверждены протоколом №06/87 заседания Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 25 сентября 2024 года и внедрены в практику родовспомогательных учреждений — филиала «ГУ РСНПМЦЗМиР» Навоийской области (г. Навои), филиала «ГУ РСНПМЦЗМиР» г. Ташкент и Городского родильного комплекса №3 г. Ташкент в соответствии с приказами №82 от 12.03.2024, №34 от 12.01.2024 и №62 от 19.01.2024. **Социальная эффективность научной новизны:** выявленные метаболические маркеры СОРП повышают точность диагностики и прогнозирования, позволяя своевременно корректировать медицинскую тактику, что снижает риск перинатальных осложнений, улучшает исходы для новорождённых и повышает эффективность перинатальной помощи, способствуют снижению финансовой нагрузки на систему здравоохранения. **Экономическая эффективность научной новизны:** Применение метаболических маркеров для диагностики СОРП позволило снизить затраты на повторные инструментальные и лабораторные исследования, сократив

общие расходы на обследование, в результате чего экономия составила 108 000 000 сум для 40 пациенток с СОРП, включённых в исследование метаболома. **Заключение:** Выявленные метаболические маркеры СОРП могут быть эффективно использованы для оптимизации диагностического процесса, позволяя сократить необходимость в повторных исследованиях и снижая финансовые затраты на обследование, что обеспечивает экономию в среднем 2 700 000 сум на одну пациентку;

третья научная новизна: доказано, что применение вычислительной гидродинамики позволяет оценивать перераспределение кровотока при синдроме ограничения роста плода (СОРП) и выявлять ранние изменения, что сопровождается увеличением сопротивления плаценты на 60,7% и её эластичности на 25,2%, а также снижением резистентности надпочечниковых артерий при преобладании периферического сосудистого сопротивления над церебральным, при этом по мере ухудшения состояния наблюдается усиление централизации кровотока с повышением мозговой и коронарной перфузии и снижением резистентности коронарных и мозговых артерий на 20,7% и 17,5% соответственно уже на доклинической стадии, обосновано, что моделирование фетального кровотока повышает точность диагностики СОРП на раннем этапе, а комбинация доплерометрии с параметрами модели демонстрирует чувствительность 93%, специфичность 91% и диагностическую точность 92% (AUC = 0,96), указанные результаты включены в методические рекомендации «Метод оценки нарушений фетального кровотока при синдроме ограничения роста плода с помощью вычислительного компьютерного моделирования» (утверждены экспертным советом ТашПМИ 3 апреля 2024 года, протокол № 03/233) и внедрены в практику родовспомогательных учреждений — филиала «ГУ РСНПМЦЗМиР» Навоийской области (г. Навои), филиала «ГУ РСНПМЦЗМиР» г. Ташкент и Городского родильного комплекса № 3 г. Ташкент в соответствии с приказами № 82 от 12.03.2024, № 34 от 12.01.2024 и № 62 от 19.01.2024 (протокол № 06/87 заседания Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 25 сентября 2024 года). **Социальная эффективность научной новизны:** применение моделирования фетального кровотока при СОРП позволяет выявлять отклонения до клинических проявлений, снижая риск тяжёлых перинатальных осложнений, что уменьшает необходимость в экстренных родоразрешениях, повышает выживаемость новорождённых и способствует улучшению качества медицинской помощи. **Экономическая эффективность научной новизны:** применение моделирования фетального кровотока при СОРП позволило оптимизировать диагностику и снизить частоту экстренных кесаревых сечений, включая фетальный дистресс, выраженную плацентарную недостаточность и прогрессирующее ухудшение состояния плода, в результате общая экономия составила 194698664 сум в расчёте на 51 пациентку с СОРП. **Заключение:** моделирование фетального кровотока позволяет своевременно выявлять нарушения гемодинамики у плода и обоснованно выбирать тактику ведения родов, снижая потребность в

повторных обследовании и родоразрешении по экстренным показаниям, обеспечивая экономию 3,817,620 сум на одну пациентку с СОРП;

четвертая научная новизна: доказано, что применение креатина монофосфата в сочетании с аспирином при длительной терапии синдрома ограничения роста плода (СОРП), выявленного на доклиническом этапе, сопровождается увеличением массы тела новорождённых в среднем на 379 ± 54 г, пролонгированием беременности на 3,2 недели, снижением частоты СОРП на 5,7 %, включая его раннюю форму (до 32 недель) — на 5,3 % и тяжёлые стадии (III–IV) — на 4,8 %, а также улучшением оценок по шкале Апгар на пятой минуте жизни и потенциальным снижением риска неблагоприятных исходов беременности для матери, данные результаты включены в методические рекомендации «Метод оценки нарушений фетального кровотока при синдроме ограничения роста плода с помощью вычислительного компьютерного моделирования» (утверждены экспертным советом ТашПМИ 3 апреля 2024 года, протокол № 03/233) и внедрены в практику родовспомогательных учреждений — филиала «ГУ РСНПМЦЗМиР» Навоийской области (г. Навои), филиала «ГУ РСНПМЦЗМиР» г. Ташкент и Городского родильного комплекса № 3 г. Ташкент в соответствии с приказами № 82 от 12.03.2024, № 34 от 12.01.2024 и № 62 от 19.01.2024 (протокол № 06/87 заседания Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 25 сентября 2024 года). **Социальная эффективность научной новизны:** Применение креатина моногидрата с аспирином при терапии СОРП на доклиническом этапе способствует улучшению перинатальных исходов, снижая частоту тяжёлых форм, риск преждевременных родов и перинатальную заболеваемость, что уменьшает потребность в неонатальной реанимации, способствует лучшей адаптации новорождённых и снижает риск неврологических нарушений, у матерей реже развиваются послеродовые осложнения, что ускоряет восстановление и повышает качество жизни, кроме того, сокращается длительность госпитализации и нагрузка на систему здравоохранения. **Экономическая эффективность научной новизны:** применение креатина моногидрата в сочетании с аспирином при терапии синдрома ограничения роста плода позволило снизить частоту тяжёлых форм, уменьшить потребность в длительной госпитализации и сократить количество экстренных кесаревых сечений, при этом стоимость 91-дневного курса креатина моногидрата составила 455 000 сум на одну пациентку, а благодаря сокращению срока пребывания в стационаре средние затраты на ведение беременности снизились до 4 105 000 сум по сравнению с предыдущей практикой, предусматривавшей повторные госпитализации и экстренные оперативные родоразрешения, увеличивавшие расходы до 17 300 000 сум на каждую пациентку, в результате чего при участии 191 пациентки совокупная экономия на лечении составила 2 520 245 000 сум. **Заключение:** на основании полученных результатов доказана эффективность креатина моногидрата в сочетании с аспирином при терапии синдрома ограничения роста плода (СОРП), что позволило снизить затраты на ведение беременности

и родоразрешение, при этом применение данного подхода обеспечило экономический эффект в размере 13 195 000 сум на одну пациентку;

пятая научная новизна: доказано, что доплерометрические нарушения у плодов с СОРП характеризуют динамику ухудшения состояния, включая увеличение PI UA (сохраняется 18 дней), снижение PI MCA (≈ 10 дней), отсутствие конечной диастолической скорости в UA за 6–8 дней до родоразрешения, реверсный кровоток в UA за 8 дней до родов и патологический кровоток в DV за 4 дня, обосновано, что резкое ухудшение кровотока является показанием для досрочного родоразрешения независимо от срока гестации, данные результаты включены в методические рекомендации «Метод оценки нарушений фетального кровотока при синдроме ограничения роста плода с помощью вычислительного компьютерного моделирования» (утверждены экспертным советом ТашПМИ 03.04.2024 г. под № 03/233), внедрены в практику родовспомогательных учреждений: филиала "ГУ РСНПМЦЗМиР" Навоийской области (г. Навои), филиала "ГУ РСНПМЦЗМиР" г. Ташкент, Городского родильного комплекса №3 г. Ташкент в соответствии с приказами № 82 от 12.03.2024, № 34 от 12.01.2024, № 62 от 19.01.2024. (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от «25» сентября 2024 года, протокол заседания № 06/87). **Социальная эффективность научной новизны:** Классификация доплерометрических нарушений при синдроме ограничения роста плода (СОРП) позволяет точно определять критические изменения и своевременно принимать решение о родоразрешении, снижая риск внутриутробной гибели и тяжёлых неонатальных осложнений, при этом своевременные меры способствуют пролонгированию беременности, уменьшению осложнений, связанных с недоношенностью, и снижению частоты неврологических нарушений у ребёнка, что, в свою очередь, снижает уровень инвалидизации и способствует улучшению качества жизни детей в долгосрочной перспективе. **Экономическая эффективность научной новизны:** применение классификации доплерометрических нарушений при СОРП позволило своевременно выявлять критические изменения и оптимизировать тактику ведения беременности, что снизило частоту экстренных кесаревых сечений и необходимость в интенсивной терапии новорождённых, обеспечив общую экономию 92,650,000 сум в расчёте на 51 пациентку с СОРП. **Заключение:** при традиционной оценке кровотока учитывались только текущие доплерометрические показатели без возможности прогнозирования сроков последующих ухудшений, ассоциированных с синдромом ограничения роста плода (СОРП), а отсутствие динамического анализа затрудняло своевременное принятие решений о родоразрешении и повышало риск внутриутробной гибели плода, тогда как внедрение классификации доплерометрических изменений позволило точно прогнозировать критические состояния, оптимизировать тактику ведения беременности, снизить частоту тяжёлых неонатальных осложнений и обеспечить экономию на одну пациентку с СОРП в размере 1 816 667 сум;

шестая научная новизна: доказано, что индукция родов у плодов с синдромом ограничения роста плода (СОРП) I стадии с использованием катетера Фолея ассоциируется с высокой вероятностью естественных родов (86,7 % против 38,9 %, $P = 0,011$), снижением частоты кесарева сечения (ОШ 0,10; 95 % ДИ 0,02–0,50; $P = 0,011$), включая операции во время индукции (0 % против 33,3 %, $P = 0,021$), а также уменьшением частоты тахисистолии (6,7 % против 11,1 %), при этом обосновано, что данный метод снижает риск инфекционных осложнений, послеродового кровотечения и разрывов мягких тканей, подтверждая его безопасность и целесообразность применения, полученные результаты включены в методические рекомендации «Метод механической индукции родов при синдроме ограничения роста плода» (утверждены экспертным советом ТашПМИ 3 апреля 2024 года, протокол № 03/232) и внедрены в практику родовспомогательных учреждений — филиала «ГУ РСНПМЦЗМиР» Навоийской области (г. Навои), филиала «ГУ РСНПМЦЗМиР» г. Ташкент и Городского родильного комплекса № 3 г. Ташкент в соответствии с приказами № 82 от 12.03.2024, № 34 от 12.01.2024 и № 62 от 19.01.2024 (протокол № 06/87 заседания Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 25 сентября 2024 года). **Социальная эффективность научной новизны:** Применение катетера Фолея при индукции родов у женщин с СОРП I стадии способствует сокращению сроков госпитализации, увеличению частоты естественных родов, положительно влияет на физическое и психологическое восстановление женщин в послеродовом периоде, снижает потребность в длительном уходе и медицинском сопровождении, улучшает репродуктивные прогнозы, снижая частоту женщин с рубцом на матке, и способствует повышению качества жизни матерей и новорождённых. **Экономическая эффективность научной новизны:** применение катетера Фолея при индукции родов у женщин с СОРП I стадии позволило снизить частоту кесаревых сечений (с 38,9% до 13,3%) и сократить длительность госпитализации на 52 койко-дня, что с учётом стоимости одного койко-дня и кесарева сечения, общая экономия составила 137,088,000 сум. **Заключение:** применение катетера Фолея при индукции родов у женщин с СОРП I стадии доказало свою эффективность, способствуя увеличению частоты естественных родов, улучшению репродуктивных прогнозов и повышению качества жизни матерей и новорождённых, а снижение частоты кесаревых сечений и сокращение сроков госпитализации обеспечило экономию 2,688,000 сум на одну пациентку.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были обсуждены в 7 научно-практических конференциях, включая 4 международные и 3 республиканские.

Публикация результатов исследования. По теме диссертационной работы опубликовано 27 научных работ, в том числе 16 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских

диссертаций: 14 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, включая 1 статью, проиндексированную в Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 193 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении подробно обоснована актуальность и значимость выбранной темы исследования, подчеркнута её востребованность в научной и практической сфере. Также сформулированы основная цель исследования и задачи, которые необходимо решить для её достижения. Введение включает описание объектов и предметов исследования, подчеркивает связь диссертационной работы с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан. Кроме того, в данном разделе представлены ключевые элементы научной новизны и практической значимости результатов работы. В завершение вводной части приводится информация о структуре диссертации, её содержании и общем объёме.

Первая глава **«Современный взгляд на этиологию, патогенез, диагностику и профилактику мертворождения»** представляет детальный анализ актуальной литературы. Рассмотрены основные причины мертворождения с акцентом на СОРП как ведущий фактор перинатальных потерь. Освещены патофизиологические механизмы, включая нарушение фетоплацентарного кровотока, и современные методы прогнозирования риска. Обсуждаются доклиническая диагностика, метаболомические маркеры неблагоприятных исходов, классификации мертворождений (Wigglesworth, ReCoDe, ICD-PM) и их применимость в Узбекистане. Приведены данные об эффективности различных методов индукции родов, возможностях моделирования кровотока плода и профилактических стратегиях для улучшения перинатальных исходов. Осуществлен анализ литературных источников опубликованных в течение последних лет.

Во второй главе диссертации **«Описание использованных методов исследования и обследованных беременных»** Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлены характеристика клинического материала, общий дизайн исследования и описание применённых методов. Исследование включало несколько фрагментов с независимым дизайном, охватывающих ретроспективный анализ популяционных данных, метаболомное исследование, математическое моделирование и клиническую оценку тактики ведения синдрома ограничения роста плода. Первый фрагмент – мультицентровое когортное ретроспективное исследование, основанное на анализе случаев мертворождений. Для систематизации данных применены классификации Wigglesworth, ReCoDe и ICD-PM. Второй фрагмент – когортное проспективное исследование, направленное на изучение метаболомических профилей мочи плодов с нормальной и малой массой тела методом ЯМР-спектроскопии. Исследование выполнено в рамках реализации

фундаментального научно-исследовательского государственного гранта. Третий фрагмент включал разработку и валидацию индивидуализированной компьютерной модели фетального кровообращения на основе вычислительной гидродинамики. Модель позволила детально проанализировать перераспределение кровотока у плодов с синдромом ограничения роста. Четвёртый фрагмент посвящён дифференцированному подходу к ведению синдрома ограничения роста плода, включающему когортное исследование эффективности комплексной терапии и акушерской тактики при различных сценариях развития патологии.

В работе использованы клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы. Проведено динамическое наблюдение беременных, ультразвуковая фетометрия и доплерометрия, биохимический анализ крови, ЯМР-спектроскопия метаболитов мочи.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием SPSS Statistics 26.0, R 4.2.0, Microsoft Excel 365, а анализ метаболомных данных – в MestReNova 8.2.0 и SIMCA 14.1. Применяли описательную статистику, t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни, χ^2 -критерий, логистическую регрессию, ROC-анализ, Каплан-Мейеровский анализ, многоуровневый регрессионный анализ и методы многомерной статистики (PCA, OPLS-DA). Математическое моделирование кровообращения выполнялось численными методами. Уровень значимости – $p < 0,05$

В третьей главе диссертации **«Популяционные тенденции перинатальной смертности в Узбекистане: сравнение трех систем классификаций мертворождений с фокусом на синдром ограничения роста плода»** проведён анализ структуры и причин мертворождений в Узбекистане с использованием трёх классификационных систем: Wigglesworth, МКБ-10 ПС и ReCoDe. Основной целью исследования было выявление популяционных закономерностей мертворождений, оценка применимости различных классификационных систем и определение наиболее информативного подхода к классификации.

Анализировались 285 случаев мертворождений, которые были распределены в соответствии с критериями каждой из систем. В исследовании особое внимание уделено влиянию факторов риска, состояния матери и нарушений роста плода на структуру перинатальных потерь. Проведённое сравнение позволило определить различия в диагностической ценности классификаций и оценить их применимость в клинической и эпидемиологической практике.

Классификация Wigglesworth использовалась для оценки патофизиологических механизмов мертворождений, что позволило распределить все случаи на пять групп: антенатальная гибель плода, врождённые аномалии, состояния, связанные с недоношенностью, интранатальная асфиксия и родовая травма, а также неопределённые и редкие причины. Наибольшая доля пришлась на антенатальные смерти (51,9%), что согласуется с эпидемиологическими данными регионов с высоким уровнем перинатальной смертности. В этой группе 88,5% плодов имели массу тела

более 1500 г, а 52,7% — более 2500 г, что свидетельствует о высокой доле доношенных мертворождений. Интранатальные смерти составили 10,2%, при этом все плоды в данной группе имели массу тела более 1500 г, что подчёркивает риск гибели во время родов среди доношенных детей. Врожденные аномалии были причиной мертворождения в 3,2% случаев, что может быть связано с ограниченными возможностями выявления структурных пороков в пренатальном периоде. Значительная доля мертворождений (34,7%) осталась неклассифицированной, что снижает диагностическую ценность данной системы. Таким образом, её основными ограничениями являются высокая доля неопределённых случаев и отсутствие учёта состояния матери и факторов роста плода, что ограничивает её информативность при анализе мертворождений.

Классификация МКБ-10 ПС позволяет одновременно учитывать основную причину мертворождения у плода и состояния матери, что делает её более гибкой в сравнении с традиционными патофизиологическими системами, включая Wigglesworth. В её структуре выделены шесть категорий антенатальных причин смерти (A1–A6), семь категорий интранатальных причин (I1–I7) и пять групп материнских состояний (M1–M5). Наибольшая доля случаев пришлась на внутриутробную гипоксию (A3) – 24,2%, что подтверждает её значимость в структуре перинатальных потерь. Почти такую же долю составили смерти плодов по неуточнённым причинам в антенатальном периоде (A6 – 25,4%), а при объединении с интранатальными случаями (I7) эта группа вышла на первое место (27,7%), что подчёркивает сохраняющиеся трудности в установлении точных причин мертворождений. Инфекционные болезни (A2) составили 15,1%, а врождённые аномалии (A1) – 3,2%. Нарушения, связанные с ростом плода (A5 + I6), зафиксированы в 14% случаев, однако их распространённость среди недоношенных оказалась выше. Стратификационный анализ показал, что среди недоношенных плодов наиболее частой причиной смерти были неуточнённые причины (A6 + I7 – 21,4%), а на нарушения роста плода пришлось 10,9% случаев (31 плод). Анализ сопутствующих состояний матери показал, что в 26,3% случаев (M5) не было зарегистрировано значимых осложнений беременности, что затрудняет точное определение причин мертворождений. Наиболее частыми патологическими состояниями были медицинские и хирургические осложнения (M4 – 24,9%), а также патологии плаценты, пуповины и плодных оболочек (M1 – 15,8%). Таким образом, применение МКБ-10 ПС позволило детализировать влияние материнских факторов и выделить их роль в развитии мертворождений. Однако значительная доля необъяснённых случаев (27,7%) остаётся важным ограничением, а относительно низкая частота выявления расстройств роста плода (A5 + I6 – 14%) может свидетельствовать о недостаточной чувствительности классификации к этим состояниям.

Классификация ReCoDe (Relevant Condition at Death) основана на принципе выявления наиболее вероятной причины мертворождения с учётом фетальных, плацентарных и материнских факторов. В отличие от Wigglesworth и МКБ-10 ПС, эта система позволяет более детально

анализировать причины гибели плода за счёт многоуровневого кодирования. В каждом случае сначала определялся первичный код, а затем, при наличии дополнительных факторов, присваивался вторичный код, что расширяло диагностические возможности классификации. Наибольшая доля случаев пришлась на синдром ограничения роста плода (СОРП) – 28,4%, что более чем в два раза превышает аналогичный показатель классификации МКБ-10 ПС (14%). В 65,4% случаев с СОРП дополнительно выявлены другие патологические состояния, среди которых наиболее часто встречались отслойка плаценты, плацентарная недостаточность, многоводие и интранатальная асфиксия. Плацентарные нарушения (категория С) были зафиксированы в 9,5% случаев, среди которых преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (С1) составила 3,9%. В этой группе в 6,3% случаев плацентарные изменения сочетались с гипертензивными расстройствами у матери, включая хроническую гипертензию и антифосфолипидный синдром. Гипертензивные состояния беременности (категории F4 и F5) как первичный код были выявлены у 7,4% женщин, однако после учёта вторичных кодов общее число случаев, связанных с гипертензией, увеличилось до 16,4%. Интранатальная асфиксия (категория G1) была основной причиной гибели в 9,1% случаев, а хориоамнионит (категория H1) — в 3,2%. Таким образом, классификация ReCoDe позволила не только уменьшить долю необъяснённых случаев мертворождения до 17,9%, но и выявить СОРП как ведущую причину (28,4%), что подтверждает его значимость в структуре перинатальных потерь (Рисунок 1). Этот подход показал наибольшую точность среди рассмотренных классификаций, особенно в оценке фетоплацентарных нарушений и их связи с материнскими факторами.

Сравнение трёх классификаций продемонстрировало существенные различия в их информативности (Рисунок 2). Wigglesworth, основанная на патофизиологическом принципе, показала наибольшую долю антенатальных смертей (51,9%), но оставила 34,7% случаев неклассифицированными, что снижает её диагностическую ценность. В МКБ-10 ПС благодаря включению материнских факторов доля необъяснённых случаев снизилась до 27,7%, однако чувствительность к нарушениям роста плода осталась недостаточной (14%). ReCoDe, напротив, позволила уменьшить долю необъяснённых случаев до 17,9% и выявить СОРП как ведущую причину мертворождений (28,4%), что подтверждает её наибольшую диагностическую точность.

Общие черты классификаций включают наличие группы неуточнённых причин, однако её доля значительно варьирует: от 34,7% (Wigglesworth) до 17,9% (ReCoDe). Wigglesworth ориентирована на патофизиологический анализ, МКБ-10 ПС – на клинические и эпидемиологические аспекты, а ReCoDe обеспечивает наиболее детальную оценку за счёт многоуровневого кодирования. Применимость классификаций на национальном уровне требует учёта доступности диагностических методов и специфики ведения перинатальной документации. МКБ-10 ПС уже используется в системе здравоохранения, однако её ограниченная чувствительность к нарушениям роста плода может снижать точность оценки перинатальных потерь. ReCoDe, несмотря на высокую детализацию, требует адаптации к национальной системе учёта мертворождений. В этом контексте возможно комбинированное использование классификаций, при котором МКБ-10 ПС обеспечивает международную сопоставимость данных, а ReCoDe повышает точность диагностики причин мертворождений.

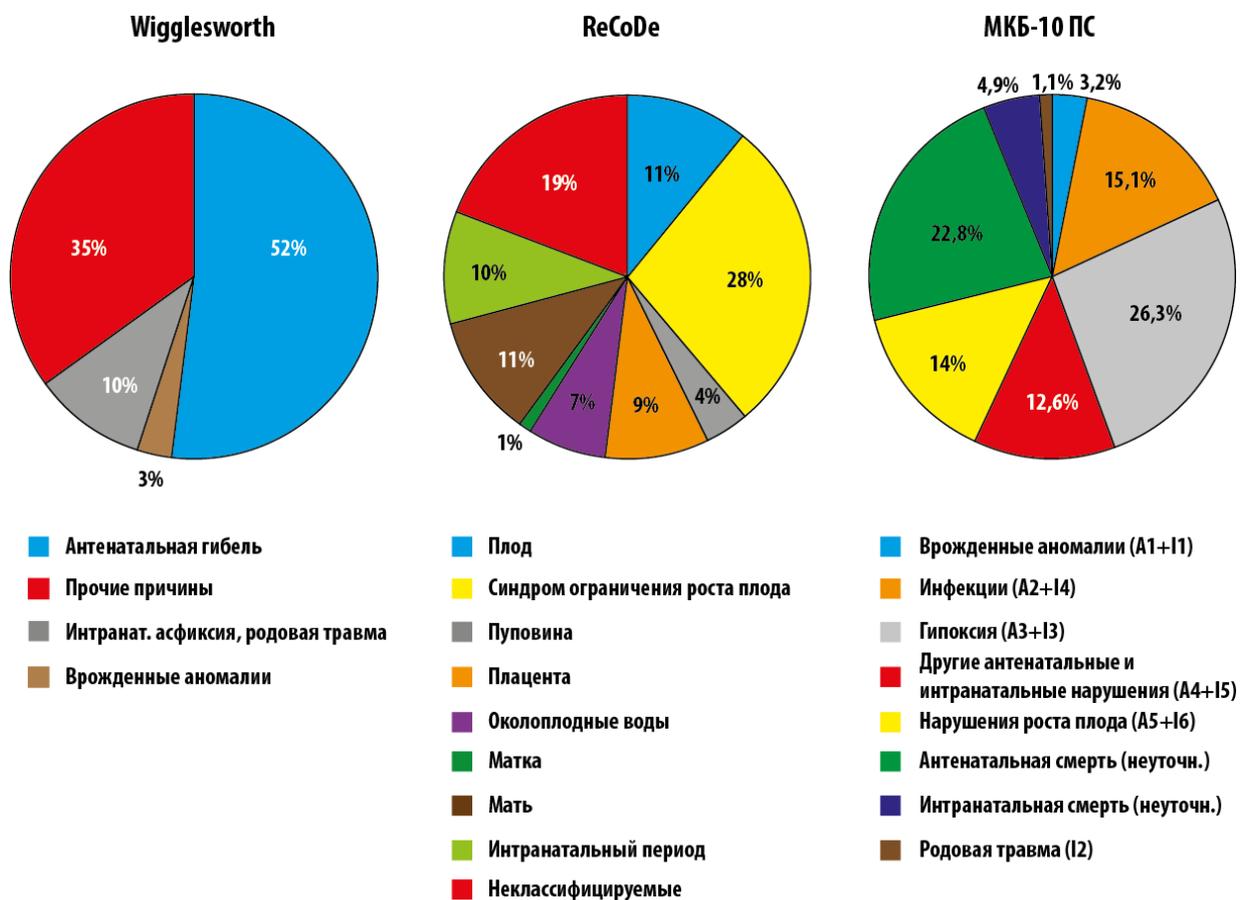


Рисунок 2. Структура мертворождений согласно классификациям Wigglesworth, МКБ 10-ПС, ReCoDe.

Таким образом, результаты анализа показали, что наибольшую точность в установлении причин мертворождений обеспечивают классификации ReCoDe и МКБ-10 ПС, особенно в оценке влияния материнских факторов и нарушений роста плода. Высокая доля СОРП (28,4%) в ReCoDe подтверждает необходимость более точного скрининга и профилактики этого состояния.

Полученные нами данные могут быть использованы для улучшения системы регистрации перинатальных потерь и разработки эффективных мер профилактики на национальном уровне.

В четвертой главе **«Результаты анализа метаболических профилей мочи плодов с СОРП и нормальной массой для данного срока гестации, полученные при помощи ¹H-ЯМР-спектроскопии в первую неделю жизни новорождённых»** представлены результаты исследования, выполненного в рамках реализации Государственного гранта ПФИ-6 «Изучение состава метаболических профилей в биологических средах человека при синдроме ограничения роста плода». В исследование были включены 74 новорождённых, разделённых на две группы: первая группа (n=40) включала новорождённых с массой тела менее 10-го перцентиля, у которых диагноз СОРП был установлен антенатально; вторая группа (n=34) состояла из новорождённых с массой тела в пределах 10–90-го перцентиля, соответствующего нормальным параметрам.

Анализ клинических данных показал, что у новорождённых с СОРП по сравнению с контрольной группой наблюдалась меньшая масса тела при рождении (2441,4±279,7 г против 3377,4±140,5 г, p<0,001) и более низкая оценка по шкале Апгар на 5-й минуте (7,28±0,96 против 8,24±0,50, p=0,001). Частота кесарева сечения была выше в группе СОРП (27,5% против 2,1%, p=0,002), как и частота переводов в отделение реанимации и интенсивной терапии (10% против 0,3%, p=0,031). Различий по полу новорождённых не выявлено (62,5% девочек в группе СОРП против 52,9% в контрольной группе, p=0,690). Факторы, связанные с состоянием матери, включая индекс массы тела, количество беременностей и родов, хроническую гипертензию и тяжёлую преэклампсию, не показали статистически значимых различий между группами. Частота курения во время беременности была низкой и не имела достоверных межгрупповых различий.

Метаболические профили мочи были получены в первые 1–2 дня жизни с использованием метода ¹H-ЯМР-спектроскопии. Для минимизации влияния внешних факторов применялась неинвазивная методика сбора мочи, что позволило исключить влияние индивидуальных различий в составе грудного молока, медикаментозного воздействия и других внешних факторов. В результате анализа выявлено 167 соединений, полный спектр которых присутствовал в 68% образцов (n=50). Для последующего анализа были отобраны 50 наиболее стабильных соединений. Сравнительный анализ данных проводился методами многомерной статистики. Применение анализа главных компонент (РСА) позволило выявить закономерности в распределении спектров, объяснив 41% общей дисперсии, из которых 27% приходилось на первую компоненту, а 14% – на вторую (Рисунок 3). Для более точного разделения групп и минимизации межгрупповой изменчивости использовался метод ортогональных частичных наименьших квадратов с дискриминантным анализом (ОPLS-DA). Проверка модели с использованием показателей R²Y (0,378) и Q² (0,1744) в ходе внутренней перекрёстной проверки подтвердила её статистическую значимость. Для исключения вероятности случайной

корреляции модель была дополнительно валидирована методом Y-скремблирования, показавшим, что перестановка переменной Y приводила к последовательному снижению значений R^2Y и Q^2 , что подтверждало достоверность модели (Рисунок 4).

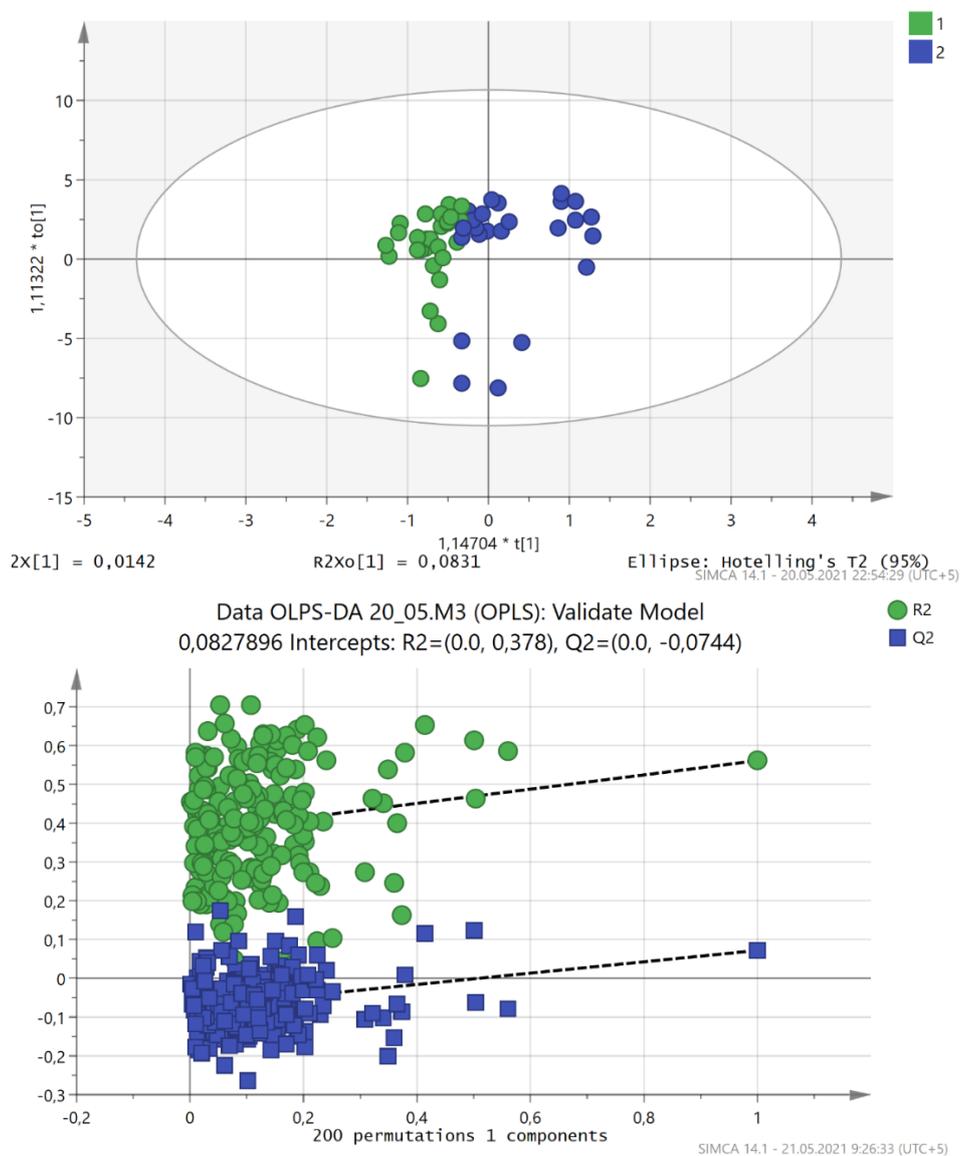


Рисунок 3–4. Графики PCA и OPLS-DA на основе 1H NMR-спектров мочи новорождённых с СОП (зеленый) и нормальной массой тела (синий): кластеризация спектров (PCA) и оценка статистической значимости модели (OPLS-DA, график перестановок с R^2 и Q^2).

Получив надёжное подтверждение наличия различий в спектрах мочи между группами, была поставлена задача определения наиболее значимых метаболитов, обуславливающих эти различия. Для этого проведён количественный анализ концентраций обнаруженных соединений и их статистическая обработка с применением теста Kruskal-Wallis с коррекцией по Benjamini-Hochberg. Учитывая, что концентрация метаболитов может зависеть от объёма выделенной мочи, проведена нормализация данных по

отношению к уровню креатинина, что позволило исключить влияние систематических небιологических различий между группами.

Анализ показал, что моча новорождѐнных с СОРП характеризовалась более высокими уровнями цитрата, креатина и мио-инозитола. В то же время в образцах мочи новорождѐнных с нормальной массой тела было зарегистрировано более высокое содержание аминокислот с разветвлѐнной цепью – валина и лейцина.

Физиологический анализ показал, что мио-инозитол участвует в регуляции внутриклеточных сигнальных путей, связанных с метаболизмом глюкозы, липидов и кальция. Повышенные уровни мио-инозитола в моче новорождѐнных с СОРП могут свидетельствовать о компенсаторных изменениях в ответ на гипοинсулинемию, характерную для плодов с данным синдромом, что, в свою очередь, может предрасполагать к метаболическим нарушениям в дальнейшей жизни.

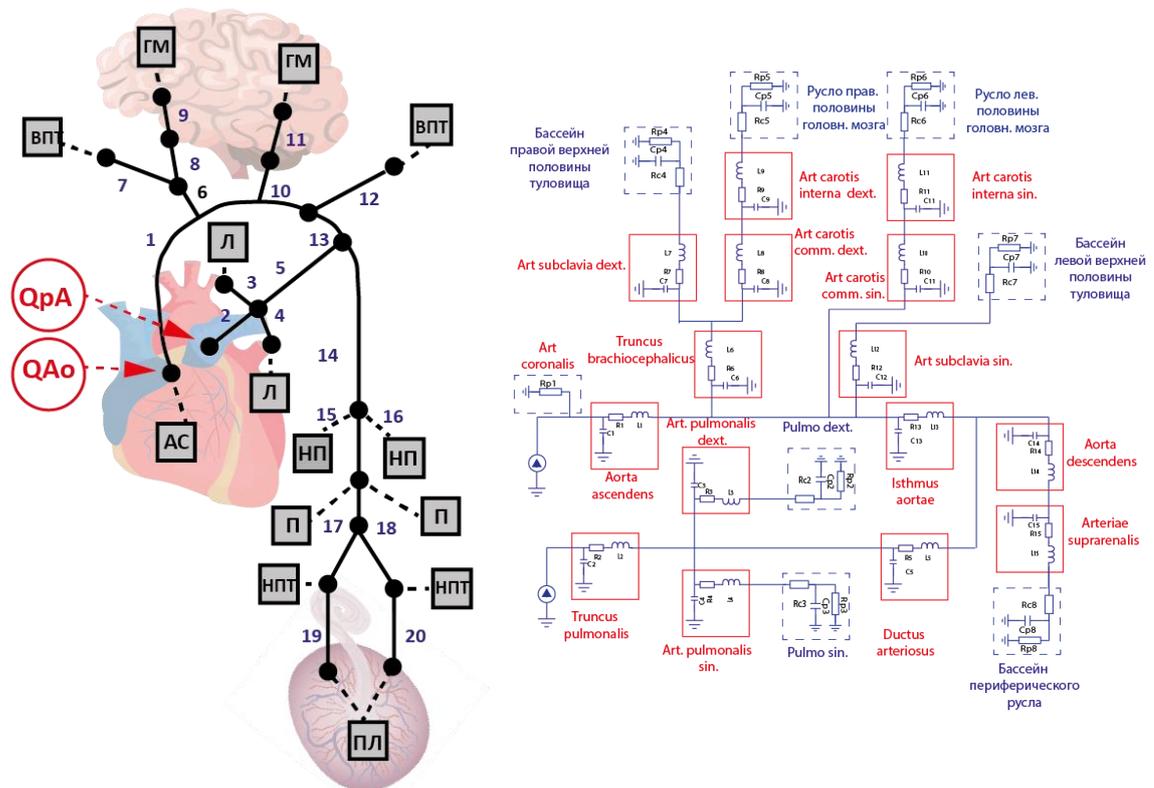
Креатин является важным компонентом энергетического обмена, обеспечивающим образование АТФ, поддержание митохондриальной функции и нейрометаболизма. Повышение его уровня в моче может быть связано с избыточным расходом креатинфосфата в условиях гипοинсулинемии и энергетического дефицита. Цитрат, являясь ключевым метаболитом цикла Кребса, участвует в регуляции углеводно-липидного обмена, и его концентрация в моче новорождѐнных с СОРП может отражать нарушения в работе митохондриального энергетического обмена.

Дополнительный анализ с использованием баз данных Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes и Human Metabolome Database позволил определить возможные механизмы взаимодействия исследуемых метаболитов с ключевыми физиологическими процессами, связанными с внутриутробным развитием и адаптацией новорождѐнных. Полученные данные свидетельствуют о том, что мио-инозитол, креатин и цитрат могут быть перспективными биомаркерами синдрома ограничения роста плода, отражая нарушения энергетического обмена на этапе внутриутробного развития. Выявленные особенности метаболического профиля открывают возможности для дальнейших исследований патогенетических механизмов СОРП и потенциальных подходов к коррекции нарушений, связанных с данным состоянием.

В пятой главе **«Компьютерное моделирование фетального кровообращения и расчет перераспределения кровотока при синдроме ограничения роста плода (СОРП)»** представлены результаты математического моделирования фетального кровообращения, направленного на количественную оценку перераспределения кровотока у плодов с данной патологией.

Предложенная модель позволяет оценивать гемодинамические изменения, которые не могут быть выявлены стандартными методами доплерометрии, и способствует индивидуализированному прогнозированию перинатальных исходов. Для построения модели использован метод вычислительной гидродинамики с применением аналогии с электрической

цепью, где сосудистые сегменты представлены комбинацией резистора (R), конденсатора (C) и индуктора (L). В модель включены 94 компонента, в том числе 19 артериальных сегментов и 12 сосудистых русел. Периферическое сосудистое русло смоделировано по принципу трехэлементной схемы Виндкесселя, что позволило учесть взаимодействие ключевых сосудистых бассейнов (Рисунок 5).



А.

В.

Обозначения: QpA- объёмный кровоток к лёгочную артерии; QAo- объёмный кровоток к аорте; GM- головной мозг; ВПТ- верхняя половина туловища; Л-легкое; АС-коронарные артерии; П-почки; НП-надпочечники; ПЛ-плацента

1. A. ascendens; 2. A. pulmonalis principalis; 3. A. pulmonalis dex.; 4. A. pulmonalis sin.; 5. D. arteriosus; 6. Tr. brachiocephalicus; 7. A. subclavia dex.; 8. A. carotis communis dex.; 9. A. carotis interna dex.; 10. A. carotis communis sin.; 11. A. carotis interna sin.; 12. A. subclavia sin.; 13. Isthmus aortae; 14. A. thoracica; 15. A. abdominalis; 16. A. iliaca communis dex.; 17. A. iliaca communis sin.; 18. A. umbilicalis dex.; 19. A. umbilicalis sin.

Рисунок 5. Анатомическая конфигурация модели (А) и Общая электрическая схема модели фетального кровотока (В).

Модель разработана в среде Simulink (MATLAB), что обеспечило возможность точной настройки параметров кровообращения. Для калибровки использованы данные доплерометрии 22 беременных женщин с нормально протекающей беременностью (средний срок гестации 31+4 недели, диапазон 27+4 – 38+2 недели). Сравнительный анализ показал, что модель достоверно воспроизводит распределение комбинированного сердечного выброса: 46% на левый желудочек, 54% на правый, при этом 16% кровотока направляется в головной мозг, 11% – в верхнюю половину тела, 15% – в легкие, 54% – в плаценту и нижнюю половину тела. При моделировании фетального

кровообращения у плодов с СОПІ выявлены характерные нарушения гемодинамики. В группе с отсутствием конечного диастолического кровотока в пупочной артерии (UA AEDF) значение пульсового индекса в средней мозговой артерии (MCA-PI) снижалось до 1,45 (норма – 2,82), а при наличии реверсного конечного диастолического кровотока (UA REDF) – до 1,18. В последнем случае церебро-плацентарное соотношение (ЦПО) снижалось до 0,35 (норма – 3,40), что свидетельствует о выраженной центральной гемодинамической перестройке.

Таблица 1 Диагностические возможности данных доплерометрии, результатов моделирования, а также их комбинации в определении СОПІ.

Модель	AUC	Чувств-ть	Спец-ть	Диagn. точность
Гест срок при рождении	0,84	0,53	1	0,81
Набор А	0,87	0,73	0,91	0,84
Набор В	0,88	0,93	0,73	0,81
Набор А + Гест срок	0,93	0,8	0,95	0,89
Набор А + Набор В	0,92	0,87	0,86	0,86
Набор А + Гест срок+ Набор В	0,96	0,93	0,91	0,92

Набор (А) доплерометрических параметров: UA-PI, MCA-PI, CPR, UtA-PI. Набор (В) параметров модели: RcorA (сопротивление коронарных артерий), Rb (сопротивление сосудов головного мозга), Rplac (сопротивление плаценты), Crplac (эластичность плаценты).

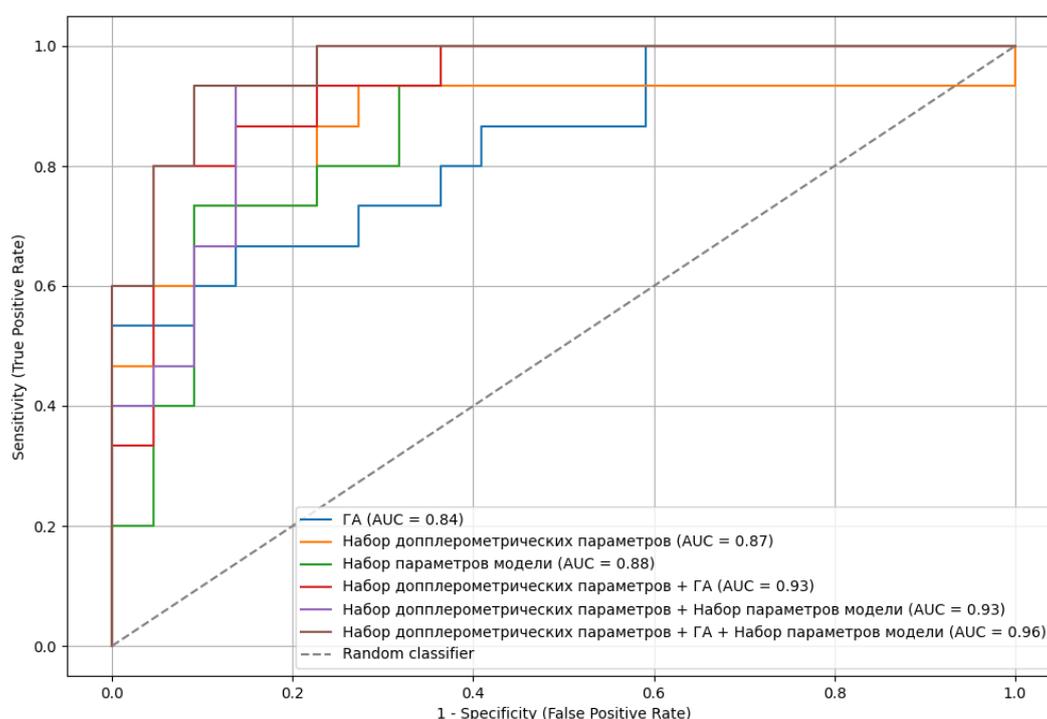


Рисунок 6. Значения ROC-кривых для анализа прогностической ценности параметров компьютерного моделирования и доплерометрических индексов

При тяжелых формах СОРП выявлено увеличение общего периферического сосудистого сопротивления в 3,7 раза, в то время как сопротивление сосудов головного мозга снижалось на 41,7%. Одним из значимых предикторов тяжелой хронической гипоксии оказалось повышение сосудистого сопротивления перешейка аорты (AoI-PI 27,96 против 3,39 в норме), что отражает нарушения центральной гемодинамики и компенсационные механизмы плода. Отличительной особенностью предложенной модели является возможность количественной оценки кровотока в артериях надпочечников, которые недоступны для стандартных методов доплерометрии, но могут играть ключевую роль в ответе плода на гипоксию. Анализ данных показал, что при СОРП изменения кровотока в этих сосудах могут быть ранним маркером нарушений адаптации.

Диагностическая точность модели оценивалась с использованием анализа ROC-кривых и бинарного логистического регрессионного анализа (Таблица 1). Чувствительность стандартных доплерометрических индексов (UA PI, MCA PI, CPR, UtA PI) в диагностике СОРП составила 73% (AUC = 0,87), а при дополнении их параметрами, рассчитанными в модели (сопротивление коронарных артерий, сопротивление сосудов головного мозга, плаценты, эластичность плаценты), чувствительность увеличилась до 93%, специфичность – до 91%, а общая диагностическая точность составила 92% (AUC = 0,96) (Рисунок 6).

Наилучший прогнозирующий результат показала комбинация стандартных доплерометрических индексов, параметров модели и гестационного срока, обеспечив значительное повышение точности диагностики по сравнению с традиционными методами.

Полученные результаты подтверждают, что предложенный алгоритм моделирования может быть полезен для персонализированной оценки фетальной гемодинамики, прогнозирования перинатальных исходов и оптимизации тактики ведения беременности. Внедрение данной методики в клиническую практику позволит более точно определять показания к родоразрешению и снижать риски, связанные с фетальной гипоксией.

В шестой главе диссертации **«Дифференцированный подход к ведению синдрома ограничения роста плода: когортное исследование эффективности комплексной терапии и акушерской тактики при различных сценариях развития патологии»** представлены результаты проспективного когортного исследования, направленного на оценку эффективности комбинированной терапии (креатин + аспирин) и персонализированного выбора акушерской тактики при различных формах СОРП.

Исследование включало 393 беременных, разделённых на группу вмешательства (n=191), получавшую креатин моногидрат (3 г/сут) и аспирин (150 мг/сут), и группу сравнения (n=202), получавшую только аспирин (150 мг/сут). Средний гестационный срок при включении в исследование составил 25,4 недели в первой группе и 25,2 недели во второй. Беременные включались в исследование при наличии высокого риска СОРП, подтверждённого

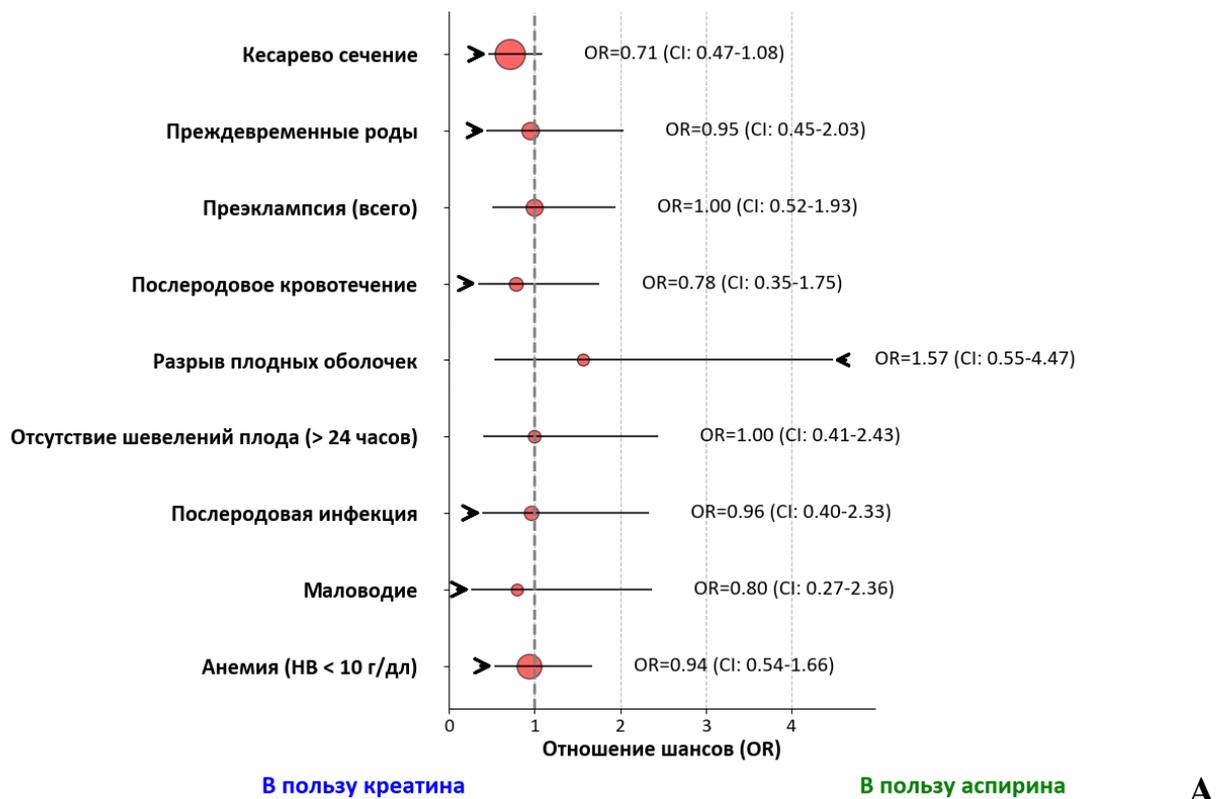
клинико-лабораторными маркерами (сниженный уровень PAPP-A, нарушения маточно-плацентарного кровотока) и факторов плацентарной недостаточности. Исключались пациентки с многоплодной беременностью, врождёнными аномалиями плода, инфекциями, злокачественными новообразованиями и те, кто принимал противоэпилептические или антикоагулянтные препараты. Базовые характеристики пациенток к началу исследования были сопоставимы между группами.

Комбинированная терапия способствовала увеличению массы тела новорождённых (в среднем на 379 г, 2894 ± 410 г против 2515 ± 398 г, $p < 0,05$) и пролонгированию беременности на 3,2 недели ($37,8 \pm 1,9$ недели против $34,6 \pm 2,5$ недели, $p < 0,05$). Частота СОРП снизилась на 5,7%, включая его раннюю форму (до 32 недель) – на 5,3% и тяжёлые стадии (III-IV) – на 4,8%. Частота кесарева сечения была ниже в группе вмешательства (29,8% против 39,1%, ОШ = 0,66, $p = 0,0569$), а доля вагинальных родов выше (70,2% против 60,9%). Средняя оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни была выше ($8,1 \pm 1,2$ против $7,5 \pm 1,4$, $p < 0,05$), а частота низких оценок (< 7 баллов) значимо ниже (4,2% против 10,9%, ОШ = 0,37, $p = 0,005$) (Рисунок 7).

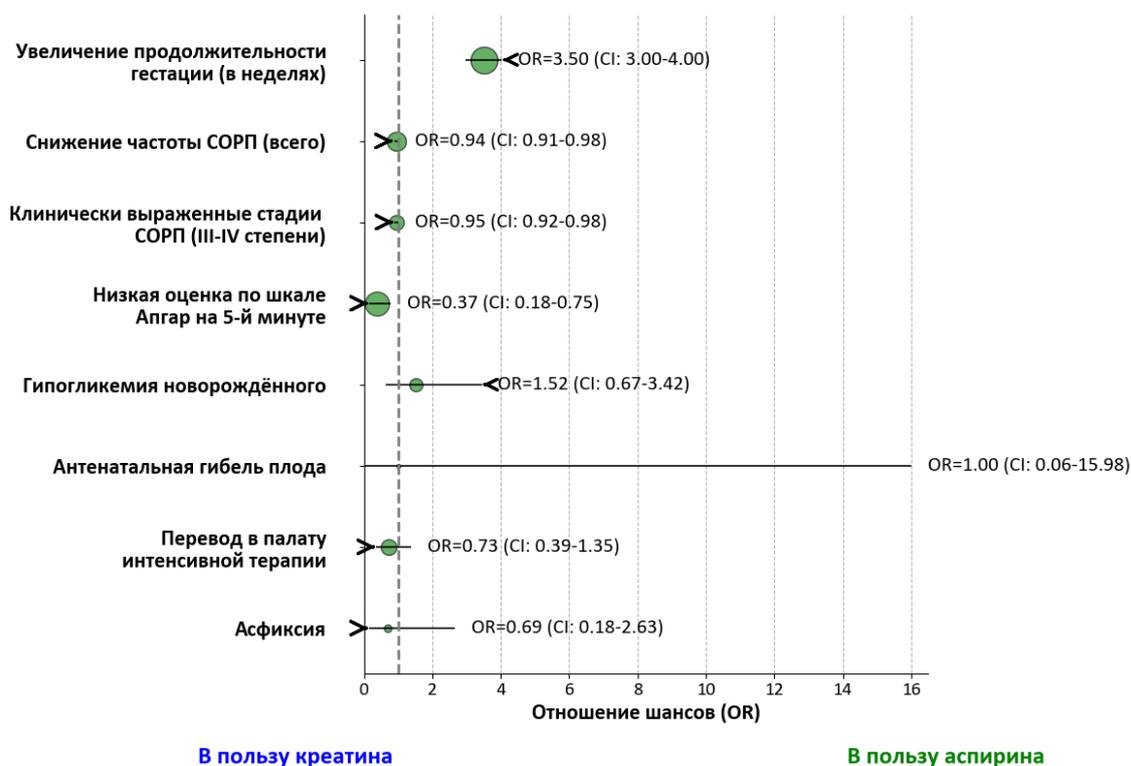
Фетометрические показатели в группе вмешательства оставались ближе к 50-му перцентилю, тогда как в группе сравнения снижение окружности головы и живота (НС, АС) до 10-го перцентиля отмечалось уже к 32–33 неделе. В группе аспирина 30–50% измерений (НС — 44%, АС — 49%, ВРД — 46%, FL — 30%) находились ниже 10-го перцентиля, что повышало риск СОРП. Наиболее значимым прогностическим показателем оказалось снижение АС, ассоциированное с почти пятикратным увеличением риска СОРП, далее следовали FL, НС и ВРД. В группе креатина снижение НС ниже 10-го перцентиля не регистрировалось, АС оставался выше 50-го перцентиля, а FL сохранялся в пределах нормы до конца беременности. Эти ассоциации сохранялись после учёта возраста матери, массы тела и пола плода.

В рамках исследования проведён анализ 51 случая СОРП, позволивший оценить динамику доплерометрических показателей и выявить ключевые изменения кровотока, предшествующие клиническим проявлениям плацентарной недостаточности. В двух случаях (3,9%) диагностированы мертворождения вследствие раннего развития СОРП и недостижения плодом жизнеспособного гестационного возраста (< 400 г, < 27 недель). Нарушения кровотока в пупочной артерии (UA) выявлены у 32 (62,7%) плодов, вазодилатация сосудов головного мозга (brain sparing effect) — у 9 (16,7%), изменение конечной диастолической скорости в UA — у 12 (23,8%), повышение индексов кровотока в ductus venosus (DV) — у 10 (19,0%). Биофизический профиль плода оставался в пределах нормы: тонус и двигательная активность — 100%, объём амниотической жидкости — 95,2%, дыхательные движения — 40 (78,6%) случаев. Допплерометрические нарушения регистрировались раньше снижения биофизического профиля. Значительное повышение PI UA происходило за 4 дня до ухудшения биофизических параметров у 47 (92,2%) плодов. К моменту родов brain

sparring effect отмечен у 29 (57,1%), изменения кровотока в DV — у 17 (33,3%).



A



B

Рисунок 7 .Сравнительный анализ и отношения шансов для различных показателей исходов беременности и родов у матери (A) и плода (B)

Анализ выявил последовательность ухудшения показателей: PI UA становился аномальным за 20 дней до родов, PI MCA — за 16 дней, PI DV — за 7 дней, что подчёркивает критическое значение венозного кровотока.

Множественный регрессионный анализ показал, что добавление каждого патологического показателя сокращало временной промежуток до родоразрешения ($P < 0,05$). Наилучшей прогностической моделью оказалась модель, включающая показатели UA, MCA, отсутствие диастолического кровотока и обратный кровоток в UA ($R^2 = 0,972$, $P = 0,000$) (Рисунок 8).

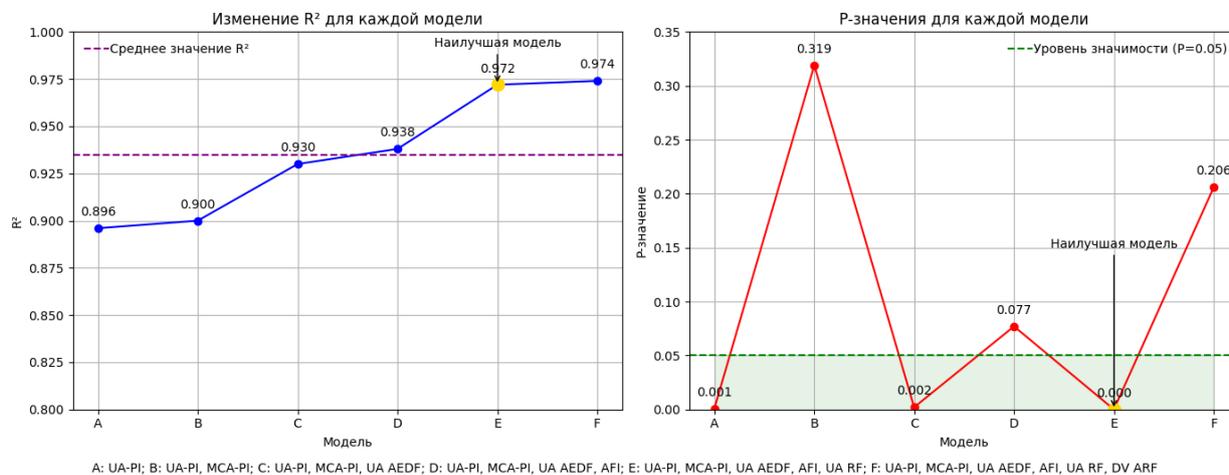


Рисунок 8 Сравнительный анализ качества моделей множественной регрессии: влияние доплерометрических показателей на прогнозирование срока родоразрешения

По результатам наблюдений выделены три варианта прогрессирования плацентарной недостаточности: лёгкий, прогрессирующий и тяжёлый, различающиеся по динамике изменений кровотока. Лёгкая форма характеризовалась медленным развитием без выраженной отрицательной динамики. Первые нарушения кровотока фиксировались на 34,3 неделе (33,3–37,2), роды наступали в среднем на 37,4 неделе (35,2–38,3). Интервал между диагностикой и родами составлял 46 дней, а прогрессирование от повышения UA-PI до снижения CPR — 29 дней. Прогрессирующая форма сопровождалась последовательным ухудшением: UA-PI → CPR ↓ → brain sparring → AEDV/REDV → DV-PI ↑ → ретроградный кровоток в DV. Первые изменения выявлялись на 29,1 неделе (24,0–37,2), роды наступали на 36,4 неделе (35,1–37,1). Интервал между диагностикой и родами — 33 дня, прогрессирование от UA-PI ↑ до CPR ↓ занимало 19 дней. Тяжёлая форма развивалась на ранних сроках с быстрым ухудшением: UA-PI ↑ → CPR ↓ → AEDV/REDV → DV-PI ↑ → ретроградный кровоток в DV. Первые нарушения регистрировались на 31,5 неделе (30,3–33,4), роды наступали на 32,3 неделе (31,8–33,4) (Рисунок 9).

Выбор акушерской тактики зависел от тяжести СОП и состояния плода. Кесарево сечение проводилось при значительном повышении DV-PI (> 95-го перцентиля), обратном кровотоке в пупочной артерии (UA-REDV), тяжёлой преэклампсии, рубце на матке, предлежании плода, выраженном олигогидрамнионе или признаках хориоамнионита. Индукция родов назначалась пациенткам с менее тяжёлыми нарушениями, соответствующими первой стадии СОП. Сравнительный анализ методов индукции показал, что

частота успешных вагинальных родов была выше в группе катетера Фолея (86,7% против 38,9%, $p = 0,011$), а частота кесарева сечения ниже (13,3% против 61,1%, $p = 0,011$). Продолжительность родов и потребность в окситоцине между группами не различались. Неонатальные исходы также были сопоставимыми, без значимых различий.

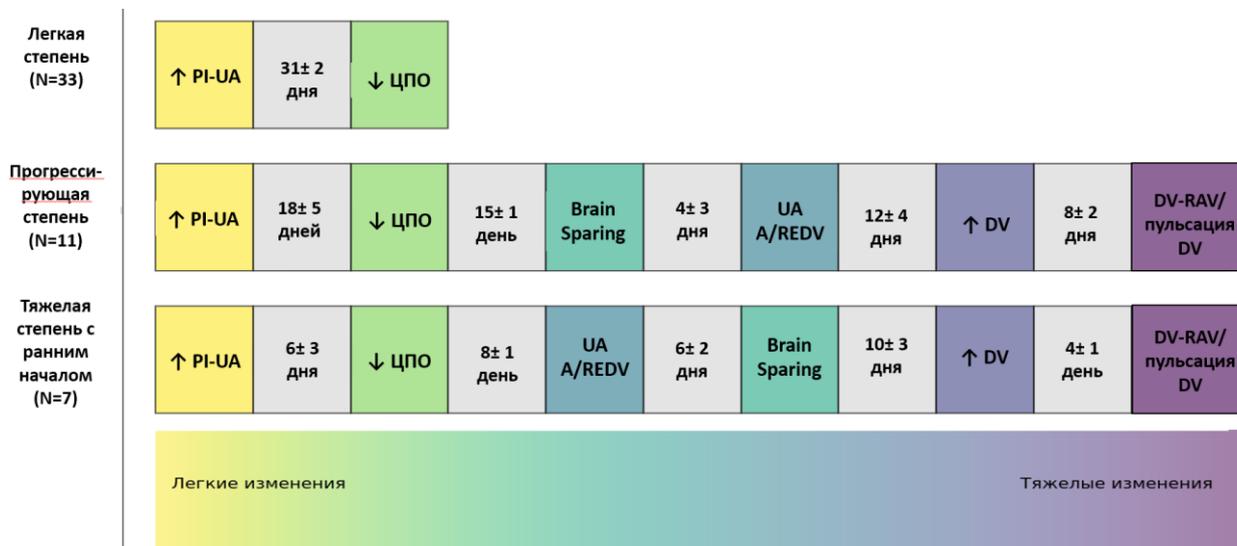


Рисунок 9. Фазовая диаграмма этапов развития СОРП в соответствии с последовательностью доплерометрических нарушений

Полученные данные подтверждают эффективность комплексного подхода к ведению СОРП и позволяют обосновать персонализированную тактику ведения беременности и выбора метода родоразрешения (Рисунок 10).

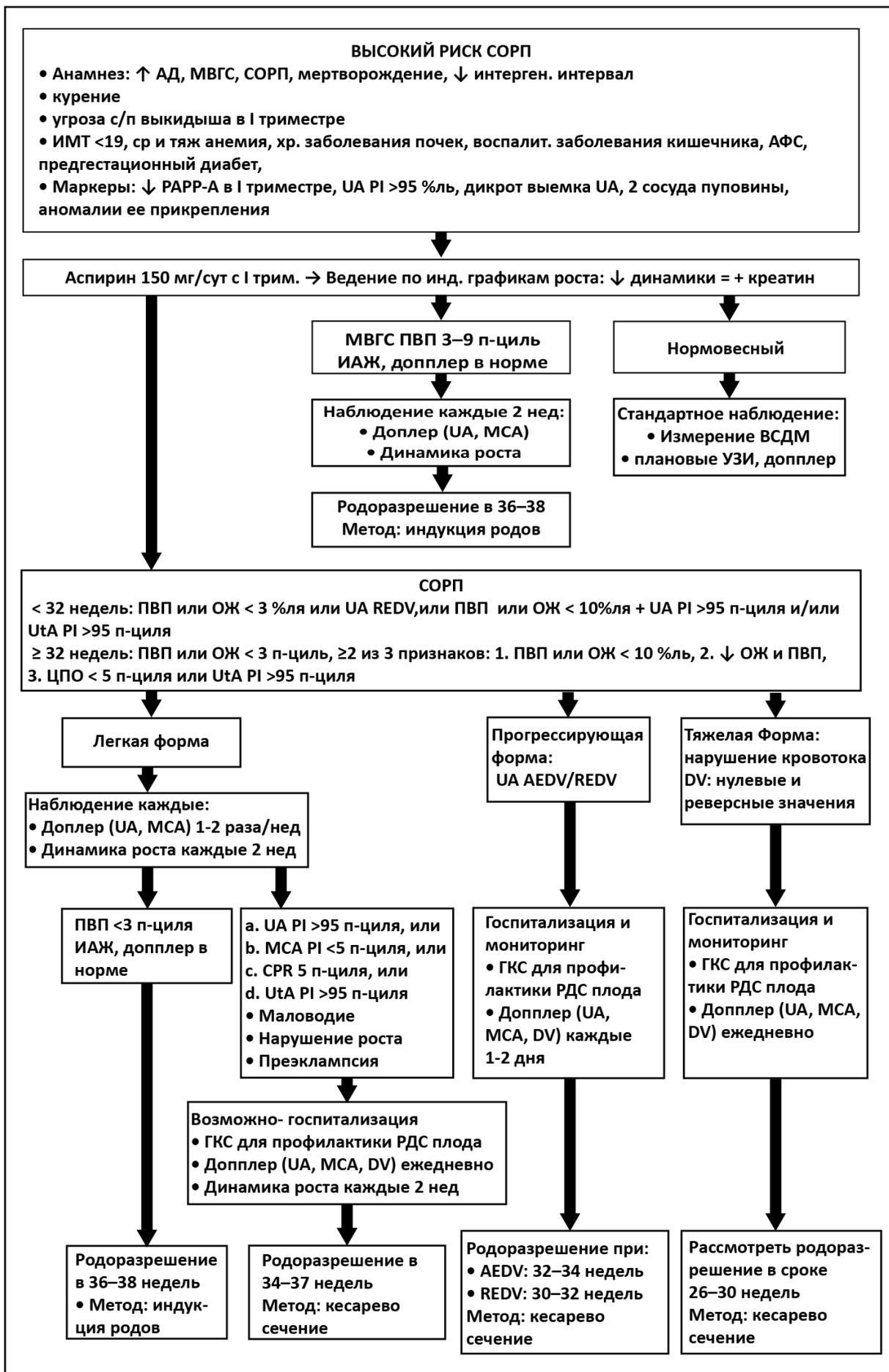


Рисунок 10 Алгоритм ведения беременных с высоким риском СОРП

ВЫВОДЫ:

1. В настоящее время случаи мертворождений классифицируются на основании клинической картины или данных патологоанатомического вскрытия, однако до трети случаев остаются необъяснёнными. Аудит перинатальной смертности в Узбекистане показал, что мертворождения составляют значительную часть её структуры, причём антенатальная гибель плода достигает 90%. Оптимальными для условий Узбекистана для анализа материнских и фетальных характеристик являются классификации МКБ-10 ПС и система RECODE, применение которых доказало, что до 28% мертворождений связаны с СОРП, и это подчёркивает его значимость как резерва для снижения уровня перинатальной смертности.

2. Нецелевой анализ метаболомного профиля мочи новорождённых при нормальной беременности и синдроме ограничения роста плода выявил, что синдром сопровождается гипoinsулинемией — компенсаторной реакцией на дефицит нутриентов и внутриутробную гипогликемию, направленной на экономию глюкозы. Маркерами синдрома, отражающими изменения метаболизма, являются повышенные уровни мио-инозитола (увеличение на 8%), креатина (на 35,4%) и цитрата (на 39,95%) по сравнению с нормальной беременностью.

3. Разработанная математическая модель фетального кровообращения позволяет исследовать перераспределение кровотока, адаптировать её под персональные данные пациентов, проводить количественные расчёты в индивидуальном порядке и использовать как инструмент для контроля эффективности терапии. Комбинация доплерометрии с учётом гестационного срока и параметров модели демонстрирует наибольшую диагностическую эффективность в определении СОРП, достигая чувствительности 93%, специфичности 91% и диагностической точности 92% при значении AUC 0,96.

4. Параметры фетального кровотока, рассчитанные с использованием математической модели, свидетельствуют о значительном увеличении резистентности и эластичности плацентарного русла при СОРП. Так, сопротивление плаценты увеличивается на 60,7%, а эластичность повышается на 25,2% по сравнению с контрольной группой. Эти изменения сопровождаются снижением резистентности коронарных артерий на 20,7% и мозговых артерий на 17,5% уже на доклинической стадии патологии, и это подчёркивает их значимость для ранней диагностики и мониторинга тяжести СОРП.

5. Нарушения кровотока при СОРП характеризуются выраженной динамикой, отражающей нарастание тяжести патологии до родов: последовательно отмечаются увеличение индекса пульсации пупочной артерии, сохраняющееся в среднем в течение 18 дней, снижение индекса пульсации средней мозговой артерии с продолжительностью около 10 дней, а также отсутствие конечной диастолической скорости в пупочной артерии за 6–8 дней до родоразрешения. Снижение индекса амниотической жидкости

предшествует реверсному кровотоку в пупочной артерии, который фиксируется за 8 дней до родоразрешения, и патологическому кровотоку в ductus venosus, регистрируемому за 4 дня. Резкое ухудшение кровотока служит показанием для досрочного родоразрешения независимо от срока гестации.

6. Назначение креатина моногидрата и аспирина является эффективным методом профилактической терапии СОРП, проводимой на доклиническом этапе. Терапия способствует увеличению массы тела новорожденных (в среднем на 379 ± 54 г), пролонгированию беременности (в среднем на 3,2 недели), а также снижению частоты СОРП на 5,7%, включая его раннюю форму (до 32 недель) — на 5,3%, и тяжелых стадий (III-IV) — на 4,8%. Кроме того, терапия улучшает оценки по шкале Апгар на пятой минуте жизни, потенциально снижает риск неблагоприятных исходов беременности для матери.

7. Применение механической индукции родов с катетером Фолея при СОРП I стадии и поздней манифестации патологии доказало свою безопасность, ассоциируясь с повышением вероятности успешного вагинального родоразрешения (ОШ 10,21; 95% ДИ: 1,99–52,30), снижением риска маточных тахисистолий (ОШ 0,57; 95% ДИ: 0,07–4,87) и уменьшением частоты кесарева сечения (ОШ 0,10; 95% ДИ: 0,02–0,50).

8. Предложенный комплексный подход, сочетающий доклиническую диагностику, математическое моделирование кровообращения, доплерометрию, раннее патогенетическое лечение креатин-моногидратом и аспирином, стандартизированный мониторинг плода и оптимальный выбор метода родоразрешения, обеспечивает снижение частоты мертворождений при СОРП на 2,3–3,7% и уменьшение мертворождений на 0,07–0,15 случая на 1000 родов.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT
TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

KLIMASHKIN ALEKSEY ALEKSANDROVICH

**INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION SYNDROME: RESERVES
FOR STILLBIRTH REDUCTION AND PROPHYLAXIS**

14.00.01 – Obstetrics and gynecology

**DISSERTATION ABSTRACT
OF THE DOCTOR OF MEDICAL SCIENCE (DSc)**

TASHKENT – 2025

The theme of the dissertation of the Doctor of science (DSc) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission Ministry of Higher education, science and innovation of the Republic of Uzbekistan under № B2022.2.DSc/Tib681.

The dissertation was completed at Tashkent Pediatric Medical Institute.

The abstract of the doctoral dissertation was posted in three (Uzbek, Russian and English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tashpmi.uz and on the website of “ZiyoNet” Informational and Educational Portal at www.ziynet.uz.

Scientific consultant:

Rasul-Zade Yulduz Gulyamovna
Doctor of Medical Sciences, professor

Official opponents:

Kattakhodjaeva Mahmuda Khamdamovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Karimova Feruza Dzhavdatovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Khaybullina Zarina Ruslanovna
Doctor of Medical Sciences

Leading organization:

Tashkent Medical Academy

The defense of the dissertation will held on « _____ » _____ 2025, at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc 04/30.12.2019.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusobod district, 100140, Tashkent city. Tel/Fax: (+99871) 262-33-14; [e-mail, mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

The dissertation of Doctor of science (DSc) can be looked through in the Information Resource Centre of at Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No. _____). (Address: 223 Bogishamol str., Yunusobod district, 100140, Tashkent city. Phone/fax: (+998) 71-262-33-14

Abstract of dissertation sent out on « _____ » _____ 2025.

(mailing report _____ on « _____ » _____ 2025)

A.V. Alimov

Chairman of the Scientific Council
on Award of Scientific Degrees,
Doctor of medical sciences, Professor

T.A. Nabiev

Scientific Secretary of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of medical sciences

K.N. Khaitov

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of medical sciences, Professor

INTRODUCTION (DSc thesis abstract)

The aim of the research: to develop strategies for reducing stillbirths associated with fetal growth restriction based on the analysis and correction of modifiable factors.

The object of research: a cohort of 393 pregnant women, among whom 51 were diagnosed with fetal growth restriction syndrome, as well as an additional cohort of 74 pregnant women, with FGR established in 40 cases. Furthermore, the study examined 285 cases of stillbirths as part of the retrospective segment of the research.

Scientific novelty of the research:

Established that fetal growth restriction (FGR) is the leading cause of stillbirths in Uzbekistan (28.4%). The ReCoDe and ICD-PM classifications reduce unexplained cases compared to Wigglesworth (17.9% and 27.7% vs. 34.7%), with an assessment of their applicability.

Identified metabolic markers reflecting fetal compensatory mechanisms. Untargeted metabolomic analysis revealed increased myo-inositol (+8%), creatine (+35.4%), and citrate (+39.95%), indicating metabolic shifts characteristic of energy deficiency in FGR.

Demonstrated that computational modeling of fetal circulation detects early hemodynamic changes in FGR, including increased placental resistance (+60.7%) and elasticity (+25.2%), with progressive blood flow centralization. The combination of Doppler ultrasound and modeling improves FGR diagnosis (sensitivity 93%, specificity 91%, accuracy 92%, AUC 0.96).

Established the efficacy of creatine monohydrate with aspirin in FGR therapy, leading to a 379 ± 54 g increase in birth weight, pregnancy prolongation by 3.2 weeks, and reduced FGR incidence (-5.7%), including early-onset cases (<32 weeks, -5.3%) and severe stages (III-IV, -4.8%).

Classified Doppler changes in FGR progression, defining critical timeframes: UA PI increase (18 days), MCA PI decrease (≈ 10 days), absent UA end-diastolic velocity (6–8 days pre-delivery), reversed UA flow (8 days), and pathological DV flow (4 days). Determined that sudden deterioration requires urgent delivery, regardless of gestational age.

Proven that Foley catheter labor induction in Stage I FGR increases vaginal delivery rates (86.7% vs. 38.9%) and reduces cesarean risk (OR 0.10, $P=0.011$), intra-induction C-sections (0% vs. 33.3%, $P=0.021$), and tachysystole (6.7% vs. 11.1%), supporting its safety.

Determined that integrating creatine therapy, fetal circulation modeling, Doppler-based monitoring, and structured delivery planning reduces FGR-related stillbirths by 2.3–3.7% and antenatal stillbirths by 0.07–0.15 per 1000 births.

Implementation of research results. Based on the obtained scientific results on the optimization of diagnosis, monitoring, and obstetric management of fetal growth restriction (FGR):

first scientific novelty: Established that fetal growth restriction (FGR) is the leading cause of stillbirths in Uzbekistan (28.4%). The use of ReCoDe and ICD-PM

classifications reduces unexplained cases compared to Wigglesworth (17.9% and 27.7% vs. 34.7%), with an assessment of their applicability. These results were approved by Protocol No. 06/87 of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of Uzbekistan (25.09.2024) and implemented in obstetric facilities, including RSNPMCMR branches in Navoiy and Tashkent and Maternity Complex No. 3, Tashkent, following Orders No. 82 (12.03.2024), No. 34 (12.01.2024), and No. 62 (19.01.2024). ***Social effectiveness of the scientific novelty:*** the introduction of modern stillbirth classification systems has reduced perinatal losses, facilitated the timely development of preventive measures, and improved the quality, accessibility, and efficiency of perinatal care. ***Economic effectiveness of the scientific novelty:*** the identified patterns contributed to reducing perinatal losses through timely diagnosis and prevention of FGR, optimizing perinatal care resource allocation. Of 285 stillbirth cases studied, 81 were associated with FGR. The introduction of modern classification and prevention measures led to a total economic saving of 310,636,890 UZS, reducing healthcare costs by an average of 3,824,400 UZS per FGR-related case through early diagnosis and optimized medical care. ***Conclusion:*** The use of modern stillbirth classification systems enhances risk factor assessment and preventive strategies, reducing financial burdens on the healthcare system and improving clinical outcomes;

second scientific novelty: identified that FGR is associated with specific metabolic changes reflecting fetal compensatory mechanisms. Untargeted metabolomic analysis of neonatal urine in normal pregnancies and FGR cases revealed metabolic shifts indicating energy deficiency, with increased levels of myoinositol (+8%), creatine (+35.4%), and citrate (+39.95%), which may serve as additional diagnostic markers for FGR. These results were obtained within the Fundamental Research State Grant PFI-6: Medicine and Pharmacology (Contract No. FZ-2016-0914171414) and approved by Protocol No. 06/87 of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health (25.09.2024). The findings were implemented in RSNPMCMR branches in Navoiy and Tashkent and Maternity Complex No. 3, Tashkent, following Orders No. 82 (12.03.2024), No. 34 (12.01.2024), and No. 62 (19.01.2024). ***Social effectiveness of the scientific novelty:*** the identified metabolic markers improve diagnostic accuracy and prognosis, enabling timely medical interventions, reducing perinatal complications, and improving neonatal outcomes, thereby enhancing perinatal care efficiency and reducing healthcare burdens. ***Economic effectiveness of the scientific novelty:*** the use of metabolic markers in FGR diagnostics has reduced the need for repeat laboratory and instrumental tests, cutting overall examination costs. This approach resulted in total savings of 108,000,000 UZS for 40 FGR patients included in the metabolomic study, with an average cost reduction of 2,700,000 UZS per patient. ***Conclusion:*** The application of metabolic markers in FGR diagnostics enhances diagnostic accuracy, reduces healthcare costs, and optimizes patient management;

third scientific novelty: demonstrated that computational fetal blood flow modeling detects early hemodynamic changes in FGR, including increased placental resistance (+60.7%) and elasticity (+25.2%), and altered adrenal and cerebral vascular resistance. Disease progression leads to centralization of blood flow, with

increased cerebral and coronary perfusion and reduced arterial resistance (20.7% and 17.5%) at the preclinical stage. The integration of Doppler ultrasound and computational modeling improves FGR diagnosis (sensitivity 93%, specificity 91%, accuracy 92%, AUC 0.96). Approved in guidelines on fetal blood flow assessment in FGR (TashPMI Expert Council, 03.04.2024, Protocol No. 03/233) and implemented in RSNPMCMR branches (Navoiy, Tashkent) and Maternity Complex No. 3, Tashkent, following Orders No. 82 (12.03.2024), No. 34 (12.01.2024), and No. 62 (19.01.2024). ***Social effectiveness of the scientific novelty:*** early detection of blood flow abnormalities in FGR reduces severe perinatal complications, decreases emergency deliveries, and improves neonatal survival and healthcare quality. ***Economic effectiveness of the scientific novelty:*** Optimized diagnosis and fewer emergency C-sections due to fetal distress and placental insufficiency led to total savings of 194,698,664 UZS for 51 FGR patients, reducing costs by 3,817,620 UZS per patient. ***Conclusion:*** Fetal blood flow modeling enhances the early identification of hemodynamic disturbances in FGR, supports clinical decision-making, and optimizes perinatal care;

fourth scientific novelty: Established the efficacy of creatine monohydrate with aspirin in FGR therapy, leading to increased birth weight (379 ± 54 g), pregnancy prolongation (+3.2 weeks), and reduced FGR incidence (-5.7%), including early-onset (-5.3%) and severe stages (-4.8%). Approved in guidelines on fetal blood flow assessment in FGR (TashPMI Expert Council, 03.04.2024, Protocol No. 03/233) and implemented in RSNPMCMR branches (Navoiy, Tashkent) and Maternity Complex No. 3, Tashkent, following Orders No. 82 (12.03.2024), No. 34 (12.01.2024), and No. 62 (19.01.2024). ***Social effectiveness of the scientific novelty:*** long-term FGR therapy with creatine monohydrate and aspirin improves perinatal outcomes, reduces severe forms and preterm birth risk, lowers neonatal morbidity, and decreases the need for intensive care. ***Economic effectiveness of the scientific novelty:*** reduced hospitalization and emergency C-sections decreased costs from 17,300,000 UZS to 4,105,000 UZS per patient. The 91-day creatine therapy cost was 455,000 UZS, with total savings of 2,520,245,000 UZS for 191 FGR patients, averaging 13,195,000 UZS per patient. ***Conclusion:*** the use of creatine monohydrate with aspirin in FGR treatment significantly improves perinatal outcomes, reduces hospital stays, and lowers healthcare costs;

fifth scientific novelty: classified Doppler abnormalities in FGR, defining disease progression markers: UA PI increase (18 days), MCA PI decrease (≈ 10 days), absent UA end-diastolic velocity (6–8 days pre-delivery), reversed UA flow (8 days), and pathological DV flow (4 days). Determined that sudden hemodynamic deterioration requires immediate delivery, regardless of gestational age. Approved in guidelines on fetal blood flow assessment in FGR (TashPMI Expert Council, 03.04.2024, Protocol No. 03/233) and implemented in RSNPMCMR branches (Navoiy, Tashkent) and Maternity Complex No. 3, Tashkent, following Orders No. 82 (12.03.2024), No. 34 (12.01.2024), and No. 62 (19.01.2024). ***Social effectiveness of the scientific novelty:*** doppler-based classification of FGR deterioration enables timely intervention, reducing intrauterine mortality and neonatal complications. ***Economic effectiveness of the scientific novelty:*** early detection of critical changes

reduced emergency C-sections and neonatal intensive care admissions, saving 92,650,000 UZS for 51 FGR patients and 1,816,667 UZS per patient. **Conclusion:** Doppler-based classification of FGR progression improves pregnancy management, prevents severe neonatal outcomes, and optimizes resource use in perinatal care;

sixth scientific novelty: proven that labor induction in Stage I FGR using a Foley catheter is associated with a higher probability of vaginal delivery (86.7% vs. 38.9%, $P=0.011$), a lower cesarean section rate (OR 0.10; 95% CI 0.02–0.50; $P=0.011$), and fewer intra-induction surgeries (0% vs. 33.3%, $P=0.021$). Additionally, it reduces tachysystole incidence (6.7% vs. 11.1%) and decreases the risk of infectious complications, postpartum hemorrhage, and soft tissue trauma, supporting the method's safety and feasibility. Approved in guidelines on mechanical labor induction in FGR (TashPMI Expert Council, 03.04.2024, Protocol No. 03/232) and implemented in RSNPMCMR branches (Navoiy, Tashkent) and Maternity Complex No. 3, Tashkent, following Orders No. 82 (12.03.2024), No. 34 (12.01.2024), and No. 62 (19.01.2024). **Social effectiveness of the scientific novelty:** The use of the Foley catheter in labor induction for Stage I FGR shortens hospitalization duration, increases vaginal delivery rates, and improves both physical and psychological postpartum recovery. It also reduces the need for prolonged medical care, lowers the number of women with uterine scars, enhances reproductive outcomes, and improves the overall quality of life for mothers and newborns. **Economic effectiveness of the scientific novelty:** The Foley catheter method reduced the cesarean section rate from 38.9% to 13.3% and shortened hospital stays by 52 bed-days. Given the cost of a hospital stay and cesarean section, total savings amounted to 137,088,000 UZS. **Conclusion:** The application of the Foley catheter for labor induction in Stage I FGR has demonstrated effectiveness in increasing vaginal delivery rates, improving reproductive outcomes, and enhancing maternal and neonatal quality of life. Additionally, the reduction in cesarean sections and shorter hospital stays resulted in cost savings of 2,688,000 UZS per patient.

Publication of research results A total of 27 scientific papers have been published on the topic of the dissertation, including 16 articles in journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of core scientific results of doctoral dissertations. Among these, 14 articles were published in national journals and 2 in international journals, including 1 article indexed in Scopus.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation comprises an introduction, five chapters, a conclusion, key findings, practical recommendations, and a list of references. The total length of the dissertation is 193 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLICATION

I бўлим (I часть, I part)

1. Климашкин А.А., Расуль-Заде Ю.Г. Эхогенность плацентарной ткани в первом триместре беременности как прогностический маркер синдрома ограничения роста плода // Тиббиёт янги кун. – 2020. – №4 (34). – С. 209-213. (14.00.00 №18)
2. Климашкин А.А., Расуль-Заде Ю.Г., Туракулова Ш.Ш. Изолированное уменьшение размера бедренной кости плода как предиктор неблагоприятных перинатальных исходов // Педиатрия. – 2020. – №3. – С. 200-205. (14.00.00 №16)
3. Климашкин А.А., Расуль-Заде Ю.Г., Мертворождение: современные тенденции и причины // Педиатрия. – 2020. – № 4. – С. 309-314. – 6 с. – 50%. (14.00.00 №16)
4. Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А., Джурабекова С.Т. Креатин во время беременности: анализ экспериментальных и клинических испытаний // Доктор ахборотномаси. – 2021. – №1 (98). – С. 146-150. (14.00.00 №20)
5. Климашкин А.А., Расуль-Заде Ю.Г., Каюмова Р.Р. Метод моделирования кровотока плода // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2021. – №6. – С. 93-95. (14.00.00 №3)
6. Расуль-Заде Ю.Г., Бабакулов Х.М. Различие метаболических профилей мочи новорожденных в норме и при синдроме ограничения роста плода // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2021. – №6. – С. 133-135. (14.00.00 №3)
7. Климашкин А.А., Расуль-Заде Ю.Г., Нуруллаев Т.М. Эффективность механических способов индукции родов у женщин с дородовым разрывом плодных оболочек на доношенных сроках беременности // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2021. – №3 (101). – С. 56-58. (14.00.00 №14)
8. Климашкин А.А., Расуль-Заде Ю.Г., Джурабекова С.Т. Подходы к математическому моделированию взаимодействий материнского и плодового кровотока // Доктор ахборотномаси. – 2021. – №2 (99). – С. 153-156. (14.00.00 №20)
9. Расуль-Заде Ю.Г., Иргашева Н.М., Алимджанова М.К. Клиническая оценка фетальных и неонатальных исходов при наличии плотного осадка околоплодной жидкости у женщин с риском преждевременных родов // Тиббиёт янги кун. – 2021. – №3 (35). – С. 242-245. (14.00.00 №18)
10. Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А., Анварова Ш.А. Значение компьютерной кардиотокографии при синдроме ограничения роста плода // Ўзбекистон врачлар ассоциациясининг бюллетени. – 2021. – №1. – С. 38-41. (14.00.00 №17)
11. Климашкин А.А., Расуль-Заде Ю.Г., Анварова Ш.А. Рождение плода с малой к гестационному сроку массой тела как фактор риска рекуррентии состояния // Тиббиёт янги кун. – 2021. – №3 (35). – С. 277-280. (14.00.00 №18)

12. Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А., Усманов С.К. Синдром ограничения роста плода как диагностический критерий преэклампсии // Биология ва тиббиёт муаммолари. – 2021. – №1.1 (126). – С. 247-250. (14.00.00 №19) 86

13. Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А. Допплерометрические параметры при мониторинге плодов с поздней манифестацией синдрома ограничения роста плода // Бюллетень медицинской науки. (Барнаул, РФ)– 2022. – №2 (26). – С. 12-19. IF RSCI (5 years) 0.478., Ulrich's Periodicals Directory

14. Расуль-Заде Ю.Г., Ботирова Х.Н. Осложнение беременности у женщин с ожирением // AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI. – 2023. – №12 (02). – С. 196-202. (14.00.00 №24)

15. Климашкин А.А., Расуль-Заде Ю.Г., Нуруллаев Т.М., Зайнобиддинова Д.С. Применение классификации МКБ-ПС для систематизации случаев мертворождений в Узбекистане // Азербайджанский медицинский журнал. – 2023. – №4. – С. 103-110. Doi:10.34921/Amj.2023.4.015 SCOPUS SJR 0.185

16. Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А., Бобакулов Х. М., Усмонов С.К. Метабомика как начало эры персонифицированной медицины в акушерстве // Ўзбекистон врачлар ассоциациясининг бюллетени. – 2024. – № 1. – С. 135-137. (14.00.00 №17) Допплерометрическое исследование маточного и плацентарного кровотока у беременных с COVID-19 ассоциированным миокардитом // Тиббиётда янги кун. Бухара. 2022. 8.46. 110-115 б. (14.00.00. № 22)

II бўлим (II часть, II part)

17. Klimashkin A.A., Rasoul-Zadeh Y.G., Anvarova Sh.A. Assessment of Stillbirth Risk in Cases of Impaired Placental Perfusion // International Conference EUROPE SCIENCE AND WE. – 2021. – С. 6-8.

18 Rasoul-Zadeh Y.G., Klimashkin A.A., Turakulova Sh. Perinatal Outcomes in Early Clinical Manifestation of Fetal Growth Restriction Syndrome Depending on the Degree of Doppler Abnormalities in the Fetus // European journal of science archives conferences series/ Konferenzreihe der europäischen Zeitschrift für Wissenschaftsarchive. – 2021. – С. 9-12

19. Rasoul-Zadeh Y.G., Klimashkin A.A., Turakulova Sh. Clinical Screening Methods for Reducing the Number of Stillbirths Associated with Fetal Growth Restriction Syndrome // International research and practice conference Engineering & Technology. – Egypt. – 2021. – С. 112-113.

20. Klimashkin A.A., Rasoul-Zadeh Y.G., Turakulova Sh. Cerebroplacental Ratio as a Marker of Adverse Perinatal Outcomes in Fetal Growth Restriction Syndrome // International research and practice conference Engineering & Technology. – Egypt. – 2021. – С. 6-7.

21. Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А., Нуруллаев Т.М. Сравнительная оценка методов индукции родов при помощи катетера Фолея и простагландина E2 // Современные научные решения актуальных проблем. Сборник тезисов научно-практической конференции. – Ростов-на-Дону. – 2022. – С. 49-51.

22. Климашкин А.А., Расуль-Заде Ю.Г., Нуруллаев Т.М. Прогностические риски кесарева сечения при индукции родов у беременных с СОРП и

неготовностью родовых путей к родам // Современные подходы к стандартизации оказания медицинской помощи в акушерско-гинекологической практике. – Ташкент. – 2023. – С. 197

23. Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А., Киличева В.А. Изучение структуры и причин мертворождений в нескольких регионах Узбекистана с применением классификации Wigglesworth // Современные подходы к стандартизации оказания медицинской помощи в акушерско-гинекологической практике. – Ташкент. – 2023. – С. 298.

24. Расуль-Заде Ю.Г. Климашкин А.А. BABIES матрица: сбор и статистический анализ данных // Министерство Юстиции Республики Узбекистан. – №DGU 30542.

25. Расуль-Заде Ю.Г. Климашкин А.А. «Ҳомилада қон оқимининг ҳисоблаш модели» // O'zbekiston Respublikasi Adliya Vazirligi. – №DGU 2022 5695

26. Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А. Метод механической индукции родов при синдроме ограничения роста плода: методические рекомендации. – Ташкент, 2024. – 24 с.

27. Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А. Метод оценки нарушений фетального кровотока при синдроме ограничения роста плода с помощью вычислительного компьютерного моделирования: методические рекомендации. – Ташкент, 2024. – 21 с.

