

**TOSHKENT DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI
HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

**TIBBIYOT XODIMLARINING KASBIY MALAKASINI
RIVOJLANTIRISH MARKAZI**

RADJABOVA ZULOLA ABDUXAKIMOVNA

**HOMILADOR AYOLLAR TROMBOTIK
MIKROANGIOPATIYALARINING YASHIRIN
PREDIKTORLARI:KLINIK-MORFOLOGIK JIHATLARI**

14.00.01 – Akusherlik va ginekologiya

**TIBBIYOT FANLARI DOKTORI (DSc) DISSERTATSIYASI
AVTOREFERATI**

TOSHKENT – 2026

Fan doktori (DSc) dissertatsiyasining avtoreferat mundarijasi

Оглавление автореферата диссертации доктора наук(DSC)

Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSC)

Radjabova Zulola Abduxakimovna

Homilador ayollar trombotik mikroangiopatiylarining
yashirin prediktorlari: klinik-morfologik jihatlarini 3

Раджабова Зулола Абдухакимовна

Латентные предикторы тромбомикроангиопатий
беременных: клинико-морфологические аспекты 35

Radjabova Zulola Abduxakimovna

Latent predictors of thrombomicroangiopathy
in pregnant women: clinical and morphological aspects 69

E‘lon qilingan ishlar ro‘uxati

Список опубликованных работ
List of published works 78

**TOSHKENT DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI
HUZURIDAGI ILMIY DARAJALAR BERUVCHI
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 RAQAMLI ILMIY KENGASH**

**TIBBIYOT XODIMLARINING KASBIY MALAKASINI
RIVOJLANTIRISH MARKAZI**

RADJABOVA ZULOLA ABDUXAKIMOVNA

**HOMILADOR AYOLLAR TROMBOTIK
MIKROANGIOPATIYALARINING YASHIRIN
PREDIKTORLARI:KLINIK-MORFOLOGIK JIHATLARI**

14.00.01 – Akusherlik va ginekologiya

**TIBBIYOT FANLARI DOKTORI (DSc) DISSERTATSIYASI
AVTOREFERATI**

TOSHKENT – 2026

Fan doktori (DSc) dissertatsiyasi mavzusi O'zbekiston Respublikasi Olin ta'lim, fan va innovatsiyalar vazirligi xuzuridagi Olin attestatsiya komissiyasida № B2022.2.DSc/Tib681 rakam bilan ro'yxatga olingan.

Dissertatsiya Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazida bajarilgan
Dissertatsiya avtoreferati uch tilda (o'zbek, rus, ingliz (rezyume)) Ilmiy kengashning veb* saxifasida (www.tashmeduni.uz) va «ZiyoNet» Axborot-ta'lim portalida (www.ziyonet.uz) joylashtirilgan

Ilmiy maslahatchi:

Karimova Feruza Djavdatovna
tibbiyot fanlari doktori, professor

Rasmiy opponentlar:

Kattaxodjayeva Maxmuda Xamdamovna
tibbiyot fanlari doktori, professor

Zakirova Nodira Islamovna
tibbiyot fanlari doktori, professor

Nishanov Daniyar Anarbayevich
tibbiyot fanlari doktori, professor

Etakchi tashkilot:

N. I. Pirogov nomidagi Rossiya milliy tadqiqot tibbiyot universiteti

Dissertatsiya himoyasi Toshkent davlat tibbiyot universiteti huzuridagi ilmiy darajalar beruvchi DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 raqamli Ilmiy kengashning 2026-yil "____" _____ soat _____ dagi majlisida bo'lib o'tadi (Manzil: 100140, Toshkent shahri. Yunusobod tumani, Bog'ishamol ko'chasi 223-uy. Tel.: (+998-78) 150-78-25, (998-71) 214-83-11, faks: (+998-78) 150-78-28, e-mail: info@tma.uz, tta@exat.uz)

Dissertatsiya bilan Toshkent davlat tibbiyot universiteti Axborot-resurs markazida tanishish mumkin (_____ raqami bilan ro'yxatga olingan). (Manzil: 100140, Toshkent shahri. Yunusobod tumani, Bog'ishamol ko'chasi 223-uy. Tel./faks: (+99871) 262-33-14).

Dissertatsiya avtoreferati 2026-yil "____" _____ kuni tarqatildi.
(2026-yil "____" _____ dagi ____-raqamli reyestr bayonnomasi).

A.V. Alimov

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash raisi,
tibbiyot fanlari doktori, professor

X.A. Akramova

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash ilmiy
kotibi, tibbiyot fanlari doktori, dotsent

Q.N.Xaitov

Ilmiy darajalar beruvchi ilmiy kengash
qoshidagi ilmiy seminar raisi, tibbiyot fanlari
doktori, professor

KIRISH (fan doktori dissertatsiyasi (DSs) annotatsiyasi)

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati. Dunyoda so'nggi yillarda akusherlik fani va amaliyotidagi erishilgan yutuqlarga qaramay, kritik holatlar bilan bog'liq bo'lgan onalik kasallanishi va o'limi global miqyosdagi dolzarb tibbiy-ijtimoiy muammo bo'lib qolmoqda. Jahon Sog'liqni Saqlash tashkiloti (JSST) ekspertlarining bahosiga ko'ra ko'ra, «...dunyodagi har o'n nafar homilador ayolning deyarli bittasida (8-10%) preeklampsiya rivojlanadi. Preeklampsianing og'ir shakllari 10–20% holatlarda HELLP-sindromiga transformatsiyalanadi va endoteliyning massiv shikastlanishi bilan tavsiflanadigan bu hayot uchun xavfli holat bo'lib akusherlikda poliorgan yetishmovchiligi va letal oqibatlarining rivojlanishiga olib keluvchi asosiy sabab hisoblanadi. Bu kasallik onalar o'limining (yiliga taxminan 46 000) va perinatal o'limning (yiliga taxminan 500 000) asosiy sabablaridan biridir. Preeklampsiya tufayli yuzaga keladigan o'lim holatlari, ayniqsa, rivojlanayotgan mamlakatlarda ko'p uchraydi: Osiyo va Afrikada bu ko'rsatkich 10%, Lotin Amerikasida esa 25% yetadi...»¹. Bu holat onalik va bolalikni himoya qilish borasidagi global nomutanosiblikdan dalolat beradi.

Jahonda perinatal natijalarni optimallashtirish, trombotik mikroangiopatiya (TMA)da asoratlarni xavfini kamaytirish va u bilan bog'liq onalar va bolalar o'limini oldini olish usullarini o'rganish bo'yicha qator ilmiy tadqiqotlar olib borilmoqda. Homiladorlarda og'ir preeklampsiya (OPE), HELLP-sindromi kabi og'ir akusherlik asoratlari fonida, shuningdek, xususan antifosfolipid sindromi fonida javoban namoyon bo'ladigan trombotik mikroangiopatiyaning shakllari alohida klinik ahamiyatga va ilmiy-tadqiqot qiziqishiga ega. Aynan ushbu TMAning genezi ularning patogenetik kaskadlari, klinik fenotiplari va terapevtik nishonlarining o'ziga xosligini belgilaydi. Diagnostik murakkablik shundaki, TMA ning klinik-laborator namoyon bo'lishlari ko'pincha asosiy trigger-kasallik simptomatikasi bilan qoplanadi, bu esa ularni o'z vaqtida verifikatsiya qilishni va patogenetik yo'naltirilgan terapiyani amalga oshirishni sezilarli darajada qiyinlashtiradi. Endotelial disfunktsiya, koagulyatsion gemostaz va fibrinoliz buzilishlari, shuningdek, immunopatologik o'zgarishlarni o'z ichiga olgan TMA patogeneziining polietilogikligi va ko'p komponentlilik shu muammoni kompleks o'rganish zaruratini taqozo etadi.

Mamlakatimizda ona, bola va homila salomatligini muhofaza qilish tizimini mustahkamlash bo'yicha keng ko'lamli ishlar olib borilmokda. Tibbiy yordam sifatini oshirish, diagnostika va davolashning zamonaviy texnologiyalarini joriy etish. «...xavf omillari aniklangan ayollarni tibbiy tekshiruvdan o'tkazish va ularni davolash, xomilador ayollarni skrining tekshiruvlaridan o'tkazishda ixtisoslashtirilgan va yukori texnologiyali diagnostika va davolash amaliyotlari joriy etilmoqda...»² ga qaratilgan muhim vazifalar belgilangan. Mamlakatimiz perinatal tibbiyotining ustuvor vazifalaridan biri bo'lgan onalar va bolalar o'limini qisqartirish bo'yicha sa'yi harakatlar muhim o'rin tutadi. Shu nuqtayi nazardan,

¹ <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/pre-eclampsia>

² O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2023-yil 8 sentabrda "Ona va bola salomatligini muhofaza qilish, aholi reproduktiv salomatligini mustahkamlash chora-tadbirlari to'g'risida"gi PQ-296-sonli qarori

mazkur tadqiqotning maqsadi onalar va bolalar o'limini kamaytirish, perinatal natijalarni yaxshilash, TMA ni tashxislash va davolashni takomillashtirish bo'yicha davlat ustuvor yo'nalishlariga mos keladi.

Dissertatsiya tadqiqoti O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022-yil 28-yanvardagi «2022-2026-yillarga mo'ljallangan Yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to'g'risida»gi PF-60-son, 2023-yil 11-sentyabrdagi «O'zbekiston — 2030» strategiyasi to'g'risida»gi PF-158-son, 2023-yil 8-sentyabrdagi PQ-296-sonli «Ona va bola salomatligini muhofaza qilish, aholining reproduktiv salomatligini mustahkamlash chora-tadbirlari to'g'risida»gi, 2022-yil 25-apreldagi PQ-216-sonli «2022-2026-yillarda onalik va bolalikni muhofaza qilishni kuchaytirish to'g'risida»gi qarorlari, hamda mazkur faoliyatga tegishli boshqa me'yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishga ushbu dissertatsiya tadqiqoti muayyan darajada xizmat qiladi.

Tadqiqotning O'zbekiston Respublikasi fan va texnologiyalarni rivojlantirishning ustuvor yo'nalishlariga muvofiqligi. Dissertatsiya tadqiqoti O'zbekiston Respublikasi fan va texnologiyalar rivojlantirishning VI. «Tibbiyot va farmakologiya» ustuvor yo'nalishiga muvofiq bajarilgan.

Dissertatsiya mavzusi bo'yicha xalqaro ilmiy tadqiqotlar sharhi³. Homilador ayollarda trombomikroangiopatiyani tashxislash, davolash va profilaktikasini takomillashtirishga bag'ishlangan ilmiy tadqiqotlar dunyoning yetakchi ilmiy markazlari va oliy o'quv yurtlarida faol olib borilmoqda, jumladan: Harvard Medical School / Brigham and Women's Hospital / Johns Hopkins University (AQSH), University of Oxford (Buyuk Britaniya), Karolinska Institutet (Shvetsiya), University of Cambridge (Buyuk Britaniya), University of Toronto / Mount Sinai Hospital (Kanada), INSERM / Université de Paris (Fransiya), V.I. Kulakov nomidagi Akusherlik, ginekologiya va perinatologiya ilmiy markazi, I.M. Sechenov nomidagi Birinchi Moskva davlat tibbiyot universiteti, N.I. Pirogov nomidagi Rossiya milliy tadqiqot tibbiyot universiteti, shuningdek, Toshkent, Samarqand va Buxoro tibbiyot universitetlari.

TMA ning turli jihatlarini o'rganishga qaratilgan muhim ilmiy natijalar qo'lga kiritilgan, Harvard Medical School (AQSH) Massachusetts General Hospital va Brigham and Women's Hospitalda HELLP-sindromi, preeklampsiya va TMA rivojlanishining molekulyar-genetik mexanizmlari bo'yicha tadqiqotlar olib borilmoqda. TMA bilan kasallangan Homilador ayol holatini kuzatish bilan birga oldini olish, tug'ruq muddatlarini maqbullashtirish va neonatal asoratlar ehtimolini pasaytirishi isbotlangan (University of Cambridge, Buyuk Britaniya). TMAda homiladorlikni olib borishga individual yondashuv yangi tug'ilgan chaqaloklarda nevrologik va somatik natijalarni yaxshilashi aniqlangan (University College London, Buyuk Britaniya).

TMAda xomilaning ona kornidagi rivojlanishini yaxshilash uchun kindik venasiga o'sish omillarini yuborish imkoniyatlari topilgan (Université de Paris,

³ Dissertatsiya mavzusi bo'yicha xorijiy ilmiy tadqiqotlar sharhi: 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 va boshqa manbalar asosida amalga oshirildi.

Fransiya). Preeklampsiyada homilaning biofizik ko'rsatkichlarini kat'iy nazorat qilish tashxis aniqligini oshirishi va keraksiz muddatidan oldingi tug'ruqlar sonini kamaytirishi aniklangan (University of Toronto, Kanada). Onada kechayotgan TMA patogeneza asosiy o'rinni autoimmun jarayonlar egallashi aniklangan, bu esa ushbu asoratni erta prognozlar imkoniyatlarini ochib bergan (Mount Sinai Hospital, Kanada)). Medikamentoz davolash usullarini yaratish bo'yicha tadqiqotlar olib borilmokda, xususan, preeklampsiya va xomila o'sishining cheklanishini oldini olishda aspirinning o'rni tasdiklangan (Karolinska Institutet, Shvetsiya).

Rossiyada mitoxondrial disfunktsiyalar o'rganilgan va TMAda homiladorlik natijalarini prognozlash uchun qo'llanilishi mumkin bo'lgan oksidlovchi stressning biokimyoviy markerlari aniklangan (V.I.Kulakov nomidagi Akusherlik, ginekologiya va perinatologiya markazi). Qirg'izistonda TMAda yo'ldosh yetishmovchiligining asosiy mexanizmlari aniklangan va uni korreksiya qilish usullari ishlab chikilmokgan (Qozog'iston milliy tibbiyot universiteti). O'zbekistonda preeklampsiya bo'lgan ayollarda onalar o'limi va perinatal natijalar taxlil kilinib, ultratovush monitoringi algo-ritmlari ishlab chiqilgan (Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola sa-lomatligi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent tibbiyot akademiyasi). Shuningdek, xomilador ayolning nutritiv holati TMA rivojlanish xavfiga ta'sir kilishi aniklangan, bu esa nutritiv qo'llab-quvvatlashga yangi yonda-shuvlarni ishlab chikish imkonini bergan (Samarkand davlat tibbiyot universiteti).

Jahon miqyosida TMA rivojlanishining molekulyar-genetik va epigenetik mexanizmlari bo'yicha tadqiqotlar olib borilmokda. Erta tashxis qo'yish uchun biomarkerlar ishlab chiqilgan, dopplerometriya va ultratovush usullari takomillashtirilgan, xomiladorlikni olib borishning individuallashtirilgan strategiyalari yaratilgan. Nutritiv qo'llab- kuvvatlash va xomila o'sishini yaxshilashning farmakologik usullariga alohida e'tibor karatilmokda. Shuningdek, terapevtik yondashuvlar samaradorligini baholash va perinatal strategiyalarni optimallashtirish uchun xalkaro registrlar shakllantirilmokda.

Muammoning o'rganilganlik darajasi. Jaxondagi zamonaviy ilmiy ma'lumotlarning tahlili shuni ko'rsatadiki, homilador ayollarning trombotik mikroangiopatiyasi onalar o'limi va noxush perinatal oqibatlarning yetakchi sabablaridan biri bo'lib qolmoqda. (Knoop T. va Gonsalves E.A. 2021y.) Trombotik mikroangiopatiyaning differensial diagnostikasida zamonaviy yo'nalishni rivojlantirmoqdalar. Ular klinik jihatdan o'xshash holatlarni aniq ajratish uchun ko'p faktorli panellardan (trombotsitlar, LDH, kreatinin) foydalanishni taklif qilishadi. Ularning yondashuvi OPE/HELLP dan o'z vaqtida farqlash, adekvat terapiyani tanlash imkonini beradi va molekulyar belgilar hamda "bachadon-yo'ldosh" tizimlariga urg'u beradi. (Zuber J., Fakhouri F. 2020y.) homilador ayollarda trombo mikroangiopatiyani o'rganish bo'yicha pionerlardir. TMA bilan og'rigan homilador ayollarda ekulizumabni qo'llash sxemalarini ishlab chiqdilar.

MDH mamlakatlarida TMA diagnostikasida turli markerlarning rolini o'rganishga qaratilgan tadqiqotlar olib borilgan. Masalan, kon tomir endotelial o'sish omili (VEGF) angiogeneza va yo'ldosh kon oqimini boshqarishda asosiy rol o'ynaydi, mikroRNK (mkRNK) esa oksidlovchi stressni epigenetik boshkarishda

ishtirok etadi. Biroq, bugungi kunga kadar TMA ni aniq tashxislash uchun yetarlicha sezgirlik va o'ziga xoslikka ega bo'lgan tekshiruvlarni ishlab chiqishning imkoni bo'lmadi. Ularning klinik ahamiyatini tasdiklash, tashxislash chegaralarini standartlashtirish va TMA ni erta aniklashda biokimyoviy markerlardan foydalanish bo'yicha amaliy tavsiyalar ishlab chikish uchun ko'shimcha tadqiqotlar o'tkazish zarur (Simuxina M.A., Grigoryeva K.N. 2022 y.; Filatov L.B., Bitsadze V.O. 2022 y., Xizroyeva D.X., Sibizova V.I. 2023 y.).

O'zbekistonda homiladorlikning trombotik asoratlari va ularning prediktorlari muammosi faol ilmiy tadqiqotlar predmeti hisoblanadi. Xususan, professor S.N. Sultonovning ishlari bilan irsiy trombofiliyalarning yo'ldoshning barvaqt ko'chishi va reproduktiv yo'qotishlar kabi og'ir akusherlik asoratlari genezidagi rolini o'rganishga salmoqli hissa qo'shilgan (Sultonov S.N. va hammualliflar, 2017; Sultonov S.N., Xodjimuratova G.A., 2019). Shuningdek, folat sikli genlari polimorfizmining platsentar yetishmovchilik rivojlanishidagi roli ham o'rganilgan (Yuldasheva Sh.F., Sultonov S.N., 2017). Bizning ilmiy ishimiz ushbu tadqiqotlarni davom ettiradi va chuqurlashtiradi, asosiy e'tiborni ITMA ning turli shakllarini differensial diagnostika qilish uchun integral prognostik modelni yaratishga qaratadi. D.Najmutdinova va N. Mavlyanova (2023 y.), M.X.Kattaxodjayeva va D.F.G'aybullayeva (2023 y.), R.E.Niyazmetov (2021 y.), D.B.Asrankulova, Yeshembetova G.Z. (2024 y.), N.X.Ruziyeva, G.S.Babadjanova va Y.K.Djabbarova (2021y.) kabi olimlar hamda boshqa mutaxassislar. Ushbu olimlarning tadqiqotlarida asosiy e'tibor ikkilamchi trombotik mikroangiopatiyalar bilan bog'liq xavf omillarini, shuningdek, preeklampsiya, muddatidan oldingi tug'ruq, platsentar yetishmovchilik, endotelial disfunksiya, HELLP-sindrom, AFS, KAFS, trombofiliya kabi yo'ldosh patologiyalarni o'rganishga qaratilgan. Xususan, platsentar yetishmovchilikning molekulyar markerlari ko'rib chiqilgan, oksidlovchi stressning biokimyoviy ko'rsatkichlari va homila o'sishining kechikishi bilan birga keladigan metabolik buzilishlar aniqlangan. Bundan tashqari, trombofiliya bilan kechgan o'miladorlikda fetoplasentar tizim xususiyatlarini baxolash, perinatal o'limni kamaytirish bo'yicha xalkaro yondashuvlarni ko'llash, preeklampsiyada endotelial disfunksiyani taxlil qilish va xomila tushishi sindromi bo'lgan ayollarda autoimmun antitanachalarni o'rganishni o'z ichiga olgan. Tadqiqotlar turli biomarkerlar va qon oqimining dopplerometrik ko'rsatkichlaridan foydalangan holda ikkilamchi trombotik mikroangiopatiyalarda xomiladorlik natijalarini prognozlash usullarini ishlab chikishga xam karatilgan.

Shu bilan birga, ushbu mavzu bo'yicha nashrlar mavjudligiga karamasdan, mamlakatimizda trombotik mikroangiopatiyalarni o'rganishga karatilgan kompleks tadqiqotlar deyarli o'tkazilmagan. Aksariyat tadqiqotlarda fetoplasentar kompleksi holati, muddatidan oldingi tug'ruklarda perinatal natijalar va kon tomir buzilishlarining mumkin bo'lgan mexanizmlari kabi ikkilamchi jihatlarga e'tibor karatilgan. Hozirgi kunga kadar ikkilamchi trombotik mikroangiopatiyalarda homiladorlikni olib borishning turli usullari ta'sirini, terapevtik va profilaktik strategiyalarning samaradorligini baholovchi istikbolli tadqiqotlar yetarli emas. Bu borada, jumladan, ikkilamchi trombotik mikroangiopatiyalar patogenezi chukurrok o'rganish, erta tashxislashning ishonchli usullarini ishlab chiqish va

ushbu sindrom oqibatida yuzaga keladigan onalar va perinatal yo‘qotishlar profilaktikasiga samarali yondashish imkonini beradigan ilmiy tadqiqotlar aloxida ilmiy va klinik ahamiyat kasb etib bormokda.

Dissertatsiya tadqiqoti mavzusining dissertatsiya bajarilgan oliy ta’lim muassasasining ilmiy-tadqiqot ishlari rejalari bilan bog‘liqligi. Dissertatsiya ishi Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazining «Kasalliklarni tashhislash, davolash va ularni oldini olishning zamonaviy texnologiyalari » (2020-2024-yillar) mavzusidagi ilmiy-tadqiqot ishlari doirasida bajarilgan.

Tadqiqot maqsadi trombotik mikroangiopatiyalarda latent prediktorlarning ahamiyatini o‘rganish orqali homiladorlik asoratlarini diagnostikasi va bashorat qilishni takomillashtirish.

Tadqiqot vazifalari:

homilador ayollar trombotik mikroangiopatiyasining uchta klinik-patogenetik fenotipini (og‘ir preeklampsiya, HELLP-sindromi, katastrofik antifosfolipid sindromi-KAFS) kompleks tahlil asosida ta’riflash va taqdim qilish.

homilador ayollar trombotik mikroangiopatiyasining erta tashxislash va prognozlash uchun eng informativ klinik-laborator markerlarni aniqlash;

trombofiliya (F5 Leiden, F2 Prothrombin, PAI-1), folat sikli (MTHFR, MTR) va renin-angiotenzin tizimi (AGTR1, AGTR2) genlari polimorfizmlarining homilador ayollar trombotik mikroangiopatiyasi fenotiplari og‘irlashuvining latent genetik prediktorlari sifatida ularning assotsiatsiyalari va bashorat qilish ahamiyatini asoslash;

genetik profil, yo‘ldoshdagi morfologik shikastlanishlar va klinik-laborator ko‘rinishlar og‘irligi o‘rtasidagi korrelyatsiya darajasini aniqlash va asoslash

homilador ayollarda trombotik mikroangiopatiya xavfi yuqori bo‘lgan bemorlar guruhlarini aniqlash uchun xavflarni tabaqalashtirishning shaxsiylashtirilgan matematik modelini ishlab chiqish;

trombotik mikroangiopatiyalar xavfi yuqori bo‘lgan va og‘ir anamnezga ega ayollarda akusherlik asoratlarini oldini olish maqsadida xavfni tabaqalashtirish va pregravidar tayyorgarlik algoritmini ishlab chiqish.

Tadqiqot obyekti sifatida 423 nafar homilador ayyollar olingan bo'lib, ularni 327 nafarida og‘ir preeklampsiya, 34 nafarida HELLP-sindromi, 12 nafarida KAFS-sindromi kuzatilgan va 50 nafar ayol somatik sog‘lom fiziologik kechayotgan homiladorlik bilan olingan.

Tadqiqot predmeti sifatida homilador ayollar qoni, peshobi va yo'ldosh materiallari olingan.

Tadqiqotning usullari. Tadqiqotda umumklinik, instrumental, laborator, ultratovush, molekulyar-genetik, morfologik, immunogistoximik, kompyuter modellashtirish usullari va statistik usullardan foydalanilgan.

Tadqiqotning ilmiy yangiligi quyidagilardan iborat:

homiladorlarda trombotik mikroangiopatiyalarning rivojlanishida og‘irlashgan anamnezning hal qiluvchi roli isbotlandi, oilaviy trombotik anamnez, somatik va akusherlik anamnezi kabi holatlar HELLP -sindromi, KAFS, og‘ir

preeklampsiya bilan kasallangan bemorlarda yuqori chastotada uchrashi aniqlandi, bu, o'z navbatida, ushbu anamnestik omillar shunchaki xavf omillari emas, balki kasallikning eng og'ir (fulminant) shakllariga transformatsiyasining asosiy yashirin prediktorlari ekanligini isbotlangan;

homiladorlar trombotik mikroangiopatiyasining og'irlashish trayektoriyasini belgilovchi yashirin prediktorlar sifatida aniq genetik markerlarning yetakchi prognostik roli isbotlandi. F5 Leiden (G1691A) mutant gomozigot genotipi tashuvchanligi HELLP -sindromi rivojlanish imkoniyatini 14,8 martaga, MTHFR C677T polimorfizmi esa - 10,1 martaga oshirishi aniqlandi. KAFS-sindromi uchun bir nechta protrombotik mutatsiyalar, xususan F2 Prothrombin G20210A va PAI-1 4G/4Gning kumulyatsiyasi (to'planishi) xos ekanligi isbotlandi, bu homiladorlarda trombotik mikroangiopatiyaning fulminant shakllari turli xil genetik asosga ega ekanligi isbotlangan;

yashirin xavfni miqdoriy baholash uchun innovatsion multiparametrik vosita - TMA Og'irlik Integral Indeksi (TMSI) ishlab chiqildi, metodologik jihatdan asoslandi va validatsiyadan o'tkazildi, bu 10 ta anamnestik, genetik va laborator prediktorlarni birlashtirgan kompleks TMSI-10 indeksi HELLP-sindromini og'ir preeklampsiyadan ($AUC=0.806$) va KAFSni og'ir preeklampsiyadan ($AUC=0.862$) farqlash uchun yuqori prognostik aniqlikka ega ekanligi isbotlandi va tizimli poliorgan shikastlanish darajasini aks ettiruvchi yagona, kuchli omil sifatida TMSI ning yuqori bashorat qilish qobiliyati ($p=0.0047$) isbotlangan;

TMSI-10 indeksi asosida og'ir preeklampsiyaning fulminant shakllarga transformatsiyasining individual ehtimolini hisoblash imkonini beruvchi, prognostik matematik modellar (binar logistik regressiya asosida) ishlab chiqildi va validatsiya qilindi. TMSI-10 Indeksining bir birlikka oshishi HELLP-sindromi rivojlanish imkoniyatini (OR) 1,22 martaga va KAFS mavjudligi imkoniyatini — 1,30 martaga oshirishi aniqlandi, ushbu formulalarning yaratilishi har bir homiladorni shaxsiylashtirilgan ya'ni individual olib borish taktikasiga o'tish uchun asos bo'lgani isbotlangan;

homiladorlar trombotik mikroangiopatiyasi bilan og'irigan bemorlarda F5 Leiden, F2 Prothrombin va PAI-1 4G/4G mutatsiyalarini tashuvchanligi va yo'ldoshdagi tutqun vorsinkalar tomirlari trombozi darajasi, yo'ldoshning tayanch vorsinkalari tomirlarining obliteratsion angiopatiyasi hamda infarktlar maydoni o'rtasida kuchli ishonchli korrelyatsiya aniqlandi, bu genetik nuqsonlarning aniq patologik jarayon orqali amalga oshishini va klinik manzarani belgilashi to'g'ridan to'g'ri isbotlangan;

olingan matematik model asosida klinik amaliyot uchun bosqichma-bosqich algoritmi ishlab chiqildi. ushbu algoritmi anamnezni baholash, TMSI indeksini hisoblash va bemorlarni past va yuqori xavf guruhlariga stratifikatsiya qilishni o'z ichiga oladi, bu esa ikkilamchi trombotik mikroangiopatiyaga moyil homiladorlarni olib borishda personallashtirilgan yondashuvni joriy etish uchun ilmiy asos yaratilgani isbotlandi bu esa mazkur usulning xavfsizligi va maqsadga muvofikligi isbotlangan.

Tadqiqotning amaliy natijalari quyidagilardan:

homilador ayollardagi trombotik mikroangiopatiyalar, mikroangiopatiyalarni TMA turli klinik-patogenetik profillarga ega bo'lgan geterogen holatlar guruhini tashkil etadi, homiladorlarda uning eng ko'p tarqalgan shakllari og'ir preeklampsiya (OPE) (87,7%) va HELLP-sindromi (9,1%) fonidagi TMA hisoblanadi, katastrofik antifosfolipid sindromi (KAFS) fonidagi TMA kamroq (3,2%) uchrasa-da, eng noxush oqibatlar bilan tavsiflanadi, ajratilgan klinik fenotiplar anamnestik ma'lumotlarda, laboratoriya ko'rsatkichlarida va yo'ldoshning morfologik o'zgarishlarida o'ziga xos xususiyatlarga ega bo'lib, bu ularning kechishining yashirin prediktorlarini aniqlash uchun asos bo'lib xizmat qilishi asoslangan;

TMA rivojlanishi fiziologik homiladorlik guruhiga nisbatan gemostaz tizimi (F5 Leiden, F2 Protrombin), folat sikli (MTHFR C677T) va renin-angiotenzin tizimi (AGTR1) genlarining noqulay polimorf variantlari tashuvchiligining statistik ahamiyatli darajada yuqori chastotasi bilan bog'liq ($p < 0,001$), eng kuchli assotsiatsiya F5 Leiden mutatsiyasi ($OR = 14,8$) va MTHFR C677T ($OR = 10,1$) bilan HELLP-sindromining rivojlanishi o'rtasida aniqlandi, ushbu genetik markerlar individual moyillikni va TMAning og'irlashish trayektoriyasini belgilovchi yashirin determinantlar sifatida namoyon bo'lishi asoslangan;

ishlab chiqilgan TMA Og'irlik Darajasining Integral Indeksi (TMSI), standartlashtirilgan Z-baholarga asoslangan bo'lib, og'irlashishning yashirin xavfini miqdoriy baholash va TMAning turli shakllarini differensial diagnostika qilish uchun yuqori aniqlikdagi vosita hisoblanadi. TMSI-4- baza indeksi og'ir akusherlik patologiyasini bashorat qilish uchun a'lo darajadagi aniqlash qobiliyatiga ega ($AUC = 1,0$), yashirin genetik va anamnestik omillarni o'z ichiga olgan kompleks TMSI-10 indeksi HELLP-sindromini og'ir PEDan ajratish uchun juda yaxshi aniqlikni ($AUC = 0,806$) va KAFSni og'ir PEDan ajratish uchun a'lo darajadagi aniqlikni ($AUC = 0,862$) namoyish etdi, bu kasallikning og'irlashish yashirin vektorini obyektivlashtirishga imkon beradi va shaxsiylashtirilgan taktikaga kalit bo'lib asoslangan;

yo'ldoshlarni morfologik tekshirish TMAning har bir shakli uchun o'ziga xos shikastlanish patternlarini aniqladi: OPE va HELLP-sindromi uchun trombozlar va infarktlar bilan kechadigan ona tomirlari malperfuziyasi belgilari xos; KAFS uchun – terminal vorsinkalarning diffuz obliteratsiyalovchi angiopatiyasi xos, morfologik shikastlanishlar darajasi, klinik-laboratoriya ko'rinishlarining og'irligi va bemorlarning yashirin morfogenetik omil sifatida namoyon bo'luvchi genetik profili o'rtasida kuchli ishonchli korrelyatsiya aniqlandi ($p < 0,01$), yo'ldoshning adekvat kompensator reaksiyalari yo'qligi bilan tavsiflanuvchi "adaptatsiya buzilishi" fenomeni HELLP-sindromi va KAFSning fulminant (yashin tezligidagi) kechishining muhim morfologik yashirin prediktori deb asoslangan;

kompleks TMSI-10 indeksiga asoslanib, asoratlar rivojlanishining individual ehtimolligini hisoblash va transformatsiyaning yashirin xavfini miqdoriy baholash imkonini beruvchi, amalda ishlaydigan logistik regressiyaning prognostik modellari ishlab chiqildi va validatsiyadan o'tkazildi, TMSI-10 indeksining 1 birlikka oshishi HELLP-sindromi rivojlanishi shanslarini 1,22 barobarga (95% CI: 1,130–1,326) va

KAFS mavjudligi shanslarini 1,30 barobarga (95% CI: 1,155–1,467) oshirishi asoslangan;

yashirin xavfni stratifikatsiyalash va TMAning shaxsiylashtirilgan profilaktikasi tizimi ilmiy jihatdan asoslandi va aprobatsiyadan o'tkazildi, yuqori yashirin xavf guruhida preventiv terapiyani (past molekulyar geparinlar, aspirinning kichik dozalari) erta tayinlashni o'z ichiga olgan ishlab chiqilgan algoritmni qo'llash, standart olib borish guruhiga nisbatan TMAning og'ir shakllari chastotasini 30% ga statistik ahamiyatli darajada kamaytirishga ($p < 0,05$) va perinatal oqibatlarni yaxshilashga imkon berdi, bu esa proaktiv yondashuvning klinik samaradorligini tasdiqlashga asoslangan.

Tadqiqotning natijalarning ishonchliligi tadqiqotda zamonaviy, nazariy jihatdan asoslangan usullardan foydalanilganligi; o'tkazilgan tadqiqotlarning uslubiy jihatdan to'g'riligi, yetarli darajada material tanlanganligi, tadqiqotda zamonaviy, o'zaro bir-birini to'ldiruvchi umumiy, maxsus va statistik usullardan foydalanilganligi; shuningdek, olingan natijalarning xalqaro hamda mahalliy tadqiqotlar bilan taqqoslanganligi; xulosa, olingan natijalarning vakolatli tuzilmalar tomonidan tasdiqlanganligi bilan asoslangan.

Tadqiqot natijalarining ilmiy va amaliy ahamiyati. Tadqiqot natijalarining ilmiy ahamiyati akusherlik asoratlari bo'lmish homiladorlarda uchraydigan trombotik mikroangiopatiylarni rivojlanish mexanizmidagi genetik, gemostazeologik, biokimyoviy va autoimmun buzilishlarning patogenetik o'rni yuqoriligi har tomonlama ko'rsatilgan, shu bilan birga, ushbu tasniflarning qo'llanilishi baholanib, ularning afzalliklari ilmiy asos bilan isbotlandi, TMA differensial diagnostikasi uchun obyektiv vosita (TMSI-10 kalkulyatori) taklif etildi, TMSI-10 indeksi shifokorga murakkab klinik vaziyatlarda subyektiv fikrlashdan obyektiv sonli mezonga o'tishga yordam beradi, bu esa klinik oldi bosqichida tashxislash aniqligini oshirishi, ona va homila holatini bashorat qilish, hayot uchun havfli asoratlarni oldini olishga olib keladi.

Tadqiqotning amaliy ahamiyati homiladorlik asoratlarni va yoqotishlarni erta tashxislash, bashorat qilish, oldini olish va natijalarni yaxshilashga qaratilgan. Klinik amaliyot uchun xavfni stratifikatsiyalashning uch bosqichli algoritmi ishlab chiqilganligi, bu algoritmi shifokorlar uchun aniq yo'riqnoma bo'lib, homiladorlarni pregravidar tayyorgarlik yoki birinchi murojaatdayoq xavf guruhlariga ajratish imkonini berganligi, bu "kuzatuvchan" taktikadan profilaktik taktikaga o'tish imkonini berganligi maqsadli profilaktika uchun asos yaratildi. Sog'liqni saqlash tizimi resurslarini optimallashtirish imkoniyati yaratildi. Taklif etilgan TMSI-10 qimmatbaho genetik tahlillar va chuqurlashtirilgan monitoringni barcha homiladorlarga emas, balki aynan yuqori xavf guruhiga kiruvchi kichik kontingentga yo'naltirishga imkon beradi, bu esa asoratlarni basoratlash, onalar o'limi va nogironligini oldini olishga imkon yaratadi.

Tadqiqot natijalarining joriy qilinishi. Trombotik mikroangiopatiyalar bilan bog'liq bo'lgan homiladorlik asoratlarini diagnostikasi va patogenetik profilaktika tamoyillarini takomillashtirish bo'yicha olingan ilmiy natijalar asosida:

birinchi ilmiy yangilik: homiladorlarda trombotik mikroangiopatiyalarning rivojlanishida og'irlashgan anamnezning hal qiluvchi roli isbotlandi, oilaviy trombotik anamnez, somatik va akusherlik anamnezi kabi holatlar HELLP - sindromi, KAFS, og'ir preeklampsiya bilan kasallangan bemorlarda yuqori

chastotada uchrashi aniqlandi, bu, o'z navbatida, ushbu anamnestik omillar shunchaki xavf omillari emas, balki kasallikning eng og'ir (fulminant) shakllariga transformatsiyasining asosiy yashirin prediktorlari ekanligini isbotlangan shu bilan birga, ushbu tasniflarning qo'llanilishi baholanib, ularning afzalliklari va isbotlanganligi «Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola salomatligini ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» davlat muassasining Toshkent shahar filiali 05.06.2025 yildagi 95-son buyruq, «Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola salomatligini ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» davlat muassasining Sirdaryo viloyati filiali 03.06.2025 yildagi 101-son buyruq, Toshkent Shahar Olmazor tumani TTB-MKTP 24.06.2025 yildagi 847-14-197-TB/2025-son buyruq, Toshkent Shahar Shayxontohur tumani TTB-MKTP 14.06.2025 yildagi 701-14-205-TB/2025-son buyruqlariga muvofiq amaliyotiga joriy etilgan (O'zbekiston Respublikasi Sog'likni saqlash vazirligi Ilmiy-texnik kengashining xulosasi 2025-yil 15-avgustdagi 23-sonli yigilish bayonnomasi). **Ilmiy yangilikning ijtimoiy samaradorligi:** homiladorlarda uchraydigan trombotik mikroangiopatiyalarni o'z vaqtida aniqlash, oldini olish, oilaviy trombotik anamnez, somatik-akusherlik anamneziga katta ahamiyat berish va patogenetik zanjirning yangi bo'g'inlarini aniqlash perinatal yo'qotishlar va onalar o'limini darajasini pasaytiradi, profilaktika chora- tadbirlarini o'z vaqtida ishlab chiqishga, perinatal yordam sifatini yaxshilashga, tibbiy xizmatlardan foydalanish imkoniyati va samaradorligini oshirishga yordam beradi. **Ilmiy yangilikning iqtisodiy samaradorligi:** aniqlangan qonuniyatlar oilaviy trombotik anamnezga ega bo'lgan va trombotik mikroangiopatiylarni havfi bo'lgan homiladorlarni o'z vaqtida aniqlash, oldini olish orkali perinatal yo'qotishlar, onalar o'limi va invalidizatsiyasi darajasini kamaytirgan, bu esa perinatal yordam resurslaridan samarali foydalanishni ta'minlagan bo'lib, 48 ta homilador ayollarni xolati o'rganilgan zamonaviy diagnostika, chuqur anamnestik tahlillarni tasniflash tizimi va profilaktika chora-tadbirlarini joriy etish iqtisodiy xarajatlarni 498278000 so'm kamaytirish imkonini bergan **Xulosa:** homiladorlarda uchraydigan trombotik mikroangiopatiylarni o'z vaqtida tashxislash, zamonaviy tizimlarini joriy etish klinik amaliyotda o'z ahamiyatini ko'rsatgan, xavf omillarini aniqroq baholash va profilaktika choralari samaradorligini oshirish imkonini bergan, bu esa o'z vaqtida tashxis ko'yish va tibbiy yordamni optimallashtirish orkali sog'liqni saqlash tizimiga tushadigan moliyaviy yukni kamaytirgan, trombotik mikroangiopatiylar bilan bog'liq har bir xolat uchun o'rtacha 8591000 so'mni tejash imkonini bergan;

ikkinchi ilmiy yangilik: homiladorlar trombotik mikroangiopatiyasining og'irlashish trayektoriyasini belgilovchi yashirin prediktorlar sifatida aniq genetik markerlarning yetakchi prognostik roli isbotlandi. F5 Leiden (G1691A) mutant gomozigot genotipi tashuvchanligi HELLP -sindromi rivojlanish imkoniyatini 14,8 martaga, MTHFR C677T polimorfizmi esa — 10,1 martaga oshirishi aniqlandi. KAFS-sindromi uchun bir nechta protrombotik mutatsiyalar, xususan F2 Prothrombin G20210A va PAI-1 4G/4Gning kumulyatsiyasi (to'planishi) xos ekanligi isbotlandi, bu homiladorlarda trombotik mikroangiopatiyaning fulminant shakllari turli xil genetik asosga ega ekanligi isbotlangan hamda natijalar «Homilador ayollar trombomikroangiopatiyasi rivojlanishida prognostik ahamiyatga ega bo'lgan xavf omillarini baholash» (Tibbiyot xodimlarining kasbiy

malakasini rivojlantirish markazi huzuridagi Muvofiqlashtiruvchi ekspert kengashi tomonidan 21.04.2025-yilda 8-son bilan tasdiqlangan) mavzusidagi uslubiy tavsiyanoma va «Preeklampsiyani asoratlarni erta tashxislash va bashorat qilishda zamonaviy yondasuv» (Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazi huzuridagi Muvofiqlashtiruvchi ekspert kengashi tomonidan 21.04.2025-yilda 8-son bilan tasdiqlangan) mavzusidagi uslubiy tavsiyanomalarga kiritilgan va natijalar «Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola salomatligini ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» davlat muassasining Toshkent shahar filiali (05.06.2025 yildagi 95-son buyruq), «Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola salomatligini ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» davlat muassasining Sirdaryo viloyati filiali (03.06.2025 yildagi 101-son buyruq), Toshkent Shahar Olmazor tumani TTB-MKTP (24.06.2025 yildagi 847-14-197-TB/2025-son buyruq) Toshkent Shahar Shayxontohur tumani TTB-MKTP (14.06.2025 yildagi 701-14-205-TB/2025-son buyruq) amaliyotiga joriy etilgan (O'zbekiston Respublikasi Sog'likni saqlash vazirligi Ilmiy-texnik kengashining xulosasi 2025-yil 15-avgustdagi 23-sonli yigilish bayonnomasi). **Ilmiy yangilikning ijtimoiy samaradorligi:** genetik skrining profilaktika uchun asos yaratib beradi ya'ni homiladorlikni rejalashtirish bosqichidayoq genetik jihatdan yuqori xavfga ega bo'lgan ayollarni aniqlash onalar va perinatal o'lim hamda nogironlikni kamaytirish, hayot sifatini, reproduktiv salomatlikni yaxshilashga olib keladi. **Ilmiy yangilikning iqtisodiy samaradorligi:** genetik skriningni xavf guruhidagi ayollarda qo'llash katastrofik xolatlarni o'z vaqtida aniqlash va homiladorlikni boshqarish taktikasini optimallashtirish imkonini bergan. Bu shoshilinch kesar kesish operatsiyalari sonini va ona va bolaning intensiv terapiyaga bo'lgan ehtiyojini kamaytirgan, natijada trombotik mikroangiopatiya xavfi bo'lgan 48 nafar bemor uchun jami o'rtacha 443246000 so'm mablag' tejallishiga olib kelgan. **Xulosa:** Bu yerdagi iqtisodiy samaradorlik juda katta, chunki og'ir asoratlarni davolash har doim kasallikni oldini olishga ketadigan xarajatlardan bir necha baravar qimmat turadi. Bir nechta polimorfizmlarga bir martalik genetik testning narxi rivojlanib bo'lgan kasallikni davolash qiymatidan solishtirib bo'lmaydigan darajada past. Ushbu tadqiqot bunday genetik skriningni xavf guruhidagi ayollarni tekshirish standartlariga kiritish uchun iqtisodiy asos yaratadi, natijada bir nafar bemor xisobiga o'rtacha 9651000 so'm iqtisod kilish imkonini bergan;

uchinchi ilmiy yangilik: yashirin xavfni miqdoriy baholash uchun innovatsion multiparametrik vosita - TMA Og'irlik Integral Indeksi (TMSI) ishlab chiqildi, metodologik jihatdan asoslandi va validatsiyadan o'tkazildi, bu 10 ta anamnestik, genetik va laborator prediktorlarni birlashtirgan kompleks TMSI-10 indeksi HELLP-sindromini og'ir preeklampsiyadan (AUC=0.806) va KAFSni og'ir preeklampsiyadan (AUC=0.862) farqlash uchun yuqori prognostik aniqlikka ega ekanligi isbotlandi va tizimli poliorgan shikastlanish darajasini aks ettiruvchi yagona, kuchli omil sifatida TMSI ning yuqori bashorat qilish qobiliyati ($p=0.0047$) isbotlangan. Integrallashgan Trombotik Mikroangiopatiya Og'irlik Indeksi (TMSI) -bu ko'rsatkich haqida to'liq ma'lumot «Homilador ayollar trombomikroangiopatiyasi rivojlanishida prognostik ahamiyatga ega bo'lgan xavf omillarini baholash» nomli uslubiy ko'llanmaga kiritilgan (Tibbiyot xodimlarining

kasbiy malakasini rivojlantirish markazi huzuridagi Muvofiqlashtiruvchi ekspert kengashi tomonidan 21.04.2025-yilda 8-son bilan tasdiqlangan) ва натижалар «Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola salomatligini ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» davlat muassasining Toshkent shahar filiali (05.06.2025 yildagi 95-son buyruq), «Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola salomatligini ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» davlat muassasining Sirdaryo viloyati filiali (03.06.2025 yildagi 101-son buyruq) amaliyotiga joriy etilgan (O'zbekiston Respublikasi Sog'likni saqlash vazirligi Ilmiy-texnik kengashining xulosasi 2025-yil 15-avgustdagi 23-sonli yigilish bayonnomasi). **Ilmiy yangilikning ijtimoiy samaradorligi:** indeksning prognostik kuchi tizimli poliorgan yetishmovchiligi, invalidizatsiya kabi hayot uchun xavfli xolatlarni oldini oladi, perinatal yordam samaradorligini oshiradi va soglikni saklash tizimiga tushadigan moliyaviy yukni kamaytiradi. **Ilmiy yangilikning iqtisodiy samaradorligi:** Indeksni klinik amaliyotda qo'llash to'g'ridan to'g'ri tibbiy xarajatlarni koyka-kun qiymati, dori vositalari, laboratoriya tahlillari va iqtisodiyot uchun bilvosita yo'qotishlarni (mehnatga layoqatsizlik varaqasi bo'yicha to'lovlar, nogironlik nafaqalari, samarali hayotning yo'qotilgan yillari) kamaytirishga yordam beradi, bu nafaqat klinik, balki ahamiyatli makroiqtisodiy samarani ham ta'minlaydi. Natijada, 58 nafar bemor hisobiga umumiy tejamkorlik 513996000 so'mni tashkil etgan. **Xulosa:** taklif etilgan TMSI indeksi shunchaki yangi diagnostik marker emas, balki klinik va boshqaruv qarorlarini qabul qilishni qo'llab-quvvatlovchi majmuaviy vositadir. U tibbiyotning reaktiv modelidan trombotik mikroangiopatiyasi bor bemorlarni olib borishning proaktiv, iqtisodiy jihatdan asoslangan va personallashtirilgan strategiyasiga o'tishga imkon yaratadi, bu esa tug'ruq xarajatlarini bitta bemor uchun 8862000 so'm iktisod kilish imkonini bergan;

to'rtinchi ilmiy yangilik: TMSI-10 indeksi asosida og'ir preeklampsianing fulminant shakllarga transformatsiyasining individual ehtimolini hisoblash imkonini beruvchi, prognostik matematik modellar (binar logistik regressiya asosida) ishlab chiqildi va validatsiya qilindi. TMSI-10 Indeksining bir birlikka oshishi HELLP-sindromi rivojlanish imkoniyatini (OR) 1,22 martaga va KAFS mavjudligi imkoniyatini — 1,30 martaga oshirishi aniqlandi, ushbu formulalarning yaratilishi har bir homiladorni shaxsiylashtirilgan ya'ni individual olib borish taktikasiga o'tish uchun asos bo'lgani isbotlangan, ona uchun xomiladorlikning salbiy okibatlarini xavfini potensial ravishda kamaytirgani isbotlangan hamda «Homilador ayollar trombotik mikroangiopatiyasi rivojlanishida prognostik ahamiyatga ega bo'lgan xavf omillarini baholash» nomli uslubiy ko'llanmaga kiritilgan (Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazi huzuridagi Muvofiqlashtiruvchi ekspert kengashi tomonidan 21.04.2025-yilda 8-son bilan tasdiqlangan) ва натижалар «Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola salomatligini ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» davlat muassasining Toshkent shahar filiali (05.06.2025 yildagi 95-son buyruq), «Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola salomatligini ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» davlat muassasining Sirdaryo viloyati filiali (03.06.2025 yildagi 101-son buyruq) amaliyotiga joriy etilgan (O'zbekiston Respublikasi Sog'likni saqlash vazirligi Ilmiy-texnik kengashining xulosasi 2025-yil 15-avgustdagi 23-sonli yigilish bayonnomasi). **Ilmiy yangilikning ijtimoiy samaradorligi:** matematik model yuqori xavf guruhini dastlabki bosqichlarda ajratib olish imkonini beradi, bu

esa ushbu bemorlar uchun individual kuzatuv va profilaktik chora-tadbirlar rejasini ishlab chiqishga imkon yaratadi. Bu holat hayot uchun xavfli asoratlar rivojlanishini "o'tkazib yuborish" xavfini kamaytiradi. Onalar va go'daklar o'rtasida kasallanish/o'lim holatlarini kamaytiradi. **Ilmiy yangilikning ijtimoiy samaradorligi:** matematik model yuqori xavf guruhini dastlabki bosqichlarda ajratib olish imkonini beradi, bu esa ushbu bemorlar uchun individual kuzatuv va profilaktik chora-tadbirlar rejasini ishlab chiqishga imkon yaratadi. Bu holat hayot uchun xavfli asoratlar rivojlanishini "o'tkazib yuborish" xavfini kamaytiradi. Onalar va go'daklar o'rtasida kasallanish, o'lim, invalidizatsiya holatlarini kamaytiradi. **Ilmiy yangilikning iqtisodiy samaradorligi:** matematik modelni qo'llashga asosida homiladorlarda uchraydigan trombotik mikroangiopatiylarini erta tashxislash, xavfga yo'naltirilgan individual yondashuvning iqtisodiy qiymati isbotlandi. Prognostik stratifikatsiya iqtisodiy jihatdan maqsadga muvofiq strategiya hisoblanadi, chunki u sog'liqni saqlash resurslarini optimallashtirishga, soglikni saklash tizimiga tushadigan moliyaviy yukni (ona va yangi tug'ilgan chaqaloq intensiv terapiyasini talab qiladigan) rivojlanishining oldini olishga hamda uzoq muddatli kasalxonada bo'lish va shoshilinch kesar kesish chastotasini kamaytirish imkonini beradi. Tadqiqotda 58 nafar homiladorlarda matematik model qollanilgan va ularning davolanishi uchun umumiy iqtisod 507036000 so'mni tashkil etgan. **Xulosa:** matematik modelni qo'llash yuqori xavf guruhini erta aniqlash, profilaktik chora-tadbirlarni o'z vaqtida olib borishga imkon beradi, bu bevosita og'ir asoratlar xavfini kamaytirishga, onalar va perinatal natijalarni yaxshilashga yordam beradi. Olingan natijalar asosida homiladorlarda uchraydigan trombotik mikroangiopatiylarini erta tashxislash va oldini olishda samaradorligi isbotlangan, bu xomiladorlik va tugruk xarajatlarini bitta bemor uchun 8742000 so'm iqtisod kilish imkonini bergan;

beshinchil ilmiy yangilik: homiladorlar trombotik mikroangiopatiyasi bilan og'rigan bemorlarda F5 Leiden, F2 Prothrombin va PAI-1 4G/4G mutatsiyalarini tashuvchanligi va yo'ldoshdagi tutqun vorsinkalar tomirlari trombozi darajasi, yo'ldoshning tayanch vorsinkalari tomirlarining obliteration angiopatiyasi hamda infarktlar maydoni o'rtasida kuchli ishonchli korrelyatsiya aniqlandi, bu genetik nuqsonlarning aniq patologik jarayon orqali amalga oshirishini va klinik manzarani belgilashi to'g'ridan to'g'ri isbotlangan va ushbu natijalar «Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola salomatligini ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» davlat muassasining Toshkent shahar filiali 05.06.2025 yildagi 95-son buyruq, «Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola salomatligini ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» davlat muassasining Sirdaryo viloyati filiali 03.06.2025 yildagi 101-son buyruq, Toshkent Shahar Olmazor tumani TTB-MKTP 24.06.2025 yildagi 847-14-197-TB/2025-son buyruq, Toshkent Shahar Shayxontohur tumani TTB-MKTP 14.06.2025 yildagi 701-14-205-TB/2025-son buyruqlariga muvofiq amaliyotiga joriy etilgan (O'zbekiston Respublikasi Sog'likni saqlash vazirligi Ilmiy-texnik kengashining xulosasi 2025-yil 15-avgustdagi 23-sonli yigilish bayonnomasi). **Ilmiy yangilikning ijtimoiy samaradorligi:** ushbu tadqiqotning ijtimoiy ahamiyati shundaki, u shifokorlarga kasallik oqibatlarini bilan kurashish o'rniga, uning rivojlanishidan oldin harakat qilish imkoniyatini beradi. O'z vaqtida amalga oshirilgan tibbiy aralashuv o'tkir buyrak yetishmovchiligi (dializni talab qiladigan), insult, platsentaning barvaqt ko'chishi kabi halokatli asoratlarning oldini olishga yordam beradi, og'ir poliorgan yetishmovchiligini davolash o'rniga, uning rivojlanishining oldini olishga

imkon beradi bu esa bevosita ayollar hayoti va salomatligini saqlab qoladi. Homiladorlarda trombotik mikroangiopatiyaning avj olishi ko'pincha juda erta muddatlarda shoshilinch tug'ruq amaliyotini o'tkazishni talab qiladi, bu esa chuqur chala tug'ilgan chaqaloqlar dunyoga kelishiga sabab bo'ladi. Erta tashxis qo'yish va onaning holatini barqarorlashtirish esa bolaning yashab ketishi va sog'lom hayot kechirish imkoniyatlarini sezilarli darajada oshiradi va soglikni saqlash tizimiga tushadigan moliyaviy yukni kamaytiradi. **Ilmiy yangilikning iqtisodiy samaradorligi:** homiladorlarda uchraydigan trombotik mikroangiopatiylarini diagnostik markerlari takroriy instrumental va laborator tekshiruvlar xarajatlarini kamaytirgan, umumiy tekshiruv xarajatlarini qisqartirgan. Natijada 58 nafar bemor uchun umumiy tejamkorlik 45762000 so'mni tashkil etgan. Xulosa: homiladorlarda uchraydigan trombotik mikroangiopatiylarini aniqlashda va oldini olishda diagnostik markerlaridan tashxislash jarayonida samarali foydalanish reanimatsiya va intensiv terapiya bo'limida yotish va shoshilinch operativ aralashuvlarni oldini olish, xar bir bemor uchun o'rtacha 6546000 so'm iqtisod qilish imkonini bergan;

oltinchi ilmiy yangilik: olingan matematik model asosida klinik amaliyot uchun algoritm ishlab chiqildi, ushbu algoritm anamnezni baholash, TMSI indeksini hisoblash va bemorlarni past va yuqori havf guruhlariga stratifikatsiya qilishni o'z ichiga oladi, bu esa trombotik mikroangiopatiyaga moyil homiladorlarni olib borishda personallashtirilgan yondashuvni joriy etish uchun ilmiy asos bo'la olishi isbotlandi hamda natijalar «Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola salomatligini ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» davlat muassasining Toshkent shahar filiali (05.06.2025 yildagi 95-son buyruq), «Respublika ixtisoslashtirilgan ona va bola salomatligini ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» davlat muassasining Sirdaryo viloyati filiali (03.06.2025 yildagi 101-son buyruq) amaliyotiga joriy etilgan (O'zbekiston Respublikasi Sog'likni saqlash vazirligi Ilmiy-texnik kengashining xulosasi 2025-yil 15-avgustdagi 23-sonli yigilish bayonnomasi). **Ilmiy yangilikning ijtimoiy samaradorligi:** TMSI indeksi ijtimoiy samaradorligi shifokor xatolari xavfini kamaytirish, davolashning uzluksizligini ta'minlash va bemorlarni olib borishning yagona standartlarini joriy etish hisobiga tibbiy yordam sifati va xavfsizligini oshirishda namoyon bo'ladi. Uzoq muddatli parvarish va tibbiy kuzatuvga bo'lgan ehtiyojni kamaytiradi, reproduktiv prognozni yaxshilaydi, onalar bolalar o'limi sonini kamaytiradi, onalar va yangi tug'ilgan chaqaloqlarning hayot sifatini yaxshilashga yordam beradi. **Ilmiy yangilikning iqtisodiy samaradorligi:** TMSI indeksi asosidagi algoritm iqtisodiy qiymati davolash-diaagnostika jarayonini optimallashtirishdan iborat bo'lib bemorlarni oqilona yo'naltirishni (marshrutizatsiyasini), resurslardan samarali foydalanishni va gospitalizatsiya muddatlarini qisqartirishni ta'minlaydi, bu esa davolash uchun umumiy xarajatlarning kamayishiga olib keladi. Tadqiqotimizda TMSI indeksi 106 ayolda qollanilgan va barcha xarajatlarni hisobga olgan holda, umumiy 935072000 so'mni tejash imkonini bergan. **Xulosa:** TMSI indeksiga asoslangan preventiv, pregravidar yondashuv og'ir asoratlarni oldini olishga, reanimatsiya va uzoq muddatli rehabilitatsiyaga sarflanadigan ulkan xarajatlarning qisqartirishga, sog'liqni saqlash byudjetiga tushadigan yuklamani kamaytirishga olib kelgan, natijada TMSI indeksini ko'llash xar bir bemor uchun o'rtacha 8658074 so'mni tejash imkonini bergan.

Tadqiqot natijalarining aprobatsiyasi. Mazkur tadqiqot natijalari 7 ta ilmiy-amaliy anjumanlarda muxokama kilingan, jumladan, 4 ta xalkaro va 3 ta respublika ilmiy-amaliy anjumanlarida muhokamadan o'tkazilgan.

Tadqiqot natijalarining e'lon kilinganligi. Dissertatsiya mavzusi bo'yicha 33 ta ilmiy ish chop etilgan bo'lib, shulardan O'zbekiston Respublikasi Oliy attestatsiya komissiyasining dissertatsiyalar asosiy ilmiy natijalarini chop etish tavsiya etilgan ilmiy nashrlarda 23ta maqola, jumladan, 10 ta respublika, 12 ta xorijiy va 1 ta Scopos jurnallarda nashr etilgan.

Dissertatsiyaning tuzilishi va xajmi. Dissertatsiya tarkibi kirish, besh bob, xulosa, amaliy tavsiyalar va foydalanilgan adabiyotlar ro'yxatidan iborat. Dissertatsiyaning xajmi 212 betni tashkil etgan.

DISSERTATSIYANING ASOSIY QISMI

Kirish qismida o'tkazilgan tadqiqotlarning dolzarbligi va zarurati asoslangan, tadqiqotning maqsadi va vazifalari, obyekt va predmetlari tavsiflangan, respublika fan va texnologiyalari rivojlanishining ustuvor yo'nalishlariga mosligi ko'rsatilgan, tadqiqotning ilmiy yangiligi va amaliy natijalari bayon qilingan, olingan natijalarning nazariy va amaliy ahamiyati ochib berilgan, tadqiqot natijalarini joriy qilish, chop etilgan ishlar va dissertatsiya strukturasi haqida ma'lumotlar berilgan.

Dissertatsiyaning **“Trombotik mikroangiopatiya: ta'rifi, fundamental patogenetik mexanizmlari va zamonaviy tasnifi.”** birinchi bobida kasallik patogenezi, tashxisoti va TMA bo'lgan homilador ayollarni kuzatish taktikasi haqidagi zamonaviy adabiyotlar sharhi keltirilgan. Adabiyotlar sharhida fetoplatsentar tizimning funksional holatini aks ettiruvchi fetal markerlarni o'rganish mezonlari bayon etilgan. Adabiyotlar sharhi beshta kichik boblardan iborat.

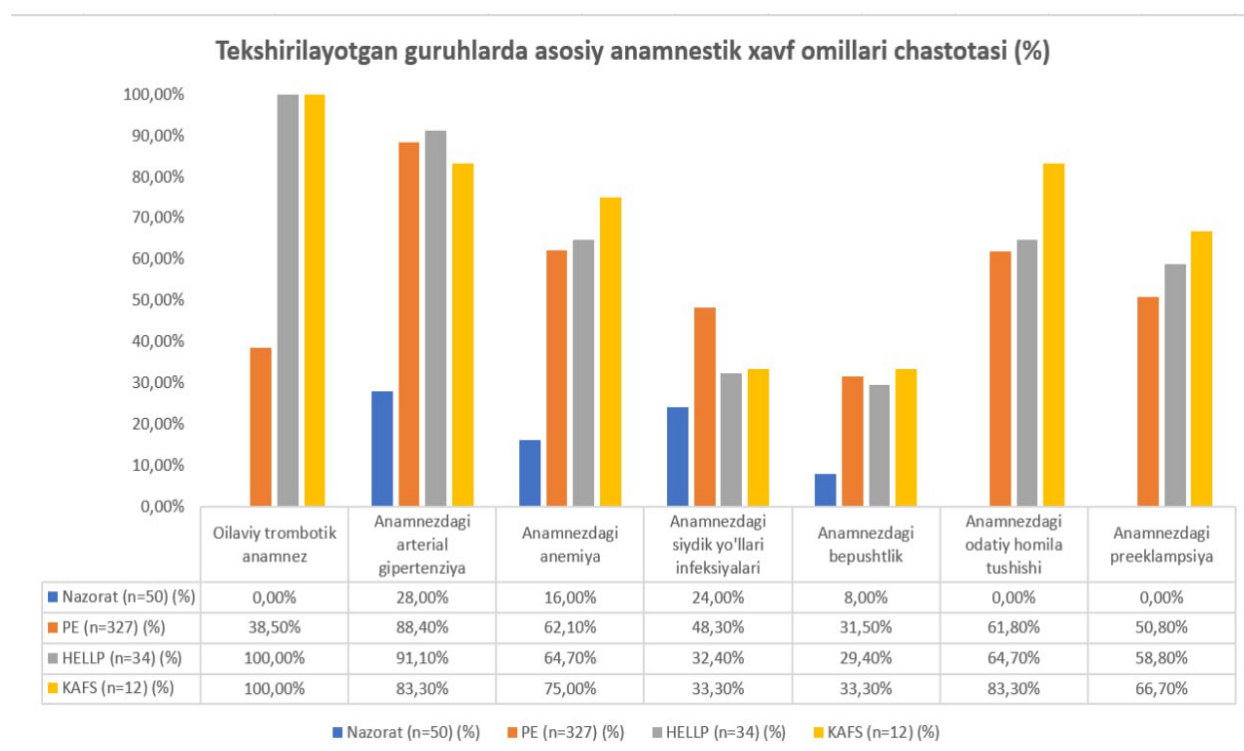
Dissertatsiyaning **“Tadqiqot materiallari va usullari”** deb nomlangan ikkinchi bobida qo'yilgan vazifalarni hal qilish uchun biz tomonidan 423 nafar ayol tekshirildi. Asosiy guruhni TMA bilan og'rigan 373 nafar homilador ayol tashkil etdi. Asosiy guruh uchta kichik guruhga bo'lindi: I guruhni og'ir preeklampsiyasi bo'lgan 327 nafar homilador; II guruhni HELLP sindromi tashxisi qo'yilgan 34 nafar homilador; III guruhni KAFS sindromi bo'lgan 12 nafar homilador ayol tashkil etdi. Nazorat guruhini homiladorligi fiziologik kechayotgan 50 nafar somatik sog'lom ayol tashkil etdi, Tadqiqotga homiladorlik muddatining 22nchi haftasidan boshlab olganmiz, ularning o'rtacha yoshi $31,52 \pm 3,63$ yoshni (19 yoshdan 46 yoshgacha) tashkil etdi. Asosiy guruhdagi homiladorlarning o'rtacha yoshi $31,52 \pm 3,63$ yoshni, nazorat guruhida esa $25,7 \pm 2,31$ yoshni tashkil etdi.

Klinik-laborator va instrumental (UTT, dopplerografiya), laboratoriya usullari umumiy va biokimyoviy qon tahlili, umumiy siydik tahlili, gemostaz tizimi parametrlarini tekshirishni, molekulyar-genetik tekshiruvlar va yo'ldoshning morfometrik va immunogistokimyoviy tekshiruvlarini o'z ichiga oldi.

Tadqiqotning birinchi bosqichida biz tomonimizdan yagona tekshiruv kartasi tuzildi, ikkinchi bosqichda esa ma'lumotlar statistik tahlil – korrelyatsiya, regressiya, dispersion tahlil o'tkazish uchun IBM SPSS Statistics platformasiga kiritildi va ushbu ma'lumotlar asosida prognostik modellashtirish amalga oshirildi, guruhlarini qiyosiy tahlil qilishda Mann-Whitney U-mezoni, Pirsonning xi-kvadrat (χ^2) mezon, ROC-egri chiziqlari qo'llanildi va Regressiya modellarining kuzatilgan ma'lumotlarga muvofiqligi sifati Hosmer-Lemeshow testi yordamida baholandi.

Dissertatsiyaning “Homilador ayollar tombotik mikroangiopatiyada biokimyoviy, instrumental va genetik ko‘rsatkichlarning o‘ziga xos xususiyatlari” deb nomlangan uchinchi bobida tug‘ishlar soni bo‘yicha ma’lumotlar tahlili shuni ko‘rsatdiki, TMA bilan og‘rigan asosiy guruhda qayta homilador bo‘lganlar soni birinchi marta homilador bo‘lganlarga qaraganda 8 baravar ko‘p bo‘lgan, ulardan birinchi marta tug‘uvchilar 42,1% ni, qayta tug‘uvchilar esa 57,9% ni tashkil etgan. Nazorat guruhida birinchi marta homilador bo‘lganlar va birinchi marta tug‘uvchilar qayta homilador bo‘lganlar va qayta tug‘uvchilarga qaraganda 3 baravar ko‘p bo‘lgan.

TMA bilan og‘rigan asosiy guruhdagi homiladorlarning oilaviy anamnezi, somatik anamnezi (1-rasm) shuni ko‘rsatdiki, tekshirilayotgan guruhlardagi homiladorlarda ekstragenital kasalliklar orasida anemiyalar yetakchi o‘rinni egallagan.



1-rasm. Tekshirilayotgan guruhlarda asosiy anamnestik xavf omillari chastotasi

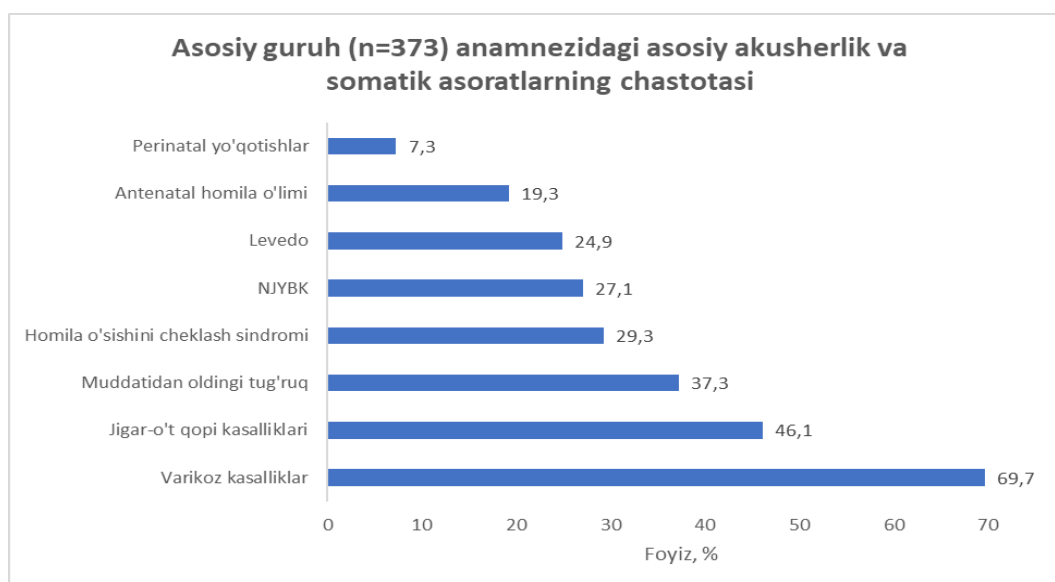
Asosiy guruhda ayollarning 62,1% anemiyadan aziyat chekkan. Nazorat guruhida homiladorlarning 16,0% i anemiyadan aziyat chekkan. Siydik chiqarish tizimi kasalliklaridan surunkali piyelonefrit va sistit asosiy guruhda nazorat guruhiga qaraganda 3 baravar ko‘p uchragan. Nafas olish tizimi kasalliklari (surunkali tonzillit, surunkali bronxit, tez-tez respirator kasalliklar, bronxopnevmoniya) asosiy guruhda nazorat guruhiga qaraganda 1,5 baravar ko‘p uchragan. Oshqozon-ichak trakti kasalliklari (surunkali gastroduodenit, surunkali xoletsistit va surunkali kolitlar) I-asosiy guruhda nazorat guruhiga qaraganda 2 baravar ko‘p uchragan. Neyroendokrinologik buzilishlar (semizlik, endemik bo‘qoq), venalarning varikoz

kengayishi 2 baravar, Livedo racemosa ham TMA bilan ogʻrigan asosiy guruhda 1,5 baravar koʻp uchragan.

Ekstragenital patologiya chastotasi ancha yuqori boʻlib chiqdi. Yoʻldosh kasalliklar chastotasi va xarakterini aniqlash maqsadida qiyosiy tavsif berildi.

Ginekologik anamnezdan koʻrinib turibdiki, asosiy guruhda ayollarning 42,2% i bepushtlikdan aziyat chekkan, nazorat guruhida esa faqat 6,6% ayollar bepushtlik sababli davolangan. Ehtimol, asosiy guruhdagi ikkilamchi bepushtlikning yuqori koʻrsatkichlari genetik polimorfizmlar bilan bogʻliq.

Asosiy guruhlardagi bemorlarning ginekologik anamnezining ogʻirligini hisobga olgan holda, biz tekshirilayotgan guruhlarda reproduktiv yoʻqotishlarni tahlil qildik. Asosiy guruhda oʻz-oʻzidan homila tushishi 46,4% ni tashkil etdi, bu nazorat guruhiga qaraganda deyarli 2 baravar koʻpdir. Asosiy guruhda rivojlanmay qolgan homiladorlik nazorat guruhiga qaraganda 3 baravar koʻp uchragan (2-rasm). Ginekologik anamnez kelajakdagi homiladorlik uchun yuqori xavfni koʻrsatgan.



2-rasm. Asosiy akusherlik va somatik asoratlari.

Asosiy guruhdagi ayollarning akusherlik anamnezining tavsifi katta qiziqish uygʻotadi. asosiy guruhdagi homiladorlarning akusherlik anamnezi ham oʻta ogʻirlashganligini koʻrsatdi: muddatidan oldingi tugʻruq 37,3% da, homila oʻsishini cheklash sindromi 29,3% homiladorda, 19,3% homilador ayolda antenatal homila oʻlimi yuz bergan. Ayniqsa, tugʻruqning homila uchun oqibati noqulay boʻlgan. Asosiy guruhda perinatal yoʻqotishlar 7,3% ni tashkil etgan.

Joriy homiladorlikning kechishini tahlil qilish tekshirilayotgan guruhlardagi ayollarda shuni koʻrsatdiki, tekshirilayotgan guruhlardagi homiladorlarda bir xil chastotada erta toksikozlar kuzatilgan. Yengil darajadagi preeklampsiya mos ravishda 18% va 20% hollarda qayd etilgan. Eng koʻp uchraydigan ekstragenital patologiya anemiya boʻlib, asosiy guruhda $49,3 \pm 2,5\%$ da, nazorat guruhida esa barcha homiladorlar anemiyadan aziyat chekkan $\pm 2,1\%$. Joriy homiladorlik erta muddatlarda oʻz-oʻzidan homila tushishi xavfi bilan asoratlangan, bu asosiy guruhda 68,3% ni va taqqoslash guruhida 37,7% ni tashkil etgan. Shunga koʻra, muddatidan

oldingi tug‘ruq xavfi asosiy guruhda taqqoslash guruhiga qaraganda 2 baravar ko‘p uchragan.

Bundan tashqari, asosiy guruhdagi homiladorlarning 34,8% ida surunkali piyelonefritning kuchayishi qayd etilgan, shunga ko‘ra taqqoslash guruhida ushbu asorat o‘rtacha 24,7% ni tashkil etgan.

Ushbu bo‘limda TMA ning turli shakllari bo‘lgan bemorlarda va nazorat guruhida asosiy klinik-laborator markerlarning qiyosiy tahlili natijalari jadvalda keltirilgan.

TMA bilan kasallangan barcha guruh bemorlarida trombotsitlarning o‘rtacha darajasi nazorat guruhiga nisbatan statistik ahamiyatli darajada past bo‘ldi. Eng yaqqol trombositopeniya HELLP-sindromi bilan kasallangan bemorlarda kuzatildi, ularda trombotsitlarning o‘rtacha darajasi $79.5 \pm 0.607 \times 10^9/l$ ni tashkil etdi, boshqa guruhlarida trombotsitlar darajasi biroz yuqoriroq, ammo sezilarli darajada pasaygan edi.

Umumiy qon tahlili ko‘rsatkichlari tahlili natijalari TMA bilan kasallangan barcha tekshirilayotgan guruh bemorlarida TMA uchun xos bo‘lgan o‘zgarishlar (trombositopeniya, MAGA belgilari – shizotsitoz, anemiya) mavjudligini tasdiqladi. Shizotsitlar OPE guruhidagi 75,5%(n=247) ayollarda 0,45% tashkil qilgan bo‘lsa, HELLP-sindromi guruhidagi ayolni hammasida o‘rtacha 1,5-2% tashkil qildi. Ushbu o‘zgarishlarning yaqqollik darajasi TMA shakliga qarab farq qildi, bunda eng chuqur trombositopeniya va eng yaqqol shizotsitoz HELLP va KAFS sindromlari bilan kasallangan bemorlar uchun xos edi. Olingan ma'lumotlar xavf guruhidagi homilador ayollarda mikroangiopatiya belgilarini o‘z vaqtida aniqlash uchun periferik qon surtmasini majburiy mikroskopiya qilish bilan birga muntazam umumiy qon tahlilining muhimligini ta’kidlaydi.

Biokimyoviy markerlar gemoliz darajasini, jigar va buyraklar funksiyasini baholashda, shuningdek TMA og‘irligi va dinamikasini monitoring qilishda asosiy rol o‘ynaydi. Pastdagi jadvalda tekshirilayotgan guruhlardagi bemorlarda TMA manifestatsiyasi paytida asosiy biokimyoviy ko‘rsatkichlarning qiyosiy tahlili natijalari va a ma'lumotlar, ularning dinamikasi keltirilgan.

Laktatdehidrogenaza (LDG): TMA bilan kasallangan barcha guruh bemorlarida LDG ning o‘rtacha darajasi nazorat guruhiga nisbatan statistik ahamiyatli darajada yuqori bo‘ldi (nazorat guruhida 212.12 ± 0.578 , barcha taqqoslashlar uchun $p < 0,001$). LDG ning eng yuqori ko‘rsatkichlari HELLP-sindromi (II guruh) bilan kasallangan bemorlarda qayd etildi, ularda o‘rtacha daraja $688.15 \pm 2,61$ ni tashkil etdi. LDG darajasi >600 (HELLP-sindromining mezonlaridan biri va yaqqol gemoliz/sitoliz belgisi) kuzatildi. LDG dinamikasi: HELLP-sindromi guruhlarida LDG ning eng yuqori darajasi ko‘pincha tug‘ruqdan keyingi 24-72 soat ichida kuzatildi, shundan so‘ng asta-sekin pasayish kuzatildi. LDG ning yuqori darajasining uzoq vaqt saqlanib qolishi og‘irroq kechish va sekin tiklanish bilan bog‘liq edi.

Qon zardobidagi kreatininning o‘rtacha darajasi TMA ning KAFS va HELLP sindromi guruhlarida nazorat guruhiga nisbatan statistik ahamiyatli darajada yuqori bo‘ldi. Kreatininning eng yuqori o‘rtacha ko‘rsatkichlari KAFS $118.3 \pm 0,53$ mkmol/l bilan kasallangan bemorlarda qayd etildi. HELLP-sindromi guruhida o‘rtacha kreatinin mos ravishda $104,15 \pm 2,17$ mkmol/l ni tashkil etdi. Qon zardobidagi umumiy oqsil-darajasi chegaraviy qiymatni ko‘rsatish, TMA ning barcha guruhlari uchun xos bo‘lib, kapillyarlarning yuqori o‘tkazuvchanligini, siydik bilan oqsil

yo'qotilishini (proteinuriyada) va jigarning sintetik funksiyasining mumkin bo'lgan buzilishini aks ettirdi. Oqsilning o'rtacha darajasi HELLP-sindromi va OPE bilan kasallangan bemorlarda $p < 0,001$ nisbatan eng past edi.

Gemostaz tizimining holatini o'rganish TMA diagnostikasi va monitoringining ajralmas qismi hisoblanadi, chunki koagulyatsiya va fibrinoliz buzilishlari mikrotromboz hosil bo'lishi patogeneza muhim rol o'ynaydi, koagulyatsiya va fibrinoliz faollashuvi belgisi bo'lgan D-dimer darajasi TMA bilan kasallangan barcha guruh bemorlarida nazorat guruhiga nisbatan statistik ahamiyatli darajada yuqori bo'ldi nazorat guruhida 1562 ± 2 ng/ml barcha taqqoslashlar uchun $p < 0,001$, D-dimerning eng yuqori o'rtacha ko'rsatkichlari KAFS bilan kasallangan bemorlarda qayd etildi – bu TMA ning boshqa guruhlariga nisbatan ishonchli darajada yuqori edi D-dimer darajasining sezilarli darajada oshishi kuzatildi. Qon plazmasidagi gomotsisteinining o'rtacha darajasi HELLP-sindromi bilan KAFS kasallangan bemorlarda nazorat guruhiga nisbatan 2 barobar yuqori bo'ldi.

Antifosfolipid antitanachali asosan KAFS sindromida juda yuqori korsatkichlarda uchrase kuzatildi, II-guruhda III-chi guruhga nisbatan 3 barobar kam uchradi. Bu autoimmun jarayonni jadalligini va ogiriligini markeri bolil qoldi.

Bo'richa antikoagulyanti, kardiolipinga va $\alpha\beta$ -GPI ga qarshi antitanalarning bir vaqtda sirkulyatsiyasi kuzatilgan ayollarda, yakka tartibda bitta turdagi AFA (antifosfolipid antitana) oshishi kuzatilgan ayollarga nisbatan, 10 hafta va undan katta muddatlarda o'z-o'zidan homila tushishi 3 baravardan ko'proq, 12 haftagacha rivojlanmay qolgan homiladorlik 2 baravar ko'proq va antenatal homila o'limi deyarli 3 baravar ko'proq qayd etildi.

Asosiy guruhdagi dopplerometrik tadqiqotlar natijalarini tahlil qilishda ona-yo'ldosh-homila tizimidagi gemodinamika ko'rsatkichlarida nazorat guruhining analogik ko'rsatkichlariga nisbatan ishonchli farqlar aniqlandi. Asosiy guruhda homiladorlarning $46,67 \pm 9,11\%$ ida bachadon-yo'ldosh qon oqimining ishonchli buzilishi kuzatildi.

Asosiy guruhdagi homiladorlarda bachadon-yo'ldosh qon oqimidagi QOTECH (qon oqimi tezligi egri chiziqlari) ni taqqoslashda nazorat guruhi ko'rsatkichlariga nisbatan SDN ($2,90 \pm 0,08$), PI ($1,643 \pm 0,06$) va RI ($0,67 \pm 0,03$) ning ishonchli oshishi aniqlandi ($r < 0,001$).

O'rta miya arteriyasida (O'MA) tezlik egri chiziqlarining dopplerometrik tekshiruvi o'tkazildi. Asosiy guruhdagi dopplerometrik ko'rsatkichlarni o'rganishda quyidagi o'ziga xosliklar aniqlandi:

- homila-yo'ldosh bo'g'inida tomir rezistentligining izolyatsiyalangan oshishi (kindik arteriyasida SDN $> 3,0$, RI $> 0,67$) $33,33 \pm 8,61\%$ kuzatuvlarda;

- homila-yo'ldosh bo'g'inida tomir rezistentligining oshishi KA(kindik arteriyasida) - SDN $> 3,0$, RI $> 0,67$, O'MAda tomir rezistentligining pasayishi (SDN $< 2,3$, PI $< 1,0$) bilan birgalikda – $26,67 \pm 8,67\%$ kuzatuvlarda.

Asosiy guruhda SDN $1,89 \pm 0,06$, PI – $0,98 \pm 0,03$ ($r < 0,001$), RI – $0,78 \pm 0,01$ ni tashkil etdi. Nazorat guruhida ushbu ko'rsatkichlar mos ravishda – $3,86 \pm 0,10$, $1,62 \pm 0,03$ va $0,81 \pm 0,02$ ni tashkil etdi. Keltirilgan ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, homila gemodinamikasining qayta qurilishi miyaning qon bilan ta'minlanishining kuchayishiga olib keladi (o'rta miya arteriyasida tomir qarshiligi indekslarining pasayishi). KA da tomir qarshiligini qiyosiy tahlil qilishda asosiy guruhda nazorat guruhiga nisbatan uning 6 baravar oshishi kuzatiladi. Shuni

ta'kidlash kerakki, bunda yo'ldosh ichi qon oqimining birgalikdagi buzilishlari aniqlanadi.

Shunday qilib, asosiy guruhda homila-yo'ldosh bo'g'inida qon oqimi parametrlarini dopplerometrik o'rganish shuni ko'rsatdiki, kindik arteriyasida tomir qarshiligining izolyatsiyalangan oshishi (SDN 3,0 dan yuqori) 33,33% da, kindik arteriyalari va o'rta miya arteriyasida qon oqimining birgalikdagi buzilishlari 26,67% kuzatuvlarda qayd etiladi. Shuni ta'kidlash kerakki, umuman olganda, nazorat guruhida yo'ldosh ichi qon oqimining buzilishlari 4% da, asosiy guruhda esa – 60% da aniqlanadi, bu 15 baravar ko'pdir. Homila-yo'ldosh qon oqimining o'zgarishlari (kindik arteriyalarida rezistentlik indeksleri ko'rsatkichlarining oshishi va O'MA da tomir rezistentligi ko'rsatkichlarining pasayishi) homilaning mavjud gipoksemiyasini aks ettiradi.

Biz genlar polimorfizmlari va kombinatsiyalarining (F5–Leyden (G1691A); F2–protrombin (G20210A); PAI-1 (4G/5G-polimorfizmi); MTHFR (C677T, A1298C); MTR (A2756G); AGTR1 (A1166C); AGTR2 (G1675A)) uchrash chastotasini tahlil qildik va ularning TMA rivojlanish xavfi bilan assotsiatsiyasini baholadik. Uch guruhdagi bemorlarni — og'ir preeklampsiya (OPE), HELLP-sindromi va katastrofik antifosfolipid sindromi (KAFS) bilan og'rigan ayollarni sog'lom nazorat guruhi bilan taqqoslaganda, biz shunchaki statistik farqlarni emas, balki ushbu xavfli holatlarning rivojlanishini oldindan belgilab beruvchi chuqur genetik asosni ko'ramiz. Klinik manzaraning preeklampsiyadan HELLP-sindromiga va nihoyat, katastrofik AFSga tomon og'irlashishi bilan eng xavfli, gomozigot mutatsiyalarning uchrash chastotasi muttasil ortib borishi kuzatiladi. Bunga yaqqol misol-Leyden mutatsiyasi (F5 Leyden).

Agar preeklampsiya guruhida uning gomozigot varianti (AA) atigi 2,1%da uchrasa, HELLP-sindromida bu ko'rsatkich deyarli uchdan bir bemorda (29,4%) aniqlanadi. KAFS guruhida esa bu o'ta xavfli genotip barcha ayollarda — 100% holatda topiladi, bu esa genetik moyillikni deyarli muqarrar oqibatga aylantiradi. Xuddi shunday salbiy dinamika protrombin (F2) va PAI-1 genlarida ham kuzatiladi: bu yerda tashxisning og'irlashishiga qarab protrombotik genotiplarning chastotasi bir necha barobar ortadi. Ushbu patologik jarayonda MTHFR genida aks etgan folat siklining buzilishlari alohida o'rin tutadi.

Ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, HELLP-sindromi va KAFS bilan og'rigan ayollarda ushbu genning normal, himoyalovchi genotipi umuman uchramaydi. Bu organizmning folat kislotasini yetarli darajada o'zlashtira olmasligi shunchaki qo'shimcha xavf omili emas, balki usiz eng og'ir asoratlarning rivojlanishi deyarli mumkin bo'lmaydigan fundamental zaiflik ekanligidan dalolat beradi. Ushbu manzarani MTR geni muhim bir jihat bilan to'ldiradi: garchi u mutlaq marker bo'lmas-da, uning mutant alleli (AG) aynan HELLP guruhida anomal darajada yuqori chastota (61,76%) bilan uchrashi har bir sindromning murakkab, ko'p faktorli tabiatga ega ekanligini ta'kidlaydi. Umuman olganda, jadval tasodifiy mos kelishlar haqida emas, balki genetik yuklamaning kumulyativ ta'siri haqida dalolat beradi. Homiladorlikning og'ir asoratlari bir nechta zaifliklar jamlangan "ideal bo'ron" natijasi sifatida namoyon bo'ladi: bular trombozlarga moyillik, metabolizm nuqsonlari va qon tomirlari regulyatsiyasining buzilishidir. Ayol organizmida bunday genetik "nuqsonlar" qanchalik ko'p bo'lsa, eng falokatli ssenariylarning rivojlanish xavfi shunchalik yuqori bo'ladi.

Dissertatsiyaning **“Homiladorlar trombotik mikroangiopatiyaning klinik-morfologik o'zaro bog'lig'liklari va patogenetik jihatlarini”** to'rtinchi bobida yo'ldoshning gistomorfologik va gistokimyoviy tavsifi keltirilgan. Morfologik tadqiqotning birinchi bosqichida tekshiruv guruhlaridan olingan 83ta platsentaning batafsil makroskopik ko'rigi va organometriyasi o'tkazildi.

Organometrik ko'rsatkichlar tahliliga o'tar ekanmiz, og'ir preeklampsiya guruhida yo'ldoshlarning o'rtacha massasi ($384,2 \pm 4,12$) keskin kamayganligini kuzatildi, bu nazorat guruhiga nisbatan 100 gr ga kam, sezilarli darajada farq qiladi. HELLP-sindromi va KAFS guruhlarida ham yo'ldoshlarning o'rtacha massasi kamayishi kuzatildi. Trombotik mikroangiopatiya guruhlarida yo'ldoshlar hajmi ham shu kichrayishi kuzatildi, ona yuzasining maydoni ham xuddi shunday darajada keskin kamaydi, eng kichik hajm og'ir preeklampsiya guruhida $195,6 \pm 2,17$ sm² gacha va YHK (Yo'ldosh-Homila Koeffitsiyenti) $0,121 \pm 0,005$ ni tashkil etdi chunki bu guruhimizda kichik vaznlik vaqtidan oldin tugilgan chaqaloqlar tugilishi kuzatillingan. Biometrik tahlil natijalari shuni aniq tasdiqlaydiki, trombotik mikroangiopatiyalar yo'ldoshning o'lgan barcha parametrlarining sezilarli darajada kamayishiga olib keladi. Yo'ldosh yetishmovchiligi va yo'ldosh hamda homila o'rtasidagi nomutanosiblikning eng yorqin belgilari preeklampsiya guruhida kuzatiladi, bu esa aynan shu guruhda surunkali patomorfologik o'zgarishlar ustunligi haqidagi ma'lumotlarga to'liq mos keladi.

Qon aylanishining buzilishi tahlili guruhlar o'rtasida muhim farqlarni ko'rsatdi: o'tkir infarktlar ayniqsa HELLP guruhida eng yuqori darajada (91,3%) namoyon bo'lgan, bu sindromga xos bo'lgan trombotik jarayonning to'satdanligi va o'tkirligini ta'kidlaydi, aksincha, surunkali infarktlar PE guruhida ustunlik qilgan (81,5%), bu esa yo'ldosh yetishmovchiligidan uzoqroq, cho'zilgan xarakteriga ishora qiladi. Tayanch vorsinkalarining obliteratsion angiopatiyasi va detsidual plastinkaga qon quyilishi KAFS guruhida eng tez-tez uchraydigan topilmalar bo'lgan (ikkalasi ham 83,3% atrofida), bu og'ir qon tomir shikastlanishi va koagulopatik buzilishlardan dalolat berishi mumkin. Vorsinkalararo tromblar barcha TMA guruhlarida yuqori tarqalgan ($73,6\%$ dan $83,3\%$ gacha), bu mikroangiopatiyaning umumiy belgisidir.

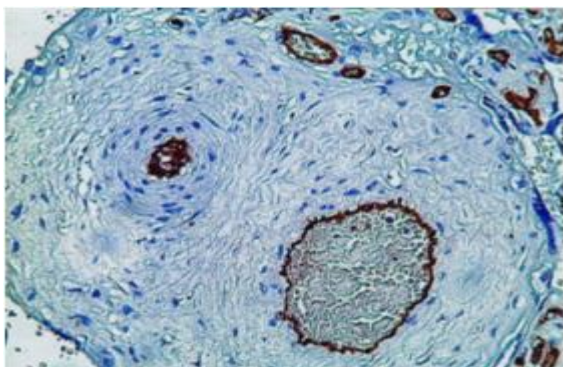
Involyutiv-distrofik o'zgarishlarni o'rganish ham o'ziga xos xususiyatlarni aniqladi: kalsifikatlar (84,2%) va vorsinkalar fibrozi (60,5%) kabi uzoq davom etgan patologik jarayon belgilari OPE guruhida eng yaqqol ifodalangan, bu uning surunkali kechishini tasdiqlaydi. Shu bilan birga, Vorsinkalararo fibrinoid HELLP-sindromi guruhida juda yuqori (78,2%) bo'lgan, Intravillyoz fibrinoid esa KAFS guruhida (75,0%) yuqori bo'lgan, bu yo'ldoshning o'tkir qon oqimining buzilishiga javob reaksiyasidir.

Shunday qilib, ushbu tadqiqot natijalari shuni ko'rsatadiki, garchi barcha uch guruhni trombotik mikroangiopatiya birlashtirsa-da, preeklampsiya surunkali yo'ldosh o'zgarishlarining ustunligi bilan tavsiflanadi, HELLP-sindromi va kamroq darajada, KAFS esa yaqqol ifodalangan o'tkir trombotik va qon tomir buzilishlari bilan bog'liqdir. Nazorat guruhi surunkali o'zgarishlarning minimal darajasini ko'rsatgan (5-10%), bu asosiy guruhlarda topilgan o'zgarishlarning patologik xususiyatini tasdiqlaydi.

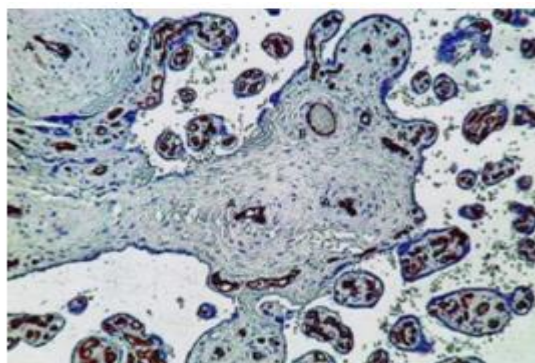
Tayanch vorsinkalarda yaqqol gipoksiya mavjudligidan ularning zich stromasida fibroblastlarning ko'pligi va ushbu vorsinkalar qoplovchi epiteliysi

tarkibida involyutiv sintsiyal tugunchalarning ustunligi dalolat beradi. Arteriolalar o'zanidagi shunga o'xshash o'zgarishlar oraliq vorsinkalarda ham aniqlanadi.

Endoteliotsitlar holatini aniqlashtirish uchun CD34 markeri yordamida immunovizualizatsiya eng ko'rgazmali bo'lib chiqdi. Ushbu mikropreparatlarda (3-rasm), HELLP-sindromida yo'ldoshdagi 1-tartibli tayanch vorsinka tarkibida arteriola tor bo'shlig'ida endoteliotsitlar giperplaziyasi, venulada endoteliotsitlarning to'siqsimon joylashuvi, bo'shliqda gemolizga uchragan eritrotsitlar sohalari, paravaskulyar kapillyar to'ring yo'qligi, CD34 markerining ekspressiyasi kuzatiladi. Og'ir preeklampsiyada (4-rasm) yo'ldoshdagi arteriolalarda obliteratsion angiopatiya, venula ektaziyasi, oraliq va terminal vorsinkalar stromasida tor kapillyarlarning markaziy joylashuvi, sintsiotikapillyar membranalarining yo'qligi, CD31 markerining ekspressiyasi kuzatildi.



3-rasm HELLP-sindromida yo'ldoshdagi CD34 markerining ekspressiyasi, x100



4-rasm. Og'ir preeklampsiyada yo'ldoshdagi CD31 markerining ekspressiyasi, x100

Bizning tadqiqotimizga ko'ra, TMA rivojlanishining asosida obliteratsion angiopatiya alohida rol o'ynaydi, uning ifodalanish darajasi patologik jarayonning og'irligiga bevosita bog'liq. Trombotik mikroangiopatiya rivojlanib borgan sari, makro- va mikrometrik parametrlar (platsenta massasining kamayishi, onalik yuzasi maydonining kamayishi, vorsinkalararo fibrionid miqdorining oshishi, vorsinkalararo bo'shliq hajmi va vorsinkali xorion maydoni hamda uning strukturalarining kamayishi, asosan tayanch vorsinlarining zararlanishi bilan kechadigan qon tomir o'zanidagi obliteratsion angiopatiyaning kuchayishi) hisobiga tomirli-stromal komponentning distrofik o'zgarishlari darajasi va hajmi ortadi. Ushbu morfologik o'zgarishlar IGX (immunogistokimyoviy) tadqiqot ma'lumotlari bilan mos keladi, tayanch vorsinlar arteriolalarining obliteratsiya darajasining kuchayishi bilan birga qayd etiladi.

Dissertatsiyaning beshinchi bobi "TMA Og'irlik Darajasi Integral Indekslari (TMSI) xavfni stratifikatsiyalashning yangi vositasi sifatida: prognostik qimmat va cheklovlar muhokamasi" da Korrelyasion tekshiruv natijasida Issiqlik xaritasini taqdim etildi. Issiqlik xaritasidagi korrelyatsion tahlil, yetakchi prediktorlar o'rtasida 0.9 dan yuqori koeffitsientlar bilan ekstremal darajadagi kuchli bog'liqlikni ko'rsatdi. O'tkazilgan kompleks korrelyatsion tahlil (issiqlik xaritasi ko'rinishida taqdim etilgan) asosiy laborator prediktorlarning aksariyati o'rtasida kuchli, statistik ahamiyatga ega bo'lgan o'zaro bog'liqliklarni

aniqladi (korrelyatsiya koeffitsientlari $|r| > 0.8$). Multikollinearlik deb nomlanuvchi bu hodisa ko'plab markerlar tizimli patologik jarayonning bir xil bo'g'inlarini (sitoliz, buyrak disfunktsiyasi, koagulyatsiya aktivatsiyasi) aks ettirishini isbotlaydi.

Multikollinearlik muammosi: Asosiy laborator prediktorlarning aksariyati o'rtasida kuchli, statistik ahamiyatga ega bo'lgan korrelyatsiyalar mavjudligi aniqlandi. Masalan, jigar shikastlanishi markerlari (ALT, AST, LDG), buyrak disfunktsiyasi markerlari (kreatinin, mochevina) va gemostaz aktivatsiyasi markerlari (D-dimer) o'rtasida yuqori korrelyatsiya kuzatildi. Multikollinearlik hodisasi shuni isbotlaydiki, alohida markerlar tahliliga asoslangan standart yondashuvlar "axborot shovqini" dan aziyat chekadi, chunki bir nechta ko'rsatkichlar mohiyatan bir xil patologik bo'g'inni tavsiflaydi.

Patogenetik klasterlarning shakllanishi: Korrelyatsiyalar tartibsiz emas, balki mantiqiy bo'lib, aniq patogenetik klasterlarni shakllantirdi:

Sitoliz va gemoliz klasteri: LDG, ALT va AST o'rtasidagi kuchli ijobiy bog'liqlik.

Buyrak shikastlanishi klasteri: Kreatinin va proteinuriya o'rtasidagi kuchli ijobiy bog'liqlik.

"Trombotik bo'ron" klasteri: D-dimer va antifosfolipid antitanachalar o'rtasidagi kuchli ijobiy bog'liqlik.

Teskari korrelyatsiya: Organlar shikastlanishi markerlari (LDG, kreatinin) va trombositlar darajasi o'rtasida kuchli teskari korrelyatsiya aniqlandi. Bu trombositopeniya iste'mol mexanizmini yaqqol namoyon etadi: tizimli shikastlanish qanchalik og'ir bo'lsa, trombositlar darajasi shunchalik past bo'ladi.

Multikollinearlik deb nomlanuvchi bu hodisa, ularni bir vaqtning o'zida bitta regressiya modeliga kiritishni statistik jihatdan noto'g'ri deb topildi. Ushbu muammoni hal qilish va barcha markerlardagi ma'lumotni saqlab qolish uchun biz tomonidan beshta asosiy ko'rsatkichning standartlashtirilgan qiymatlarini birlashtiruvchi Integrallashgan Og'irlik Indeksi yoki TMSI ishlab chiqildi va hisoblandi.

Trombotik mikroangiopatiya (TMA) rivojlanish xavfi bo'lgan homiladorlarni olib borishda geterogenligi va uning ko'plab erta belgilarining nospetsifikligi tufayli bir necha bor murakkablashadi. Jahon amaliyotida prognozlashga oid mavjud yondashuvlar bir qator jiddiy cheklovlarga ega: tor yo'nalganlik, multikollinearlik muammosi, kasallikning kompleks tabiatini e'tiborsiz qoldirish. Bu "diagnostik noaniqlik" shifokorning olib borish taktikasi to'g'risidagi qarorni ko'pincha intuitiv va kechikib, klinik manzara aniq va bemorning ahvoli kritik bo'lganda qabul qilishiga olib keladi. Ushbu cheklovlarni bartaraf etish uchun biz TMA Og'irlik Integral Indeksi (TMSI) ni ishlab chiqdik va validatsiyadan o'tkazdik. Uning maqsadi - shifokorning murakkab fikrlash jarayonini rasmiylashtirish va uni obyektiv, aniq va takrorlanuvchan vositaga aylantirishdir. TMSI eng muhim prediktorlarni yagona sonli ko'rsatkichga matematik tarzda birlashtiradi, multikollinearlik muammosini hal qiladi va patologik jarayonning og'irligini yaxlit baholash imkonini beradi. Ushbu vazifalarni hal qilish uchun biz o'zgaruvchan murakkablik va turli maqsadlarga ega bo'lgan uchta variantdagi TMA Og'irlik Integral Indeksini ishlab chiqdik va validatsiyadan o'tkazdik: TMSI-4 (Asosiy skrining) va TMSI-10 (Kompleks differensial-diagnostik). Bunday yondashuv turli

turdagi ma'lumotlarga asoslangan modellarning prognostik qimmatini taqqoslash va har bir klinik vazifa uchun optimal prediktorlar to'plamini aniqlash imkonini berdi.

Asosiy skrining indeksi TMSI-4: Indeks og'ir akusherlik patologiyasi mavjudligini tez va iqtisodiy jihatdan samarali baholash uchun mo'ljallangan. U TMA patogenezi to'rtta fundamental bo'g'inini aks ettirish uchun maqsadli ravishda tanlangan 4 ta asosiy laborator ko'rsatkichga asoslanadi: Trombotsitlar (PLT), Gomotsistein (Homocysteine), AFA (antifosfolipid antitanachalar).

Ushbu indeks og'ir TMA shakllarini (OPE, HELLP, KAFS) fiziologik homiladorlikdan ajratish uchun ideal qobiliyatni ko'rsatdi, bu esa uni jiddiy patologik jarayon mavjudligini tasdiqlash uchun samarali vosita qiladi. TMSI-4 ni hisoblash iqtisodiy jihatdan samaralidir, chunki u cheklangan miqdordagi nisbatan mavjud bo'lgan tekshiruvlarni o'z ichiga oladi. Uni qo'llash barcha xavf guruhiga qimmat genetik testlarni asossiz tayinlashdan qochish va resurslarni allaqachon aniqlangan o'zgarishlari bo'lgan bemorlarga qaratish imkonini beradi.

Kompleks differensial-dagnostik indeks TMSI-10 Indeks chuqurlashtirilgan baholash vositasi bo'lib, allaqachon aniqlangan og'ir patologiyasi bo'lgan bemorlarda murakkab differensial-dagnostik vazifalarni hal qilish uchun mo'ljallangan. Uning tarkibi patogenezi barcha ma'lum darajalarini - genetik moyillikdan tortib joriy organ buzilishlarigacha maksimal darajada qamrab olish maqsadida aniqlangan. U TMSI-10 ning barcha laborator-instrumental ko'rsatkichlarini, shuningdek, 3 ta asosiy anamnestik va genetik prediktorni o'z ichiga oladi: Anamnezi (Anamnesis), Leyden mutatsiyasi tashuvchiligi (F5_Leiden_carrier), MTHFR C677T, PAI-1 mutant alleli tashuvchiligi. Tadqiqot natijalari ko'rsatganidek, aynan shu kompleks indeks, anamnez va genetikani hisobga oluvchi, klinik jihatdan o'xshash, ammo patogenetik jihatdan turli xil TMA shakllarini differensiatsiya qilish uchun yuqori aniqlikka egalik qildi.

ROC-tahlili natijalari shuni ko'rsatdiki, indeksning barcha uch varianti (TMSI-4, TMSI-10 yakuniy) nazorat guruhi bilan barcha taqqoslashlar uchun ROC-egri chiziq ostidagi maydon (AUC) 1,000 ga teng bo'lgan ($p < 0,001$) ideal diagnostik aniqlikni namoyon etdi.

Bu shundan dalolat beradiki, hatto TMSI-4 indeksiga kiritilgan to'rtta markerdan iborat bazaviy to'plam ham TMA bilan bog'liq og'ir akusherlik patologiyasini skrining qilish va ob'ektiv tasdiqlash uchun o'ta yuqori sezgir va yuqori spetsifik vosita hisoblanadi.

Tadqiqot namunasida TMSI-4 indeksi qiymatlarining taqsimlanishini tahlil qilish asosida optimal chegaraviy qiymat (cut-off value) 0,0 aniqlandi, bu TMA-ni me'yordan 100% sezgirlik va 100% spetsifiklik bilan ajratish imkonini beradi va bu birlamchi tashxislash uchun ulkan amaliy ahamiyatga ega.

Klinik jihatdan o'xshash, ammo patogenetik jihatdan farq qiluvchi TMA shakllari o'rtasidagi differensial diagnostika vazifasini hal qilish ancha murakkabroq muammo hisoblanadi va uni hal qilish uchun yuqori prognostik quvvatga ega vosita talab etiladi.

ROC-egri chiziqlari grafiklari yaqqol ko'rsatib turganidek, faqat laborator-instrumental ma'lumotlarga asoslangan bazaviy TMSI-4 indeksleri HELLP-sindromi va og'ir PENi ishonchli farqlash uchun yetarli prognostik kuchga ega emas (mos ravishda AUC 0.554 va 0.562). Bu fundamental ahamiyatga ega bo'lgan negativ natija bo'lib, u standart testlar asosida bu holatlarni ishonchli differensiatsiya qilishning iloji yo'qligini isbotlaydi. Differensial diagnostikadagi yutuqqa faqat

qo'shimcha ravishda anamnestik va genetik omillarni ham birlashtirgan kompleks TMSI-10_yakuniy indeksidan foydalanilgandagina erishildi.

Ushbu indeks HELLPni OPEdan differensiatsiya qilish uchun juda yaxshi prognostik aniqlikni ($AUC=0.806$, 95% IO $0.748-0.863$, $p<0.001$) va KAFSni PEdan differensiatsiya qilish uchun a'lo darajadagi aniqlikni ($AUC=0.862$, 95% IO $0.790-0.934$, $p<0.001$) namoyon etdi. Bu natijalar ishonchli tarzda shuni isbotlaydiki, TMAning klinik jihatdan o'xshash shakllarini farqlash uchun nafaqat joriy laborator kartinani, balki bemorning fon moyilligini ham hisobga olish zarur, TMSI-10 indeksi esa aynan shunday imkoniyatni beradi.

Shu bilan birga, ikkita eng og'ir shakl — KAFS va HELLP o'rtasidagi differensial diagnostika hatto kompleks indeks uchun ham murakkab vazifa bo'lib qoldi ($AUC=0.632$), bu ularning tizimli zararlanish og'irligi jihatidan chuqur patogenetik o'xshashligidan dalolat beradi va ularni farqlash uchun maxsus (spetsifik) markerlarni jalb qilishni talab etadi.

Ko'rsatilganidek, TMSI-4 indeksi og'ir TMA shakllarini fiziologik homiladorlikdan ajratish uchun ideal qobiliyatga ega ($AUC=1.0$). TMSI-4 indeksi qiymatlarining taqsimlanish tahlili shuni ko'rsatdiki, nazorat guruhidagi maksimal indeks qiymati $-1,45$ ni tashkil etgan bo'lsa, TMA guruhlaridagi minimal qiymat $+0,21$ ni tashkil etdi.

Qiymatlar diapazonlarining umuman kesishmasligi oddiy va yuqori aniqlikdagi diagnostik qoidani shakllantirishga imkon beradi.

Diagnostik qoida:

TMSI-4 qiymati < 0.0 bo'lsa: yuqori ehtimollik bilan (spetsifiklik 100%) hozirgi vaqtda og'ir TMA shakli yo'qligidan dalolat beradi. Bemor protokolga muvofiq xavf guruhida kuzatuvni davom ettirishi mumkin.

TMSI-4 qiymati ≥ 0.0 bo'lsa: Bu "xavotir signali" ("qizil bayroqcha") bo'lib, yuqori ehtimollik bilan (sezgirlik 100%) yaqin vaqt ichida og'ir TMA mavjudligi yoki rivojlanishining yuqori xavfiga ishora qiladi. Bunday bemor chuqurlashtirilgan tekshiruv o'tkazish, TMSI-10 kompleks indeksini hisoblash va olib borish taktikasini hal qilish uchun zudlik bilan III darajali statsionarga yotqizilishi kerak.

Prognostik qimmat bo'yicha asosiy xulosalar:

Norma bilan solishtirganda yuqori diagnostik aniqlik: Laborator va instrumental markerlarning har qanday kombinatsiyasi, indeksga birlashtirilgan, og'ir akusherlik patologiyasini (OPE, HELLP, KAFS) fiziologik homiladorlikdan deyarli xatosiz ajratish imkonini beradi (barcha indekslar uchun $AUC\approx 1.0$).

Differensial diagnostika uchun standart markerlarning yetishmasligi: Faqat laboratoriya va instrumental ma'lumotlarga asoslangan asosiy indekslar (TMSI-4) turli TMA shakllarini bir-biridan ajratish uchun yetarli prognostik kuchga ega emas.

Kompleks yondashuvning hal qiluvchi roli: Faqatgina anamnestik va genetik omillarni o'z ichiga olgan TMSI-10, murakkab differensial-diagnostik vazifalarni hal qilish uchun statistik ahamiyatli va yuqori prognostik qimmatni namoyish etadi (HELLP vs OPE uchun $AUC=0.865$, KAFS vs OPE uchun 0.935 va KAFS vs HELLP uchun 0.711).

TMSI-4 Indeksining chegara qiymatidan yuqori bo'lishi yoki TMA ning klinik-laborator belgilarining (progressiv trombotsitopeniya, D-dimer va

gomosisteinni oshishi, AFA-antifosfolipid antitanachalar) paydo bo'lishi bemorni reanimatsiya va intensiv terapiya bo'limi mavjud bo'lgan III darajali akusherlik statsionariga zudlik bilan gospitalizatsiya qilish uchun ko'rsatma hisoblanadi.

Ushbu dissertatsiya tadqiqoti homilador ayollarda trombotik mikroangiopatiyaning (TMA) kompleks o'rganishga, ularni erta tashxislash, prognozni baholash va tanlangan genetik markerlarni hisobga olgan holda akusherlik asoratlarining patogenetik asoslangan profilaktikasiga integratsiyalashgan yondashuvni ishlab chiqish va ilmiy asoslashga bag'ishlandi. Oldingi bobda qo'yilgan vazifalarni bajarish jarayonida olingan original ma'lumotlar taqdim etildi. Ushbu bobda ushbu natijalarning zamonaviy ilmiy tasavvurlar va jahon adabiyoti ma'lumotlari kontekstida batafsil muhokamasi o'tkaziladi. Asosiy e'tibor tekshirilayotgan kogortadagi TMA ning klinik-epidemiologik xususiyatlarini tahlil qilish, ushbu holatlarning rivojlanishi va kechishini modulyatsiya qilishda aniqlangan genetik, klinik-laborator va morfologik prediktorlarning rolini talqin qilish, shuningdek, taklif etilgan kompleks skrining algoritmi, xavfni stratifikatsiyalash va ishlab chiqilgan profilaktika protokollarining samaradorligini baholashga qaratiladi. Olingan ma'lumotlarni tanqidiy tahlil qilish nafaqat ularning ilmiy yangiligi va amaliy ahamiyatini baholashga, balki tadqiqotning mumkin bo'lgan cheklovlarini aniqlashga va akusherlik va gematologiyaning ushbu murakkab va dolzarb sohasida keyingi ilmiy izlanishlar uchun istiqbollarni belgilashga imkon beradi va quyidagilarni amaliyotga tadbir qilishni tavsiya etadi:

Klinik amaliyotga yengil o'g'irlikda kechuvchi preeklamsiya bilan kasallangan homilador holati og'irligini dinamik baholash uchun yangi vosita — Integrallashgan Trombotik Mikroangiopatiya Og'irlik Indeksini (TMSI) asosida algoritm joriy etildi (5-rasm.).

"Preeklamsiya" tashxisi qo'yilgan, oilaviy, somatik, akusherlik va ginekologik og'irlashgan anamneziga ega barcha bemorlarga shifoxonaga yotqizilganda va keyinchalik holat og'irligiga qarab TMSI indeksini hisoblash tavsiya etiladi. Indeks laborator ko'rsatkich: trombostsitlar, gomotsistein, D-dimer, ALT, LDG asosida, ularning standartlashtirilgan z-baholarini jamlash orqali hisoblanadi.

TMSI ning musbat yoki dinamikada o'sib boruvchi qiymati tizimli poliorgan shikastlanishning boshlanganidan dalolat beruvchi obyektiv xavotirli signal hisoblanadi va HELLP-sindromining klassik yaqqol manzarasi mavjud bo'lmaganda ham kuzatuv va terapiyani zudlik bilan kuchaytirish uchun asos bo'lishi kerak. Laboratoriya axborot tizimlariga ushbu indeksni avtomatik hisoblovchi kalkulyatorni ishlab chiqish va joriy etish lozim.

Riskni obyektiv stratifikatsiyalash va olib borish taktikasini tanlash uchun ishlab chiqilgan ko'p faktorli bashorat algoritmidan foydalanish.

Preeklampsiyasi bo'lgan har bir bemor uchun TMSI qiymati va oilaviy anamnez ma'lumotlariga asoslangan bashorat modelidan foydalanib, trombotik mikroangiopatiya rivojlanishining individual ehtimolini hisoblash tavsiya etiladi.

Olingan ehtimollikka qarab, bemorlar uchta risk guruhiga stratifikatsiya qilinishi kerak:

Past risk (ehtimollik $< 5\%$): PE bo'yicha standart protokollarga muvofiq olib borish.

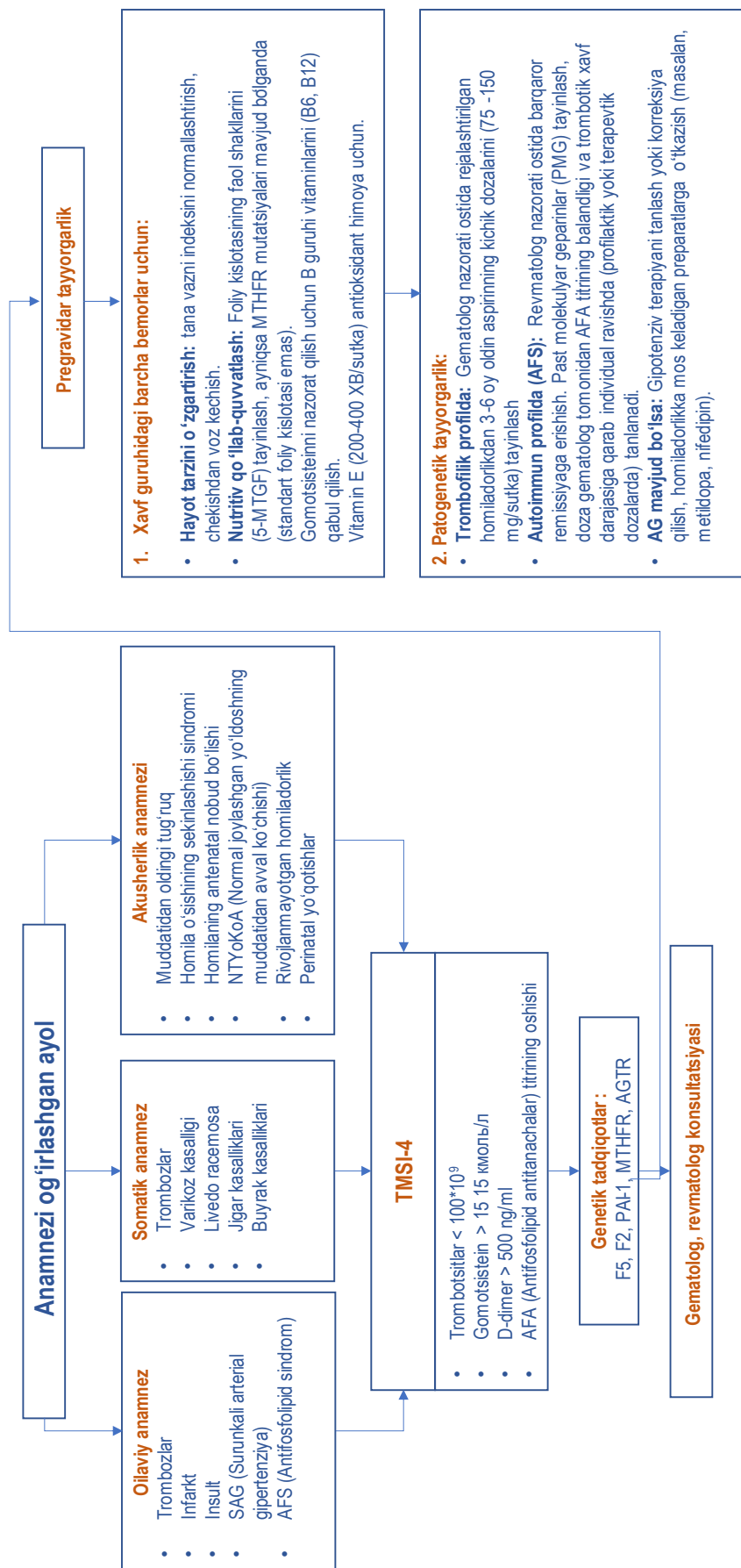
O'rta risk (ehtimollik 5-20%): Kuchaytirilgan monitoring, jumladan, har kuni arterial bosim, diurezni nazorat qilish va 24 soatda TMSI ni hisoblash; gematolog maslahati.

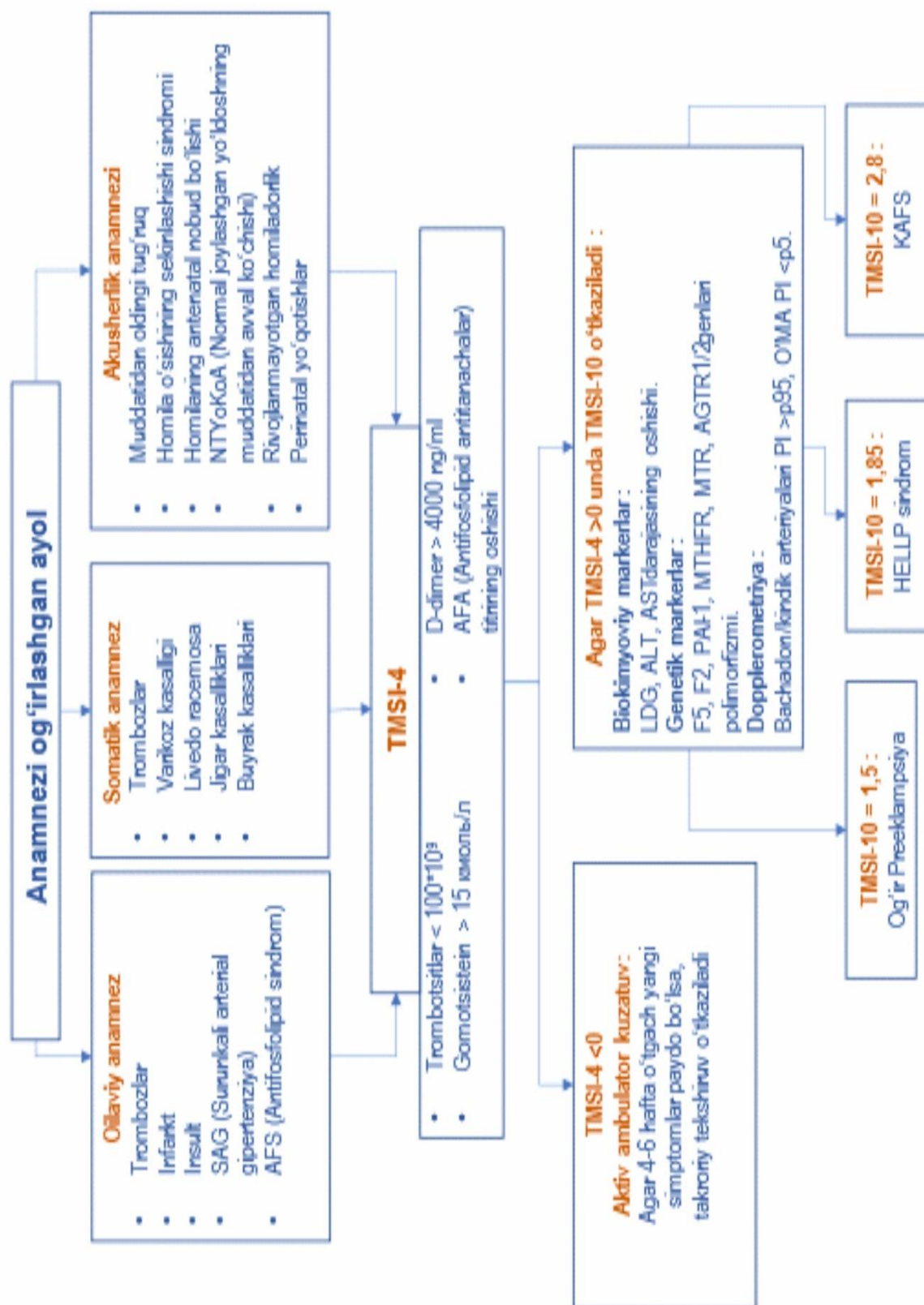
Yuqori risk (ehtimollik $> 20\%$): Ushbu toifadagi bemorlar maksimal darajada diqqat-e'tiborni talab qiladi. Intensiv terapiya bo'limiga yoki intensiv kuzatuv palatasiga o'tkazish, hayotiy muhim funksiyalarni kecha-kunduz monitoring qilish, har 12-24 soatda laborator nazorat (jumladan TMSI), muddatidan oldin tug'ruqqa zudlik bilan tayyorgarlik ko'rish ko'rsatilgan.

Yuqori risk guruhidagi bemorlarga patogenetik profilaktik terapiya tayinlashda differensial yondashuvni qo'llash.

Bashorat modeliga ko'ra yuqori risk guruhiga kiritilgan bemorlarga, homiladorlikning 20-22 haftasidan boshlab (skriningda aniqlanganda) yoki zudlik bilan og'ir PE bilan shifoxonaga yotqizilganda milliy protokollar asosida davochoralarrini boshlash HELLP va KAFS sindromlarini oldini olish zarur.

5-rasm. Trombotik Mikroangiopatiya Og‘irlik Indeksini (TMSI) asosida algoritm.





XULOSALAR

1. Homiladorlardagi trombotik mikroangiopatiyalar (TMA) geterogen guruh bo'lib, uning tarkibida kompleks tahlil asosida uchta turli xil klinik-patogenetik fenotip ajratildi. Og'ir preeklampsiya bilan assotsiatsiyalangan fenotip (87,7%) yaqqol fon somatik patologiyasi, ayniqsa surunkali arterial gipertenziya (88,4%) bilan tavsiflanadi. HELLP-sindromi (9,1%) fenotipi uchun F5 Leiden mutatsiyasi tashuvchanligi ($OR=14,8$) patognomonik bo'lib, bu uning "genetik-determinirlangan gepato-gemolitik kriz" tipida rivojlanishini, LDG va transaminazalarning keskin oshishi bilan kechishini belgilaydi. Eng fulminant kechuvchi KAFS (3,2%) fenotipi uchun esa yuqori titrdagi antifosfolipid antitanalar ($\beta 2$ -glikoprotein I ga qarshi) va D-dimerning o'ta yuqori darajasi (mediana 6292 ng/ml) bilan kechuvchi "immuno-vositachilikdagi katastrofa" profili xosdir.

2. TMAning erta diagnostikasi va differensiatsiyasi uchun eng informativ klinik-laborator markerlar aniqlandi. Klassik mezonlar (trombotsitopeniya $<100 \times 10^9/l$), gemoliz markerlari (LDG >600 Birlik/l) va organ disfunktsiyasi (kreatinin >90 mkmol/l) bilan bir qatorda, differensial diagnostikada D-dimer darajasi (KAFSda OPEga nisbatan 5 baravar yuqori), antifosfolipid antitanalar titrlari va gomotsistein darajasi (OPE dan KAFSga qarab progressiv o'sishi) hal qiluvchi rol o'ynashi aniqlandi. Bitta markerning o'zi barcha fenotiplarni ishonchli farqlash uchun yetarli prognostik kuchga ega emasligi isbotlandi.

3. Gomostaz tizimi va folat sikli genlari polimorfizmlarining latent genetik prediktorlar sifatida yuqori prognostik ahamiyati isbotlandi. F5 Leiden mutatsiyasi tashuvchanligi va HELLP-sindromi rivojlanishi o'rtasida kuchli assotsiatsiya ($OR=14,8$) aniqlandi. HELLP-sindromida AA mutant gomozigot genotipi chastotasi 29,4% ni tashkil etdi, PE guruhida esa — atigi 2,1%, nazoratda esa umuman uchramadi. KAFS-sindromi uchun esa bir nechta protrombotik mutatsiyalarning, xususan F2 Prothrombin G20210A (OPEga nisbatan 11 baravar ko'p) va PAI-1 4G/4G (OPEga nisbatan 15 baravar ko'p) to'planishi xarakterlidir. MTHFR C677T polimorfizmi ham HELLP ($OR=10,1$), ham KAFS uchun muhim prediktor hisoblanadi.

4. Genetik profil, yo'ldoshdagi morfologiya va klinika o'rtasida ishonchli korrelyatsion bog'liqliklar aniqlanib, «gen-platsenta-klinika» konseptual modeli asoslandi. Yo'ldoshdagi morfologik shikastlanishlar darajasi (infarktlar maydoni, tomirlar trombozi) klinik-laborator ko'rinishlar og'irligi (LDG, D-dimer, kreatinin darajasi; $p<0,01$) bilan to'g'ridan-to'g'ri va trombotsitlar darajasi hamda homila vazni bilan teskari ($p<0,001$) korrelyatsiya qilishi isbotlandi. Birinchi marta HELLP-sindromi bo'lgan bemorlarda F5 Leiden mutatsiyasi tashuvchanligi va yo'ldoshning stvol vorsinkalari tomirlari trombozi hamda infarktlar maydoni o'rtasida to'g'ridan-to'g'ri patogenetik aloqa isbotlandi, bu esa platsenta latent genetik xavf amalga oshiriladigan joy ekanligini tasdiqlaydi.

5. Prediktorlarning integral bahosi asosida ikki bosqichli klinik algoritmi ishlab chiqilib, profilaktik tadbirlarni boshlashning optimal muddatlari aniqlandi. Anamnez asosida I bosqichda aniqlangan yuqori xavf guruhi uchun birlamchi miqdoriy baholashning optimal muddati TMSI-4 Indeksi yordamida 20-22 hafta ekanligi aniqlandi. $TMSI-4 \geq 0,0$ bo'lganda zudlik bilan gospitalizatsiya va ikkinchi bosqichga (TMSI-10 hisobi) o'tish ko'rsatilgan. Transformatsiya xavfi

yuqori bo'lgan bemorlar uchun ($P(\%) \geq 30\%$) kutish taktikasi emas, balki darhol intensiv terapiyani boshlash va tug'ruqqa tayyorlash optimal hisoblanadi.

6. Xavfni stratifikatsiyalash uchun Trombotik Mikroangiopatiya Og'irlik Integral Indeksi (TMSI-10) ko'rinishida taqdim etilgan va unga asoslangan prognostik formulalardan iborat shaxsiylashtirilgan matematik model ishlab chiqildi va validatsiya qilindi. Model 10 ta anamnestik, genetik va laborator prediktorlarni birlashtiradi va TMAning og'ir shakllarini yuqori aniqlikda differensiatsiya qilish imkonini beradi: HELLP-sindromini og'ir PE dan farqlash uchun AUC 0.806 ni, KAFSni og'ir PE dan farqlash uchun esa 0.862 ni tashkil etdi. Uning asosida ishlab chiqilgan formulalar transformatsiyaning individual ehtimolini miqdoriy hisoblash imkonini beradi, bu esa olib borish taktikasini shaxsiylashtirish uchun obyektiv asos hisoblanadi.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.29. ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

**ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

РАДЖАБОВА ЗУЛОЛА АБДУХАКИМОВНА

**ЛАТЕНТНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ТРОМБОТИЧЕСКИХ
МИКРОАНГИОПАТИЙ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН: КЛИНИКО-
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

14.00.01 - Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ (DSc) ПО
МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2026

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инновации Республики Узбекистан за №B2021.1 DSc/Tih629

Диссертация выполнена в Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ((www.tashmeduni.uz)) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный консультант:

Каримова Феруза Джавдатовна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна
доктор медицинских наук, профессор

Закирова Нодира Исламовна
доктор медицинских наук, профессор

Нишанов Данияр Анарбаевич
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова

Защита диссертации состоится “___” _____ в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском государственном медицинском университете (Адрес: 100140, г.Ташкент, Юнусабадский район ул. Богишамол, дом 223. Тел.: (+998-78) 150-78-25, (998-71) 214-83-11, Fax: (+998-78) 150-78-28, E-mail: info@tma.uz, tta@exat.uz

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

Автореферат диссертации разослан«___»_____2026 года.
(Реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____2026 года).

А.В. Алимов

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

Х.А. Акрамова

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

К.Н. Хаитов

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

ВВЕДЕНИЕ (Аннотация к докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и необходимость темы диссертации. Несмотря на достижения в акушерской науке и практике за последние годы, материнская заболеваемость и смертность, связанные с критическими состояниями, остаются актуальной медико-социальной проблемой глобального масштаба. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...почти у одной из десяти беременных женщин в мире (8-10%) развивается преэклампсия. Тяжелые формы преэклампсии в 10–20% случаев трансформируются в HELLP-синдром, и это жизнеугрожающее состояние, характеризующееся массивным повреждением эндотелия, является основной причиной развития полиорганной недостаточности и летальных исходов в акушерстве. Данное заболевание является одной из основных причин материнской (около 46 000 в год) и перинатальной смертности (около 500 000 в год). Смертность от преэклампсии особенно высока в развивающихся странах: в Азии и Африке этот показатель составляет 10%, а в Латинской Америке достигает 25%...»¹. Эта ситуация свидетельствует о глобальном дисбалансе в области охраны материнства и детства.

В мире проводится ряд научных исследований по изучению методов оптимизации перинатальных исходов, снижения риска осложнений при тромботических микроангиопатиях (ТМА) и предотвращения связанной с ними материнской и детской смертности. Особую клиническую значимость и научно-исследовательский интерес представляют тромботических микроангиопатий развивающиеся на фоне тяжелых акушерских осложнений, таких как тяжелая преэклампсия (ТПЭ) и HELLP-синдром, а также на фоне антифосфолипидного синдрома. Именно генез этих ТМА то есть беременность определяет специфику их патогенетических каскадов, клинических фенотипов и терапевтических мишеней. Диагностическая сложность заключается в том, что клиничко-лабораторные проявления ТМА часто маскируются симптоматикой основного заболевания-триггера, что значительно затрудняет их своевременную верификацию и проведение патогенетически направленной терапии. Полиэтиологичность и многокомпонентность патогенеза ТМА, включающего эндотелиальную дисфункцию, нарушения коагуляционного гемостаза и фибринолиза, а также иммунопатологические изменения, диктуют необходимость комплексного изучения данной проблемы.

В нашей стране проводится широкомасштабная работа по укреплению системы охраны здоровья матери, ребенка и плода. Определены важные задачи, направленные на повышение качества медицинской помощи, внедрение современных технологий диагностики и лечения, а также на «...проведение медицинского обследования и лечения женщин с выявленными факторами риска, внедрение специализированных и высокотехнологичных практик диагностики и лечения при проведении скрининговых обследований беременных женщин...»². В числе приоритетных задач перинатальной медицины нашей страны важное место занимают усилия по сокращению материнской и детской смертности. С этой точки зрения, цель данного

¹ <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/pre-eclampsia>

² Постановление Президента Республики Узбекистан от 8 сентября 2023 года № ПП-296 «О мерах по охране здоровья матери и ребенка, укреплению репродуктивного здоровья населения»

исследования соответствует государственным приоритетным направлениям по снижению материнской и детской смертности, улучшению перинатальных исходов, а также совершенствованию диагностики и лечения ТМА.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, определённых в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы», Указе № УП-158 от 11 сентября 2023 года «О стратегии „Узбекистан — 2030“», Постановлении № ПП-296 от 8 сентября 2023 года «О мерах по охране здоровья матери и ребенка, укреплению репродуктивного здоровья населения», Постановлении № ПП-216 от 25 апреля 2022 года «Об усилении охраны материнства и детства в 2022–2026 годах», а также в других нормативно-правовых документах, относящихся к данной сфере деятельности.

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

Обзор международных научных исследований по теме диссертации³. Научные исследования, посвященные совершенствованию диагностики, лечения и профилактики тромбомикроангиопатий у беременных, активно проводятся в ведущих научных центрах и высших учебных заведениях мира, в том числе: Harvard Medical School / Brigham and Women’s Hospital / Johns Hopkins University (США), University of Oxford (Великобритания), Karolinska Institutet (Швеция), University of Cambridge (Великобритания), University of Toronto / Mount Sinai Hospital (Канада), INSERM / Université de Paris (Франция), Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, а также Ташкентский, Самаркандский и Бухарский медицинские университеты.

В Harvard Medical School (США), Massachusetts General Hospital и Brigham and Women’s Hospital проводятся исследования молекулярно-генетических механизмов развития HELLP-синдрома, преэклампсии и ТМА. Получены важные научные результаты, направленные на изучение различных аспектов ТМА, в Гарвардской медицинской школе (США) Massachusetts General Hospital и Brigham and Women’s Hospital проводятся исследования по молекулярно-генетическим механизмам развития HELLP-синдрома, преэклампсии и ТМА. Доказано, что наряду с наблюдением за состоянием беременной женщины с ТМА, профилактика способствует оптимизации сроков родов и снижению вероятности неонатальных осложнений (University of Cambridge, Великобритания). Установлено, что индивидуальный подход к ведению беременности при ТМА улучшает неврологические и соматические результаты у новорожденных (University College London, Великобритания). В

³ Диссертация 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.

ТМА обнаружены возможности введения факторов роста в пупочную вену для улучшения внутриутробного развития плода (Université de Paris, Франция).

Установлено, что строгий контроль биофизических показателей плода при преэклампсии повышает диагностическую точность и снижает количество преждевременных родов (University of Toronto, Канада). Установлено, что основную роль в патогенезе ТМА у матери играют аутоиммунные процессы, что открывает возможности раннего прогнозирования данного осложнения (Mount Sinai Hospital, Канада). Проводятся исследования по разработке методов медикаментозного лечения, в частности, подтверждена роль аспирина в профилактике преэклампсии и ограничения роста плода (Karolinska Institutet, Швеция).

В России изучены митохондриальные дисфункции и выявлены биохимические маркеры окислительного стресса, которые могут быть использованы для прогнозирования исходов беременности при ТМА (Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова). В Кыргызстане выявлены основные механизмы плацентарной недостаточности при ТМА и разработаны методы ее коррекции (Казахский национальный медицинский университет). В Узбекистане проведен анализ материнской смертности и перинатальных исходов у женщин с преэклампсией, разработаны алгоритмы ультразвукового мониторинга (Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка, Ташкентская медицинская академия). Также установлено, что нутритивное состояние беременной женщины влияет на риск развития ТМА, что позволило разработать новые подходы к нутритивной поддержке (Самаркандский государственный медицинский университет).

В мировом масштабе проводятся исследования молекулярно-генетических и эпигенетических механизмов развития ТМА. Разработаны биомаркеры для ранней диагностики, усовершенствованы методы доплерометрии и ультразвука, созданы индивидуализированные 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 современных мировых научных данных показывает, что тромботическая микроангиопатия у беременных женщин остается одной из ведущих причин материнской смертности и неблагоприятных перинатальных исходов. Knoor T. и Gonsalves E.A. из Johns Hopkins / NIH в 2021 г. развивают современное направление в дифференциальной диагностике преэклампсии и тромботической микроангиопатии. Они предлагают использовать многофакторные панели (тромбоциты, ЛДГ, креатинин) для четкого разграничения клинически схожих состояний. Их подход позволяет своевременно отличить от ТПЭ/HELLP, выбрать адекватную терапию и делает акцент на молекулярные признаки и системы «матка-плацента». Zuber J., Fakhouri F. (INSERM de Paris, 2020 г.) являются пионерами в изучении тромботической микроангиопатии у беременных женщин. Они разработали схемы применения экулизумаба у беременных с ТМА.

В странах СНГ были проведены исследования, направленные на изучение роли различных маркеров в диагностике ТМА. Например, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) играет ключевую роль в управлении ангиогенезом и плацентарным кровотоком, а микроРНК (мкРНК) участвует в эпигенетическом управлении окислительным стрессом. Однако до сегодняшнего дня не удалось разработать исследования, обладающие достаточной чувствительностью и специфичностью для точной диагностики ТМА. Необходимо проведение дополнительных исследований для подтверждения их клинической значимости, стандартизации диагностических порогов и разработки практических рекомендаций по использованию биохимических маркеров в раннем выявлении ТМА (Симухина М.А., Григорьева К.Н. 2023 г.; Филатов Л.Б., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Цибизова В.И., Третьякова М.В., Блинов Д.В., Панкратьева Л.Л., Гашимова Н.Р., Антонова А.С., Элалами И., Макацария А.Д. 2022 г., Симухина М.А., Григорьева К.Н. 2023 г.).

В Узбекистане проблема тромботических осложнений беременности и их предикторов также является предметом активных научных исследований. В частности, значительный вклад в изучение роли наследственных тромбофилий в генезе тяжелых акушерских осложнений, таких как преждевременная отслойка плаценты и репродуктивные потери, был внесен работами профессора С.Н. Султанова (Султанов С.Н. и соавт., 2017; Султанов С.Н., Ходжимуратова Г.А., 2019). Также изучалась роль полиморфизма генов фолатного обмена в развитии плацентарной недостаточности (Юлдашева Ш.Ф., Султанов С.Н., 2017), наша научная работа продолжает и углубляет данные исследования, фокусируясь на создании интегральной прогностической модели для дифференциальной диагностики различных форм ТМА. Д. Нажмутдинова и Н.Мавлянова (2023 г.), М.Х. Каттаходжаева и Д.Ф. Гайбуллаева (2023 г.), Р.Э. Ниязметов (2021 г.), Д.Б. Асранкулова, Г.З. Ешембетова (2024 г.), Н.Х. Рузиева, Г.С. Бабажанова и Ю.К. Джаббарова (2021 г.), а также другие специалисты. В исследованиях этих ученых основное внимание было направлено на изучение факторов риска, связанных с тромботическими микроангиопатиями у беременных, а также сопутствующих патологий, таких как преэклампсия, преждевременные роды, плацентарная недостаточность, эндотелиальная дисфункция, HELLP-синдром, АФС, КАФС, тромбофилия. В частности, были рассмотрены молекулярные маркеры плацентарной недостаточности, выявлены биохимические показатели окислительного стресса и метаболические нарушения, сопровождающие задержку роста плода. Кроме того, включалась оценка особенностей фетоплацентарной системы при беременности, осложненной тромбофилией, применение международных подходов к снижению перинатальной смертности, анализ эндотелиальной дисфункции при преэклампсии и изучение аутоиммунных антител у женщин с синдромом потери плода. Исследования также были направлены на разработку методов прогнозирования исходов беременности при вторичных тромботических микроангиопатиях с использованием различных биомаркеров и доплерометрических показателей кровотока.

Вместе с тем, несмотря на наличие публикаций по данной теме, в нашей стране практически не проводилось комплексных исследований,

направленных на изучение вторичных тромботических микроангиопатий. В большинстве исследований внимание было сосредоточено на вторичных аспектах, таких как состояние фетоплацентарного комплекса, перинатальные исходы при преждевременных родах и возможные механизмы сосудистых нарушений. На сегодняшний день недостаточно проспективных исследований, оценивающих влияние различных методов ведения беременности при вторичных тромботических микроангиопатиях, эффективность терапевтических и профилактических стратегий. В связи с этим особое научное и клиническое значение приобретают научные исследования, позволяющие, в частности, глубже изучить патогенез вторичных тромботических микроангиопатий, разработать надежные методы ранней диагностики и эффективно подойти к профилактике материнских и перинатальных потерь, возникающих вследствие данного синдрома.

Связь темы диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего учебного заведения, где выполнена диссертация. Данная тема выполняется в соответствии с тематическим планом научно-исследовательских работ Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников на тему "Современные технологии диагностики, лечения и профилактики заболеваний" (2020-2024 гг.).

Цель исследования: определить прогностическую ценность латентных предикторов тромботических микроангиопатий для совершенствования диагностики и прогнозирования осложнений беременности;

Задачи исследования:

представить клинико-патогенетические фенотипы тромботических микроангиопатий у беременных (ассоциированная с тяжелой преэклампсией, HELLP-синдром, КАФС) на основе комплексного анализа;

определить наиболее информативные клинико-лабораторные маркеры для ранней диагностики и прогнозирования тромботических микроангиопатий у беременных;

определить ассоциации и прогностическую значимость ключевых полиморфизмов генов тромбофилии (F5 Leiden, F2 Prothrombin, PAI-1), фолатного цикла (MTHFR, MTR) и ренин-ангиотензиновой системы (AGTR1, AGTR2) как латентных генетических предикторов утяжеления различных фенотипов тромботических микроангиопатий;

установить степень корреляции генетического профиля, морфологических повреждений плаценты с тяжестью клинико-лабораторных проявлений;

разработать персонализированную математическую модель стратификации рисков для выделения групп пациенток с высоким риском развития тромботической микроангиопатии у беременных;

разработать алгоритм стратификации риска и прегравидарной подготовки с целью профилактики акушерских осложнений у женщин с отягощенным анамнезом и высоким риском тромботических микроангиопатий.

Объект исследования явились 423 беременных женщин, из них 327 беременных женщин с тяжелой преэклампсией, 34 беременные женщины с HELLP-синдромом, 12 беременных женщин с КАФС-синдромом, 50

соматически здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью,

Предмет исследования явился венозная кровь, моча и плацента беременных женщин.

Методы исследования. В диссертации использованы общеклинические, инструментальные, молекулярно-генетические, биохимические, морфологические, иммуногистохимические, статистические методы исследования.

Научная новизна работы:

доказана решающая роль отягощенного анамнеза в развитии тромботических микроангиопатий (ТМА) у беременных: установлено, что такие состояния, как семейный тромботический анамнез, соматический и акушерский анамнез, встречаются с высокой частотой у пациенток с HELLP-синдромом, КАФС и тяжелой преэклампсией, что, в свою очередь, доказало, что эти анамнестические факторы являются не просто факторами риска, а ключевыми латентными предикторами трансформации заболевания в наиболее тяжелые (фульминантные) формы;

доказана ведущая прогностическая роль конкретных генетических маркеров как латентных предикторов, детерминирующих траекторию утяжеления ТМА, установлено, что носительство мутантного гомозиготного генотипа F5 Leiden (G1691A) увеличивает шансы развития HELLP-синдрома в 14,8 раз, а полиморфизма MTHFR C677T — в 10,1 раз, доказано, что для КАФС-синдрома характерна кумуляция (накопление) нескольких протромботических мутаций, в частности F2 Prothrombin G20210A и PAI-1 4G/4G, что подтверждает различную генетическую основу тяжелых (фульминантных) форм ТМА;

разработан, методологически обоснован и валидирован мультипараметрический инструмент для количественной оценки латентного риска - Интегральный Индекс Тяжести Тромботической Микроангиопатии (TMSI), доказано, что комплексный индекс TMSI-10, объединяющий 10 анамнестических, генетических и лабораторных предикторов, обладает высокой прогностической точностью для дифференциации HELLP-синдрома от тяжелой преэклампсии (AUC=0.806) и КАФС от тяжелой преэклампсии (AUC=0.862), и доказана высокая предсказательная способность TMSI-10 как основного фактора, отражающего степень системного полиорганного повреждения ($p=0.0047$);

разработаны и валидированы прогностические математические модели (на основе бинарной логистической регрессии), позволяющие рассчитать индивидуальную вероятность трансформации тяжелой преэклампсии в тяжелые (фульминантные) формы, установлено, что повышение TMSI-10 на одну единицу увеличивает вероятность (OR) развития HELLP-синдрома в 1,22 раза и вероятность наличия КАФС — в 1,30 раза, доказано, что создание данных формул послужило основой для перехода к персонализированной, то есть индивидуальной тактике ведения каждой беременной;

выявлена сильная достоверная корреляция между носительством мутаций F5 Leiden, F2 Prothrombin и PAI-1 4G/4G и степенью тромбоза сосудов прикрепленных ворсин в плаценте, облитерирующей ангиопатией сосудов опорных ворсин плаценты и площадью инфарктов, что напрямую

доказало реализацию генетических дефектов через определенный патологический процесс и определение тяжести клинических проявлений у беременных с тромботической микроангиопатией;

на основе полученной математической модели разработан алгоритм для клинической практики, включающий оценку анамнеза, расчет Индекса TMSI-10 и стратификацию пациенток на группы низкого и высокого риска, что доказано как научная основа для внедрения персонализированного подхода в ведении беременных, предрасположенных к тромботической микроангиопатии.

Практические результаты исследования:

тромботические микроангиопатии (ТМА) у беременных женщин представляют собой гетерогенную группу состояний с различными клинко-патогенетическими профилями. Обосновано, что их наиболее распространенными формами у беременных являются ТМА на фоне тяжелой преэклампсии (ТПЭ) (87,7%) и HELLP-синдрома (9,1%), ТМА на фоне катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС) встречается реже (3,2%), но характеризуется самыми неблагоприятными исходами, выделенные клинические фенотипы имеют свои особенности в анамнестических данных, лабораторных показателях и морфологических изменениях плаценты, что служит основой для выявления скрытых предикторов их течения;

развитие ТМА связано со статистически значимо более высокой частотой носительства неблагоприятных полиморфных вариантов генов системы гемостаза (F5 Leiden, F2 Протромбин), фолатного цикла (MTHFR C677T) и ренин-ангиотензиновой системы (AGTR1) по сравнению с группой с физиологической беременностью ($p < 0,001$), обосновано, что наиболее сильная ассоциация выявлена между развитием HELLP-синдрома и мутацией F5 Leiden ($OR=14,8$) и MTHFR C677T ($OR=10,1$), эти генетические маркеры проявляются как скрытые детерминанты, определяющие индивидуальную предрасположенность и траекторию утяжеления ТМА;

разработанный Интегральный Индекс Тяжести ТМА (TMSI), основанный на стандартизированных Z-оценках, является высокоточным инструментом для количественной оценки скрытого риска утяжеления и дифференциальной диагностики различных форм ТМА у беременных, базовый индекс TMSI-4 обладает превосходной распознающей способностью для прогнозирования тяжелой акушерской патологии ($AUC=1,0$), комплексный индекс TMSI-10, включающий скрытые генетические и анамнестические факторы, продемонстрировал очень хорошую точность для дифференциации HELLP-синдрома от тяжелой ПЭ ($AUC=0,806$) и превосходную точность для дифференциации КАФС от тяжелой ПЭ ($AUC=0,862$), это позволяет объективизировать скрытый вектор утяжеления заболевания и обосновывается как ключ к персонализированной тактике;

морфологическое исследование плацент выявило специфические паттерны повреждения для каждой формы ТМА: для ТПЭ и HELLP-синдрома характерны признаки мальперфузии материнских сосудов с тромбозами и инфарктами; для КАФС – диффузная облитерирующая ангиопатия терминальных ворсин, выявлена сильная достоверная корреляция между степенью морфологических повреждений, тяжестью клинко-лабораторных проявлений и генетическим профилем пациенток, проявляющимся как

скрытый морфогенетический фактор ($p < 0,01$), обосновано, что феномен "нарушения адаптации", характеризующийся отсутствием адекватных компенсаторных реакций плаценты, является важным морфологическим скрытым предиктором фульминантного (молниеносного) течения HELLP-синдрома и КАФС;

на основе комплексного индекса TMSI-10 разработаны и валидированы практически работающие прогностические модели логистической регрессии, позволяющие рассчитывать индивидуальную вероятность развития осложнений и количественно оценивать скрытый риск трансформации. Обосновано, что увеличение индекса TMSI-10 на 1 единицу повышает шансы развития HELLP-синдрома в 1,22 раза (95% CI: 1,130–1,326) и шансы наличия КАФС в 1,30 раза (95% CI: 1,155–1,467);

научно обоснована и апробирована система стратификации скрытого риска и персонализированной профилактики ТМА, применение разработанного алгоритма, включающего раннее назначение превентивной терапии (низкомолекулярные гепарины, малые дозы аспирина) в группе высокого скрытого риска, позволило статистически значимо снизить частоту тяжелых форм ТМА на 30% ($p < 0,05$) и улучшить перинатальные исходы по сравнению с группой стандартного ведения, что послужило основанием для подтверждения клинической эффективности проактивного подхода.

Достоверность результатов исследования достоверность результатов исследования обоснована использованием в исследовании современных, теоретически обоснованных методов; методологической корректностью проведенных исследований, выбором достаточного объема материала, использованием в исследовании современных, взаимодополняющих общих, специальных и статистических методов; а также сопоставлением полученных результатов с международными и местными исследованиями; заключениями, подтверждением полученных результатов компетентными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что была всесторонне продемонстрирована высокая патогенетическая роль генетических, гемостазиологических, биохимических и аутоиммунных нарушений в механизме развития тромботических микроангиопатий (ТМА) у беременных, являющихся тяжелыми акушерскими осложнениями. Кроме того, предложен объективный инструмент для дифференциальной диагностики ТМА - калькулятор Индекса TMSI-10. Доказано, что Индекс TMSI-10 помогает врачу в сложных клинических ситуациях перейти от субъективной оценки к объективному числовому критерию, что, в свою очередь, повышает точность диагностики на ранних этапах, позволяет прогнозировать состояние матери и плода и предотвращать развитие жизнеугрожающих осложнений.

Практическая значимость исследования направлена на раннюю диагностику, прогнозирование и профилактику осложнений и потерь беременности, а также на улучшение её исходов. Она заключается в разработке трёхэтапного алгоритма стратификации риска для клинической практики. Данный алгоритм служит чётким руководством для врачей, позволяя выделять пациенток в группы риска уже на этапе прегравидарной подготовки или при первом визите. Это создает основу для таргетной

(целевой) профилактики и обеспечивает переход от выжидательной тактики к превентивной (профилактической). Создана возможность для оптимизации ресурсов системы здравоохранения. Предложенный алгоритм и Индекс TMSI-10 позволяют направлять дорогостоящие генетические анализы и углубленный мониторинг не на всех беременных, а таргетно — на небольшой контингент, входящий в группу высокого риска. Это, в свою очередь, создает возможность для прогнозирования осложнений, а также предотвращения материнской смертности и инвалидности.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных по совершенствованию принципов диагностики и патогенетической профилактики осложнений беременности, связанных с тромботическими микроангиопатиями:

первая научная новизна: доказана критическая роль отягощенного анамнеза как латентного предиктора развития тромботических микроангиопатий (ТМА) у беременных, установлено, что семейный тромботический анамнез, хроническая артериальная гипертензия и привычное невынашивание беременности в анамнезе встречаются высокой частотой у пациенток с HELLP-синдромом КАФС и тяжелой преэклампсией, это доказывает, что данные анамнестические факторы являются не просто факторами риска, а ключевыми предикторами трансформации заболевания в его наиболее фульминантные формы, вместе с тем, оценено применение данных информативность которых доказано, внедрена в практику государственного учреждения «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка» Ташкентского городского филиала приказом №95 от 05.06.2025 г., Сырдарьинского областного филиала приказом №101 от 03.06.2025 г., Алмазарского районного ЦМП г. Ташкента приказом №847-14-197-ТБ/2025 от 24.06.2025 г., Шайхантахурского районного ЦМП г. Ташкента приказом №701-14-205-ТБ/2025 от 14.06.2025 г. (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, протокол заседания №23 от 15 августа 2025 года). **Социальная эффективность научной новизны:** своевременное выявление, профилактика тромботических микроангиопатий у беременных с акушерскими осложнениями, определение новых звеньев патогенетической цепи и придание большого значения семейному тромботическому анамнезу, соматическому и акушерскому анамнезу снижает уровень перинатальных потерь и материнской смертности, способствует своевременной разработке профилактических мер, улучшению качества перинатальной помощи, повышению доступности и эффективности медицинских услуг. **Экономическая эффективность научной новизны:** выявленные закономерности снизили уровень перинатальных потерь путем своевременного выявления и профилактики тромботических микроангиопатий у беременных с семейным тромботическим анамнезом и риском ТМА, что обеспечило эффективное использование ресурсов перинатальной помощи, а внедрение современных систем диагностики, классификации и профилактических мер, изученных на 48 женщинах,

позволило снизить экономические затраты на 498 278 000 сумов. **Заключение:** своевременная диагностика тромботических микроангиопатий у беременных, придание большого значения семейному тромботическому анамнезу, соматическому и акушерскому анамнезу женщин позволили более точно оценить факторы риска и повысить эффективность профилактических мероприятий, что, в свою очередь, снизило финансовую нагрузку на систему здравоохранения за счет своевременной диагностики и оптимизации медицинской помощи, обеспечив экономию в среднем 8 591 000 сумов на каждый случай, связанный с тромботическими микроангиопатиями;

вторая научная новизна: доказана ведущая прогностическая роль конкретных генетических маркеров как латентных предикторов, детерминирующих траекторию утяжеления ТМА, установлено, что носительство мутантного гомозиготного генотипа F5 Leiden (G1691A) увеличивает шансы развития HELLP-синдрома в 14,8 раз, а полиморфизма MTHFR C677T — в 10,1 раз, доказано, что для КАФС-синдрома характерна кумуляция (накопление) нескольких протромботических мутаций, в частности F2 Prothrombin G20210A и PAI-1 4G/4G, что подтверждает различную генетическую основу фульминантных форм ТМА, что, имеет фундаментальное значение для понимания механизмов утяжеления заболевания, и эти результаты внедрены в практику государственного учреждения «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка» Ташкентского городского филиала приказом №95 от 05.06.2025 г., Сырдарьинского областного филиала приказом №101 от 03.06.2025 г., Алмазарского районного ЦМП г. Ташкента приказом №847-14-197-ТБ/2025 от 24.06.2025 г., Шайхантахурского районного ЦМП г. Ташкента приказом №701-14-205-ТБ/2025 от 14.06.2025 г. (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, протокол заседания №23 от 15 августа 2025 года).

Социальная эффективность научной новизны: создание основы для генетического скрининга и профилактики, то есть появляется возможность выявлять женщин с высоким генетическим риском уже на этапе планирования беременности или в самые ранние ее сроки, для них можно заблаговременно начать профилактическую терапию, что предотвратит развитие заболевания. это приведет к снижению материнской и перинатальной смертности и инвалидности, а также к улучшению качества жизни и репродуктивного здоровья. **Экономическая эффективность научной новизны:** генетический скрининг позволил своевременно выявлять женщин в группе риска и оптимизировать тактику ведения беременности, это снизило количество экстренных операций кесарева сечения и потребность в интенсивной терапии матери и ребенка, в результате чего была достигнута общая экономия в среднем 443 246 000 сумов для 48 пациенток с риском тромботической микроангиопатии. **Заключение:** экономическая эффективность здесь очень высока, поскольку лечение тяжелых осложнений всегда обходится в несколько раз дороже, чем затраты на профилактику заболевания. Стоимость однократного генетического теста на несколько полиморфизмов

несоизмеримо ниже стоимости лечения уже развившегося заболевания. Данное исследование создает экономическое обоснование для включения такого генетического скрининга в стандарты обследования женщин из группы риска. В итоге это позволило сэкономить в среднем 9 651 000 сумов в расчете на одну пациентку;

третья научная новизна: разработан, методологически обоснован и валидирован мультипараметрический инструмент для количественной оценки латентного риска - Интегральный Индекс Тяжести Тромботической Микроангиопатии (TMSI), доказано, что комплексный индекс TMSI-10, объединяющий 10 анамнестических, генетических и лабораторных предикторов, обладает высокой прогностической точностью для дифференциации HELLP-синдрома от тяжелой преэклампсии ($AUC=0.806$) и КАФС от тяжелой преэклампсии ($AUC=0.862$), и доказана высокая предсказательная способность TMSI-10 как основного фактора, отражающего степень системного полиорганного повреждения ($p=0.0047$). Интегральный Индекс Тяжести Тромботической Микроангиопатии (TMSI) - полная информация об этом показателе включена в методическое пособие «Оценка факторов риска, имеющих прогностическое значение в развитии тромбомикроангиопатии у беременных женщин» (утверждено Координационно-экспертным советом при Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников 21.04.2025 года, №8), и результаты внедрены в практику государственного учреждения «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка» Ташкентского городского филиала приказом №95 от 05.06.2025 г., Сырдарьинского областного филиала приказом №101 от 03.06.2025 г., Алмазарского районного ЦМП г. Ташкента приказом №847-14-197-ТБ/2025 от 24.06.2025 г., Шайхантахурского районного ЦМП г. Ташкента приказом №701-14-205-ТБ/2025 от 14.06.2025 г. (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, протокол заседания №23 от 15 августа 2025 года). **Социальная эффективность научной новизны:** прогностическая сила индекса направлена на предотвращение развития жизнеугрожающих и чрезвычайно дорогостоящих для системы здравоохранения состояний, таких как полиорганная недостаточность, инвалидизация. **Экономическая эффективность научной новизны:** применение индекса в клинической практике способствует снижению прямых медицинских затрат на стоимость койко-дня, лекарственные средства, лабораторные анализы и косвенных потерь для экономики (выплаты по листам нетрудоспособности, пособия по инвалидности, потерянные годы продуктивной жизни), что обеспечивает не только клинический, но и значимый макроэкономический эффект. В результате, по 58 пациентам общая экономия составила 513 996 000 сум. **Заключение:** предложенный индекс TMSI — это не просто новый диагностический маркер, а комплексный инструмент поддержки принятия клинических и управленческих решений. Он создает возможность для перехода от реактивной модели медицины к проактивной, экономически

обоснованной и персонализированной стратегии ведения пациенток с тромботической микроангиопатией, что позволило сэкономить на расходах на роды 8 862 000 сум на одного пациента.

четвертая научная новизна: разработаны и валидированы прогностические математические модели (на основе бинарной логистической регрессии), позволяющие рассчитать индивидуальную вероятность трансформации тяжелой преэклампсии в тяжелые (фульминантные) формы, установлено, что повышение TMSI-10 на одну единицу увеличивает вероятность (OR) развития HELLP-синдрома в 1,22 раза и вероятность наличия КАФС — в 1,30 раза, доказано, что создание данных формул послужило основой для перехода к персонализированной, то есть индивидуальной тактике ведения каждой беременной. Доказано, что она потенциально снижает риск неблагоприятных исходов беременности для матери, и включена в методическое пособие, результаты внедрены в практику государственного учреждения «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка» Ташкентского городского филиала приказом №95 от 05.06.2025 г., Сырдарьинского областного филиала приказом №101 от 03.06.2025 г., Алмазарского районного ЦМП г. Ташкента приказом №847-14-197-ТБ/2025 от 24.06.2025 г., Шайхантахурского районного ЦМП г. Ташкента приказом №701-14-205-ТБ/2025 от 14.06.2025 г. (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, протокол заседания №23 от 15 августа 2025 года). ***Социальная эффективность научной новизны:*** модель позволяет выделить группу высокого риска на ранних этапах, что создает возможность для разработки для этих пациенток индивидуального плана наблюдения и профилактических мероприятий, это снижает риск "пропустить" развитие жизнеугрожающих осложнений, снижение материнской и младенческой заболеваемости/смертности. Основная социальная цель - своевременное выявление риска позволяет вовремя применить превентивные меры. ***Экономическая эффективность научной новизны:*** доказана экономическая ценность риск-ориентированного подхода, основанного на применении модели для ранней диагностики тромботических микроангиопатий у беременных. Прогностическая стратификация является экономически целесообразной стратегией, так как позволяет оптимизировать ресурсы здравоохранения, предотвратить развитие дорогостоящих состояний (требующих интенсивной терапии матери и/или новорожденного), а также позволила снизить частоту длительных госпитализаций и экстренных кесаревых сечений. В исследовании модель была применена у 58 беременных, и общая экономия на их лечение составила 507 036 000 сум. ***Заключение:*** применение модели позволяет рано выявлять группу высокого риска, что дает возможность своевременно применить профилактические меры, что непосредственно способствует снижению риска тяжелых осложнений, улучшению материнских и перинатальных исходов. На основе полученных результатов доказана эффективность ранней диагностики тромботических микроангиопатий у беременных, что позволило сэкономить за счет снижения

расходов на ведение беременности и экстренных оперативных родов 8 742 000 сумов на одного пациента;

пятая научная новизна: выявлена сильная достоверная корреляция между носительством мутаций F5 Leiden, F2 Prothrombin и PAI-1 4G/4G и степенью тромбоза сосудов прикрепленных ворсин в плаценте, облитерирующей ангиопатией сосудов опорных ворсин плаценты и площадью инфарктов, что напрямую доказало реализацию генетических дефектов через определенный патологический процесс и определение тяжести клинических проявлений у беременных с тромботической микроангиопатией, на основе этих выводов результаты включены в методическую рекомендацию и результаты внедрены в практику государственного учреждения «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка» Ташкентского городского филиала приказом №95 от 05.06.2025 г., Сырдарьинского областного филиала приказом №101 от 03.06.2025 г., Алмазарского районного ЦМП г. Ташкента приказом №847-14-197-ТБ/2025 от 24.06.2025 г., Шайхантахурского районного ЦМП г. Ташкента приказом №701-14-205-ТБ/2025 от 14.06.2025 г. (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, протокол заседания №23 от 15 августа 2025 года). **Социальная эффективность научной новизны:** социальная значимость данного исследования заключается в том, что оно дает врачам возможность действовать до развития болезни, а не бороться с ее последствиями. Своевременное медицинское вмешательство помогает предотвратить катастрофические осложнения, такие как острая почечная недостаточность (требующая диализа), инсульт, преждевременная отслойка плаценты, позволяет предупредить развитие тяжелой полиорганной недостаточности вместо ее лечения, что непосредственно спасает жизнь и здоровье женщин. Фульминантное течение тромботической микроангиопатии у беременных часто требует проведения экстренного родоразрешения на очень ранних сроках, что приводит к рождению глубоко недоношенных детей. Ранняя диагностика и стабилизация состояния матери значительно повышают шансы ребенка на выживание и здоровую жизнь и снижают финансовую нагрузку на систему здравоохранения. **Экономическая эффективность научной новизны:** диагностические маркеры тромботических микроангиопатий у беременных сократили расходы на повторные инструментальные и лабораторные исследования, уменьшив общие затраты на обследование. В результате общая экономия для 58 пациенток составила 45 762 000 сумов. **Заключение:** эффективное использование диагностических маркеров в процессе диагностики для выявления и профилактики тромботических микроангиопатий у беременных позволило предотвратить пребывание в отделениях реанимации и интенсивной терапии и экстренные оперативные вмешательства, обеспечив экономию в среднем 6 546 000 сумов на каждую пациентку;

шестая научная новизна: на основе полученной математической модели разработан алгоритм для клинической практики, включающий оценку

анамнеза, расчет Индекса TMSI-10 и стратификацию пациенток на группы низкого и высокого риска, что доказано как научная основа для внедрения персонализированного подхода в ведении беременных, предрасположенных к тромботической микроангиопатии, что доказало безопасность и целесообразность данного метода, и результаты внедрены в практику государственного учреждения «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка» Ташкентского городского филиала приказом №95 от 05.06.2025 г., Сырдарьинского областного филиала приказом №101 от 03.06.2025 г., Алмазарского районного ЦМП г. Ташкента приказом №847-14-197-ТБ/2025 от 24.06.2025 г., Шайхантахурского районного ЦМП г. Ташкента приказом №701-14-205-ТБ/2025 от 14.06.2025 г. (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, протокол заседания №23 от 15 августа 2025 года) **Социальная эффективность научной новизны:** социальная эффективность алгоритма на основе индекса TMSI проявляется в повышении качества и безопасности медицинской помощи за счет снижения риска врачебных ошибок, обеспечения преемственности лечения и внедрения единых стандартов ведения пациенток. Снижает потребность в долгосрочном уходе и медицинском наблюдении, улучшает репродуктивный прогноз, уменьшает количество женщин с рубцом на матке, способствует улучшению качества жизни матерей и новорожденных. **Экономическая эффективность научной новизны:** экономическая ценность алгоритма на основе индекса TMSI заключается в оптимизации лечебно-диагностического процесса, обеспечивая рациональную маршрутизацию пациенток, эффективное использование ресурсов и сокращение сроков госпитализации, что приводит к снижению общих затрат на лечение. В нашем исследовании индекс TMSI был применен у 106 женщин, и с учетом всех расходов это позволило сэкономить в общей сложности 935 072 000 сум. **Заключение:** алгоритм, основанный на индексе TMSI, позволяет предотвратить тяжелые осложнения, сократить огромные расходы на реанимацию и длительную реабилитацию, снизить нагрузку на бюджет здравоохранения, в результате применение индекса TMSI позволило сэкономить в среднем 8 658 074 сум на каждого пациента.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 7 научно-практических конференциях, в том числе прошли обсуждение на 4 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 33 научных работ, из них 23 статьи в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 10 - в республиканских, 12 - в зарубежных и 1 - в журнале Scopus.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составил 212 страницы.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ ДИССЕРТАЦИИ

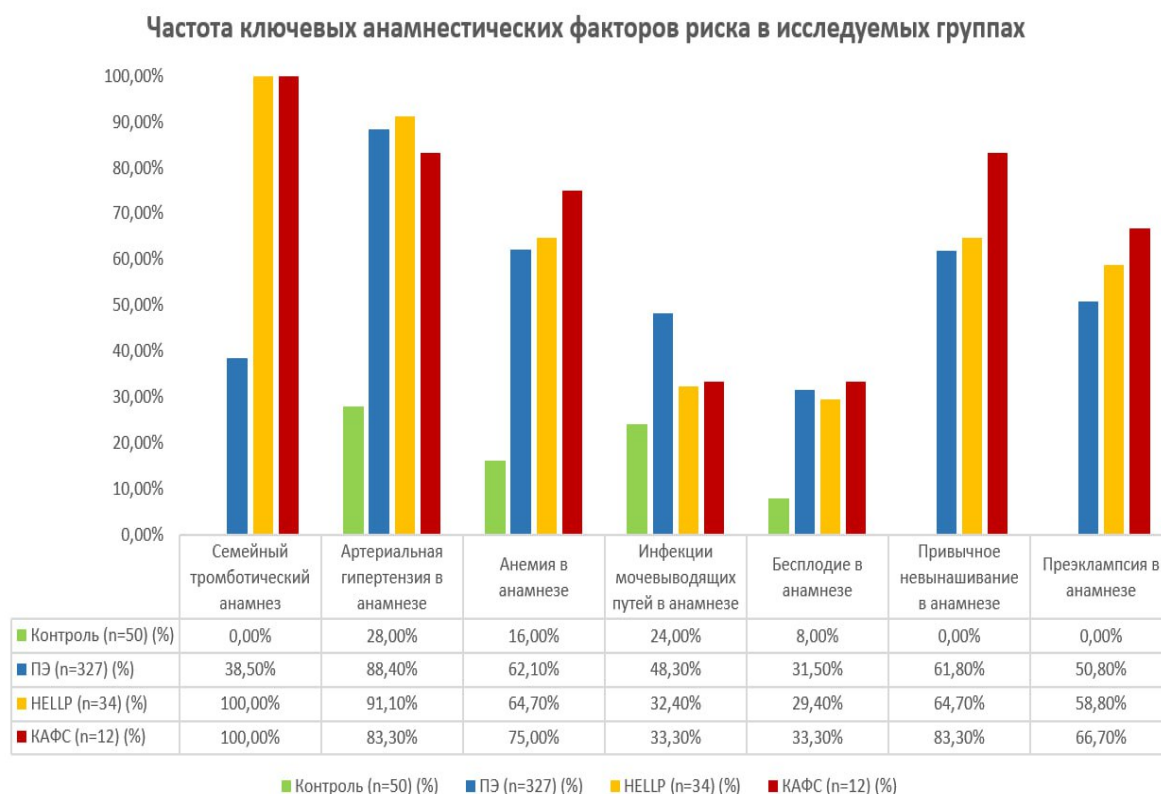
Во **введении** обоснована актуальность и необходимость проведенного исследования, описаны цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта теоретическая и практическая значимость полученных результатов, представлены сведения о внедрении результатов исследования, опубликованных работах и структуре диссертации.

В **первой главе** диссертации, «**Тромботическая микроангиопатия: определение, фундаментальные патогенетические механизмы и современная классификация**», приведен современный обзор литературы о патогенезе, диагностике и тактике ведения беременных с ТМА. В обзоре литературы изложены критерии изучения фетальных маркеров, отражающих функциональное состояние фетоплацентарной системы. Обзор литературы состоит из пяти подглав.

Во **второй главе** диссертации, озаглавленной «**Материалы и методы исследования**», указано, что для решения поставленных задач нами было обследовано 423 женщины. Основную группу составили 373 беременные женщины с ТМА. Основная группа была разделена на три подгруппы: I группа – 327 беременных с тяжелой преэклампсией; II группа – 34 беременные с диагнозом HELLP-синдром; III группа – 12 беременных с КАФС (катастрофическим антифосфолипидным синдромом). Контрольную группу составили 50 соматически здоровых женщин с физиологическим течением беременности. В исследование были включены женщины со срока беременности 22 недели, их средний возраст составил $31,52 \pm 3,63$ года (от 19 до 46 лет). Средний возраст беременных основной группы составил $31,52 \pm 3,63$ года, в контрольной группе – $25,7 \pm 2,31$ года.

Проводились клиничко-лабораторные и инструментальные (УЗИ, доплерография), лабораторные методы включали общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, исследование параметров системы гемостаза, молекулярно-генетические исследования и морфологическое и иммуногистохимическое исследование плаценты. На первом этапе исследования нами была составлена единая карта обследования, на втором – данные вносились в платформу IBM SPSS Statistics для проведения статистического анализа (корреляции, регрессии, дисперсионного анализа), и на основе этих данных было выполнено прогностическое моделирование. При сравнительном анализе групп использовались U-критерий Mann-Whitney, критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона и ROC-кривые, а качество соответствия регрессионных моделей наблюдаемым данным оценивалось с помощью теста Hosmer-Lemeshow.

В **третьей главе**, озаглавленной «**Особенности биохимических, инструментальных и генетических показателей при тромботической микроангиопатии у беременных**», анализ данных по паритету родов показал, что в основной группе с ТМА число повторнобеременных было в 8 раз



1-рис. Частота анамнестических факторов риска.

больше, чем первобеременных, из них первородящие составили 42,1%, а повторнородящие – 57,9%. В контрольной группе число первобеременных и первородящих было в 3 раза больше, чем повторнобеременных и повторнородящих(1-рис.). Семейный и соматический анамнез беременных основной группы с ТМА показал, что среди экстрагенитальных заболеваний в исследуемых группах лидирующее место занимали анемии.

В основной группе 62,1% женщин страдали анемией, в то время как в контрольной группе анемией страдали 16,0% беременных. Заболевания мочевыделительной системы, такие как хронический пиелонефрит и цистит, в основной группе встречались в 3 раза чаще по сравнению с контрольной группой. Заболевания дыхательной системы (хронический тонзиллит, хронический бронхит, частые респираторные заболевания, бронхопневмония) в основной группе встречались в 1,5 раза чаще, чем в контрольной группе. Заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, хронический холецистит и хронические колиты) в I основной подгруппе встречались в 2 раза чаще, чем в контрольной группе. Нейроэндокринные нарушения (ожирение, эндемический зоб), варикозное расширение вен в 2 раза, livedo racemosa в основной группе с ТМА встречались в 1,5 раза чаще. Описание акушерского анамнеза у женщин основной группы представляет большой интерес (2-рис.).



2-рис. Частота осложнений в основной группе.

Акушерский анамнез у беременных основной группы также был крайне отягощен: преждевременные роды отмечались в 37,3% случаев, синдром задержки роста плода - у 29,3% беременных, антенатальная гибель плода произошла у 19,3% беременных. Особенно неблагоприятным был исход родов для плода. В основной группе перинатальные потери составили 7,3%.

Анализ течения настоящей беременности у женщин исследуемых групп показал, что ранний токсикоз в исследуемых группах наблюдался с одинаковой частотой. Преэклампсия легкой степени была отмечена в 18% и 20% случаев соответственно. Наиболее частой экстрагенитальной патологией была анемия, которая в основной группе составила $49,3 \pm 2,5\%$. Настоящая беременность осложнилась угрозой самопроизвольного выкидыша на ранних сроках, что составило 68,3% в основной группе и 37,7% в группе сравнения. Соответственно, угроза преждевременных родов в основной группе встречалась в 2 раза чаще, чем в группе сравнения.

Кроме того, у 34,8% беременных основной группы было зафиксировано обострение хронического пиелонефрита, тогда как в группе сравнения это осложнение составило в среднем 24,7%.

В данном разделе в табличной форме представлены результаты сравнительного анализа основных клинико-лабораторных маркеров у пациенток с различными формами ТМА и в контрольной группе.

У пациенток всех групп с ТМА средний уровень тромбоцитов был статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой. Наиболее выраженная тромбоцитопения наблюдалась у пациенток с HELLP-синдромом, у которых средний уровень тромбоцитов составил $79,5 \pm 0,607 \times 10^9/\text{л}$, в то время как в других группах уровень тромбоцитов был несколько выше, но также значительно снижен.

Из гинекологического анамнеза видно, что в основной группе 42,2% женщин страдали бесплодием, тогда как в контрольной группе по поводу бесплодия лечились лишь 6,6% женщин. Вероятно, высокие показатели вторичного бесплодия в основной группе связаны с генетическими

полиморфизмами. Учитывая отягощенность гинекологического анамнеза пациенток основных групп, мы проанализировали репродуктивные потери в исследуемых группах. В основной группе самопроизвольные выкидыши составили 46,4%, что почти в 2 раза больше, чем в контрольной группе. Неразвивающаяся беременность в основной группе встречалась в 3 раза чаще, чем в контрольной группе. Гинекологический анамнез указывал на высокий риск для будущей беременности.

Описание акушерского анамнеза женщин основной группы представляет большой интерес. Оно показало, что акушерский анамнез беременных основной группы также был крайне отягощен: преждевременные роды – в 39,1%, синдром задержки роста плода – у 49,3% плодов, антенатальная гибель плода произошла у 23,5% беременных. Особенно неблагоприятным был исход родов для плода. В основной группе перинатальные потери составили 7,3%.

Анализ течения настоящей беременности у женщин исследуемых групп показал, что ранний токсикоз наблюдался с одинаковой частотой. Преэклампсия легкой степени была отмечена в 18% и 20% случаев соответственно. Наиболее частой экстрагенитальной патологией была анемия, которая в основной группе составила $49,3 \pm 2,5\%$, в группе сравнения – $45,3 \pm 1,8\%$, а в контрольной группе анемией страдали $23,4 \pm 2,1\%$ беременных. Настоящая беременность осложнилась угрозой самопроизвольного выкидыша на ранних сроках, что составило 68,3% в основной группе и 37,7% в группе сравнения. Соответственно, угроза преждевременных родов в основной группе встречалась в 2 раза чаще, чем в группе сравнения. Кроме того, у 34,8% беременных основной группы было зафиксировано обострение хронического пиелонефрита, тогда как в группе сравнения это осложнение составило в среднем 24,7%. В данном разделе в табличной форме представлены результаты сравнительного анализа основных клинико-лабораторных маркеров у пациенток с различными формами ТМА и в контрольной группе. У пациенток всех групп с ТМА средний уровень тромбоцитов был статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой.

Наиболее выраженная тромбоцитопения наблюдалась у пациенток с HELLP синдромом (II группа), у которых средний уровень тромбоцитов составил $156,5 \pm 0,607 \times 10^9/\text{л}$, в то время как в других группах уровень тромбоцитов был несколько выше, но также значительно снижен. Анализ показателей общего анализа крови подтвердил наличие у пациенток всех исследуемых групп с ТМА характерных для ТМА изменений (тромбоцитопения, признаки МАГА – микроангиопатической гемолитической анемии – шизоцитоз, анемия). Степень выраженности данных изменений варьировала в зависимости от формы ТМА, при этом наиболее глубокая тромбоцитопения и наиболее выраженный шизоцитоз были характерны для пациенток с HELLP синдромом шизоциты у 75,5% женщин в группе ТПЭ в среднем составили 0,45%, тогда как у всех женщин в группе с HELLP-синдром они составили в среднем 1,5–2%. Полученные данные подчеркивают важность регулярного проведения общего анализа крови с обязательной микроскопией мазка периферической крови для своевременного выявления признаков микроангиопатии у беременных из группы риска.

Биохимические маркеры играют ключевую роль в оценке степени гемолиза, функции печени и почек, а также в мониторинге тяжести и динамики ТМА. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ): Средний уровень ЛДГ у пациенток всех групп с ТМА был статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ($212,12 \pm 0,578$ в контрольной группе; $p < 0,001$ для всех сравнений). Наиболее высокие показатели ЛДГ были зарегистрированы у пациенток с HELLP-синдромом (II группа), у которых средний уровень составил $688,15 \pm 2,61$. Наблюдался уровень ЛДГ > 600 Ед/л (один из критериев HELLP-синдрома и признак выраженного гемолиза/цитолиза).

Динамика ЛДГ: В группе HELLP-синдром пиковый уровень ЛДГ чаще всего наблюдался в течение 24–72 часов после родов, после чего отмечалось его постепенное снижение. Длительное сохранение высокого уровня ЛДГ ассоциировалось с более тяжелым течением и медленным восстановлением.

Креатинин и мочевины сыворотки крови: Средний уровень сывороточного креатинина в группах КАФС и HELLP-синдром был статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой. Наиболее высокие средние показатели креатинина отмечались у пациенток с КАФС- $118,3 \pm 0,53$ мкмоль/л. В группе HELLP-синдром средний уровень креатинина составил $104,15 \pm 2,17$ мкмоль/л соответственно.

Снижение уровня общего белка в сыворотке крови до пограничных значений было характерно для всех групп с ТМА, что отражало повышенную проницаемость капилляров, потерю белка с мочой (при протеинурии) и возможное нарушение синтетической функции печени. Средний уровень белка был наиболее низким у пациенток с HELLP-синдромом и тяжелой преэклампсией ($p < 0,001$).

Изучение состояния системы гемостаза является неотъемлемой частью диагностики и мониторинга ТМА, поскольку нарушения коагуляции и фибринолиза играют ключевую роль в патогенезе микротромбообразования. Представлены результаты сравнительного анализа основных показателей коагулограммы, уровней D-димера и гомоцистеина у пациенток исследуемых групп. Уровень D-димера, являющегося маркером активации коагуляции и фибринолиза, у пациенток всех групп с ТМА был статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (1562 ± 2 нг/мл в контрольной группе; $p < 0,001$ для всех сравнений).

Наиболее высокие средние показатели D-димера были зарегистрированы у пациенток с КАФС они были достоверно выше, чем в других группах ТМА. Наблюдалось значительное повышение уровня D-димера. Средний уровень гомоцистеина в плазме крови у пациенток с HELLP-синдромом и КАФС был в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой.

Антифосфолипидные антитела в основном наблюдались в очень высоких титрах при КАФС-синдроме; во II группе они встречались в 4 раза реже, чем в III группе. Это служило маркером интенсивности и тяжести аутоиммунного процесса, у женщин которых наблюдалась одновременная циркуляция волчаночного антикоагулянта, антител кардиолипину к $\alpha\beta 2$ -GPI отмечалось больше 3 раза больше самопроизвольных прерываний на сроках 10 недель и более, неразвивающаяся беременность до 12 недель встречалась чаще 2 раза антенатальная гибель плода наблюдалась почти 3 раза чаще, чем среди женщин с изолированным повышением одного вида АФА.

При анализе результатов доплерометрических исследований в основной группе были выявлены достоверные различия в показателях гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. В основной группе у 46,67±9,11% беременных наблюдалось достоверное нарушение маточно-плацентарного кровотока.

При сравнении кривых скоростей кровотока (КСК) в маточно-плацентарном кровотоке у беременных основной группы было выявлено достоверное повышение СДО (систола-диастолическое отношение) ($2,90 \pm 0,08$), ПИ (пульсационный индекс) ($1,643 \pm 0,06$) и ИР (индекс резистентности) ($0,67 \pm 0,03$) по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,001$).

Было проведено доплерометрическое исследование кривых скоростей кровотока в средней мозговой артерии (СМА). При изучении доплерометрических показателей в основной группе были выявлены следующие особенности:

- изолированное повышение сосудистого сопротивления в плодово-плацентарном звене (СДО в артерии пуповины $> 3,0$, ИР $> 0,67$) в 33,33±8,61% наблюдений;

- повышение сосудистого сопротивления в плодово-плацентарном звене (СДО в АП $> 3,0$, ИР $> 0,67$) в сочетании со снижением сосудистого сопротивления в СМА (СДО $< 2,3$, ПИ $< 1,0$) – в 26,67±8,67% наблюдений.

В основной группе СДО в СМА составило $1,89 \pm 0,06$, ПИ – $0,98 \pm 0,03$ ($p < 0,001$), ИР – $0,78 \pm 0,01$. В контрольной группе эти показатели составили соответственно $3,86 \pm 0,10$, $1,62 \pm 0,03$ и $0,81 \pm 0,02$. Из приведенных данных видно, что перераспределение плодовой гемодинамики приводит к усилению кровоснабжения головного мозга (снижение индексов сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии). При сравнительном анализе сосудистого сопротивления в артерии пуповины (АП) в основной группе наблюдается его 6-кратное повышение по сравнению с контрольной группой. Следует отметить, что при этом выявляются сочетанные нарушения внутриплацентарного кровотока.

Таким образом, доплерометрическое изучение параметров кровотока в плодово-плацентарном звене в основной группе показало, что изолированное повышение сосудистого сопротивления в артерии пуповины (СДО выше 3,0) отмечается в 33,33% случаев, а сочетанные нарушения кровотока в артериях пуповины и средней мозговой артерии – в 26,67% наблюдений. Необходимо отметить, что в целом нарушения внутриплацентарного кровотока в контрольной группе выявляются в 4% случаев, а в основной группе – в 60%, что в 15 раз больше. Изменения плодово-плацентарного кровотока (повышение показателей индексов резистентности в артериях пуповины и снижение показателей сосудистого сопротивления в СМА) отражают имеющуюся гипоксемию плода.

Мы проанализировали частоту встречаемости полиморфизмов и комбинаций генов (F5–Leiden (G1691A); F2–протромбин (G20210A); PAI-1 (4G/5G-полиморфизм); MTHFR (C677T, A1298C); MTR (A2756G); AGTR1 (A1166C); AGTR2 (G1675A)) и оценили их ассоциацию (табл. 1) с риском развития ТМА.

Сравнивая три группы пациенток — с ТПЭ, HELLP-синдромом и КАФС со здоровой контрольной группой, мы видим не просто статистические различия, а глубокий генетический отпечаток, который, по-видимому, предопределяет развитие этих грозных состояний. С утяжелением клинической картины от преэклампсии к HELLP-синдрому и, наконец, к КАФС, неуклонно нарастает частота самых опасных, гомозиготных мутаций. Ярчайший пример — Лейденская мутация (F5 Leyden). Если в группе с преэклампсией ее гомозиготный вариант (AA) встречается лишь у 2,1%, то при HELLP-синдроме — уже почти у трети пациенток (29,4%). А в группе с КАФС этот смертельно опасный генотип обнаруживается у всех 100% женщин, что превращает генетическую предрасположенность в практически неизбежный приговор. Схожая мрачная динамика наблюдается и по генам протромбина (F2) и PAI-1, где частота протромботических генотипов возрастает в разы по мере утяжеления диагноза. Особую роль в этом патологическом процессе играют нарушения фолатного цикла, отраженные в гене MTHFR. Данные показывают, что нормальный, защитный генотип по этому гену у женщин с HELLP-синдромом и КАФС отсутствует вовсе.

Это говорит о том, что неспособность организма адекватно усваивать фолиевую кислоту является не просто дополнительным фактором риска, а, возможно, фундаментальной уязвимостью, без которой развитие самых тяжелых форм осложнений маловероятно. В этой картине ген MTR добавляет важный штрих: хотя и не являясь абсолютным маркером, его мутантный аллель (AG) встречается с аномально высокой частотой (61,76%) именно в группе HELLP, что подчеркивает сложную, многофакторную природу каждого из синдромов. В целом, таблица повествует не о случайных совпадениях, а о кумулятивном эффекте генетического бремени. Тяжелые осложнения беременности предстают как результат "идеального шторма", в котором сходятся множественные уязвимости: склонность к тромбозам, дефекты метаболизма и нарушения регуляции сосудов. И чем больше таких генетических "пробоин" в организме женщины, тем выше риск развития самых катастрофических сценариев.

В четвертой главе диссертации, «**Морфологическое исследование плаценты**», приведено гистоморфологическое и гистохимическое описание плаценты. Органометрические показатели: в группе с тяжелой преэклампсией (ТПЭ) наблюдалось резкое снижение средней массы плацент ($384,2 \pm 4,12$), что значительно отличается, будучи меньше на 100 гр, по сравнению с контрольной группой. Снижение средней массы плацент также наблюдалось в группах HELLP-синдрома и Катастрофического АФС (КАФС). Объем плацент в группах тромботической микроангиопатии (ТМА) также уменьшался, площадь материнской поверхности так же резко уменьшилась, а наименьший объем был в группе тяжелой преэклампсии до $195,6 \pm 2,17$ см², и Плацентарно-Плодовый Коэффициент (ППК) составил $0,121 \pm 0,005$, поскольку в этой группе наблюдалось рождение маловесных и недоношенных детей. Результаты биометрического анализа однозначно подтверждают, что тромботические микроангиопатии приводят к значительному снижению всех измеренных параметров плаценты. Наиболее яркие признаки плацентарной недостаточности и диспропорции между плацентой и плодом наблюдаются в

группе преэклампсии, что полностью соответствует данным о преобладании хронических патоморфологических изменений именно в этой группе.

Анализ нарушений кровообращения выявил существенные различия между группами: острые инфаркты были наиболее выражены в группе HELLP синдромом (91,3%), что подчеркивает внезапность и остроту тромботического процесса, характерного для этого синдрома. Напротив, хронические инфаркты преобладали в группе ТПЭ (81,5%), что указывает на более длительный, затяжной характер плацентарной недостаточности. Облитерационная ангиопатия опорных ворсин и кровоизлияния в децидуальную пластинку были наиболее частыми находками в группе КАФС (оба около 83,3%), что может свидетельствовать о тяжелом сосудистом поражении и коагулопатических нарушениях. Межворсинчатые тромбы были высоко распространены во всех группах ТМА (от 73,6% до 83,3%), что является общим признаком микроангиопатии.

Изучение инволютивно-дистрофических изменений также выявило специфические особенности: признаки длительно текущего патологического процесса, такие как кальцификаты (84,2%) и фиброз ворсин (60,5%), были наиболее выражены в группе ТПЭ, подтверждая ее хроническое течение. При этом межворсинчатый фибриноид был очень высок в группе HELLP синдром (78,2%), а интравиллезный фибриноид – в группе КАФС (75,0%), что является реакцией плаценты на острое нарушение кровотока.

Таким образом, результаты данного исследования показывают, что, хотя все три группы объединяет тромботическая микроангиопатия, преэклампсия характеризуется преобладанием хронических плацентарных изменений, а HELLP-синдром и, в меньшей степени, КАФС связаны с выраженными острыми тромботическими и сосудистыми нарушениями. Контрольная группа показала минимальный уровень хронических изменений (5-10%), что подтверждает патологический характер изменений, обнаруженных в основных группах.

О наличии выраженной гипоксии в опорных ворсинах свидетельствует множество фибробластов в их плотной строме и преобладание инволютивных синцитиальных узелков в составе эпителия, покрывающего эти ворсины. Аналогичные изменения в русле артериол обнаруживаются и в промежуточных ворсинах.

Для уточнения состояния эндотелиоцитов наиболее показательной оказалась иммуновизуализация с использованием маркера CD34. На этом микропрепарате (рис. 3), отчетливо видна гиперплазия эндотелиоцитов в суженном просвете артериолы, заборчатое расположение эндотелиоцитов в венуле, участки гемолизированных эритроцитов в просвете, отсутствие параваскулярной капиллярной сети в составе опорной ворсины 1-го порядка при HELLP-синдроме. CD31 маркер в опорных ворсинах 3-го порядка выявляет сходную картину с гиперплазией эндотелия в артериолах и эктазией веноулярного звена. Важно также отметить, что капиллярная сеть в промежуточных и терминальных ворсинах заметно редуцирована, представленная суженными капиллярами, расположенными в центре стромы, которые практически не участвуют в формировании СКП (синцитио-капиллярных мембран). На микропрепарате (рис.4) можно увидеть облитерационную ангиопатию в артериолах, эктазия венулы, центральное

расположение суженных капилляров в строме промежуточных и терминальных ворсин, отсутствие синцитиокапиллярных мембран при тяжелой преэклампсии. Согласно нашему исследованию, особая роль в основе развития ТМА отводится облитерационной ангиопатии, степень выраженности которой имеет прямую зависимость от тяжести патологического процесса. При прогрессировании тромботической микроангиопатии увеличивается степень и объем дистрофических изменений сосудисто-стромального компонента за счет изменения макро- и микрометрических параметров (уменьшения массы плаценты, площади материнской поверхности, увеличения количества межворсинчатого фибриноида, снижения объема межворсинчатого пространства и площади ворсинчатого хориона и его структур, нарастания степени облитерационной ангиопатии в сосудистом русле с преимущественным поражением опорных ворсин).

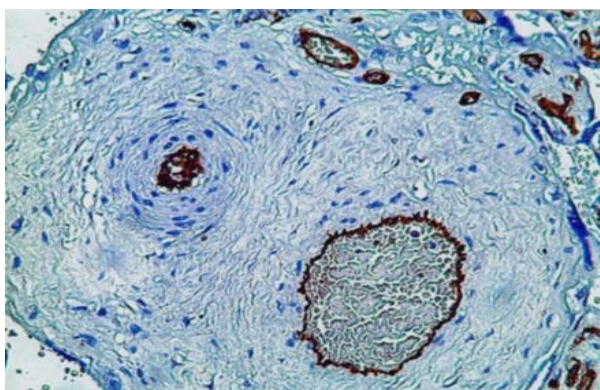


Рис. 3. Микропрепарат плаценты при HELLP-синдроме. Экспрессия маркера CD34, $\times 100$.

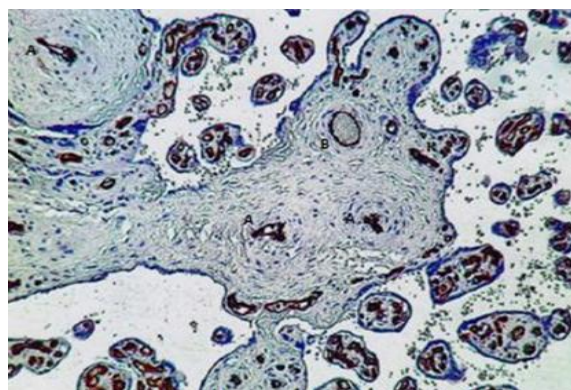


Рис. 4. Микропрепарат плаценты при тяжелой преэклампсии. Экспрессия маркера CD31, $\times 100$.

Эти морфологические изменения сопоставимы с данными ИГХ (иммуногистохимического) исследования, когда отмечается нарастание степени облитерации артериол опорных ворсин.

В пятой главе диссертации по результатам корреляционного исследования была представлена тепловая карта. Корреляционный анализ, отраженный на данной тепловой карте, продемонстрировал чрезвычайно сильную взаимосвязь между ведущими предикторами, с коэффициентами выше 0,9. Проведенный комплексный корреляционный анализ (представленный в виде тепловой карты) выявил сильные, статистически значимые взаимосвязи между большинством ключевых лабораторных предикторов (коэффициенты корреляции $|r| > 0.8$). Это явление, известное как мультиколлинеарность, доказывает, что многие маркеры отражают одни и те же звенья системного патологического процесса (цитоллиз, почечная дисфункция, активация коагуляции). Проблема мультиколлинеарности: Было установлено наличие сильных, статистически значимых корреляций между большинством ведущих лабораторных предикторов. Например, наблюдалась высокая корреляция между маркерами повреждения печени (АЛТ, АСТ, ЛДГ), маркерами почечной дисфункции (креатинин, мочеви́на) и маркерами активации гемостаза (D-димер). Это явление мультиколлинеарности

доказывает, что стандартные подходы, основанные на анализе отдельных маркеров, страдают от "информационного шума", так как несколько показателей по сути описывают одно и то же патологическое звено. Формирование патогенетических кластеров: Корреляции были не хаотичными, а логичными, формируя четкие патогенетические кластеры: 1. кластер цитолиза и гемолиза: сильная положительная связь между ЛДГ, АЛТ, АСТ; 2. Кластер почечного повреждения: сильная положительная связь между креатинином и протеинурией; 3. кластер "тромботического шторма": сильная положительная связь между D-димером и антифосфолипидными антителами. Обратная корреляция: Была выявлена сильная отрицательная корреляция между маркерами органного повреждения (ЛДГ, креатинин) и уровнем тромбоцитов, что наглядно демонстрирует механизм тромбоцитопении потребления: чем тяжелее системное повреждение, тем ниже уровень тромбоцитов.

Это явление, известное как мультиколлинеарность, делает статистически некорректным их одновременное включение в одну регрессионную модель. Для решения этой проблемы и сохранения информации, содержащейся во всех маркерах, нами был разработан и рассчитан *Интегральный Индекс Тяжести (TMSI)*, объединяющий стандартизированные значения основных показателей.

Ведение беременных с риском развития тромботической микроангиопатии (ТМА) значительно осложняется ввиду гетерогенности данного состояния и неспецифичности многих его ранних признаков. Существующие в мировой практике подходы к прогнозированию имеют ряд серьезных ограничений: узкая направленность, проблема мультиколлинеарности, игнорирование комплексной природы заболевания. Эта «диагностическая неопределенность» приводит к тому, что решение о тактике ведения принимается врачом зачастую интуитивно и с опозданием, когда клиническая картина уже очевидна, а состояние пациентки - критическое.

Для преодоления этих ограничений мы разработали и валидировали *Интегральный Индекс Тяжести ТМА (TMSI)*. Его цель — формализовать сложный мыслительный процесс врача и преобразовать его в объективный, точный и воспроизводимый инструмент. TMSI математически объединяет наиболее важные предикторы в единый численный показатель, решая проблему мультиколлинеарности и позволяя целостно оценить тяжесть патологического процесса. Для решения этих задач мы разработали и валидировали три варианта Интегрального Индекса Тяжести ТМА, имеющих различную сложность и цели: *TMSI-4 (Базовый скрининг)* и *TMSI-10 (Комплексный дифференциально-диагностический)*. Такой подход позволил сравнить прогностическую ценность моделей, основанных на разных типах данных, и определить оптимальный набор предикторов для каждой клинической задачи.

Индекс для базового скрининга TMSI-4:

Индекс предназначен для быстрой и экономически эффективной оценки наличия тяжелой акушерской патологии. Он основан на 4 ключевых лабораторно-инструментальных показателях, целенаправленно отобранных

для отражения четырех фундаментальных звеньев патогенеза ТМА: Тромбоциты (PLT); D-димер (D_Dimer); Гомоцистеин; АФА

Этот индекс показал идеальную способность отличать тяжелые формы ТМА (ТПЭ, HELLP, КАФС) от физиологической беременности, что делает его эффективным инструментом для подтверждения наличия серьезного патологического процесса. Расчет TMSI-4 экономически эффективен, поскольку включает ограниченное количество относительно доступных исследований. Его применение позволяет избежать необоснованного назначения дорогостоящих генетических тестов всей группе риска и направить ресурсы на пациенток с уже выявленными изменениями.

Комплексный дифференциально-диагностический индекс TMSI-10:

Этот индекс является инструментом углубленной оценки, предназначенным для решения сложных дифференциально-диагностических задач у пациенток с уже выявленной тяжелой патологией. Его состав был определен с целью максимального охвата всех известных уровней патогенеза — от генетической предрасположенности до текущих органных нарушений. Он включает все 7 лабораторно-инструментальных показателей из TMSI-7, а также 3 ключевых анамнестических и генетических предиктора: отягощенный анамнез (Anamnesis_); носительство мутации Лейдена (F5_Leiden_carrier), мутантного аллеля MTHFR C677T, PAI1_4G5G; доплерометрия сосудов: нарушения кровообращения PI- СМА, МА, ПА.

Как показали результаты исследования, именно этот комплексный индекс, учитывающий анамнез и генетику, обладал высокой точностью для дифференциации клинически схожих, но патогенетически различных форм ТМА.

Прогностическая и дифференциально-диагностическая точность разработанных индексов оценивалась с помощью анализа **ROC-кривых (Receiver Operating Characteristic)**. Это график, который для каждого возможного порогового значения показывает соотношение между чувствительностью (доля правильно выявленных «больных») и 1-минус-специфичностью (доля ложноположительных результатов). Идеальный тест имеет кривую, проходящую через верхний левый угол графика.

AUC (Area Under the Curve – Площадь под кривой) – это основной численный показатель качества модели, варьирующий от 0,5 до 1,0. Он выражает вероятность того, что случайно выбранный «больной» пациент будет иметь более высокое значение индекса, чем случайно выбранный «здоровый» пациент.

- **AUC = 0.5:** Модель не лучше случайного угадывания (диагональная линия на графике).
- **AUC = 0.7-0.8:** Хорошее качество разделения.
- **AUC = 0.8-0.9:** Очень хорошее качество.
- **AUC > 0.9:** Отличное качество.

Как наглядно показывают данные и графики ROC-кривых, базовые индексы TMSI-4, основанные только на лабораторно-инструментальных данных, не обладают достаточной прогностической силой для надежного различения HELLP-синдрома и тяжелой ПЭ (AUC 0.554 и 0.562 соответственно). Этот негативный результат имеет фундаментальное

значение, так как он доказывает невозможность надежной дифференциации этих состояний на основе стандартных тестов.

Прорыв в дифференциальной диагностике был достигнут только при использовании комплексного итогового индекса TMSI-10, который дополнительно объединил в себе анамнестические и генетические факторы. Данный индекс продемонстрировал очень хорошую прогностическую точность для дифференциации HELLP от ПЭ ($AUC=0.806$, 95% ДИ 0.748-0.863, $p<0.001$) и отличную точность для дифференциации КАФС от ТПЭ ($AUC=0.862$, 95% ДИ 0.790-0.934, $p<0.001$). Эти результаты убедительно доказывают, что для различения клинически схожих форм ВТМА необходимо учитывать не только текущую лабораторную картину, но и фоновую предрасположенность пациентки, и индекс TMSI-10 предоставляет именно такую возможность.

Вместе с тем, дифференциальная диагностика между двумя наиболее тяжелыми формами - КАФС и HELLP - осталась более сложной задачей даже для комплексного индекса ($AUC=0.632$), что свидетельствует об их глубоком патогенетическом сходстве в плане тяжести системного повреждения и требует привлечения специальных (специфических) маркеров для их различения.

Как было показано, индекс TMSI-4 обладает идеальной способностью отличать тяжелые формы ТМА от физиологической беременности ($AUC=1.0$). Анализ распределения значений индекса TMSI-4 показал, что максимальное значение индекса в контрольной группе составило -1,45, в то время как минимальное значение в группах с ТМА составило +0,21.

Полное отсутствие пересечения диапазонов позволяет сформулировать простое и высокоточное диагностическое правило. На основании этих данных предлагается следующая интерпретация с использованием порогового значения 0,0:

Значение $TMSI-4 < 0.0$: с высокой вероятностью (специфичность 100%) свидетельствует об отсутствии на данный момент тяжелой формы ТМА. Пациентка может продолжать наблюдение в группе риска согласно протоколу.

Значение $TMSI-4 \geq 0.0$: является "сигналом тревоги" ("красным флагом"), с высокой вероятностью (чувствительность 100%) указывающим на наличие или высокий риск развития тяжелой ТМА в ближайшее время. Такая пациентка требует углубленного обследования, расчета комплексного индекса TMSI-10 и решения вопроса о тактике ведения с немедленной госпитализацией в стационар III уровня.

Основные выводы по прогностической ценности:

высокая диагностическая точность по сравнению с нормой: Любая комбинация лабораторных и инструментальных маркеров, объединенная в индекс, позволяет практически безошибочно отличать тяжелую акушерскую патологию (ТПЭ, HELLP, КАФС) от физиологической беременности (для всех индексов $AUC \approx 1.0$);

недостаточность стандартных маркеров для дифференциальной диагностики: Базовые индексы (TMSI-4), основанные только на лабораторных и инструментальных данных, не обладают достаточной прогностической силой для различения различных форм ТМА между собой;

решающая роль комплексного подхода: Только TMSI-10, включающий в себя анамнестические и генетические факторы, демонстрирует статистически значимую и высокую прогностическую ценность для решения сложных дифференциально-диагностических задач ($AUC=0.865$ для HELLP vs ТПЭ, 0.935 для КАФС vs ТПЭ и 0.711 для КАФС vs HELLP);

превышение порогового значения Индекса TMSI-4 или появление клинико-лабораторных признаков ТМА (прогрессирующая тромбоцитопения, повышение ЛДГ, креатинина, протеинурия, появление неврологической симптоматики) является показанием для немедленной госпитализации пациентки в акушерский стационар III уровня, имеющий отделение реанимации и интенсивной терапии.

Настоящее диссертационное исследование было посвящено комплексному изучению тромботической микроангиопатии (ТМА) у беременных, разработке и научному обоснованию интегрированного подхода к их ранней диагностике, оценке прогноза и патогенетически обоснованной профилактике акушерских осложнений с учетом отобранных генетических маркеров. В предыдущей главе были представлены оригинальные данные, полученные в ходе выполнения поставленных задач. В данной главе проводится детальное обсуждение этих результатов в контексте современных научных представлений и данных мировой литературы. Основное внимание уделяется анализу клинико-эпидемиологических особенностей ТМА в исследуемой когорте, интерпретации роли выявленных генетических, клинико-лабораторных и морфологических предикторов в модуляции развития и течения данных состояний, а также оценке эффективности предложенного комплексного скринингового алгоритма, стратификации риска и разработанных протоколов профилактики. Критический анализ полученных данных позволяет не только оценить их научную новизну и практическую значимость, но и определить возможные ограничения исследования и наметить перспективы для дальнейших научных изысканий в этой сложной и актуальной области акушерства и гематологии, а также рекомендовать следующее для внедрения в практику клиническую практику для динамической оценки тяжести состояния беременной с ТМА внедрен новый инструмент калькулятор - Интегральный Индекс Тяжести Тромботической Микроангиопатии (TMSI), на основе TMSI разработан алгоритм (рис.5).

Всем пациенткам с диагнозом преэклампсия при госпитализации и в дальнейшем в зависимости от тяжести состояния рекомендуется рассчитывать индекс TMSI. Индекс рассчитывается на основе рутинных лабораторных показателей путем суммирования их стандартизированных z-оценок.

Положительное или растущее в динамике значение TMSI является объективным тревожным сигналом, свидетельствующим о начале системного полиорганного повреждения, и даже при отсутствии классической яркой картины HELLP-синдрома должно служить основанием для усиления наблюдения и терапии. В лабораторные информационные системы необходимо разработать и внедрить калькулятор для автоматического расчета этого индекса.

Использование разработанного многофакторного прогностического алгоритма для объективной стратификации риска и выбора тактики ведения.

Для каждой пациентки с ТПЭ рекомендуется рассчитывать индивидуальную вероятность развития тромботической микроангиопатии, используя прогностическую модель, основанную на значении TMSI и данных семейного анамнеза.

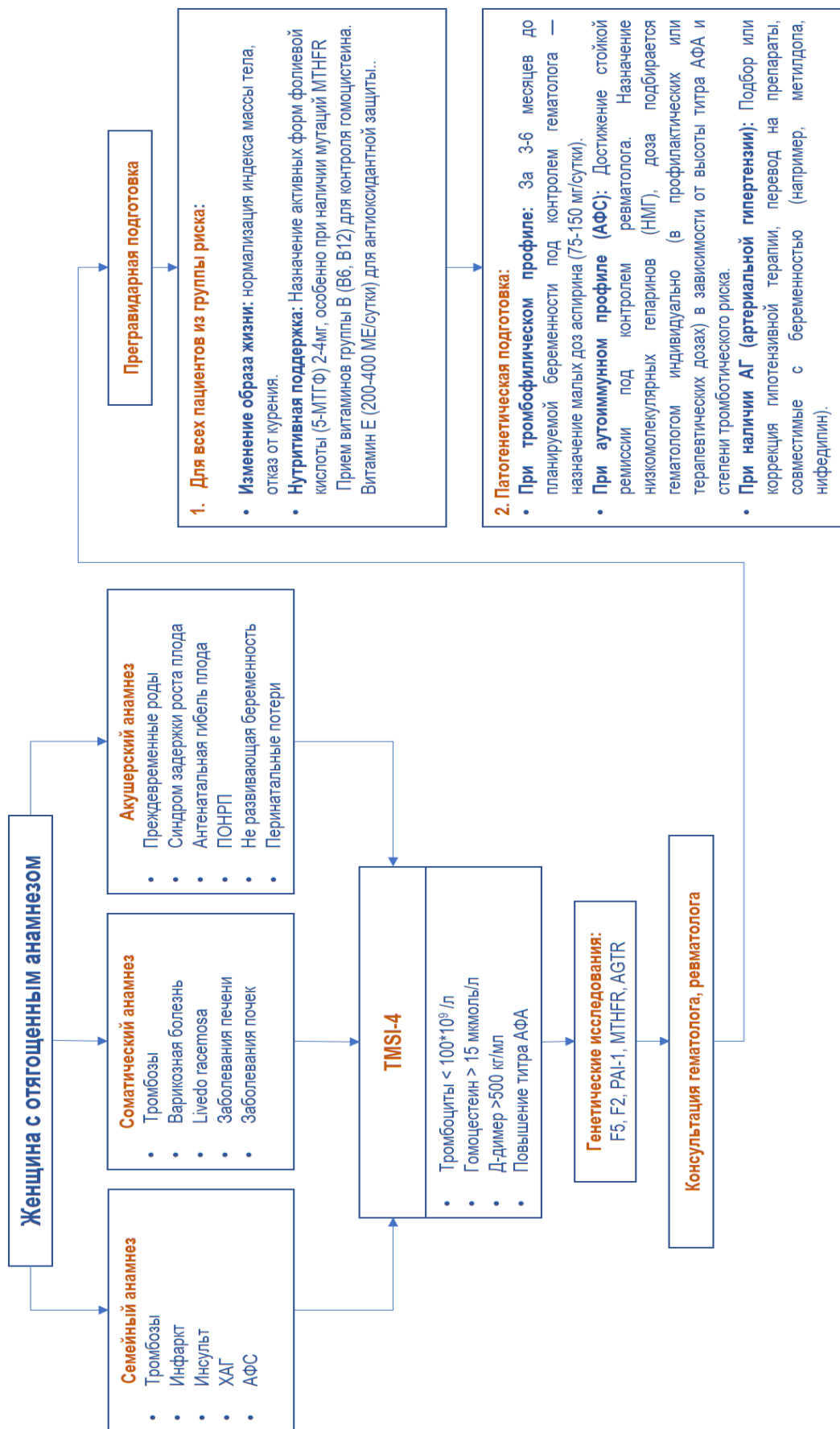
В зависимости от полученной вероятности, пациентки должны быть стратифицированы на три группы риска:

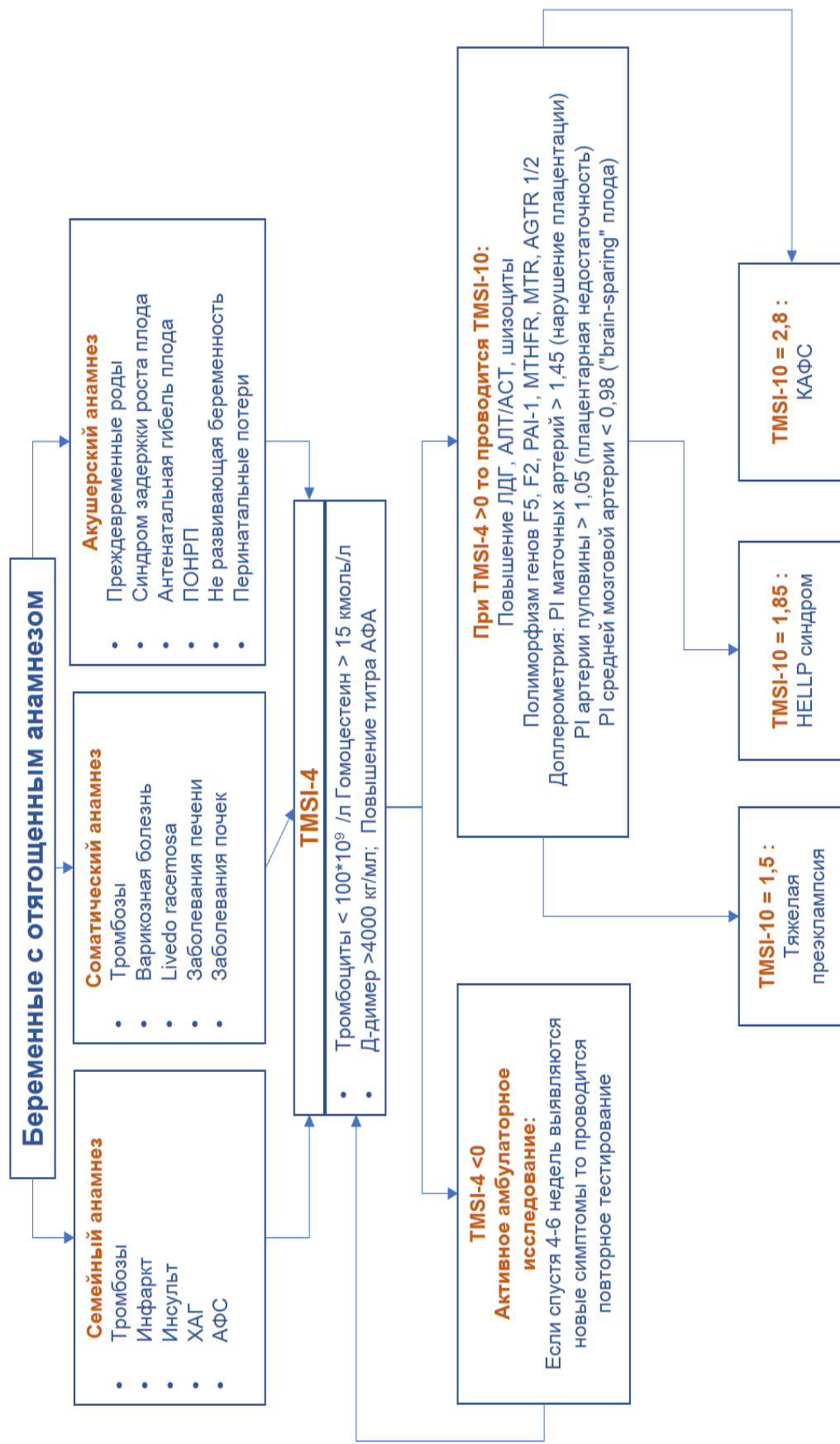
Низкий риск (вероятность < 5%): Ведение согласно стандартным протоколам ПЭ;

Средний риск (вероятность 5-20%): Усиленный мониторинг, включая ежедневный контроль артериального давления, диуреза и расчет TMSI каждые 24 часа; консультация гематолога;

Высокий риск (вероятность > 20%): Эта категория пациенток требует максимального внимания. Перевод в отделение интенсивной терапии или палату интенсивного наблюдения, круглосуточный мониторинг жизненно важных функций, лабораторный контроль (включая TMSI) каждые 12-24 часа, указание на подготовку к срочному родоразрешению. Применение дифференцированного подхода к назначению патогенетической профилактической терапии у пациенток группы высокого риска. Пациенткам, отнесенным к группе высокого риска согласно прогностической модели, с 20-22 недели беременности (при выявлении на скрининге) или немедленно (при госпитализации с тяжелой ПЭ) необходимо начинать лечебные мероприятия на основе национальных протоколов, чтобы предотвратить развитие HELLP и КАФС синдромов.

Настоящее диссертационное исследование было посвящено комплексному изучению тромботической микроангиопатии ТМА у беременных, разработке и научному обоснованию интегрированного подхода к их ранней диагностике, оценке прогноза и патогенетически обоснованной профилактике акушерских осложнений с учетом отобранных генетических маркеров. В предыдущих главах были представлены оригинальные данные, полученные в ходе выполнения поставленных задач. В данной главе проводится детальное обсуждение этих результатов в контексте современных научных представлений и данных мировой литературы. Основное внимание уделяется анализу клинико-эпидемиологических особенностей ТМА в исследуемой когорте, интерпретации роли выявленных генетических, клинико-лабораторных и морфологических предикторов в модуляции развития и течения данных состояний, а также оценке эффективности предложенного комплексного алгоритма скрининга, стратификации риска и разработанных протоколов профилактики (6-рис.). Критический анализ полученных данных позволяет не только оценить их научную новизну и практическую значимость, но и определить возможные ограничения исследования и наметить перспективы для дальнейших научных изысканий в этой сложной и актуальной области акушерства и гематологии.





5-рис. Алгоритм на основе Интегральный Индекс Тяжести Тромботической Микроангиопатии (TMSI)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Тромботические микроангиопатии (ТМА) у беременных представляют собой гетерогенную группу состояний, в структуре которой на основе комплексного анализа выделено три различных клинико-патогенетических фенотипа. Фенотип, ассоциированный с тяжелой преэклампсией (87,7%), характеризуется выраженной фоновой соматической патологией, особенно хронической артериальной гипертензией (88,4%). Для фенотипа HELLP-синдрома (9,1%) патогномоничным является носительство мутации F5 Leiden ($OR=14,8$), что обуславливает его развитие по типу "генетически-детерминированного гепато-гемолитического криза" с пиковыми значениями ЛДГ и трансаминаз. Для фенотипа катастрофического АФС (3,2%), протекающего наиболее фульминантно, характерен профиль "иммуноопосредованной катастрофы" с высокими титрами антифосфолипидных антител (к $\beta 2$ -гликопротеину I) и высоким уровнем D-димера (медиана 6292 нг/мл).

2. Определены наиболее информативные клинико-лабораторные маркеры, позволяющие проводить раннюю диагностику и дифференциацию ТМА. Установлено, что наряду с классическими критериями (тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$), маркерами гемолиза (ЛДГ >600 Ед/л) и органной дисфункции (креатинин >90 мкмоль/л), ключевую роль в дифференциальной диагностике играют: уровень D-димера (медианное значение при КАФС в 5 раз выше, чем при ТПЭ), повышенные титры антифосфолипидных антител и уровень гомоцистеина (прогрессивное нарастание от ТПЭ к КАФС). Доказано, что ни один из маркеров в отдельности не обладает достаточной прогностической силой для надежного разграничения всех фенотипов.

3. Доказана высокая прогностическая значимость полиморфизмов генов системы гемостаза и фолатного цикла как латентных генетических предикторов. Установлена мощнейшая ассоциация между носительством мутации F5 Leiden и развитием HELLP-синдрома ($OR=14,8$; 95% ДИ...). Частота мутантного гомозиготного генотипа AA при HELLP-синдроме составила 29,4%, в то время как в группе ПЭ всего 2,1%, а в контроле не встречалась. Для КАФС-синдрома характерно накопление нескольких протромботических мутаций, в частности F2 Prothrombin G20210A (встречается в 11 раз чаще, чем при ТПЭ) и PAI-1 4G/4G (встречается в 15 раз чаще, чем при ТПЭ). Полиморфизм MTHFR C677T является важным предиктором как для HELLP ($OR=10,1$), так и для КАФС.

4. Установлены достоверные корреляционные взаимосвязи между генетическим профилем, морфологией плаценты и клиникой, что позволило обосновать концептуальную модель «ген-плацента-клиника». Степень морфологических повреждений плаценты (площадь инфарктов, тромбоз сосудов) напрямую коррелирует с тяжестью клинико-лабораторных проявлений (уровнем ЛДГ, D-димер, креатинин; $p<0,01$) и обратно — с уровнем тромбоцитов и массой плода ($p<0,001$). Впервые доказана прямая

патогенетическая связь: носительство мутации F5 Leiden у пациенток с HELLP-синдромом достоверно коррелирует с более высокой степенью тромбоза створчатых ворсин и большей площадью инфарктов в плаценте, доказывая, что плацента является ареной реализации латентного генетического риска.

5. На основе интегральной оценки предикторов разработан двухэтапный клинический алгоритм, определяющий оптимальные сроки для начала диагностических и профилактических мероприятий. Установлено, что для пациенток группы высокого риска (выявленной на I этапе по анамнезу) оптимальным сроком для первичной количественной оценки риска с помощью Индекса TMSI-4 является 20-22 неделя беременности. При значении $TMSI-4 \geq 0,0$ показана немедленная госпитализация и переход ко второму этапу диагностики (расчет TMSI-10). Для пациенток с высоким латентным риском трансформации ($P \geq 30\%$) оптимальным является немедленное начало интенсивной терапии и подготовки к родоразрешению, а не выжидательная тактика.

6. Разработана и валидирована персонифицированная математическая модель стратификации риска, представленная в виде Интегрального Индекса Тяжести ТМА (TMSI-10) и основанных на нем прогностических формул. Модель объединяет 10 анамнестических, генетических и лабораторных предикторов и позволяет с высокой точностью дифференцировать тяжелые формы ТМА: AUC для различения HELLP-синдрома от тяжелой ПЭ составила 0.806, а для различения КАФС от тяжелой ПЭ — 0.862. Разработанные на ее основе формулы позволяют количественно рассчитать индивидуальную вероятность трансформации, что является объективной основой для персонализации тактики ведения.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY**

**CENTER FOR THE DEVELOPMENT OF PROFESSIONAL
QUALIFICATION OF MEDICAL WORKERS**

RADJABOVA ZULOLA ABDUXAKIMOVNA

**LATENT PREDICTORS OF THROMBOMICROANGIOPATHY
IN PREGNANT WOMEN: CLINICAL AND
MORPHOLOGICAL ASPECTS**

14.00.01 - Obstetrics and Gynecology

**ABSTRACT OF A DOCTORAL DISSERTATION (DSc)
IN MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2026

The topic of the doctoral dissertation (DSc) is registered in the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No B2022.2.DSc/Tib681.

The dissertation was carried out at the Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council (www.tashmeduni.uz) and on the website of "ZiyoNet" Information and educational portal (www.ziynet.uz).

Scientific consultants: **Karimova Feruza Djavdatovna**
Doctor of Medical Sciences, Associated Professor

Official opponents: **Kattaxodjayeva Makhmud Khamdamovna**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Zakirova Nodira Islamovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Nishanov Daniyar Anarbayevich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization: **N.I. Pirogov Russian National Research Medical University**

The defense of the dissertation will take place at the meeting of the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees № DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at the Tashkent State Medical University on «___» _____ 2026 at _____ hours. (Address: 100140, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, house 223. Tel/Fax: (+998) 71-262-33-14, e-mail: info@tma.uz, tta@exat.uz)

The dissertation is available for review at the Information Resource Center of the Tashkent State Medical University (registered under number _____). Address: 100140, Tashkent, Yunusabad district, Bogishamol street, house 223. Tel/Fax: (+998) 71-262-33-14.

The dissertation abstract was distributed on «___» _____ 2026.
(Record No. _____ dated «___» _____ 2026).

A.V. Alimov
Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

X.A. Akramova
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences

Q.N. Khaitov
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (Abstract of the DSc dissertation)

The aim of the research: improving the diagnosis and prognosis of pregnancy complications by studying the significance of latent predictors in thrombotic microangiopathies.

The object research: 423 pregnant women were examined. The main group consisted of 373 women with complicated pregnancies. They were divided into three subgroups: Group I consisted of 327 pregnant women with severe preeclampsia, Group II consisted of 34 pregnant women with HELLP syndrome, and Group III consisted of 12 pregnant women with CAPS. The control group consisted of 50 somatically healthy women with a physiological pregnancy.

Scientific Novelty of the research:

the crucial role of an aggravated medical history (anamnesis) in the development of thrombotic microangiopathies (TMAs) in pregnant women was proven: it was found that conditions such as familial thrombotic history, somatic, and obstetric history occur with high frequency in patients with HELLP syndrome, Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS), and severe preeclampsia, which, in turn, proved that these anamnestic factors are not just risk factors but key latent predictors of the disease's transformation into the most severe (fulminant) forms;

the leading prognostic role of specific genetic markers as latent predictors determining the trajectory of aggravation of maternal thrombotic microangiopathy was proven. It was found that the carriage of the mutant homozygous genotype of F5 Leiden (G1691A) increases the probability of developing HELLP syndrome by 14.8 times, and the MTHFR C677T polymorphism—by 10.1 times. It was proven that CAPS syndrome is characterized by the accumulation (cumulation) of several prothrombotic mutations, particularly F2 Prothrombin G20210A and PAI-1 4G/4G, which proved that the fulminant forms of thrombotic microangiopathy in pregnant women have different genetic bases;

a multi-parameter tool for the quantitative assessment of latent risk—the Thrombotic Microangiopathy Severity Integral Index (TMSI)—was developed, methodologically substantiated, and validated. It was proven that the complex TMSI-10 index, which combines 10 anamnestic, genetic, and laboratory predictors, possesses high prognostic accuracy for differentiating HELLP syndrome from severe preeclampsia (AUC=0.806) and CAPS from severe preeclampsia (AUC=0.862), and the high predictive ability of TMSI as a powerful factor reflecting the degree of systemic multi-organ damage was proven ($p=0.0047$);

prognostic mathematical models (based on binary logistic regression) were developed and validated, allowing for the calculation of the individual probability of severe preeclampsia transforming into fulminant forms based on the TMSI-10 Index. It was found that an increase of the TMSI-10 Index by one unit increases the likelihood (OR) of developing HELLP syndrome by 1.22 times and the likelihood of having CAPS by 1.30 times. It was proven that the creation of these formulas served as the basis for transitioning to a personalized, i.e., individual, management strategy for each pregnant woman;

a strong reliable correlation was found in patients with maternal thrombotic microangiopathy between the carriage of F5 Leiden, F2 Prothrombin, and PAI-1 4G/4G mutations and the degree of thrombosis of the vessels of the adherent villi in the placenta, obliterative angiopathy of the vessels of the stem villi of the placenta, and the area of infarcts. This directly proved the realization of genetic defects through a specific pathological process and the determination of the severity of clinical manifestations;

an algorithm for clinical practice was developed based on the obtained mathematical model. This algorithm includes the assessment of the medical history, calculation of the TMSI index, and stratification of patients into low and high-risk groups, which was proven to be the scientific basis for introducing a personalized approach in the management of pregnant women predisposed to thrombotic microangiopathy.

Implementation of the Research Results: Based on the scientific results obtained from improving the principles of diagnosis and pathogenetic prevention of pregnancy complications associated with thrombotic microangiopathies:

first scientific novelty: the decisive role of an aggravated medical history (anamnesis) in the development of thrombotic microangiopathies (TMAs) in pregnant women was proven: it was established that conditions such as familial thrombotic history, somatic, and obstetric history occur with high frequency in patients with HELLP syndrome, Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS), and severe preeclampsia. This, in turn, proved that these anamnestic factors are not just risk factors but key latent predictors of the disease's transformation into the most severe (fulminant) forms. Furthermore, the application, advantages, and evidence of these classifications were implemented into practice in accordance with the following orders: Order No. 95 of the Tashkent City Branch of the State Institution "Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health" dated 05.06.2025; Order No. 101 of the Syrdarya Regional Branch of the State Institution "Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health" dated 03.06.2025; Order No. 847-14-197-TB/2025 of the Tashkent City Olmazor District Territorial Medical Association-Central Multi-Profile Polyclinic (TMA-CMPP) dated 24.06.2025; Order No. 701-14-205-TB/2025 of the Tashkent City Shaykhontohur District TMA-CMPP dated 14.06.2025 (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Protocol No. 23 dated August 15, 2025).

Social Significance of the Scientific Novelty: Timely detection and prevention of thrombotic microangiopathies in pregnant women, giving great importance to familial thrombotic history and somatic-obstetric history, and identifying new links in the pathogenetic chain lowers the rate of perinatal losses and maternal mortality. It contributes to the timely development of prophylactic measures, improvement of the quality of perinatal care, and increased accessibility and effectiveness of medical services. ***Economic Efficiency of the Scientific Novelty:*** The identified regularities reduced the rate of perinatal losses, maternal mortality, and disability by timely detection and prevention of thrombotic microangiopathies in pregnant women with a familial thrombotic history and risk of TMA, which ensured the efficient use of

perinatal care resources. The implementation of modern diagnostic systems, deep anamnestic analysis classification, and prophylactic measures for 48 pregnant women studied allowed for a reduction in economic costs by 498,278,000 UZB Soms. **Conclusion:** the timely diagnosis and implementation of modern systems for thrombotic microangiopathies in pregnant women proved their significance in clinical practice, allowing for a more accurate assessment of risk factors and increased effectiveness of prophylactic measures. This, in turn, reduced the financial burden on the healthcare system by optimizing timely diagnosis and medical assistance, enabling an average saving of 8,591,000 UZB Soms for each case related to thrombotic microangiopathies.

second scientific novelty: the leading prognostic role of specific genetic markers as latent predictors determining the trajectory of aggravation of maternal thrombotic microangiopathy was proven. It was established that the carriage of the mutant homozygous genotype F5 Leiden (G1691A) increases the probability of developing HELLP syndrome by 14.8 times, and the MTHFR C677T polymorphism-by 10.1 times. It was proven that CAPS syndrome is characterized by the accumulation (cumulation) of several prothrombotic mutations, particularly F2 Prothrombin G20210A and PAI-1 4G/4G, which proved that the fulminant forms of thrombotic microangiopathy in pregnant women have different genetic bases. These findings are included in the methodological guidelines titled "Assessment of Prognostic Significance of Risk Factors in the Development of Thrombotic Microangiopathy in Pregnant Women" and "Modern Approach to the Early Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia Complications" (approved by the Coordinating Expert Council under the Center for the Professional Development of Medical Workers on 21.04.2025, Protocol No. 8). Furthermore, the results were implemented into practice at the Tashkent City Branch of the State Institution "Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health" (Order No. 95 dated 05.06.2025), the Syrdarya Regional Branch of the same State Institution (Order No. 101 dated 03.06.2025), the Tashkent City Olmazor District TMA-CMPP (Order No. 847-14-197-TB/2025 dated 24.06.2025), and the Tashkent City Shaykhontohur District TMA-CMPP (Order No. 701-14-205-TB/2025 dated 14.06.2025) (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Protocol No. 23 dated August 15, 2025). **Social Significance of the Scientific Novelty:** Genetic screening creates a foundation for prophylaxis, meaning that the detection of genetically high-risk women already at the stage of pregnancy planning leads to a reduction in maternal and perinatal mortality and disability, and an improvement in the quality of life and reproductive health. **Economic Efficiency of the Scientific Novelty:** The application of genetic screening in high-risk women allowed for the timely detection of catastrophic conditions and optimization of pregnancy management tactics. This reduced the number of emergency Cesarean sections and the need for maternal and neonatal intensive care, resulting in an average total saving of 443,246,000 Soums for 48 patients at risk of thrombotic microangiopathy. **Conclusion:** The economic efficiency here is very high because the treatment of severe complications is always several times more expensive than the cost of preventing the disease. The price of a

single genetic test for several polymorphisms is incomparably lower than the cost of treating an already developed disease. This research creates the economic basis for including such genetic screening in the standards for examining women in the risk group, resulting in an average saving of 9,651,000 Soums per patient.

third scientific novelty: an innovative multi-parameter tool for the quantitative assessment of latent risk-the Thrombotic Microangiopathy Severity Integral Index (TMSI) -was developed, methodologically substantiated, and validated. It was proven that the complex TMSI-10 index, which combines 10 anamnestic, genetic, and laboratory predictors, possesses high prognostic accuracy for differentiating HELLP syndrome from severe preeclampsia (AUC=0.806) and CAPS from severe preeclampsia (AUC=0.862), and the high predictive ability of TMSI as a single, powerful factor reflecting the degree of systemic multi-organ damage was proven ($p=0.0047$). Comprehensive information about the Integrated Thrombotic Microangiopathy Severity Index (TMSI) is included in the methodological guideline titled "Assessment of Prognostic Significance of Risk Factors in the Development of Thrombotic Microangiopathy in Pregnant Women" (approved by the Coordinating Expert Council under the Center for the Professional Development of Medical Workers on 21.04.2025, Protocol No. 8). Furthermore, the results were implemented into practice at the Tashkent City Branch of the State Institution "Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health" (Order No. 95 dated 05.06.2025) and the Syrdarya Regional Branch of the same State Institution (Order No. 101 dated 03.06.2025) (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Protocol No. 23 dated August 15, 2025). ***Social Significance of the Scientific Novelty:*** The prognostic power of the index prevents life-threatening conditions such as systemic multi-organ failure and disability, increases the effectiveness of perinatal care, and reduces the financial burden on the healthcare system. ***Economic Efficiency of the Scientific Novelty:*** The application of the Index in clinical practice helps reduce direct medical costs (cost of bed-days, medications, laboratory tests) and indirect losses for the economy (payments for sick leave, disability benefits, lost years of productive life), ensuring not only clinical but also significant macroeconomic effect. As a result, the total saving for 58 patients was 513,996,000 UZB Soms. ***Conclusion:*** The proposed TMSI index is not just a new diagnostic marker but a comprehensive tool that supports clinical and managerial decision-making. It enables a transition from a reactive model of medicine to a proactive, economically justified, and personalized strategy for managing patients with thrombotic microangiopathy, which allowed for a saving of 8,862,000 UZB Soms per patient in delivery costs.

fourth scientific novelty: Prognostic mathematical models (based on binary logistic regression) were developed and validated, allowing for the calculation of the individual probability of severe preeclampsia transforming into fulminant forms based on the TMSI-10 Index. It was found that an increase of the TMSI-10 Index by one unit increases the likelihood (Odds Ratio - OR) of developing HELLP syndrome by 1.22 times and the likelihood of having CAPS by 1.30 times. It was proven that the creation of these formulas served as the basis for transitioning to a personalized,

i.e., individual, management strategy for each pregnant woman, and potentially reduced the risk of adverse pregnancy outcomes for the mother. These findings are included in the methodological guideline titled "Assessment of Prognostic Significance of Risk Factors in the Development of Thrombotic Microangiopathy in Pregnant Women" (approved by the Coordinating Expert Council under the Center for the Professional Development of Medical Workers on 21.04.2025, Protocol No. 8). Furthermore, the results were implemented into practice at the Tashkent City Branch of the State Institution "Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health" (Order No. 95 dated 05.06.2025) and the Syrdarya Regional Branch of the same State Institution (Order No. 101 dated 03.06.2025) (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Protocol No. 23 dated August 15, 2025).

Social Significance of the Scientific Novelty: The mathematical model allows for the early segregation of the high-risk group in the initial stages, enabling the development of an individual surveillance and prophylactic measures plan for these patients. This reduces the risk of "missing" the development of life-threatening complications, and decreases morbidity/mortality/disability among mothers and infants.

Economic Efficiency of the Scientific Novelty: The economic value of an early diagnosis and risk-oriented individual approach to thrombotic microangiopathies in pregnant women, based on the application of the mathematical model, was proven. Prognostic stratification is an economically viable strategy because it allows for the optimization of healthcare resources, reduces the financial burden on the healthcare system by preventing the development of conditions requiring maternal and neonatal intensive care, and reduces the frequency of prolonged hospitalization and emergency Cesarean sections. The mathematical model was applied to 58 pregnant women in the study, and the total saving for their treatment amounted to 507,036,000 UZB Soms.

Conclusion: The application of the mathematical model allows for the early identification of the high-risk group and the timely implementation of prophylactic measures, which directly contributes to the reduction of the risk of severe complications and the improvement of maternal and perinatal outcomes. Based on the obtained results, the effectiveness of early diagnosis and prevention of thrombotic microangiopathies in pregnant women was proven, allowing for a saving of 8,742,000 UZB Soms per patient in pregnancy and delivery costs.

fifth scientific novelty: A strong reliable correlation was found in patients with maternal thrombotic microangiopathy between the carriage of F5 Leiden, F2 Prothrombin, and PAI-1 4G/4G mutations and the degree of thrombosis of the vessels of the adherent villi in the placenta, obliterative angiopathy of the vessels of the stem villi of the placenta, and the area of infarcts. This directly proved the realization of genetic defects through a specific pathological process and the determination of the severity of the clinical picture. These findings were implemented into practice in accordance with the following orders: Order No. 95 of the Tashkent City Branch of the State Institution "Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health" dated 05.06.2025; Order No. 101 of the Syrdarya Regional Branch of the same State Institution dated

03.06.2025; Order No. 847-14-197-TB/2025 of the Tashkent City Olmazor District TMA-CMPP dated 24.06.2025; Order No. 701-14-205-TB/2025 of the Tashkent City Shaykhontohur District TMA-CMPP dated 14.06.2025 (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Protocol No. 23 dated August 15, 2025). ***Social Significance of the Scientific Novelty:*** The social significance of this study is that it gives physicians the opportunity to act before the disease develops, rather than fighting its consequences. Timely medical intervention helps prevent catastrophic complications such as acute renal failure (requiring dialysis), stroke, and premature placental abruption, allowing for the prevention of severe multi-organ failure instead of its treatment, which directly preserves the lives and health of women. The fulminant progression of thrombotic microangiopathy in pregnant women often requires emergency delivery at very early gestations, leading to the birth of extremely premature infants. Early diagnosis and stabilization of the mother's condition significantly increase the chances of the child's survival and healthy life and reduce the financial burden on the healthcare system. ***Economic Efficiency of the Scientific Novelty:*** The diagnostic markers of thrombotic microangiopathies in pregnant women reduced the costs of repeated instrumental and laboratory examinations, decreasing overall examination expenses. As a result, the total saving for 58 patients was 45,762,000 UZB Soms. ***Conclusion:*** Effective utilization of diagnostic markers in the diagnosis and prevention of thrombotic microangiopathies in pregnant women allowed for the prevention of hospitalization in the intensive care unit and emergency operative interventions, enabling an average saving of 6,546,000 UZB Soms for each patient.

sixth scientific novelty: An algorithm for clinical practice was developed based on the obtained mathematical model. This algorithm includes the assessment of the medical history, calculation of the TMSI index, and stratification of patients into low and high-risk groups. It was proven that this can serve as the scientific basis for introducing a personalized approach in the management of pregnant women predisposed to thrombotic microangiopathy. These findings were implemented into practice at the Tashkent City Branch of the State Institution "Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health" (Order No. 95 dated 05.06.2025) and the Syrdarya Regional Branch of the same State Institution (Order No. 101 dated 03.06.2025) (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Protocol No. 23 dated August 15, 2025). ***Social Significance of the Scientific Novelty:*** The social effectiveness of the TMSI index is demonstrated by the improved quality and safety of medical care due to the reduction of physician error risk, ensuring continuity of treatment, and introducing unified standards for patient management. It reduces the need for long-term care and medical surveillance, improves reproductive prognosis, reduces maternal and infant mortality, and contributes to improving the quality of life for mothers and newborns. ***Economic Efficiency of the Scientific Novelty:*** The economic value of the algorithm based on the TMSI index consists of optimizing the treatment and diagnostic process, which ensures rational patient routing (marshrutizatsiyasi), efficient use of resources, and shortening of hospitalization

periods, leading to a reduction in total treatment costs. In our study, the TMSI index was applied to 106 women, allowing for a total saving of 935,072,000 UZB Soms considering all expenses. **Conclusion:** The preventive, pre-gravid approach based on the TMSI index led to the prevention of severe complications, the reduction of enormous costs spent on resuscitation and long-term rehabilitation, and a decrease in the burden on the healthcare budget. As a result, the application of the TMSI index allowed for an average saving of 8,658,074 UZB Soms for each patient.

Publication of the Research Results: A total of 33 scientific works have been published on the topic of the dissertation, including 29 articles in scientific journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan, with 10 in republican journals, 12 in foreign journals, and 1 in a Scopus-indexed journal.

Structure and Volume of the Dissertation: The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, practical recommendations, and a list of references. The total volume of the dissertation is 212 pages.

E'LON QILINISHI KERAK BO'LGAN ILMIY ISHLAR ROYXATI
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS
I bo'lim (Часть, I part)

1. Radjabova Z.A. Predicting the development of thrombotic microangiopathy in pregnancy based on clinical and genetic factors: a critical review and future perspectives//European Journal of Interdisciplinary Research and Development. - 2023. - Vol.11. - P 253-260. (IF: 7.985; SJIF: 5.774)
2. Radjabova Z.A. Predicting the development of preeclampsia based on clinical and genetic factors: a review// Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing. – 2023. – Vol. 1. - Issue 7. - P10-15. (JIF: 7.555)
3. Radjabova Z.A. Prediction and treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome (caps): a critical review and current approaches // Journal of Multidisciplinary Research. – 2023. – Vol.1. - Issue 9. – P. 53-62 (Web Scientists and Scholars. - JIF: 7.995)
4. Radjabova Z.A, Saipova D.A. Association of cystitis with pregnancy complications: from asymptomatic bacteriuria to preeclampsia// Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing. – 2024. – Vol.2. - Issue 10. – P. 2938-3765 (IFSII JIF: 7.555)
5. Radjabova Z.A, Saipova D.A. Частота и структура инфекций мочевыводящих путей у беременных с преэклампсией: ретроспективный анализ клинических данных // European Journal of Interdisciplinary Research and Development. – 2024. – Vol.34. – P. 100-104 (IF: 7.985 SJIF: 5.774)
6. Radjabova Z.A, Saipova D.A. Impact of timely antimicrobial therapy for urinary tract infections on preeclampsia: a prospective observational study// Journal of Multidisciplinary Research. – 2025. – Vol.3. - Issue 3. – P.209-212 (Web Scientists and Scholars, IFSII JIF: 7.995)
7. Radjabova Z.A, Karimova F.D. Preeklampsiya bilan kasallangan onalardan tug'ilgan chaqaloqlardagi asoratlarni o'rganish// European Journal of Interdisciplinary Research and Development. – 2025. – Vol. 35. – P. 173-176 (Google Scholar, IF: 7.985, SJIF: 5.774)
8. Radjabova Z.A, Karimova F.D. Latent predictors of severe preeclampsia as a form of secondary thrombotic micro-angiopathy in pregnant women //World Bulletin of Social Sciences (WBSS). – 2025. - Vol. 48. – P.18-20 (Google Scholar - Impact Factor: 10.265; SJIF 2022: 5.905)
9. Radjabova Z.A. Thrombotic storm: clinical profile and differential diagnosis of catastrophic antiphospholipid syndrome in pregnancy //Профилактика тиббиёт ва саломлатлик. – 2025. - №4(1). – С. 66-70 (14.00.00. - OAK Rayosatining 2025-yil 5-apreldagi 369-son qarori)
10. Radjabova Z.A. Beyond standard risk factors: the genetic and anamnestic profile of patients with severe preeclampsia in the Uzbek population //World Bulletin of Social Sciences (WBSS). – 2025. - Vol. 49. – P. 37-39 (Google Scholar - Impact Factor: 10.265; SJIF 2022: 5.905)

11. Radjabova Z.A, Ashurova N.S., Boboqulova S. R, Badritdinova M.V., Khusenov O.P. Artificial Intelligence-Driven Prediction Models for Early Detection and Individualized Management of Morning Hypertension// Journal of Computational Analysis and Applications. – 2025. - №7(2). – P. 580-585 (Scopus SJR 0,275)
12. Radjabova Z.A, Karimova F.D. Клинические, анамнестические и генетические предикторы тяжелой преэклампсии как формы вторичной тромботической микроангиопатии у беременных //Tibbiyotda yangi kun. – 2025. - №7 (81). – С. 561-565 (14.00.00. - №22)
13. Radjabova Z.A. Генетические характеристики синдрома HELLP: вариант вторичной тромботической микроангиопатии при беременности // Profilaktik tibbiyot va salomatlik. – 2025. - №4(2). – С. 1-6 (14.00.00. - 2025-yil 5-apreldagi 369-son qarori)
14. Radjabova Z.A. Unmasking hidden triggers: the genetic and anamnestic foundations of catastrophic antiphospholipid syndrome //Tibbiyotda yangi kun. – 2025. - №8 (82). – С. 425-428 (14.00.00. - OAK 2013-yil 30-dekabrdagi 201/03-qarori)
15. Radjabova Z.A. Clinical and genetic characteristics of HELLP-syndrome: a variant of secondary thrombotic microangiopathy in pregnancy// Central Asian Journal of Medicine No 8, 2025. Vol.1- P 417-420 (OAK Rayosatining 2020 yil 30 iyuldagi 283/7.1-son qarori)
16. Radjabova Z.A. Og‘ir preeklampsiyaning yashirin prediktorlarini aniqlash: klinik, anamnestic va genetik determinantlarning kompleks tahlili// Dermatovenerologiya va reproduktiv salomatlik yangiliklari. – 2025. - №3(110). – С.13-15 (14.00.00. - №14)
17. Radjabova Z.A. Trombotik mikroangiopatiyalari bo‘lgan homiladorlarda «onayo‘ldosh-homila» tizimidagi gemodinamik buzilishlar // Toshkent Tibbiyot Akademiyasi Urganch filiali Janubiy orol bo‘yi tibbiyot jurnali. – 2025. - № 3 (110). – С. 139-145 (14.00.00. - OAK rayosatining 2025-yil 25-avgustdagi 374/6-sonli qarori)
18. Radjabova Z. Decoding the Thrombotic Storm: The Latent Genetic and Anamnestic Blueprint of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy //American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2025. – Vol.15 (12). – P. 4203-4205. (14.00.00. - №2)
19. Radjabova Z.A., An V.A. Тяжелая преэклампсия как клинико-патогенетическая модель тромботической микроангиопатии беременности: роль латентных факторов, гемостазиологических нарушений и фетоплацентарной недостаточности// Nazariy va klinik tibbiyot jurnali. – 2025. - №5(1). – С. 207-210. (14.00.00. - №3)
20. Karimova F.D., Radjabova Z.A. Komplement vositachiligidagi trombotik mikroangiopatiya sifatida katastrofik antifosfolipid sindromi: klinik holatlar tahlili // Nazariy va klinik tibbiyot jurnali. – 2025. - №5(2). – С. 101-106. (14.00.00. - №3)

II bo'lim (Ичасть, II part)

21. Каримова Ф.Д., Раджабова З.А., Хамраева Ш.А. «Системный воспалительный ответ как предиктор и осложнение эндотелиальной дисфункции у пациенток с преэклампсией и эклампсией // Ilm-fan va innovatsiya ilmiy-amaliy konferensiyasi. – 2024. - № 2(29). - С.75–80.
22. Раджабова З.А., Каримова Ф.Д., «Морфогистологические особенности плацентарной ткани у рожениц с тяжёлой степени преэклампсии// Сборник материалов конференции «Современные тренды в охране материнства и детства». – Astana, 2025. – С.172-175.
23. Раджабова З.А. Патогенетические и морфологические аспекты катастрофического и акушерского антифосфолипидного синдрома: современное понимание и клинические параллели//New innovations in national education. – 2025. -№7. – С. 13-17.
24. Radjabova Z.A. Латентные предикторы тяжелой преэклампсии // Tibbiyot Akademiyasi. 9-son 1-jild sentabr – 2025 1-qism, B. 4-9 .
25. Radjabova Z.A., Многоуровневый алгоритм стратификации риска и персонифицированного ведения беременных для профилактики вторичных тромботических микроангиопатий //Образование и наука в XXI веке. – 2025. - №66-1. – С.296-306.
26. Radjabova Z.A. Clinical-genetic interaction as a foundation for severe preeclampsia: a study in the uzbek population//Models and methods in modern science. – France, 2025. - Volume 4. - No. 12. – С. 135-137.
27. Radjabova Z.A., Latent predictors of hellp syndrome: a comprehensive analysis of clinical, genetic, and morphological determinants// Conference. Development of pedagogical technologies in modern sciences. – Turkey, 2025. – Vol. 4. - No. 11. – С.137-139.
28. Radjabova Z.A, Karimova F.D., Рекомендации по диагностике и лечению женщин с отягощенным анамнезом и с антифосфолипидным синдромом //uslubiy tavsiya, 2020y.38 bet
29. Radjabova Z.A, Karimova F.D., Особенности акушерских осложнений при тромбомикроангиопатиях. Имитаторы тяжелой преэклампсии // uslubiy tavsiy Toshkent,2023y. 42 bet
30. Radjabova Z.A, Karimova F.D., Homilador ayollar trombomikroangiopatiyasi rivojlanishida prognostik ahamiyatga ega bo'lgan xavf omillarini baholash // uslubiy tavsiya, Toshkent,2025y 40 bet
31. Radjabova Z.A, Karimova F.D., Preeklampsiyani asoratlarini erta tashxislash va bashorat qilishda zamonaviy yondasuv// uslubiy tavsiya, Toshkent,2025y 23 bet
32. Radjabova Z.A, Karimova F.D. Homilador ayollar trombotik mikroangiopatiyalarining yashirin prediktorlari. Klinik-morfologik jihatlar// O'zbekiston Respublikasi Adliya Vazirligi -№BGU 2046-sonli guvohnoma
33. Radjabova Z.A, Karimova F.D., Homilador ayollar trombotik mikroangiopatiyalarining yashirin prediktorlari// O'zbekiston Respublikasi Adliya Vazirligi -№DGU 51787-sonli guvohnoma

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

1715



Босишга рухсат этилди: 15.12.2024 йил
Бичими 60x84 $\frac{1}{16}$. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табағи 5,5. Адади 100. Буюртма № 444

**“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.**