

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНА ВА БОЛА
САЛОМАТЛИГИ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.11.2023.Tib.114.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНА ВА БОЛА
САЛОМАТЛИГИ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

АХМАДИЕВ ЭДВАРД ЭРИКОВИЧ

**ПРЕЭКЛАМСИЯНИНГ ЭРТА ТАШХИСИ ВА РИВОЖЛАНИШИДА
БИОКИМЁВИЙ ВА ДОППЛЕР МАРКЕРЛАРИНИНГ
САМАРАДОРЛИГИНИ ЎРГАНИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of Dissertation Abstract of Doctor of Philosophy (PhD)

Ахмадиев Эдвард Эрикович

Преэклампсиянинг эрта ташхиси ва ривожланишида
биокимёвий ва допплер маркерларининг
самарадорлигини ўрганиш..... 3

Ахмадиев Эдвард Эрикович

Изучение эффективности биохимических и
допплерометрических маркеров в ранней
диагностике и прогрессирования преэклампсии..... 25

Akhmadiev Edvard Erikovich

Study of the effectiveness of biochemical and
Doppler markers in the early diagnosis
and progression of preeclampsia..... 49

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 54

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНА ВА БОЛА
САЛОМАТЛИГИ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.11.2023.Tib.114.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНА ВА БОЛА
САЛОМАТЛИГИ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

АХМАДИЕВ ЭДВАРД ЭРИКОВИЧ

**ПРЕЭКЛАМСИЯНИНГ ЭРТА ТАШХИСИ ВА РИВОЖЛАНИШИДА
БИОКИМЁВИЙ ВА ДОППЛЕР МАРКЕРЛАРИНИНГ
САМАРАДОРЛИГИНИ ЎРГАНИШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2025.1.PhD/Tib5284 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (узбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-сахифасида (www.akusherstvo.uz) ва «Ziyonet» Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Асатова Мунира Мириюсовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Туксанова Дилбар Исматовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Курбанов Баходир Бобирович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази хузуридаги DSc.04/30.11.2023.Tib.114.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «_____» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100124, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек қўчаси 132А уй. Тел/факс: (+99871) 263-78-18, e-mail: info@azaig.uz).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100124, Тошкент шаҳри, Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек қўчаси 132А уй. Тел/факс: (+99871) 263-78-18.

Диссертация автореферати 2025 йил «_____» _____ куни тарқатилди.

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

Н.С. Надирханова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, тиббиёт фанлари доктори

А.М. Бабаханова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари бўйича
фалсафа доктори (PhD)

Р.Б. Юсупбаев
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда преэклампсия ҳомиладорлик даврида юзага келувчи оғир акушерлик касаллиги бўлиб, асосан плацентар қон айланишининг бузилиши, юрак-қон томир ва буйрак фаолиятидаги ўзгаришлар билан намоён бўлади. Шу билан бирга «...Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига қўра, дунё бўйича ҳар йили ҳомиладор аёлларнинг 2–8% да преэклампсия ҳолати кузатилади»¹. Қатор ҳалқаро мета-таҳлиллар ва клиник тадқиқотлар натижаларига қўра, юқори хавфли гурухларда семизлик, қандли диабет ва сурункали гипертония фонларида преэклампсия учраш хавфи янада юқори бўлиши қайд этилган. Преэклампсия ҳолатларининг ёш ва репродуктив фаол аҳоли ўртасида тарқалиши, касалликнинг 60% дан ортиқ ҳолларида кўп органли шикастланиш, жумладан, буйрак фаолиятининг бузилиши, кўз қаватидаги гиперперфузия, ва марказий гемодинамиканинг издан чиқиши оқибатида перинатал асоратлар ривожланиши кузатилади. Касалликнинг эрта босқичларида лаборатор ва допплерографик аломатлар ҳали тўлиқ шаклланмаган ҳолларда преэклампсиянинг ривожланиш хавфини баҳолаш мураккаб бўлиб, ана шундай ҳолатларда сезгир биомаркерлар, плацентар қон томирлар резистентлиги ва эндотелий дисфункциясини баҳоловчи скрининг усууларидан фойдаланиш замонавий акушерлик амалиётининг долзарб вазифаларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда преэклампсия билан боғлиқ оналар ўлими ҳолатларини камайтириш, перинатал асоратларни бартараф этиш ҳамда бу жараёндаги клиник диагностика, визуализация ва профилактик ёндашувларни такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилган ҳолда, преэклампсия оқибатида юзага келадиган кўп органли шикастланишлар ва перинатал асоратлар частотасини камайтириш; хавф гурухидаги аёлларда гемодинамик ва плацентар қон айланиш ҳолатини индивидуал равишда баҳолаш; преэклампсия ривожланишини эрта баҳорат қилиш учун юқори сезгирликка эга биомаркерлар ва функционал ташхис усууларини жорий этиш йўналишида илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Шу билан бирга, юқори хавфли гурухларда преэклампсия клиникасини таҳлил қилиш, ташхислаш ва мониторинг қилишда визуализация ва лаборатор усуулар уйғунлигини таъминлаш; перинатал оқибатларни камайтиришга йўналтирилган акушерлик тактикасини стандартлаштириш; ҳамда соҳа учун муҳим ҳисобланган патогенетик даволаш стратегияларини илмий жиҳатдан асослаш бўйича тадқиқотлар долзарб аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини тубдан ислоҳ қилиш ва уни жаҳон стандартларига мос равища ривожлантириш йўналишида кенг қўламли ислоҳотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, соғлиқни сақлаш тизимини рақамлаштириш, бирламчи бўғинни мустаҳкамлаш, касалликларни эрта аниқлаш ва самарали даволаш имкониятларини ошириш, тиббий хизматлар

¹ Global and regional causes of maternal deaths 2009–20: a WHO systematic analysis. Lancet Glob Health. 2025.

сифатини тубдан яхшилаш каби устувор вазифалар белгиланган. 2022–2026 йилларга мўлжалланган «Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси»нинг еттита устувор йўналиши доирасида аҳолига қўрсатилаётган тиббий ёрдамни янги босқичга олиб чиқиш, жумладан, бирламчи тиббий-санитария хизматлари доирасида малакали тиббий хизматни янада яхшилаш устувор вазифа сифатида белгиланган. Шу муносабат билан, презклампсия оқибатида келиб чиқувчи акушерлик ва перинатал асоратлар частотасини камайтиришга қаратилган, ушбу хавф гуруҳига кирувчи ҳомиладор аёлларда патологияларни эрта аниқлаш ва самарали профилактика стратегияларини шакллантириш долгзарб аҳамият касб этмоқда. Бунда ташхис ва назорат алгоритмларини такомиллаштириш, клиник протоколлар негизида миллий амалиётга татбиқ этишни назарда тутувчи илмий тадқиқотлар ўтказилиши мақсадга мувофиқ ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ–4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида», 2023 йил 9 авгуустдаги ПҚ–296-сон «Оналар ва болалар саломатлигини муҳофаза қилиш, аҳолининг репродуктив саломатлигини мустаҳкамлаш чора-тадбирлари тўғрисида», 2024 йил 5 сентябрдаги ПҚ–311-сон «Давлат тиббий суғуртаси механизmlарини жорий этишга оид чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қиласди.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI «Тиббий ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Кўплаб илмий ишларга қарамасдан, Презклампсиянинг патогенези, эрта диагностикаси ва прогнозлаш масалалари ҳали ҳам тортишувларга сабаб бўлмоқда. Бу касалликнинг кўп омили табиати буни янада мураккаблаштиради. Презклампсиянинг замонавий концепцияси икки босқичли жараён сифатида аввал плацентар дисфункция, сўнгра эса системали она томонидан жавоб реакцияси кенг тан олинган. Асосий механизм бузилган трофобласт инвазияси ва спирал артериянинг қайта тузилиши билан боғлиқ бўлиб, бу плацента гипоксияси ва антиангийоген омилларнинг фаоллашишига олиб келади (Yu H., 2025). Бу жараёнда ангиоген маркерлар sFlt-1 ва PIgf муҳим роль ўйнайди, уларнинг нисбати (sFlt-1/PIgf) эса презклампсияни клиник симптомлар пайдо бўлишидан бир неча хафта олдин башорат қилиш учун ахборотли биомаркер сифатида эътироф этилган (Degnes T.R., 2024). Бирок, турли этник ва клиник тузилишга эга популляцияларда ушбу маркерларнинг минтақавий референс қийматлари тўлиқ аниқланмаган, бу эса уларни амалиётда кенг қўллашни қийинлаштиради.

Илмий ҳамжамиятнинг яна бир эътибор марказидаги йўналиш — D витамини бўлиб, у потенциал эндотелий дисфункция маркери сифатида кўрилмоқда. Унинг етишмаслиги преэклампсия ривожланиш хавфи билан боғлиқлиги аниқланган, бироқ унинг башоратий қиймати ҳали тўлик исботланмаган ва бунда проспектив когорт тадқиқотлари талаб этилади. Шунингдек, 25(OH)D учун стандартлаштирилган чегара қийматларининг йўқлиги ҳам витамин D ни скрининг тизимига тўлиқ жорий этишни чеклайди (Слободчикова Т.С., 2019). Бундан ташқари, биофизик маркерлар айниқса бачадон артерияларининг допплерометрик кўрсаткичлари (PI, RI) ҳам фаол ўрганилмоқда. Улар қон томир резистентлиги ва преэклампсия хавфини инвазивсиз баҳолаш имконини беради. Бу маълумотларни эрта скрининг алгоритмларига (масалан, FMF) интеграция қилиш I триместрда хавфни стратификация қилиш самарадорлигини оширади (Мазурина И. В., 2024).

Ўзбекистонда айрим кузатув тадқиқотлари мавжуд бўлишига қарамасдан, ангиоген, D витаминига боғлиқ ва допплерометрияга асосланган маркерларнинг маҳаллий шароитга мослаштирилган ягона тизимида комплекс баҳоси ҳали мавжуд эмас (Ахмедов Ф.К., 2023). Шу билан бирга, ҳомиладорларда преэклампсияни эрта ташхислаш ва унинг натижаларини прогнозлаш (Курбанов Б.Б., 2022) ушбу йўналишнинг долзарблиги алоҳида таъкидланган. Турли гестацион муддатларда ва хавф омиллари мавжуд бўлган ҳолларда бу маркерларнинг сезгирилик ва маҳсуслик даражаларига оид маҳаллий маълумотлар етарли эмас. Шундай қилиб бугунги кунда жаҳон фанининг ютуқларига қарамасдан, преэклампсия муаммоси миллий контекстда етарлича тадқиқ этилмаган. Бу эса республикада эрта диагностика ва профилактикага йўналтирилган интеграл ҳамда персоналлаштирилган ёндашувларни ишлаб чиқиши бўйича комплекс клиник-лаборатор тадқиқотларнинг долзарблигини тақозо этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-ташкилотнинг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ лойиха доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади преэклампсиянинг юзага чиқиши ва унинг ривожланишини баҳолашда айрим биокимёвий ва биофизик маркерларнинг ўзига хослиги ва сезгирилигини ўрганишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

преэклампсия ривожланиш хавфи мавжуд бўлган ва физиологик ҳомиладорликка эга аёлларда 11–13 ҳамда 18–20 ҳафталик гестацион муддатларда қондаги плацентар ўсиш омили (PlGF), fms-шакли тирозинкиназ-1 (sFlt-1) дарajasини, шунингдек уларнинг ўзаро нисбатини ҳамда D витаминининг (25(OH)D) дарajasини дифференциал жиҳатдан баҳолаш;

преэклампсия ривожланиш хавфи юқори бўлган гестация муддат 11–13 ва 18–20 ҳафталик ҳомиладор аёлларда бачадон артерияларидаги қон оқимига оид допплерометрик кўрсаткичларни баҳолаш ва прогностик қийматга эга бўлган параметрларни аниқлаш;

презклампсия ривожланиш хавфи мавжуд бўлган аёлларда fms-шакли тирозинкиназа-1 (sFlt-1) ва плацентар ўсиш омили (PlGF) нисбати, D витамини (25(OH)D) даражаси ҳамда бачадон артериялари пульсация индексининг ўзаро корреляцион боғлиқлигини таҳлил қилиш, шунингдек sFlt-1/PlGF нисбати, D витамини даражаси ва пульсация индексининг презклампсияни башорат қилиш ва унинг ривожланишини баҳолашдаги сезгирилик ва ўзига хослигини аниқлаш;

презклампсия ривожланиш хавфи мавжуд бўлган ва касаллик ривожланган аёлларда плацентанинг морфологик хусусиятларини аниқлаш.

Тадқиқотнинг обьекти тадқиқот обьекти сифатида 2022–2024 йилларда Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказига мурожаат қилган, презклампсия ривожланиши учун клиник хавф омиллари мавжуд бўлган 80 нафар ҳамда ҳомиладорлик физиологик кечган 50 нафар ҳомиладор аёллар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида периферик веноз қон, периферик веноз қон зардоби, бачадон артерияларининг допплерометрик кўрсаткичлари ҳамда плацентанинг морфо-гистологик текшируви олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотни ўтказиш жараёнда умумклиник, биокимёвий, допплерометрия, гистологик ва статистик усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қўйидагилардан иборат:

илк бор клиник хавф омиллари мавжуд бўлган ҳомиладор аёлларда ангиоген омиллар (sFlt-1, PlGF), D витамини (25(OH)D) ва бачадон артерияларининг допплерометрик кўрсаткичларини биргаликда қўллаганда sFlt-1/PlGF нисбатининг ортиши, презклампсия хавфини эрта аниқлашнинг прогностик мезони эканлиги исботланган;

илк бор ҳомиладорлик физиологик кечаётган аёлларда ҳомиладорликнинг эрта муддатларида PlGF, sFlt-1 ва уларнинг нисбати (sFlt-1/PlGF) учун референс диапазонлар ҳамда чегаравий қийматлар кўрсаткичлари икки мартадан ортиқ ошганда презклампсия ривожланиш эҳтимоли ишончли даражада ортиши аниқланган;

илк бор sFlt-1, PlGF ва D витамини (25(OH)D) даражалари билан бачадон артерияларининг допплерометрик кўрсаткичлари ўртасида тўғридан тўғри корреляцион боғлиқлик мавжудлиги исботланган;

илк бор ангиогеник биомаркерлар, D витамини даражаси ва ҳомиладорликнинг эрта муддатларида текширилган бачадон артерияларининг допплерометрия параметрларидан фойдаланиш презклампсияни прогнозлаш моделида сезгирилик ва ўзига хосликни 86 % гача ошириб бериши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қўйидагилардан иборат:

амалиётчи шифокорлар учун презклампсия клиник хавф омиллари мавжуд бўлган ҳомиладор аёлларга индивидуал ёндашув принципи илмий асосланган ҳолда ҳомиладорликнинг эрта босқичларида юқори хавф гурухини аниқлаш ҳамда дори-дармонларни асоссиз тайинлаш ва муддатидан олдин оператив туғрукқа йўл қўймаслик имконияти асосланган;

презклампсия ривожланиш хавфи юқори бўлган ҳомиладорларда профилактик чора-тадбирларни амалга ошириш учун ишлаб чиқилган дифференциал ёндашув алгоритми аёл организмидаги оғир асоратларнинг олдини олиш мақсадида ҳомиладорликнинг дастлабки босқичларида муайян биомаркерлар асосида презклампсия ривожланишини башорат қилиш аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган назарий ва амалий ёндашув ҳамда услублар, назарий маълумотлар билан олинган натижалар ўртасидаги мослик, тадқиқотларнинг методологик тўғрилиги, етарли сонидаги bemорларни қамраб олиш, клиник, инструментал, морфологик ва статистик усуслардан фойдаланилган ҳолда натижаларни қайта ишлаш, шунингдек олинган хулосалар ва натижаларнинг халқаро ва маҳаллий маълумотлар билан таққослаш асосида тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шунда намоён бўладики, презклампсияни башорат қилишга оид тасаввурлар аниқлаштирилди ва кенгайтирилди, ушбу таҳлил натижасида биомаркерлар ўртасидаги муносабатлар орқали хавф гуруҳини аниқлаш имкониятлари кенгайди, шунингдек клиник хавф омиллари мавжуд бўлган аёлларда fms-шаклли тирозинкиназа-1 (sFlt-1), плацентар ўсиш омили (PlGF) ва D витамини (25(OH)D) ўртасидаги ўзаро боғлиқлик ўрганилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот ишининг амалий аҳамияти шундаки, анамнез маълумотлари, клиник кўринишлар ва бачадон артерияларининг допплерометрик кўрсаткичларини таҳлил қилиш асосида методологик ёндашув асосида ҳомиладорликнинг дастлабки босқичларида презклампсия ривожланиши хавфи юқори бўлган гурухни аниқлаш учун зарур диагностик комплексни белгилашга, шунингдек, асосиз диагностик ва даволаш тадбирлар сонини камайтириш, шунингдек презклампсия ривожланишини олдини олиш бўйича профилактик тадбирларни оптималлаштириш имконини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Презклампсияни башорат қилиш ва унинг прогресслашувини баҳолашда айрим биокимёвий ва биофизик маркерларнинг ўзига хослиги ва сезгирилигини ўрганиш натижалари асосида:

биринчи илмий янгилик: ilk бор клиник хавф омиллари мавжуд бўлган ҳомиладор аёлларда ангиоген омиллар (sFlt-1, PlGF), D витамини (25(OH)D) ва бачадон артерияларининг допплерометрик кўрсаткичларини биргаликда қўллаганда sFlt-1/PlGF нисбатининг ортиши, презклампсия хавфини эрта аниқлашнинг прогностик мезони эканлиги исботланган бўйича таклифлар Республика она ва бола саломатлиги ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт маркази Илмий Кенгаши томонидан 3 декабр 2024 йил 14 сон билан тасдиқланган “Презклампсия ривожланиши ва авж олишининг эрта ташхислаш тамойиллари” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф 12.02.2025 йилдаги 8-сон буйруқ билан Республика она ва бола саломатлиги ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт маркази Андижон филиалига ва 21.02.2025 йилдаги 120-сон буйруқ

билан Самарқанд филиалларининг клиник амалиётига жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги*: физиологик ҳомиладорликда ангиоген ва антиангиоген биомаркерларнинг норматив даражаларини белгилаш — эрта дифференциал диагностика ҳамда асоратларни башорат қилиш имконини беради. Бу орқали гипердиагностика ва ортиқча тиббий аралашувлар хавфи камаяди. *Иқтисодий самарадорлиги*: биомаркерларнинг ишончли норматив кўрсаткичларини шакллантириш хавф гурухларида лаборатор диагностикандан оқилона фойдаланиш имконини яратади. Бу эса ортиқча текширувлар ва кераксиз касалхонага ётқизилишнинг олдини олиш, асосли клиник мониторинг туфайли ҳар бир бемор учун ўртача 1000000 сўмгача харажатларни камайтириш имконини беради. *Хулоса*: физиологик ҳомиладорликда PI GF, sFlt-1 ва уларнинг нисбати бўйича норматив даражаларни аниқлаш — преэклампсияни эрта башорат қилиш бўйича стандартлаштирилган тизимни жорий этиш ва ҳомиладорликни самарали олиб бориш учун объектив асос бўлади;

Иккинчи илмий янгилик илк бор ҳомиладорлик физиологик кечаётган аёлларда ҳомиладорликнинг эрта муддатларида PI GF, sFlt-1 ва уларнинг нисбати (sFlt-1/PI GF) учун референс диапазонлар ҳамда чегаравий қийматлар кўрсаткичлари икки мартадан ортиқ ошганда преэклампсия ривожланиш эҳтимоли ишончли даражада ортиши аниқланган бўйича таклифлар Республика она ва бола саломатлиги ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт маркази Илмий Кенгаши томонидан 3 декабр 2024 йил 14 сон билан тасдиқланган “Преэклампсия ривожланиши ва авж олишининг эрта ташхисот тамойиллари” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф 12.02.2025 йилдаги 8-сон буйруқ билан Республика она ва бола саломатлиги ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт маркази Андижон филиалига ва 21.02.2025 йилдаги 120-сон буйруқ билан Самарқанд филиалларининг клиник амалиётига жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги*: биокимёвий ва допплерометрик маркерлар ёрдамида преэклампсия хавфини ўз вақтида аниқлаш ҳомиладорликдаги оғир асоратлар, эрта туғруқлар, перинатал касалланиш ва она ўлеми ҳолатларини камайтириш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги*: PI GF, sFlt-1 ва D витаминини аниқлаш бўйича биомаркерлар тўпламининг тахминий баҳоси 1180000 сўмни ташкил этади. Оғир преэклампсия билан боғлиқ ҳолатда бир кунлик касалхонага ётқизишнинг ўртача нархи 2,5 миллион сўмдан ошади, бунда дори-дармон билан даволаш ва чақалоқни интенсив кузатиш харажатлари ҳисобга олинмаган. Тавсия этилган прогностик ёндашувни қўллаш оғир ҳолатларни камайтириш, асосиз касалхонага ётқизиш ва эрта туғилишларнинг олдини олиш имконини беради. Бу эса 1300000 сўмгача бир бемор учун тежамкорликни таъминлайди. *Хулоса*: преэклампсия хавфига эга бўлган аёлларда ҳомиладорликнинг эрта босқичида PI GF, sFlt-1, D витамини даражалари ва бачадон артерияларининг допплерометриясини комплекс баҳолаш етарлидир. Нормадан четлашувлар аниқланганда профилактик даволашни ўз вақтида бошлаш ва динамик кузатувни ташкил қилиш мумкин.

Бу эса соғлиқни сақлаш тизимиға бўлган юкни камайтиради ва акушерлик ёрдамининг самарадорлигини оширади;

учинчи илмий янгилик: илк бор sFlt-1, PIGF ва D витамини (25(OH)D) даражалари билан бачадон артерияларининг допплерометрик кўрсаткичлари ўртасида тўғридан тўғри корреляцион боғлиқлик мавжудлиги исботланган бўйича таклифлар Республика она ва бола саломатлиги ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт маркази Илмий Кенгаши томонидан 3 декабр 2024 йил 14 сон билан тасдиқланган “Преэклампсия ривожланиши ва авж олишининг эрта ташхисот тамойиллари” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф 12.02.2025 йилдаги 8-сон буйруқ билан Республика она ва бола саломатлиги ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт маркази Андижон филиалига ва 21.02.2025 йилдаги 120-сон буйруқ билан Самарқанд филиалларининг клиник амалиётига жорий этилган.

Ижтимоий самарадорлиги: лаборатор ва инструментал маълумотларни ягона диагностик моделда интеграция қилиш орқали юқори хавф гуруҳига кирувчи ҳомиладорларни аниқроқ ажратиш, ўз вақтида профилактика тадбирларини бошлаш ва шундай қилиб оғир шаклдаги преэклампсия, эрта туғруқлар ва перинатал асоратлар сонини камайтириш мумкин бўлди.

Иқтисодий самарадорлиги: биокимёвий ва допплерометрик скринингни бирлаштириш тақориий қимматбаҳо тестлар ва госпитализация эҳтиёжини камайтиради. Интенсив терапия ва ноўрин кузатув тадбирларига кетадиган харажатларни қисқартириш орқали бир нафар bemor учун иқтисодий самара 1300000 сўмгacha етади.

Хулоса: аниқланган корреляцион боғлиқликлар биомаркерлар ва қон томир кўрсаткичларини биргаликда баҳолашнинг клиник аҳамиятини тасдиқлайди. Бу эса бачадон-плацентар қон айланиш бузилиши ва преэклампсияни эрта башорат қилиш имконини беради ва шахсийлаштирилган ҳомиладорликни олиб бориш протоколларини жорий этиш учун имконият яратган;

тўртинчи илмий янгилик: илк бор ангиогеник биомаркерлар, D витамини даражаси ва ҳомиладорликнинг эрта муддатларида текширилган бачадон артерияларининг допплерометрия параметрларидан фойдаланиш преэклампсияни прогнозлаш моделида сезирлик ва ўзига хосликни 86 % гача ошириб бериши исботланган бўйича таклифлар Республика она ва бола саломатлиги ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт маркази Илмий Кенгаши томонидан 3 декабр 2024 йил 14 сон билан тасдиқланган “Преэклампсия ривожланиши ва авж олишининг эрта ташхисот тамойиллари” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф 12.02.2025 йилдаги 8-сон буйруқ билан Республика она ва бола саломатлиги ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт маркази Андижон филиалига ва 21.02.2025 йилдаги 120-сон буйруқ билан Самарқанд филиалларининг клиник амалиётига жорий этилган.

Ижтимоий самарадорлиги: диагностика аниқлигининг ошиши орқали нотўғри ижобий хуласалар ва ортиқча тиббий аралашувлар сони камайиб, ҳомиладорликни олиб бориша рационал ёндашув таъминланади, она ва бола учун асоратлар хавфи камаяди.

Иқтисодий самарадорлиги: хавфни баҳолашнинг комплекс

модели орқали тақорорий текширувлар, касалхонага ётқизишлар ва доридармон терапиясига кетадиган харажатлар камаяди. Иқтисодий фойда бир нафар бемор учун ўртача 1300000 сўмгача бўлган миқдорни ташкил қиласи, айниқса соғлиқни сақлаш тизими ресурслари чекланган шароитда. *Холоса:* биомаркерлар, допплерометрия ва клиник-анамнестик маълумотларни биргаликда қўллаш орқали преэклампсияни башорат қилиш самарадорлиги тасдиқланган ва бу акушерлик амалиётида кўп компонентли диагностик алгоритмларни жорий этиш зарурлигини асослаб берган.

Тадқиқот натижаларининг аprobацияси. Тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилингандиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш нашр этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр қилинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хотима, холоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмida тадқиқот долзарблиги ва эҳтиёжмандлиги асосланиб, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари аниқлаб берилиган, тадқиқот обьекти тавсифланган, тадқиқотнинг республикада фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгилик ва амалий натижалар, уларнинг илмий ва амалий аҳамияти ҳамда амалиётга жорий этилиши, нашр этилган ишлар тўғрисида маълумотлар ва диссертация тузилиши келтирилган.

Диссертациянинг биринчи бобида **“Преэклампсия патогенезининг замонавий концепцияси (адабиётлар шархи)”** преэклампсиянинг этиопатогенези, диагностикаси ва прогнозлаш масалалари бўйича долзарб маҳаллий ва хорижий илмий маълумотларнинг тизимли таҳлили келтирилган. Боб бешта асосий бўлимдан иборат бўлиб, уларда плацентация, ангиогенез, эндотелий дисфункциясидаги замонавий тушунчалари, шунингдек, D витамини ва биокимёвий ҳамда биофизик маркерларнинг касаллик патогенези ва ривожланишидаги роли батафсил кўриб чиқилган.

Ангиоген ва антиангиоген омиллар (PlGF ва sFlt-1), плацентанинг гистоморфологик ўзгаришлари ва уларни замонавий допплерометрик усууллар ёрдамида эрта аниқлаш имкониятларига алоҳида эътибор қаратилган бўлиб, мавжуд диагностик ёндашув ва прогнозтик қийматга эга истиқболли биомаркерлар ҳам таҳлил қилинган.

Боб илмий муаммони шакллантириш ва преэклампсияни эрта прогнозлаш ҳамда профилактикасида кўп омилли ёндашувнинг долзарблигини асослаш билан якунланади, бу эса мустақил клиник-лаборатор ва инструментал тадқиқотларни ўтказиш зарурлигини белгилайди.

Диссертациянинг “Клиник материал ва тадқиқот усулларининг характеристикаси” деб номланган иккинчи бобида тадқиқотда объект, предмет ва тадқиқот дизайнни, шунингдек маълумотларни йифиш, қайта ишлаш ва таҳлил қилишда қўлланган усуллар — клиник-лаборатор, биокимёвий, инструментал ва статистик ёндашувлар батафсил баён этилган. Тадқиқот Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт маркази базасида олиб борилди.

Тадқиқотга марказнинг маслаҳат поликлиникасида кузатувда бўлган, ёши 19 дан 45 ёшгача бўлган 130 нафар ҳомиладор аёл жалб этилди. Барча иштирокчилар икки гурухга ажратилди: ҳомиладорлик физиологик кечаётган аёллар ва преэклампсия (ПЭ) ривожланиши учун клиник хавф омилларига эга аёллар.

Текширувга клиник усулларни қамраб олган комплекс киритилди: анамнез маълумотларини йифиш, репродуктив анамнезни таҳлил қилиш, соматик ҳолатни баҳолаш, олдинги гестацион асоратлар, гипертония, қандли диабет, семизлик, автоиммун ва буйрак касалликларининг мавжудлиги. ПЭ ривожланиши билан боғлиқ хавф омилларини аниқлашга алоҳида эътибор қаратилди.

Биокимёвий қисмда қон сийдигида плацентар ўсиш омили (PlGF), fms-шаклли тирозинкиназа-1 (sFlt-1) ва D витамини (25(OH)D) миқдорлари аниқланди ва sFlt-1/PlGF нисбати ҳисоблаб чиқилди. Таҳлиллар сертификатланган лабораторияда, стандартлаштирилган протоколлар асосида мустаҳкам фазага асосланган иммунофермент таҳлили (ИФА) усулида амалга оширилди.

Бачадон артериялари қон оқими допплерометрик баҳоланиши ҳомиладорликнинг 11–13 ва 18–20 ҳафталарида ўтказилди. Пульсация индекси (PI) аниқланди. Диагностика аниқлигини таъминлаш учун Siemens, Aloka ва PhilipsHD3 каби етакчи жаҳон ишлаб чиқарувчилари томонидан ишлаб чиқилган юқори даражадаги УТТ ускуналари қўлланилди. Тадқиқотлар халқаро протоколларга мувофиқ, малака оширган мутахассислар томонидан ўтказилди.

Кейинчалик клиник жиҳатдан ривожланган ПЭ ҳолатларида клиник параметрларнинг динамик ўзгаришлари, бола ҳолати (КТГ, УТТ ва биофизик профил маълумотлари асосида), ҳамда перинатал натижалар баҳоланди.

ПЭ бўлган беморларда туғуруқдан сўнг плацентанинг гистоморфологик тадқиқоти ўтказилди, шу жумладан макро ва микроскопик тавсифлар орқали клиник-лаборатор маълумотлар морфологик субстрат билан таққосланди. Плацента гистоморфологик тадқиқоти РИОвБСИАТМнинг патоморфологик лабораториясида лаборатория мудири Г.Р. Салиходжаева раҳбарлигига ўтказилди.

Натижаларнинг статистик таҳлили тасвирий статистика, параметрик ва нопараметрик тестлар ёрдамида амалга оширилди. Маркерларнинг прогностик қийматини баҳолаш учун сезувчанлик, хусусийлик, мусбат ва манфий прогностик қийматлар ҳисоблаб чиқилди, шунингдек биокимёвий ва допплерометрик кўрсаткичлар ўртасида корреляцион таҳлил ўтказилди.

Тақдим этилган методология преэклампсия патогенезида иштирок этувчи омилларни баҳолашда комплекс ва кўп параметрли ёндашувни таъминлади ҳамда ушбу ҳомиладорлик асоратини эрта прогнозлаш ва профилактика қилишга мўлжалланган клиник фойдали алгоритмни ишлаб чиқиши учун асос бўлди.

Диссертациянинг “Ҳомиладор аёлларнинг клиник-анамнез маълумотларини ўрганиш натижалари ва ангиоген омиллар ҳамда D витамиинининг гестация муддатига қараб преэклампсияни башорат қилишдаги прогностик аҳамияти (муаллиф тадқиқотлари асосида)” номли учинчи бобида Физиологик ҳомиладорлик ҳамда преэклампсия (ПЭ) ривожланиши учун клиник хавф омиллари мавжуд бўлган 130 нафар ҳомиладор аёлнинг клиник, биокимёвий ва биофизик хусусиятларининг комплекс таҳлили натижалари тақдим этилган.

Таҳлил жараёнида аниқланишича, хавф гурухига кирувчи аёлларда салбий анамнестик омиллар кўпроқ кузатилган: оғир акушер-гинекологик анамнез, артериал гипертензия, семизлик, қандли диабет, буйрак касалликлари ва аутоиммун ҳолатлар. ПЭ хавфи мавжуд бўлган bemорларнинг катта қисмида аввалги ҳомиладорликларда асоратлар — муддатидан аввал туғруқ, ҳомила ўсишининг кечикиши, преэклампсия ва гестоз қайд этилган.

Физиологик ҳомиладорлик гуруҳидаги аёлларда 11–13 ҳафталик муддатда плацентар ўсиш омили (PlGF) нинг ўртача концентрацияси 115,17 нг/мл [40,95 – 572,33] ни ташкил этган. 18–20 ҳафталикда эса бу қўрсаткич 86,9 нг/мл [724,65 – 397,69] бўлган. Гестация муддати ошган сари, PlGF даражасининг бироз пасайиши кузатилади. PlGF асосан ҳомиладорликнинг илк босқичларида фаол бўлиб, она ва ҳомила ўртасида қон айланишини таъминловчи янги қон томирларининг шакланиши учун муҳимдир. Иккинчи триместрда плацентар ангиогенез якунланиши билан PlGF’га бўлган эҳтиёж пасаяди.

Шу гуруҳдаги аёлларда fms-шаклли тирозинкиназа-1 (sFlt-1) концентрацияси 11–13 ҳафталикда 986,3 нг/мл [640,3 – 1468,2] ва 18–20 ҳафталикда 1655,5 нг/мл [1020,0 – 2638,0] ни ташкил этган. Гестация давомида sFlt-1 даражалари сезиларли ошгани кузатилган ($p < 0,001$).

Физиологик ҳомиладорлик ҳолатидаги аёлларда sFlt-1 ва PlGF ўртасидаги нисбатнинг ўртача қиймати 11–13 ҳафталикда 4,2 [1,6 – 54], 18–20 ҳафталикда эса 11,8 [5,8 – 83,2] ни ташкил этган (1-жадвал).

1-жадвал

Гестация муддатига қараб sFlt-1/PIGF кўрсаткичини таҳлил қилиш натижалари

Ўрганилган параметр	Кўрикдан ўтганлар сони (n = 50)				p	
	11-13 ҳафта		18-20 ҳафта			
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃		
sFlt/PLGF	4,2	1,6 – 54,6	11,8	5,8 – 83,2	<0,001*	

Изоҳ: кўрсаткичлар ўртасидаги фарқлар статистик жиҳатдан ишончли ҳисобланади ($p < 0,05$).

Тадқиқот натижалари физиологик кечётган ҳомиладорликка эга аёлларнинг қон зардобидаги ангиоген маркерлар концентрациясини аниқлаш

имконини берди ва ушбу гурух клиник хавф омилларига эга ҳомиладор аёлларда ушбу кўрсаткичларни таҳлил қилишда таққослаш гурухи сифатида хизмат қилди.

Клиник хавф омилларига эга ҳомиладор аёллар гурухидаги проангиоген омилнинг ўртача концентрацияси 11–13 ҳафта муддатда 124,39 нг/мл [51,02 – 554,62] ва 18–20 ҳафтада 117,45 нг/мл [49,99 – 207,53] ни ташкил этди. Гестация муддати ортиши билан плацентар ўсиш омили (PIGF) миқдорининг ишончли камайиши кузатилди ($p = 0,011$). Физиологик кечеётган ҳомиладорлик гурухига нисбатан ушбу омилнинг даражаси ҳам 11–13 ҳафталиқда, ҳам 18–20 ҳафталиқда ишончли юқори бўлди.

Клиник хавф омилларига эга бўлган аёлларда PIGF миқдори 11–13 ҳафтада физиологик гурухга нисбатан 9,22 пг/мл, 18–20 ҳафтада эса 30,48 нг/мл га юқори бўлди. Ушбу натижалар клиник жиҳатдан муҳим бўлган парадокс ҳолатини намоён этади — яъни преэклампсия хавфи юқори бўлган аёлларда ҳар икки муддатда ҳам (11–13 ҳафта ва 18–20 ҳафта) проангиоген плацентар ўсиш омилиниң юқори даражаси кузатилди.

Шу билан бирга, PIGF миқдорининг динамикасида камайиши кузатилди, бу эса статистик жиҳатдан ишончли бўлиб, ангиоген резервнинг эрта тугаши ёки ангиогенезнинг дисрегуляциясини қўрсатиши мумкин. Бундай ўзгаришлар биринчи триместрда плацента дисфункцияси шаклланиши фонида PIGF нинг компенсацион гиперпродукцияси билан изоҳланиши, кейинчалик эса патологик ўзгаришлар ортиши фонида камайиши мумкин.

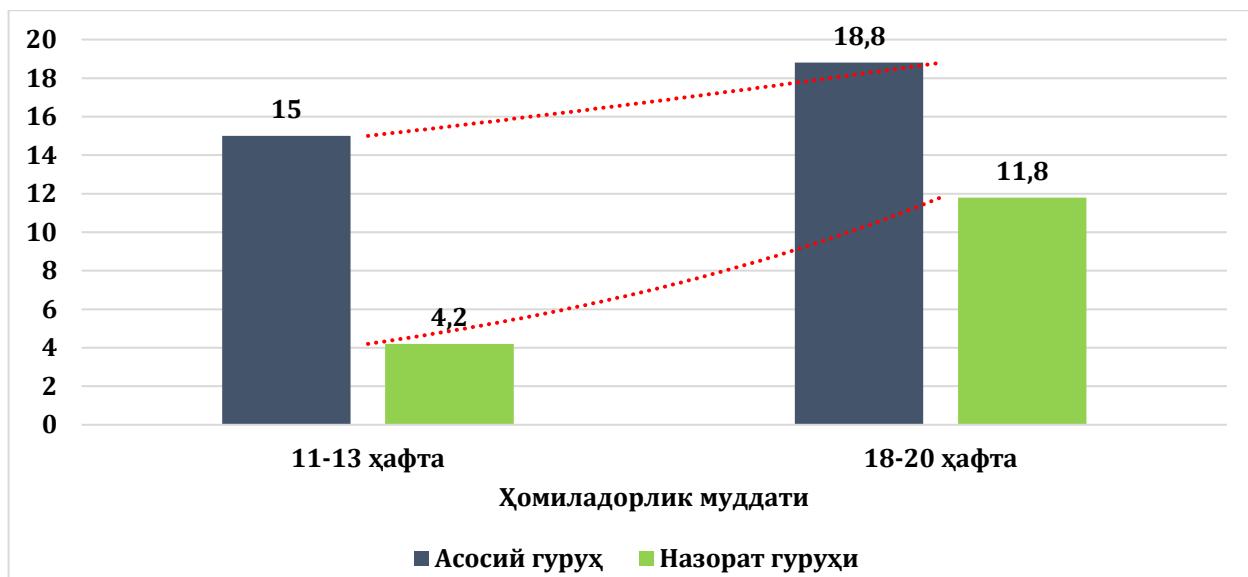
Клиник хавф омилларига эга бўлган ҳомиладор аёллар гурухидаги sFlt-1 концентрацияси 11–13 ҳафтада 1618,0 нг/мл [990,2 – 2658,2] ва 18–20 ҳафтада 2658,2 нг/мл [1667,2 – 4730,8] ни ташкил этди. Гестация муддати ортиши билан fms-шаклли тирозинкиназа-1 (sFlt-1) миқдорининг ишончли ортиши қайд этилди.

Ушбу натижалар шуни қўрсатади, клиник хавф омилларига эга аёлларда sFlt-1 миқдори физиологик ҳомиладорлик гурухига нисбатан ишончли юқори бўлади. Бу омилнинг даражаси ҳам 11–13 ҳафтада, ҳам 18–20 ҳафтада ишончли юқори ($p < 0,001^*$).

Клиник хавф омилларига эга гурухда 11–13 ҳафтадаги sFlt-1 даражаси физиологик гурухга нисбатан 631,7 нг/мл га, 18–20 ҳафтада эса 1002,7 нг/мл га юқори экани аниқланди.

Преэклампсия ривожланиши хавфи юқори бўлган гурухда sFlt-1 / PIGF нисбати 11–13 ҳафталиқда 15,0 [2,9 – 36,1] ва 18–20 ҳафталиқда 18,8 [8,6 – 77,8] ни ташкил этди. Бу кўрсаткичлар ҳомиладорлик давомида ишончли ортишини намоён этади (1-расм).

Олиб борилган тадқиқотларнинг кейинги босқичи проангиоген ва антиангиоген омиллар нисбати даражасига боғлиқ ҳолда преэклампсия (ПЭ) клиник белгилари динамикаси таҳлилидан иборат бўлди. Тадқиқот жараёнида аниқланишича, sFlt-1/PIGF нисбати паст бўлган холатлар (11–13 ҳафтада $Me = 2,8$ ва 18–20 ҳафтада $Me = 8,7$) физиологик ҳомиладорлик кечиши ва гипертензив асоратлар мавжуд эмаслиги билан ишончли боғлиқдир.



1-расм. Клиник хавф омиллариға эга ҳомиладор аёлларда sFlt-1/PIGF күрсаткичининг гестация муддатига боғлиқ ҳолда таҳлили натижалари

Мазкур күрсаткичининг энг юқори қийматлари эрта ПЭ бўлган аёлларда кузатилган ($Me = 86,0$ ва $340,8$), ўртача ошган қийматлар — кеч ПЭ ҳолларида ($Me = 46,7$ ва $90,4$), ҳамда протеинуриясиз гестацион гипертензияда ($Me = 23,2$ ва $27,6$) қайд этилган (2-жадвал).

2-жадвал

Ҳомиладорликнинг 11–13 ва 18–20 ҳафталаридаги sFlt-1/PIGF нисбати ҳамда преэклампсия клиник белгилари учраш частотаси ва уларнинг яққоллиги ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар тадқиқоти натижалари

Гурух	Кузатув даврлари			p
	Абс. (%)	sFlt/PLGF 11-13 ҳафта	sFlt/PLGF 18-20 ҳафта	
		(n = 130)		
		Me (Q ₁ – Q ₃)	Me (Q ₁ – Q ₃)	
Гурух I	47 (36,1)	4,2 (1,6 – 9,4)	11,8 (5,8 – 8,2)	<0,001*
Субгурухлар IIa	44 (33,8)	2,8 (0,9 – 6,2)	8,7 (5,2 – 11,7)	<0,001*
Субгурухлар IIb	15 (11,5)	23,2 (18,2 – 33,8)	27,6 (24,7 – 29,7)	<0,001*
Субгурухлар IIc	13 (10)	86,0 (59,5 – 168,1)	340,8 (162,7 – 421,2)	<0,001*
Субгурухлар IId	11 (8,4)	46,7 (37,5 – 58,2)	90,4 (56,1 – 98,0)	<0,001*

Изоҳ: I-группа—Ҳомиладорлик физиологик кечган аёллар IIa-қўшимча гурухи – Гипертензив бузилишлар кузатилмаган ҳомиладор аёллар IIb-қўшимча гурухи – Клиник жихатдан аҳамиятли протеинуриясиз гипертензив ҳолатлар ривожланган ҳомиладор аёллар IIc-қўшимча гурухи – Эрта преэклампсия ривожланган ҳомиладор аёллар; IId-қўшимча гурухи – Кечги преэклампсия ривожланган ҳомиладор аёллар. Кўрсаткичлар ўртасидаги фарқлар статистик жиҳатдан ишончли ($p < 0,05$).

ПЭ хавфи омилларига эга бўлган аёлларда PIGF даражасининг ишончли пасайиши ва sFlt-1 даражасининг ошиши аниқланди, бу эса ангиоген мувозанатнинг бузилиши ва sFlt-1/PIGF нисбатининг кўтарилишига олиб келди.

Олиб борилган корреляцион таҳлил sFlt-1/PIGF нисбатининг биринчи ва иккинчи триместрдаги қийматлари ўртасида кучли ижобий боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди ($r = 0,95$; $p = 0,013$), бу эса ангиоген дисбаланснинг прогрессив хусусиятини тасдиқлайди. Олинган маълумотлар sFlt-1/PIGF нисбатининг эрта аниқланиши ПЭ ривожланиш хавфини башорат қилувчи асосий биомаркер сифатида юқори аҳамиятга эга эканлигини тасдиқлаб, уни динамик клиник кузатувда қўллаш зарурлигини асослайди.

Преэклампсия ривожланиш хавфига эга бўлган, яъни маълум клиник хавф омиллари аниқланган ҳомиладор аёллар гурухида D витамини (25(OH)) даражасининг ўртacha концентрацияси ПЭ ривожланиш хавфи бўлган клиник хавф омилларига эга ҳомиладор аёлларда 11–13 ҳафталик муддатда 15,0 нг/мл [12,0 – 19,7] ни ташкил этган бўлса, 18–20 ҳафталикда эса 12,2 нг/мл [7,9 – 19,3] ни ташкил этди, бу кўрсаткич назорат гуруҳига нисбатан ишончли даражада паст эканлиги аниқланди ($p < 0,077$) (3-жадвал).

Ўтказилган таҳлиллар шуни кўрсатдик, ҳам хавфсиз физиологик ҳомиладорлик билан кечаётган аёлларда, ҳам клиник хавф омилларига эга бўлган аёллар орасида D витамини етишмовчилиги мавжуд. Бироқ, хавф омилларига эга гуруҳда ушбу дефицитнинг даражаси анча юқори бўлиб, аҳамиятли статистик фарқ билан тавсифланди ($p = 0,077$).

3-жадвал

Клиник хавф омилларига эга ҳомиладор аёлларда D витамини (25(OH)) (нг/мл) даражасининг динамикаси бўйича тадқиқот натижалари

Ўрганилган параметр	Кўриқдан ўтганлар сони (n = 130)				p	
	11-13 ҳафта		18-20 ҳафта			
	Асосий гуруҳи (n = 80)	Назорат гуруҳи (n = 50)	Асосий гуруҳи (n = 80)	Назорат гуруҳи (n = 50)		
Me (Q ₁ – Q ₃)						
витамин D (25 OH)	15,0 (12,0 – 19,7)	17,5 (15,0 – 23,6)	12,2 (7,9 – 19,3)	15,9 (12,1 – 18,2)	0,007	

Изоҳ: кўрсаткичлар ўртасидаги фарқлар статистик жиҳатдан ишончли ҳисобланади ($p < 0,05$).

Биз D витамини (25(OH)) танқислигининг даражасига қараб ҳомиладорлик кечишининг хусусиятлари ва ПЭ клиник белгилари пайдо бўлиш частотасини ўрганиш мақсадга мувофиқ деб ҳисобладик.

Клиник хавф омилларига эга бўлган текширилган ҳомиладор аёллар орасида 17 нафар аёлда (21,2%) D витамиинин оғир танқислиги кузатилди, бунда D витамини даражаси 10 нг/мл дан паст бўлган. 32 нафар (40%) аёлда танқислик қайд этилди, уларда D витамини микдори 10 дан 20 нг/мл гача бўлган. 31 нафар (38,7%) ҳомиладор аёлда етарли бўлмаган даражада аниқланди, бу ҳолатда кўрсаткич 20 дан 30 нг/мл гача бўлган.

4-жадвал

D витамини (25ОН) танқислигининг даражаси билан преэклампсия клиник белгилари пайдо бўлиш частотаси ва уларнинг ифодаланиш даражаси ўртасидаги ўзаро боғлиқлик таҳлили натижалари

Танқислик даражаси кўрсаткичи	Абс. (%)	Субгурухла р IIa	Субгурухлар IIb	Субгурухлар IIc	Субгурухлар IId
оғир танқислик	17 (21,2%)	1 (5,8%)	3 (17,6%)	7 (41,7%)	6 (35,2%)
танқислик	32 (40%)	21 (65,6%)	8 (25%)	2 (6,2%)	1 (3,1%)
енгил танқислик	31 (38,7%)	20 (64,5%)	6 (19,3%)	2 (6,4%)	3 (9,6%)

Изоҳ: I-группа – Ҳомиладорлик физиологик кечган аёллар Па-қўшимча гурухи – Гипертензив бузилишлар кузатилмаган ҳомиладор аёллар IIb-қўшимча гурухи – Клиник жиҳатдан аҳамиятли протеинуриясиз гипертензив ҳолатлар ривожланган ҳомиладор аёллар IIc-қўшимча гурухи – Эрта преэклампсия ривожланган ҳомиладор аёллар; IId-қўшимча гурухи – Кечги преэклампсия ривожланган ҳомиладор аёллар.

D витамини (25(OH)D) даражаси билан ҳомиладорликда гипертензив асоратлар ривожланиши ўртасидаги боғлиқликни таҳлил қилиш шундан далолат берадики, D витамини етарли эмас бўлган ҳолатда (10–20 нг/мл) ва танқислик ҳолатида (<20 нг/мл) ҳомиладор аёлларнинг қўпчилик қисмида (мос равища 64,5% ва 65,6%) преэклампсия ривожланиши кузатилмаган. Бирок, D витаминининг оғир танқислиги ҳолатида (<10 нг/мл) эрта преэклампсия ривожланишининг сезиларли даражада ошиши (41,7%) ҳамда кечки преэклампсия ҳолатлари (35,2%) қайд этилган бўлиб, бу ушбу қўшимча гурухга мансуб аёлларда физиологик ҳомиладорлик ҳолатларининг жуда кам (5,8%) эканлиги билан кескин фарқ қиласи (4-жадвал).

Олиб борилган корреляцион таҳлил D витамини танқислиги даражаси билан преэклампсиянинг ҳам эрта ($r = -0,86$), ҳам кечки ($r = -0,75$) шакллари ривожланиши ўртасида тескари боғлиқлик мавжудлигини қўрсатди. Намуна ҳажмининг чекланганлиги сабабли статистик аҳамиятга эришилмаган бўлсада, олинган натижалар шундан далолат берадики, D витаминининг оғир танқислиги ангиогенетик дисбаланс ва ПЭнинг эрта бошланиши учун муҳим прогностик қўрсаткич бўлиши мумкин.

Олинган маълумотлар мазкур биомаркерларни I триместрда ёқ комплекс баҳолашнинг прогностик аҳамиятини тасдиқлайди. sFlt-1/PIGF нисбати 36дан юқори бўлган ҳолатларда ПЭ ривожланиши эҳтимоли юқори эканлиги аниқланган. Шунингдек, 20 нг/млдан паст бўлган витамин D даражалари патологик гестацион жараёнларга эга аёлларда анча кўп учрайди.

Хулоса қилиб айтганда, олинган натижалар преэклампсия патогенезида ангиогенез бузилишлари ва D витамини метаболизмининг муҳим ролини тасдиқлайди ҳамда хавф гуруҳига мансуб ҳомиладор аёлларни эрта аниқлаш ва ўз вақтида профилактик чораларни бошлаш учун ушбу қўрсаткичларни комплекс баҳолаш зарурлигини асослаб беради.

Диссертациянинг “Хомиладорларда гестация муддатига қараб бачадон артерияларида қон айланиши хусусиятларини ўрганиш натижалари ва корреляцион боғлиқлик таҳлили” деб номланган тўртинчи бобида гестация муддатига қараб преэклампсия ривожланиш хавфи мавжуд бўлган ва физиологик ҳомиладорлик кечиши кузатилган аёлларда бачадон-плацента қон айланишининг допплерометрия кўрсаткичларини баҳолаш натижалари тақдим этилган.

Допплерометрик текширув 11–13 ҳамда 18–20 ҳафта гестация муддатларида эксперт даражасидаги ультратовуш ускуналари ёрдамида амалга оширилди. Тадқиқотда бачадон артерияларидаги пульсация индекси (ПИ) кўрсаткичлари ҳисобга олинди. Олинган маълумотлар гурухлар орасида ишончли фарқлар мавжудлигини кўрсатди: физиологик ҳомиладорлик кечиши кузатилган аёлларда қон айланиши параметрлари норматив референс қийматларга мос келган бўлса, ПЭ хавфи бор аёлларда, айниқса витамин D етишмовчилиги ва ангиоген дисбаланс ҳолатларида ПИ ошгани ва икки томонлама инцизия ҳолатлари кўпроқ учрагани кузатилди.

Алоҳида эътибор допплерометрия параметрлари билан биомаркерлар — sFlt-1, PIgf ва D витамини даражалари ўртасидаги боғлиқликни ўрганишга қаратилиши лозим. Олиб борилган корреляцион таҳлил соғлом статистик боғлиқлик мавжудлигини тасдиқлади: sFlt-1/PIgf нисбати, 25(OH)D даражаси ва қон томир қаршилиги кўрсаткичлари ўртасида ишончли боғлиқлик мавжуд. Бу натижалар шундан далолат берадики, ангиоген ва витамин D етишмовчилиги билан боғлик дисбаланс ҳолатларида бачадон-плацента қон айланиши бузилишлари ҳомиладорликнинг эрта босқичларида ёқ шаклана бошлайди. Бу ҳолатларни эрта аниқлаш ва ПЭни олдини олиш мақсадида комплекс баҳолаш зарурлигини кўрсатади.

ПЭ ривожланиш хавфига эга ҳомиладор аёлларда бачадон артериялари бўйича ўртача пульсация индекси 11–13 ҳафталик муддатда 1,5 [1,4–2,1] ва 18–20 ҳафталик муддатда 1,6 [1,4–1,8] ни ташкил этди (5-жадвал).

5-жадвал

Клиник хавф омиллари мавжуд бўлган гурухда гестация муддатига қараб бачадон артерияларидаги ПИ параметрлари динамикасини таҳлил қилиш натижалари

Ўрганилган параметр	Кўрикдан ўтганлар сони (n = 130)				p	
	11-13 ҳафта		18-20 ҳафта			
	Асосий гурухи (n = 80)	Назорат гурухи (n = 50)	Асосий гурухи (n = 80)	Назорат гурухи (n = 50)		
	Me (Q ₁ – Q ₃)					
Ўртача пульсация индекси, ПИ	1,5 (1,4 – 2,1)	1,6 (1,4 – 2,4)	1,6 (1,4 – 1,8)	1,6 (1,4 – 1,7)	<0,05	

Изоҳ: Кўрсаткичлар ўртасидаги фарқлар статистик жиҳатдан ишончли (p <0,05).

Ушбу тоифадаги беморларда гестациянинг эрта муддатларида ПИнинг ошиши бачадон-плацента қон айланишидаги қаршиликнинг ортиши ва спирал артерияларнинг ремоделинг жараёнларидағи бузилишларни күрсатади. Олинган натижалар ПЭ хавфини стратификация қилишда допплерометриянинг эрта босқычдаги клиник аҳамиятини тасдиқлайди.

Тадқиқот давомида аниқланишича, бачадон артерияларидаги пульсация индексининг (ПИ) ошиши 26,1% ҳомиладор аёлларда кузатилган бўлиб, бундай ҳолат энг кўп ҳолларда кеч (23,5%) ва эрта (20,5%) преэклампсия ҳолатларида қайд этилган. Ўхшаш тенденция резистентлик индексини (РИ) баҳолашда ҳам кузатилган бўлиб, бу кўрсаткичнинг ошиши ПЭнинг ҳар икки шаклида 25% ҳолатларда қайд этилган. Бу маълумотлар допплерометрик маркерларни томир қаршилиги ва плацентар дисфункциянинг муҳим индикаторлари сифатидаги аҳамиятини тасдиқлайди.

Плацента қалинлигининг ўзгаришлари турлича йўналишда бўлган: унинг қалинлашиши кўпроқ физиологик кечувчи ҳомиладорликларда кузатилган (57,1%), холбуки, қалинликнинг камайиши ПЭ гурухларида (36,8% гача) хос бўлган бўлиб, бу васкуляризациянинг бузилишини кўрсатади (6-жадвал).

6-жадвал

Преэклампсиянинг клиник кўринишлари динамикасини допплерометрия кўрсаткичлари — пульсация индекси (ПИ), резистентлик индекси (ИР) ва плацента қалинлигига боғлиқ ҳолда тахлил қилиш натижалари

Кўрсаткич	Абс. (%)	Субгурухлар Ia	Субгурухлар Ib	Субгурухлар Ic	Субгурухлар Id
Ўртacha ПИнинг ошган кўрсаткичи	34 (26,1%)	13 (38,2%)	6 (17,6%)	7 (20,5%)	8 (23,5%)
Ортacha ИРнинг ошган кўрсаткичи	28 (21,5%)	10 (35,7%)	4 (14,2%)	7 (25%)	7 (25%)
Плацента қалинлигининг ошиши	14 (10,7%)	8 (57,1%)	3 (21,4%)	1 (7,1%)	2 (14,2%)
Плацента қалинлигининг камайиши	19 (14,6%)	4 (21,1%)	2 (10,5%)	6 (31,5%)	7 (36,8%)
Допплерометрия бўйича ўзгаришлар кузатилмади	35 (26,9%)	28 (80%)	5 (14,2%)	1 (2,8%)	1 (2,8%)

Изоҳ: I-группа—Ҳомиладорлик физиологик кечган аёллар Ia-қўшимча гурухи – Гипертензив бузилишлар кузатилмаган ҳомиладор аёллар Ib-қўшимча гурухи – Клиник жиҳатдан аҳамиятли протеинуриясиз гипертензив ҳолатлар ривожланган ҳомиладор аёллар Ic-қўшимча гурухи – Эрта преэклампсия ривожланган ҳомиладор аёллар; Id-қўшимча гурухи – Кечги преэклампсия ривожланган ҳомиладор аёллар.

Корреляцион тахлил нормал допплерометрия кўрсаткичлари билан гипертензив асоратлар йўқлиги ўртасида кучли тескари боғлиқликни аниқлади ($r = -0,85$), шунингдек, плацента қалинлигининг ошиши билан гестацион жараённинг яхши якунланиши ўртасида ҳам ($r = -0,83$). Шу билан

бирга, плацента қалинлигининг камайиши оғир шаклдаги преэклампсия билан мусбат корреляция қылган ($r = 0,76$).

Қүйида клиник хавф омиллари мавжуд бўлган ҳомиладор аёлларда ҳомиладорликнинг 11–13 ҳафталарида қайд этилган асосий биокимёвий (витамин D [25(OH)D] даражаси, sFlt-1/PIGF нисбати) ва допплерометрик кўрсаткичлар (пульсация индекси – ПИ) ўртасидаги ўзаро боғлиқликнинг комплекс таҳлили келтирилган. Тадқиқот доирасида корреляцион ва регрессион таҳлиллар, шунингдек, таҳлил қилинган маркерларнинг прогностик аҳамиятини баҳолаш учун ROC-моделлашдан фойдаланилди.

Спирмен бўйича ўтказилган корреляцион таҳлил қўйидагиларни аниқлади:

- D витамини даражаси ва sFlt-1/PIGF нисбати ўртасида ўрта даражада кучли тескари боғлиқлик мавжуд ($r = -0,552$; $p < 0,001$), бу эса нутритив ҳолат ёмонлашганда ангиоген дисбаланс кучайишини кўрсатади;
- sFlt-1/PIGF ва бачадон артериялари ПИ ўртасида ижобий корреляция мавжуд ($r = 0,674$; $p < 0,001$), бу эса ангиоген бузилишлар ва томир қаршилиги ортиши ўртасидаги боғлиқликни акс эттиради;
- D витамини ва ПИ ўртасидаги тескари корреляция ($r = -0,419$; $p = 0,002$), бу эса D витаминининг гестация давридаги вазопротектив ролини тасдиқлайди.

Кўшимча равишда, 11–13 ҳафталиқдаги sFlt-1/PIGF кўрсаткичлари асосида прогностик линия модели тузилди. Унга кўра, агар бу кўрсаткич $\geq 43,1$ нг/мл бўлса — гипертензив бузилишлар хавфи мавжуд, $\geq 219,0$ нг/мл бўлса — эрта преэклампсия юзага келиш эҳтимоли юқори. Бу боғлиқлик дисперсиянинг 30,5% ни тушунтиради ($r = 0,552$; $p < 0,001$).

D витамини учун ўхшаш ёндашув кўлланилди: 5,8 нг/мл га тушиши эрта ПЭ, 5,1 нг/мл га тушиши кеч ПЭ билан боғлиқ эканлиги аниқланди. $r = 0,419$ ($p = 0,002$), дисперсиянинг 17,5% ни тушунтиради.

11–13 ҳафталиқдаги ПИ кўрсаткичи бўйича таҳлил шуни кўрсатдиги: ПИ 0,968 га кўтарилиши эрта ПЭ, 0,757 га кўтарилиши кеч ПЭ хавфини башорат қиласи. Модель юқори боғлиқликни кўрсатди ($r = 0,798$; $p < 0,001$), 63,7% дисперсияни тушунтиради.

Текширилаётган биомаркерларнинг диагностик қийматини баҳолаш учун ROC-таҳлил (Receiver Operating Characteristic) усули қўлланилди, бу эса тестнинг сезгирилиги ва ўзига хослигини турли чегара қийматларида аниқлашга имкон беради. ROC- эгри чизиғининг сезувчанлиги (true positive rate) ва 1 – аниқлиги (false positive rate) координата текислигига ифодаланган.

Эгри чизиқ остидаги майдон (AUC — Area Under the Curve) тестнинг самарадорлигини кўрсатувчи умумий кўрсаткич сифатида хизмат қиласи: $AUC \approx 1$ бўлса — юқори аниқлик, $AUC \approx 0,5$ бўлса — ахборот қиймати йўқ. Юден индекси (Youden index) орқали биомаркерларнинг энг яхши чегара қийматлари аниқланди ($J = Sensitivity + Specificity - 1$).

ROC-таҳлилдан фойдаланиш орқали sFlt-1/PIGF, D витамини ва ПИ кўрсаткичларини ўз ичига олган моделнинг AUC қиймати 0,768 (95% ИШ: 0,655–0,881; $p < 0,001$), сезгирилик 70,0% ва аниқлик 72,0% бўлди (чегара

қиймат: 0,259). Энг муҳим предикторлар — D витамини камайиши ($OR = 1,15$; $p = 0,005$) ва ПИ ортиши ($OR = 14,31$; $p = 0,006$) эканлиги аниқланди.

18–20 ҳафталикда ўтказилган таҳлилда $sFlt-1/PlGF > 368,9$ нг/мл бўлса, эрта ПЭ, D витамини $\sim 5,5$ нг/мл га тушса, оғир гестацион оқибатлар эҳтимоли юқори эканлиги аниқланди. Иккинчи триместрда ПИ $> 0,6$ бўлиши ҳам аҳамиятли томир маркери бўлиб қолмоқда ($r = 0,694$; $p < 0,001$).

Хулоса қилиб айтганда, тўртинчи бобда эрта биокимёвий ўзгаришлар ва матка-плацентар қон айланиши ўзгаришлари ўртасидаги тизимли боғлиқлик намоён этилди. $sFlt-1/PlGF$, D витамини ва ПИ биомаркерлари якка ҳолда ва биргаликда прогностик аҳамиятга эга эканлиги тасдиқланди. Улар асосида I триместрда ёқ оғир преэклампсияни эрта аниқлаш имконини берадиган кўп омили скрининг моделини шакллантириш мумкин.

Диссертациянинг “Преэклампсия ривожланган аёлларда ҳомиладорликнинг кечиши, унинг якунлари ҳамда ушбу гурухдаги ҳомиладор аёлларнинг плацента тўқимасининг гистоморфологик хусусиятларини ўрганиш натижалари” деб номланган бешинчи бобида преэклампсия ривожланган ҳомиладор аёлларда клиник хусусиятлар, ҳомиланинг ҳолати, перинатал натижалар ҳамда плацентанинг морфофункционал хусусиятларини ҳар томонлама таҳлил қилиш натижалари тақдим этилган. Тадқиқот беморларда касалликнинг шакли ва намоён бўлиш муддатига (эрта ва кеч бошланган ПЭ) қараб клиник кўринишлари ва морфологик ўзгаришлар дифференциацияси асосида амалга оширилди.

Клиника-лаборатор баҳолаш шуни кўрсатди, эрта шаклдаги преэклампсияга эга бўлган bemорларда кўп ҳолларда касаллик оғир кечган: аниқ артериал гипертензия, умумий шиш синдроми, гипопротеинемия, протеинурия 3 г/суткадан юқори, фетоплацентар қон айланишининг бузилиши белгилари кузатилган. Бу гурухда $sFlt-1/PlGF$ нисбатининг сезиларли даражада ошиши ва D витамини даражасининг пасайиши қайд этилди, бу эса чукур антиангидрон дисбаланс ва эндотелий дисфункциясидан далолат беради. Кеч шаклдаги ПЭда ўзгаришлар камроқ кучли бўлиб, аммо гемодинамик бузилишлар ва антиангидрон омил даражасининг ошиши билан намоён бўлган.

ПЭга чалинган bemорларда ҳомилавий параметрлар таҳлили ҳомиланинг ички бачадонда ўсишининг сустлашуви, туғилиш вақтидаги оғирлик ва бўйининг камайиши, юрак ритми бузилиши ва КТГ ҳамда УТТ бўйича биофизик профилнинг пастлиги ҳолатлари кўплигини кўрсатди. Эрта ПЭ бўлган ҳомиладор аёлларнинг 75 фоизида сурункали гипоксия ва плацента етишмовчилиги белгилари кузатилди, бу эса асосан жарроҳлик кесар кесиши йўли билан эрта туғдириб олишни талаб қилди.

Эрта преэклампсияга эга аёлларда тугруқнинг ўртacha муддати $32,8 \pm 1,6$ ҳафтани ташкил этди, бу кеч ПЭ ($36,2 \pm 1,1$ ҳафта) ва назорат гурухига нисбатан статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ қилди ($p < 0,001$).

Преэклампсия бўлган аёлларда нокулай перинатал натижалар даражаси юқори бўлди. Энг кўп учрайдиган асоратлар қўйидагилар эди: ҳомила ўсишининг кечикиши (ЗРП) — эрта ПЭда 56,6%, кеч ПЭда 41,3%; муддатдан

олдин туғруқ — 68,3% (эрта ПЭ); янги туғилған чақалоқнинг вазни паст бўлиши — 51,4% (эрта ПЭ); янги туғилғанларни ОИТН (реанимация) бўлимига ётқизиши — оғир шаклларда 32,4%.

Преэклампсияси бўлган аёллардан туғилған чақалоқларда, айниқса, эрта намоён бўлган ҳолларда, перинатал касалланиш ҳолатлари жуда юқори (78% гача) бўлиб, бу бачадондаги гипоксия, антенатал ўсиш кечикиши ва шошилинч туғруқ зарурияти билан боғлик.

ПЭ гуруҳида перинатал натижалар муддатдан олдин туғруқлар сони кўпайиши, 2500 г дан кам бўлган болалар туғилиши ва реанимацияга эҳтиёж юқорилиги билан характерланган. Физиологик ҳомиладорлик гуруҳида бундай бузилишлар аниқланмаган.

Преэклампсияга чалингган беморларда плацентанинг гистоморфологик таҳлили жуда жиддий патологик ўзгаришларни намоён қилди, уларнинг ифодаланиши касаллик шаклига боғлик бўлди. Эрта ПЭ гуруҳида 92% ҳолатда ворсинчали қатlam инфарктлари, фибринойд некроз, спирал артерияларнинг атерози, хорионнинг гипоксик ўзгаришлари ва интеркортикал бўшлиқнинг аниқ тромбоз-дегенератив қайта тузилиши аниқланди. Кўпинча децидуал васскулопатия, ўчиқли фиброз ва склероз каби ўзгаришлар ҳам кузатилган. Кеч ПЭда ўзгаришлар нисбатан енгил бўлиб, компенсацион гиперплазия, ўртacha гипоксия ва жойлашган қон айланиш бузилиши белгилари аниқланган.

Физиологик ҳомиладорликка эга аёлларда плацентанинг морфологияси ҳомиладорлик муддатига мос келган, ишемия ва васскулопатия белгилари кузатилмаган. Тузилишдаги ифодаланган ўзгаришларнинг йўқлиги перинатал натижаларнинг яхши эканлигини ва плацентанинг нормал функционал фаолиятини тасдиқлайди.

Хулоса қилиб айтганда, бешинчи боб натижалари шундан далолат берадики, преэклампсиянинг клиник намоён бўлиши оғирлиги, плацентар дисфункция даражаси ва ноқулай перинатал натижалар ангиоген дисбаланснинг чуқурлиги, витамин етишмовчилиги ва плацентар тўқималардаги морфологик шикастланишлар билан тўғридан-тўғри боғлик. Преэклампсияга чалингган беморларда комплекс клиник-морфологик баҳолаш эрта ташхис, кузатув ва вақтида туғруқ тактикаси танлови аҳамиятли эканини тасдиқлайди.

ХУЛОСАЛАР

1. Преэклампсиянинг ривожланиши ва авж олишини башорат қилишда клиник-анамнестик, биокимёвий ва биофизик маркерларнинг прогностик аҳамиятини ўрганиш бўйича 130 нафар ҳомиладор аёлда олиб борилган комплекс таҳлил натижаларига кўра, энг юқори диагностик ва прогностик қийматга эга ёндашув – бу хавф омилларини клиник баҳолаш, sFlt-1/PIGF нисбати, D витамини (25(OH)D) даражаси ва бачадон артерияларидағи пульсацион индекс (ПИ) каби кўрсаткичларнинг биргаликда баҳоланиши ПЭни юқори аниқлик билан башорат қилиш имконини берди.

2. Преэклампсия ривожланиш хавфига эга бўлган аёлларда ҳомиладорликни 11–13 ҳафталик муддатида PIIGF даражаси назорат гурухига нисбатан 1,1 марта, sFlt-1 даражаси 1,6 марта, sFlt-1/PIIGF нисбати 3,6 марта юқори бўлди. 18–20 ҳафталикда PIIGF даражаси 1,4 марта, sFlt-1 – 1,6 марта, нисбат – 1,6 марта юқори бўлди. sFlt-1/PIIGF нисбати 43 дан юқори бўлган ҳолатлар эрта ПЭ ривожланиши билан боғлиқ эканлиги аниқланди. Д витамини статусида ҳам жиддий бузилишлар кузатилди: 21,2% да оғир дефицит, 40% да дефицит, 38,7% да етишмовчилик. Д витамини даражаси 20 нг/мл дан паст бўлганда ПЭ ривожланиш эҳтимоли 32% ни ташкил этди.

3. Хавф гурухига мансуб ҳомиладорларда бачадон артерияларидағи ПИ ўртача 1,6 га ошган ҳолатлар 26,1% да, ИР — 0,5 гача — 21,5% да қайд этилди. ПИ юқори бўлганларда эрта ПЭ 20,5%, ИР юқори бўлганларда — 25%, кеч ПЭ мос равища 23,5% ва 25% да кузатилди. Ўзига хослик 53,8%, сезгирилик 48% ни ташкил этди.

4. Биокимёвий ва биофизик маркерлар ўртасида ишончли корреляцион боғлиқлик аниқланди: Д витамини ва sFlt-1/PIIGF нисбати ўртасида ўртача манфий боғлиқлик ($r = -0,552$; $p <0,001$), sFlt-1/PIIGF ва ПИ ўртасида ўртача ижобий боғлиқлик ($r = 0,674$; $p <0,001$), Д витамини ва ПИ ўртасида манфий боғлиқлик ($r = -0,419$; $p = 0,002$). Ушбу 3 маркерни ўз ичига олган комплекс модель ПЭ ни башорат қилиш сезгиригини 85% гача, ўзига хослигини эса 78% гача ошириш имконини берди.

5. Преэклампсия ривожланган аёллардаги плацента тўқимаси гистоморфологик таҳлили қуйидагиларни кўрсатди: плацента массаси 390 г гача, ҳажми — 360 мл, оналик юзаси — 205 см² гача камайган. ППК 0,128 ни ташкил этган. Эрта ПЭ бўлганларда хорион томирлари ташки диаметри 39,6 мкм, ички диаметри — 26,2 мкм, девор қалинлиги — 6,7 мкм. Элонгация коэффициенти 1,29, облитерация — 0,38 бўлган. Кеч ПЭда бу кўрсаткичлар мос равища 42,2 мкм, 29,5 мкм, 6,4 мкм, 1,26 ва 0,42 ни ташкил этди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.11.2023.Tib.114.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И
РЕБЕНКА**

АХМАДИЕВ ЭДВАРД ЭРИКОВИЧ

**ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ И
ДОППЛЕРОМЕТРИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В РАННЕЙ
ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

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

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2025.1.PhD/Tib5284.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре здоровья матери и ребенка.

Автореферат диссертации размещён на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) на веб-сайте Учёного совета (www.akusherstvo.uz) и на Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный руководитель:

Асатова Мунира Мирюсовна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Туксанова Дилбар Исматовна
доктор медицинских наук, профессор
Курбанов Баходир Бобирович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Андижанский государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «____» 2025 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.11.2023.Tib.114.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре здоровья матери и ребенка. (Адрес: 100124, г.Ташкент, Мирзо Улукбекский район, ул.Мирзо Улукбека 132А. Тел./факс: (+99871) 263-78-18, e-mail: info@uzaig.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центре здоровья матери и ребенка (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100124, Тошкент шахри, Мирзо Улугбек тумани, Мирзо Улугбек кӯчаси 132А уй. Тел/факс: (+99871) 263-78-18.

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

Н.С. Надырханова

Председатель Научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук

А.М. Бабаханова

Ученый секретарь Научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор философии по
медицинским наукам (PhD)

Р.Б. Юсупбаев

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире преэклампсия до сих пор остается одной из самых тяжелых и загадочных патологий беременности. Она связана с риском развития у матери полиорганной недостаточности, нарушениями плацентарного кровообращения и серьезными перинатальными осложнениями. Несмотря на многолетние усилия научного сообщества, преэклампсия остается не только медицинской, но и важной социальной проблемой в сфере здравоохранения. «...Согласно данным ВОЗ и крупных международных мета-анализов, частота встречаемости преэклампсия составляет 2-8% среди всех беременностей, однако в популяциях с широко распространенными сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями (ожирение, сахарный диабет, хроническая гипертония) этот показатель может быть значительно выше...»¹. В последние годы наблюдается тенденция роста случаев преэклампсия, в том числе и в Узбекистане, что связано с увеличением распространенности отдельных заболеваний среди женщин репродуктивного возраста.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения и международной статистике, материнская смертность, связанная с преэклампсией, составляет до 15% в развитых странах и около 30% — в развивающихся. Несмотря на внедрение клинических протоколов в акушерской практике, расширение деятельности специализированных центров и стандартизацию подходов в системе перинатальной помощи, случаи преэклампсии продолжают оказывать значительное влияние на структуру материнской смертности. В настоящее время данная проблема приобретает особую научную и практическую актуальность. Проведение научных исследований, направленных на более глубокое изучение механизмов развития преэклампсия, а также на снижение частоты акушерских и перинатальных осложнений, возникающих вследствие данного патологического состояния, имеет важное значение. В частности, индивидуализированная оценка гемодинамических показателей и состояния плацентарного кровообращения в процессе беременности, применение мультидисциплинарного подхода к анализу факторов риска, использование высокочувствительных биомаркеров и современных методов визуализации — всё это становится одним из приоритетных направлений современных научных исследований в данной области.

В нашей стране реализуются масштабные реформы, направленные на коренное преобразование сферы здравоохранения и её развитие в соответствии с международными стандартами. В частности, приоритетными задачами определены цифровизация системы здравоохранения, укрепление первичного звена, расширение возможностей ранней диагностики и эффективного лечения заболеваний, а также коренное улучшение качества медицинских услуг. В рамках семи приоритетных направлений Стратегии

¹ Global and regional causes of maternal deaths 2009–20: a WHO systematic analysis. Lancet Glob Health. 2025.

развития «Новый Узбекистан» на 2022–2026 годы одной из ключевых целей является выведение системы медицинской помощи на новый уровень, в том числе — дальнейшее повышение качества квалифицированной помощи в рамках первичной медико-санитарной службы. В этой связи особую актуальность приобретает разработка эффективных стратегий раннего выявления патологий и профилактики осложнений у беременных женщин, входящих в группу риска по развитию преэклампсии, с целью снижения частоты акушерских и перинатальных осложнений. Для достижения этих целей целесообразным представляется проведение научных исследований, направленных на совершенствование алгоритмов диагностики и мониторинга, а также адаптацию и внедрение клинических протоколов в национальную медицинскую практику.

Диссертация в определенной степени служит выполнению задач, установленных в следующих нормативно-правовых актах: Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года УП–60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», Постановление Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2020 года ПП–4891 «О дополнительных мерах по повышению эффективности медицинской профилактики для обеспечения общественного здоровья», Постановление Президента Республики Узбекистан от 9 августа 2023 года ПП–296 «О мерах по охране здоровья матерей и детей, укреплению репродуктивного здоровья населения», а также Постановление Президента Республики Узбекистан от 5 сентября 2024 года ПП–311 «О мерах по внедрению механизмов государственного медицинского страхования» и других нормативно-правовых документов, относящихся к данной деятельности.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологии республики. Работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Несмотря на многочисленные научные работы, вопросы патогенеза преэклампсии, ранней диагностики и прогнозирования до сих пор вызывают споры. Многофакторная природа этого заболевания ещё больше усложняет ситуацию. Современная концепция преэклампсия широко признана как двухэтапный процесс - сначала плацентарная дисфункция, а затем системная ответная реакция со стороны матери. Основной механизм связан с нарушенной инвазией трофобласта и ремоделированием спиральных артерий, что приводит к плацентарной гипоксии и активации антиангиогенных факторов (Yu H., 2025). Важную роль в этом процессе играют ангиогенные маркеры - sFlt-1 и PlGF, а их соотношение (sFlt-1/PlGF) признано информативным биомаркером для прогнозирования преэклампсия за несколько недель до появления клинических симптомов (Degnes T.R., 2024). Однако региональные референсные значения этих маркеров в популяциях с различной этнической и клинической структурой полностью не определены, что затрудняет их широкое применение на практике.

Еще одним направлением, находящимся в центре внимания научного сообщества, является витамин D, который рассматривается как потенциальный маркер эндотелиальной дисфункции. Установлено, что его дефицит связан с риском развития преэклампсии, однако его прогностическая ценность еще не полностью доказана и требует проведения проспективных когортных исследований. Кроме того, отсутствие стандартизованных пороговых значений для 25 (ОН) D ограничивает полное внедрение витамина D в систему скрининга (Слободчикова Т.С., 2019). Помимо этого, активно изучаются биофизические маркеры - особенно допплерометрические показатели маточных артерий (PI, RI). Они позволяют неинвазивно оценивать сосудистое сопротивление и риск преэклампсии. Интеграция этих данных в алгоритмы раннего скрининга (например, FMF) повышает эффективность стратификации риска в I триместре (Мазурина И. В., 2024).

Несмотря на наличие отдельных наблюдательных исследований в Узбекистане, до настоящего времени отсутствует комплексная оценка ангиогенных, связанных с витамином D и допплерометрических маркеров в единой системе, адаптированной к локальным условиям (Ахмедов Ф.К., 2023). Вместе с тем, в работах Курбанова Баходира Бобировича (2022 г.) по ранней диагностике преэклампсии у беременных и прогнозированию её исходов подчёркивается высокая актуальность данного направления. На сегодняшний день данные о чувствительности и специфичности указанных маркеров на различных гестационных сроках и при наличии факторов риска остаются недостаточными. Недостаточно данных о степени чувствительности и специфичности этих маркеров в различные сроки гестации и при наличии факторов риска.

На сегодняшний день, несмотря на достижения мировой науки, проблема преэклампсия в Узбекистане недостаточно изучена в национальном контексте. Это подчеркивает актуальность проведения комплексных клинико-лабораторных исследований для разработки интегральных и персонализированных подходов, направленных на раннюю диагностику и профилактику в республике.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка.

Цель исследования: изучение специфичности и чувствительности некоторых биохимических и биофизических маркеров в прогнозировании и прогрессировании преэклампсии.

Задачи исследования:

изучить в сравнительном аспекте уровень плацентарного фактора роста (PIGF), растворимой фмс-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt), с вычислением их соотношения, уровень витамина D (25 OH) в сроках 11-13, 18-20 недель в

крови у беременных при физиологически протекающей беременности и у беременных с клиническими факторами риска на развитие преэклампсия;

определить допплерометрические данные кровотока в маточных артериях и выявить прогностически значимые показатели у беременных с клиническими факторами риска на развитие преэклампсия в сроках 11-13 и 18-20 недель гестации;

выявить корреляционную связь соотношения fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt1) к плацентарному фактору роста (PIGF), витамина D (25 OH) и пульсационного индекса маточных артерий, определить чувствительность и специфичность соотношения sFlt1/ PIGF, витамина D (25 OH) и пульсационного индекса маточных артерий в прогнозировании и прогрессировании преэклампсии;

изучить морфологические особенности плаценты у женщин из группы с клиническими факторами риска на развитие преэклампсия и с развившейся преэклампсией.

Объектом исследования явились беременные с клиническими факторами риска развития преэклампсия с гестационным сроком 11-13 и 18 – 20 недель беременности (основная группа) и беременные с гестационным сроком 11-13 и 18 – 20 недель с физиологическим течением беременности (контрольная группа).

Предметом исследования явились периферическая венозная кровь, сыворотка периферической венозной крови, показатели допплерометрии маточных артерий, морфо-гистологическое исследование плаценты.

Методы исследования. Для проведения исследования были использованы общеклинические, биохимические, гистологические и статистические методы.

Научная новизна исследований заключается в следующем:

установлено, что использование комплекса ангиогенных факторов (sFlt-1, PIGF), витамина D (25(OH)) и допплерометрических показателей маточных артерий у беременных с клиническими факторами риска повышает эффективность прогностического соотношения sFlt-1/PIGF, что обеспечивает более раннее и достоверное выявление угрозы развития преэклампсии;

установлены референсные диапазоны и пороговые значения PIGF, sFlt-1 и их соотношения (sFlt-1/PIGF) у женщин с физиологическим течением беременности в ранние сроки, при превышении которых более чем в 2 раза достоверно возрастает вероятность развития преэклампсии;

доказана значимая корреляционная связь между уровнями sFlt-1, PIGF и витамина D (25(OH)D) с допплерометрическими показателями маточных артерий;

установлено, что использование ангиогенных биомаркеров, уровня витамина D и допплерометрических параметров маточных артерий, исследованных на ранних сроках беременности, повышает чувствительность и специфичность модели прогнозирования преэклампсии до 86 %, в связи с чем доказано, что данная модель является высокоинформативным диагностическим критерием.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

для практикующих врачей научно обоснован принцип индивидуального подхода к беременным женщинам с клиническими факторами риска преэклампсии, что позволяет на ранних сроках беременности выявлять группы высокого риска, а также предотвращать необоснованное назначение лекарственных препаратов и проведение преждевременных оперативных родов.

Разработанный алгоритм дифференцированного подхода к профилактическим мероприятиям у беременных с высоким риском развития преэклампсии даёт возможность прогнозировать возникновение преэклампсия на ранних стадиях беременности на основании определения определённых биомаркеров, что направлено на предупреждение тяжёлых осложнений в организме женщины.

Достоверность результатов исследования обосновывается применением теоретических и практических подходов и методов при его проведении, соответственно полученных результатов теоретическим данным, методологической корректностью исследования, охватом достаточного количества пациентов, обработкой результатов с использованием клинических, инструментальных, морфологических, иммунологических, иммуногистохимических и статистических методов, а также подтверждением полученных выводов и результатов путем сопоставления с международными и отечественными данными.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в уточнении и расширении представлений о прогнозировании преэклампсии, а также в изучении взаимосвязи между fms-подобной тирозинкиназой-1 (sFlt-1), плацентарным фактором роста (PIGF) и витамином D (25(OH)D) у женщин с клиническими факторами риска.

Практическая значимость диссертационной работы состоит в том, что на основе анализа анамnestических данных, клинических проявлений и допплерометрических показателей маточных артерий разработан методологический подход. Этот подход позволил определить необходимый диагностический комплекс для выявления группы повышенного риска развития преэклампсия на ранних сроках беременности, а также на этой основе разработать локальные клинические протоколы (ЛКП), сократить количество необоснованных диагностических и лечебных мероприятий, а также оптимизировать профилактические меры по предупреждению развития преэклампсии.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов изучения специфиности и чувствительности некоторых биохимических и биофизических маркеров для прогнозирования преэклампсии и оценки ее прогрессирования:

первая научная новизна: установлено, что использование комплекса ангиогенных факторов (sFlt-1, PIGF), витамина D (25(OH)) и допплерометрических показателей маточных артерий у беременных с

клиническими факторами риска повышает эффективность прогностического соотношения sFlt-1/PIGF, что обеспечивает более раннее и достоверное выявление угрозы развития преэклампсии что, включено в содержание методическую рекомендацию, это предложение включен в содержание методической рекомендации «Принципы ранней диагностики развития и прогрессирования преэклампсии», утвержденную Ученым советом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра охраны здоровья матери и ребенка № 14 от 3 декабря 2024 года. Данное предложение внедрено в клиническую практику Андиканского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра охраны здоровья матери и ребенка приказом № 8 от 12.02.2025 года и Самаркандинского филиала приказом № 120 от 21.02.2025 года. *Социальная эффективность:* Установление нормативных уровней ангиогенных и антиангигенных биомаркеров при физиологической беременности позволяет проводить раннюю дифференциальную диагностику и прогнозировать осложнения. Это снижает риск гипердиагностики и чрезмерных медицинских вмешательств. *Экономическая эффективность:* Формирование достоверных нормативных показателей биомаркеров позволяет рационально использовать лабораторную диагностику в группах риска. Это дает возможность предотвратить излишние обследования и необоснованные госпитализации, а также снизить расходы в среднем до 1000000 сумов на одного пациента благодаря обоснованному клиническому мониторингу. *Заключение:* Определение нормативных уровней PIGF, sFlt-1 и их соотношения при физиологической беременности станет объективной основой для внедрения стандартизированной системы раннего прогнозирования преэклампсии и эффективного ведения беременности;

вторая научная новизна: установлены референсные диапазоны и пороговые значения PIGF, sFlt-1 и их соотношения (sFlt-1/PIGF) у женщин с физиологическим течением беременности в ранние сроки, при превышении которых более чем в 2 раза достоверно возрастает вероятность развития преэклампсии это предложение включено в содержание методической рекомендации «Принципы ранней диагностики развития и прогрессирования преэклампсии», утвержденную Ученым советом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра охраны здоровья матери и ребенка № 14 от 3 декабря 2024 года. Данное предложение внедрено в клиническую практику Андиканского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра охраны здоровья матери и ребенка приказом № 8 от 12.02.2025 года и Самаркандинского филиала приказом № 120 от 21.02.2025 года. *Социальная эффективность:* своевременное выявление риска преэклампсии с помощью биохимических и допплерометрических маркеров позволяет снизить частоту тяжелых осложнений беременности, преждевременных родов, перинатальной заболеваемости и материнской смертности. *Экономическая эффективность:* ориентировочная стоимость набора биомаркеров для определения PIGF, sFlt-1 и витамина D составляет 1180000 сумов. Средняя стоимость одной

госпитализации с тяжелой преэклампсией превышает 2,5 млн сумов, не включая расходы на медикаментозное лечение и интенсивное наблюдение за новорожденным. Применение предложенного прогностического подхода позволяет снизить количество тяжелых случаев, предотвратить необоснованную госпитализацию и преждевременные роды. Это обеспечивает экономию до 1300000 сумов на одного пациента. *Заключение:* у женщин с риском развития преэклампсии достаточно комплексной оценки уровней PIgf, sFlt-1, витамина D и допплерометрии маточных артерий на ранних сроках беременности. При выявлении отклонений от нормы можно своевременно начать профилактическое лечение и организовать динамическое наблюдение. Это снижает нагрузку на систему здравоохранения и повышает эффективность акушерской помощи;

третья научная новизна: доказана значимая корреляционная связь между уровнями sFlt-1, PIgf и витамина D (25(OH)D) с допплерометрическими показателями маточных артерий, это предложение включено в содержание методической рекомендации «Принципы ранней диагностики развития и прогрессирования преэклампсии», утвержденную Ученым советом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра охраны здоровья матери и ребенка № 14 от 3 декабря 2024 года. Данное предложение внедрено в клиническую практику Андижанского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра охраны здоровья матери и ребенка приказом № 8 от 12.02.2025 года и Самаркандинского филиала приказом № 120 от 21.02.2025 года. *Социальная эффективность:* путем интеграции лабораторных и инструментальных данных в единую диагностическую модель удалось более точно выявить беременных, относящихся к группе высокого риска, своевременно начать профилактические мероприятия и, таким образом, снизить количество тяжелых форм преэклампсия, преждевременных родов и перинатальных осложнений. *Экономическая эффективность:* сочетание биохимического и допплерометрического скрининга снижает необходимость в повторных дорогостоящих тестах и госпитализации. Экономический эффект достигает 1300000 сумов на одну пациентку за счет сокращения расходов на интенсивную терапию и необоснованные наблюдения. *Заключение:* выявленные корреляционные связи подтверждают клиническую значимость совместной оценки биомаркеров и сосудистых показателей. Это позволяет на ранней стадии прогнозировать нарушения маточно-плацентарного кровообращения и преэклампсию, а также создает возможность для внедрения персонализированных протоколов ведения беременности;

четвертая научная новизна: установлено, что использование ангиогенных биомаркеров, уровня витамина D и допплерометрических параметров маточных артерий, исследованных на ранних сроках беременности, повышает чувствительность и специфичность модели прогнозирования преэклампсии до 86 %, в связи с чем доказано, что данная модель является высокинформативным диагностическим критерием, это

предложение включено в содержание методической рекомендации «Принципы ранней диагностики развития и прогрессирования преэклампсии», утвержденную Ученым советом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра охраны здоровья матери и ребенка № 14 от 3 декабря 2024 года. Данное предложение внедрено в клиническую практику Андижанского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра охраны здоровья матери и ребенка приказом № 8 от 12.02.2025 года и Самаркандского филиала приказом № 120 от 21.02.2025 года. *Социальная эффективность:* повышение точности диагностики способствует снижению количества ложноположительных заключений и чрезмерных медицинских вмешательств, обеспечивает рациональный подход к ведению беременности, уменьшает риск осложнений для матери и ребенка. *Экономическая эффективность:* комплексная модель оценки риска позволяет сократить расходы на повторные обследования, госпитализации и медикаментозную терапию. Экономическая выгода составляет в среднем до 1300000 сумов на одного пациента, что особенно важно в условиях ограниченных ресурсов системы здравоохранения. *Заключение:* доказана эффективность прогнозирования преэклампсии путем совместного применения биомаркеров, допплерометрии и клинико-анамнестических данных, что обосновывает необходимость внедрения многокомпонентных диагностических алгоритмов в акушерскую практику.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научных конференциях, в том числе 3 международной и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 5 журнальных статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, из которых 4 в республиканских и 1 в зарубежных журналах.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, обсуждения результатов, выводов, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, определены цель и задачи исследования, характеризуется объект исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, приведены научная новизна и практические результаты исследования, их научная и практическая значимость и внедрение в практику, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Современная концепция патогенеза преэклампсии (обзор литературы)**» представлен систематизированный анализ актуальных отечественных и зарубежных научных данных по

вопросам этиопатогенеза, диагностики и прогнозирования преэклампсии. Глава структурирована на пять ключевых разделов, в которых подробно рассмотрены современные представления о нарушениях плацентации, ангиогенеза, эндотелиальной дисфункции, а также роль витамина D и биохимических и биофизических маркеров в патогенезе и развитии заболевания. Особое внимание уделено ангиогенным и антиангиогенным факторам (PlGF и sFlt-1), гистоморфологическим изменениям плаценты и возможностям их раннего выявления с помощью современных методов допплерометрии. Также рассмотрены существующие диагностические подходы и перспективные биомаркеры, обладающие прогностической ценностью. Завершается глава формулировкой научной проблемы и обоснованием актуальности многофакторного подхода к раннему прогнозированию и профилактике преэклампсии, что определяет необходимость проведения собственных клинико-лабораторных и инструментальных исследований.

Во второй главе диссертации «**Материал и методы исследования**», подробно представлены объект, предмет и дизайн исследования, а также применяемые методы сбора, обработки и анализа данных, включая клинико-лабораторные, биохимические, инструментальные и статистические подходы. Исследование проводилось на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра здоровья матери и ребенка. В него были включены 130 беременных в возрасте от 19 до 45 лет, находящихся под наблюдением в консультативной поликлинике центра. Все участницы были разделены на группы: с физиологическим течением беременности и с наличием клинических факторов риска развития преэклампсии (ПЭ).

Обследование включало комплекс клинических методов: сбор анамнестических данных, анализ репродуктивного анамнеза, соматического статуса, наличие предшествующих гестационных осложнений, гипертензии, сахарного диабета, ожирения, аутоиммунных и почечных заболеваний. Особое внимание уделялось выявлению факторов риска, ассоциированных с развитием ПЭ.

Биохимическая часть исследования включала определение в сыворотке крови плацентарного фактора роста (PlGF), fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) и витамина D (25(OH)D) с последующим расчетом соотношения sFlt-1/PlGF. Анализы выполнялись в сертифицированной лаборатории с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) по стандартизованным протоколам.

Допплерометрическая оценка кровотока в маточных артериях проводилась в сроках 11–13 и 18–20 недель беременности с помощью ультразвуковых аппаратов экспертного класса, включая измерение пульсационного индекса (PI). Для обеспечения высокой точности диагностики использовалось оборудование экспертного класса от ведущих мировых производителей, таких как Siemens, Aloka и PhilipsHD3.

Исследования осуществлялись квалифицированными специалистами с учётом требований международных протоколов.

У женщин, у которых в последующем развилась клинически выраженная преэклампсия, дополнительно оценивались динамические изменения клинических параметров, состояние плода (по данным КТГ, УЗИ и биофизического профиля), а также изучались перинатальные исходы.

После родоразрешения у пациенток с ПЭ было проведено гистоморфологическое исследование плаценты, включая макро- и микроскопическое описание, что позволило сопоставить клинико-лабораторные данные с морфологическим субстратом. Морфологическое исследование плаценты осуществлялось в патоморфологической лаборатории РСНПМЦМиР под руководством заведующей Г.Р. Салиходжаевой.

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием стандартных методов описательной статистики, параметрических и непараметрических тестов. Для оценки прогностической ценности маркеров рассчитывались чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность, а также проводился корреляционный анализ между биохимическими и допплерометрическими параметрами.

Представленная методология обеспечила комплексный и многопараметрический подход к оценке факторов, участвующих в патогенезе преэклампсии, и послужила основой для разработки клинически применимого алгоритма раннего прогнозирования и профилактики данного осложнения беременности.

В третьей главе диссертации озаглавленной «**Результаты изучения клинико-анамнестических данных беременных и оценка прогностической значимости ангиогенных факторов и витамина D в прогнозировании преэклампсии в зависимости от срока гестации (собственные исследования)**», представлены результаты комплексного анализа клинических, биохимических и биофизических характеристик 130 беременных женщин с физиологическим течением беременности и с наличием клинических факторов риска развития преэклампсии (ПЭ).

В ходе анализа установлено, что у женщин из группы риска чаще наблюдаются неблагоприятные анамнестические факторы: отягощённый акушерско-гинекологический анамнез, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, заболевания почек и аутоиммунные состояния. У значительного числа пациенток с риском ПЭ в анамнезе отмечались осложнения предыдущих беременностей — преждевременные роды, задержка роста плода, преэклампсия и гестоз.

Средняя концентрация PIgf нг/мл в группе беременных с физиологическим течением в сроке 11-13 недель составила 115,17 нг/мл [40,95 - 572,33], а в сроке 18 – 20 недель данный показатель составил 86,9 нг/мл [724,65 - 397,69] при этом с увеличение срока гестации мы наблюдаем некоторое снижение уровня плацентарного фактора роста. PIgf особенно

активен в ранние сроки беременности, когда активно формируются новые кровеносные сосуды для обеспечения кровотока между матерью и плодом. По мере того как ангиогенез в плаценте завершается во втором триместре, потребность в высоких уровнях PIgf снижается.

Таблица 1
Результаты анализа показателя sFlt/PIGF в зависимости от срока гестации

Изучаемый параметр	Количество обследованных (n = 50)				p	
	11-13 недель		18-20 недель			
	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃		
sFlt/PLGF	4,2	1,6 – 54,6	11,8	5,8 – 83,2	< 0,001*	

Примечание: *различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Концентрация sFlt 1 в этой же группе при сроке 11-13 недель беременности составило 986,3 нг/мл [640,3 - 1468,2] и в сроке 18-20 недель 1655,5 нг/мл [1020,0 - 2638,0]. При этом с увеличением срока беременности показатели данного фактора sFlt 1 значимо увеличиваются (p<0,001). У женщин с физиологическим течением беременности среднее значение отношения fms-подобной тирозинкиназы-1(sFlt-1) к плацентарному фактору роста PIgf в сроке 11– 13 недель беременности составило 4,2 [1.6 – 54] и в сроке 18 – 20 недель 11,8 [5,8 – 83,2] (таб. 1).

Результаты исследования позволили нам определить показатели концентрации ангиогенных маркеров в сыворотке крови у женщин с физиологическим течением беременности, которые составили группу сравнения при анализе данных показателей у беременных с клиническими факторами риска на развитие ПЭ.

Средняя концентрация проангиогенного фактора в группе беременных с клиническими факторами риска в сроке 11-13 недель составила 124,39 нг/мл [51,02 – 554,62] и в сроке 18-20 недель 117,45 нг/мл [49,99 – 207,53]. Следует отметить, что в динамике, с увеличением срока гестации мы наблюдали достоверное снижение плацентарного фактора роста (p = 0,011). По сравнению с группой с физиологическим течением беременности, данный фактор достоверно выше как в сроке 11-13 недель, так и в сроке 18-20 недель беременности.

У беременных с клиническими факторами риска в сроке 11 – 13 недель уровень данного фактора выше на 9,22 нг/мл по сравнению с группой беременных с физиологическим течением беременности, а в сроке 18-20 недель на 30,48 пг/мл. Полученные данные демонстрируют парадоксальное, но клинически значимое наблюдение — повышенный уровень проангиогенного плацентарного фактора роста (PIgf) у беременных с клиническими факторами риска развития преэклампсии как на сроке 11–13 недель, так и на 18–20 неделе, по сравнению с физиологически протекающей беременностью.

Следует отметить, что в динамике PIGF снижается в этой группе, что подтверждено статистически значимой разницей. Это снижение может указывать на раннее истощение ангиогенного резерва или на дисрегуляцию ангиогенеза, предшествующую формированию клинических проявлений преэклампсии. Такая динамика может быть отражением компенсаторной гиперпродукции PIGF в первом триместре на фоне формирования дисфункции плаценты, за которой следует снижение уровня по мере нарастания патологических изменений.

Средняя концентрация sFlt в группе беременных с клиническими факторами риска в сроке 11-13 недель составила 1618,0 нг/мл [990,2 – 2658,2] и в сроке 18-20 недель 2658,2 нг/мл [1667,2 – 4730,8]. При этом с увеличение срока гестации мы наблюдали достоверное увеличение содержания fms-подобной тирозинкиназы – 1.

Полученные результаты свидетельствуют, что у беременных с клиническими факторами риска развития ПЭ содержание sFlt - 1 достоверно выше у женщин с физиологическим течением беременности. Данный фактор статистически выше как в сроке 11-13 недель, так и в сроке 18-20 недель беременности ($p < 0,001^*$).

У беременных с клиническими факторами риска в сроке 11 – 13 недель уровень данного фактора выше на 631,7 нг/мл по сравнению с группой беременных с физиологическим течением беременности. В сроке 18-20 недель на 1002,7 нг/мл выше в группе с клиническими факторами риска чем в группе с физиологическим течением беременности.

В группе с клиническими факторами риска на развитие ПЭ среднее значение соотношения fms-подобной тирозинкиназы-1(sFlt1) к плацентарному фактору роста PIGF в сроке 11– 13 недель беременности составило 15,0 [2,9 – 36,1] и в сроке 18 – 20 недель 18,8 [8,6 – 77,8], что свидетельствует, о достоверным увеличении по мере прогрессирования беременности (см. рис. 1).

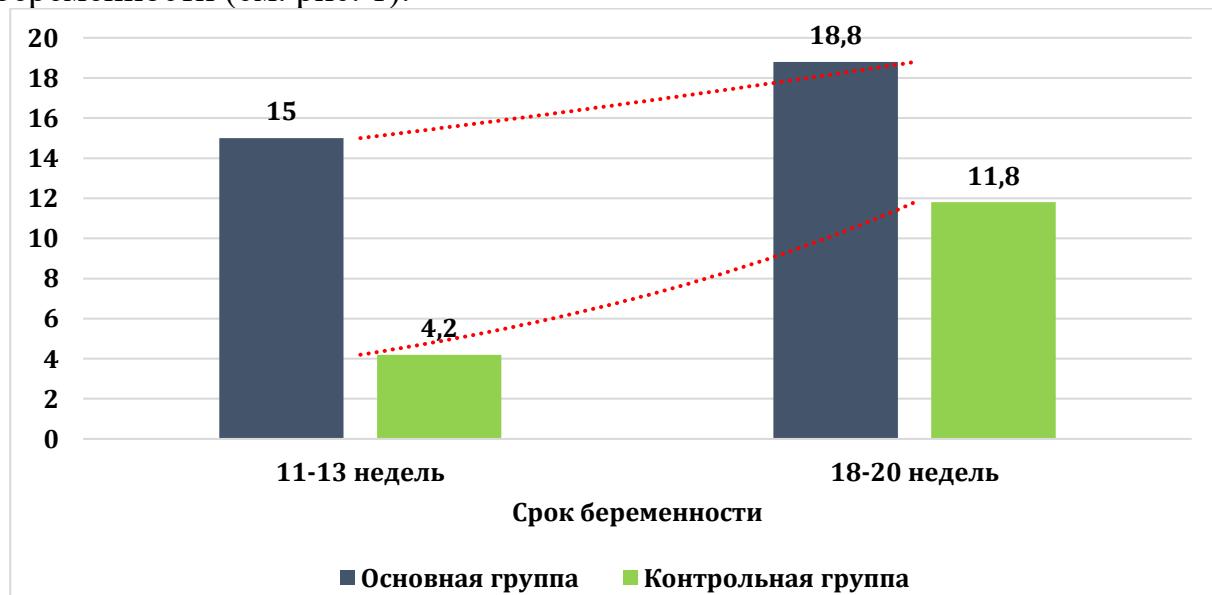


Рисунок 1. Результаты анализа показателя sFlt/PIGF в зависимости от срока гестации у беременных с клиническими факторами риска

Следующим этапом проведенных исследований явилось анализ динамики появления клинических симптомов ПЭ в зависимости от уровня соотношения проангиогенного и антиангиогенного факторов.

В ходе исследования установлено, что низкие значения соотношения sFlt-1/PIGF в сроках 11–13 и 18–20 недель ($Me=2,8$ и $8,7$ соответственно) достоверно ассоциированы с физиологическим течением беременности и отсутствием гипертензивных осложнений. Напротив, наивысшие значения данного показателя зафиксированы у женщин с ранней преэклампсией ($Me=86,0$ и $340,8$), умеренно повышенные – при поздней ПЭ ($Me=46,7$ и $90,4$), а также при гестационной гипертензии без протеинурии ($Me=23,2$ и $27,6$). (табл. 2).

У женщин с факторами риска ПЭ выявлено статистически достоверное снижение уровня PI GF, а также повышение уровня sFlt-1, что сопровождалось нарушением ангиогенного баланса и увеличением значения соотношения sFlt-1/PIGF.

Проведённый корреляционный анализ показал наличие выраженной положительной связи между значениями sFlt-1/PIGF в первом и втором триместре ($r = 0,95$; $p = 0,013$), что указывает на прогрессирующий характер ангиогенного дисбаланса. Полученные данные подтверждают высокую прогностическую значимость раннего определения соотношения sFlt-1/PIGF как ключевого биомаркера риска развития преэклампсии и обосновывают его использование в динамическом клиническом наблюдении.

Таблица 2
Результаты изучения корреляционных связей между соотношением sFlt-1/PIGF в 11-13 и 18-20 недель беременности и частотой и выраженность клинических симптомов ПЭ

Группа	Этапы наблюдения			p
	Абс. (%)	sFlt/PLGF 11-13 нед.	sFlt/PLGF 18-20 нед.	
		(n = 130)		
		Me (Q ₁ – Q ₃)	Me (Q ₁ – Q ₃)	
Группа Ia	47 (36,1)	4,2 (1,6 – 9,4)	11,8 (5,8 – 8,2)	< 0,001*
Подгруппа IIa	44 (33,8)	2,8 (0,9 – 6,2)	8,7 (5,2 – 11,7)	< 0,001*
Подгруппа IIb	15 (11,5)	23,2 (18,2 – 33,8)	27,6 (24,7 – 29,7)	< 0,001*
Подгруппа IIc	13 (10)	86,0 (59,5 – 168,1)	340,8 (162,7 – 421,2)	< 0,001*
Подгруппа IId	11 (8,4)	46,7 (37,5 – 58,2)	90,4 (56,1 – 98,0)	< 0,001*

Примечание: Группа I - Беременные с физиологическим течением беременности Подгруппа IIa - Беременные, у которых не было гипертензивных нарушений; Подгруппа IIb - Беременные, у которых развивались гипертензивные состояния, без значимой протеинурии; IIc - Беременные, у которых развилась ранняя преэклампсия; IId - Беременные, у которых развилась поздняя преэклампсия *различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Средняя концентрация уровня витамина D (25 OH) составила 15,0 нг/мл [12,0 – 19,7] у беременных с клиническими факторами риска на ПЭ в сроке 11-13 недель и в сроке 18-20 недель 12,2 нг/мл [7,9 – 19,3] что достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,077$) (Табл. 3).

Проведенный анализ показал, что как в группе беременных с клиническими факторами риска, так и в группе с физиологически протекающей беременностью с самого начала наблюдался дефицит витамина D, однако, в группе с клиническими факторами риска дефицит был более выражен и статистически значим ($p = 0,077$).

Таблица 3

Результаты изучения динамики содержания витамина D (25 OH) (нг/мл) у беременных с клиническими факторами риска

Изучаемый параметр	Количество обследованных (n = 130)				p	
	11-13 недель		18-20 недель			
	Основная (n = 80)	Контрольная (n = 50)	Основная (n = 80)	Контрольная (n = 50)		
	Me (Q ₁ – Q ₃)					
витамин D (25 OH)	15,0 (12,0 – 19,7)	17,5 (15,0 – 23,6)	12,2 (7,9 – 19,3)	15,9 (12,1 – 18,2)	0,007	

Примечание: *различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Мы сочли целесообразным изучение особенностей течения беременности в зависимости от выраженности дефицита витамина D (25OH) и частоту появления клинических симптомов ПЭ.

Среди обследованных беременных с клиническими факторами риска у 17 (21,2%) беременных наблюдался тяжелый дефицит витамина D при котором уровень витамина D был ниже 10 пг/мл, у 32 (40%) беременных отмечался дефицит и содержание витамина D было в пределах от 10 до 20 нг/мл и у 31 (38,7%) беременной наблюдался недостаток с диапазоном показателя от 20 до 30 пг/мл.

Таблица 4

Результаты анализа взаимосвязи выраженности дефицита витамина D (25OH) с частотой и выраженностю клинических симптомов ПЭ.

Показатель степени дефицита	Абс. (%)	Подгруппа IIa	Подгруппа IIb	Подгруппа IIc	Подгруппа IId
тяжелый дефицит	17 (21,2%)	1 (5,8%)	3 (17,6%)	7 (41,7%)	6 (35,2%)
дефицит	32 (40%)	21 (65,6%)	8 (25%)	2 (6,2%)	1 (3,1%)
недостаток	31 (38,7%)	20 (64,5%)	6 (19,3%)	2 (6,4%)	3 (9,6%)

Примечание: Подгруппа IIa - Беременные, у которых не было гипертензивных нарушений; Подгруппа IIb - Беременные, у которых развились гипертензивные состояния, без значимой протеинурии; IIc - Беременные, у которых развилась ранняя преэклампсия; IId - Беременные, у которых развилась поздняя преэклампсия. тяжелый дефицит (<10 нг/мл); дефицит (10–20 нг/мл); недостаток (20-30 нг/мл).

Анализ взаимосвязи между уровнем витамина D (25(OH)D) и развитием гипертензивных осложнений беременности показал, что при недостатке (10–20 пг/мл) и дефиците (<20 пг/мл) витамина D у большинства беременных (64,5% и 65,6% соответственно) не отмечалось развитие преэклампсии. Однако при тяжёлом дефиците витамина D (<10 пг/мл) выявлено значительное увеличение частоты ранней преэклампсии — в 41,7% случаев, а также поздней — в 35,2%, что контрастирует с минимальным числом физиологически протекавших беременностей (5,8%) в данной подгруппе (Табл.6).

Проведённый корреляционный анализ выявил отчётливую тенденцию к обратной связи между выраженной дефицитом витамина D и частотой развития как ранней ($r = -0,86$), так и поздней ($r = -0,75$) формы преэклампсии. Несмотря на отсутствие статистической значимости при имеющемся объёме выборки, полученные результаты позволяют предположить, что тяжёлый дефицит витамина D может быть важным предиктором ангиогенного дисбаланса и раннего начала ПЭ.

Полученные данные подтверждают прогностическую значимость комплексного определения указанных биомаркеров уже в I триместре беременности. Установлено, что соотношение sFlt-1/PIGF выше порогового значения (>36) ассоциировано с более высокой вероятностью развития ПЭ. Уровень витамина D ниже 20 нг/мл также достоверно чаще встречались у женщин с патологическим течением гестации.

Таким образом, полученные результаты подтверждают ключевую роль нарушений ангиогенеза и метаболизма витамина D в патогенезе преэклампсии и обосновывают необходимость их комплексной оценки для раннего выявления беременных из группы риска и инициации своевременной профилактики.

В четвёртой главе диссертации озаглавленной «**Результаты изучения особенностей кровотока в маточных артериях у беременных в зависимости от срока гестации и изучение корреляционной связи**», представлены данные допплерометрической оценки маточно-плацентарного кровотока у беременных с физиологическим течением беременности и у женщин с клиническими факторами риска развития преэклампсии.

Допплерометрическое исследование проводилось в сроках 11–13 и 18–20 недель гестации с использованием ультразвуковых аппаратов экспертного класса. Учитывались показатели пульсационного индекса (PI) в маточных артериях. Полученные данные свидетельствуют о достоверных различиях между группами: у беременных с физиологическим течением беременности параметры кровотока соответствовали нормальным референсным значениям, тогда как у женщин с риском ПЭ, особенно в случаях с дефицитом витамина D и ангиогенным дисбалансом, отмечалось повышение PI и более частое наличие двусторонней вырезки.

Отдельное внимание удалено изучению взаимосвязи допплерометрических параметров с уровнями биомаркеров — sFlt-1, PI GF и витамина D. Проведён корреляционный анализ, подтвердивший наличие

статистически значимой зависимости между соотношением sFlt-1/PIGF, уровнем 25(OH)D и показателями сосудистого сопротивления. Полученные результаты демонстрируют, что нарушения маточно-плацентарного кровотока формируются уже в ранние сроки беременности у пациенток с ангиогенным и витамин-D-дефицитным дисбалансом, что подчёркивает важность их комплексной оценки в целях раннего прогнозирования и профилактики преэклампсии.

Таблица 5

Результаты анализа динамики параметров ПИ маточных артерий в зависимости от срока гестации в группе с клиническими факторами риска

Показатель	Количество обследованных (n = 130)				p	
	11-13 недель		18-20 недель			
	Основная (n = 80)	Контрольная (n = 50)	Основная (n = 80)	Контрольная (n = 50)		
	Ме (Q ₁ – Q ₃)					
Средний ПИ	1,5 (1,4 – 2,1)	1,6 (1,4 – 2,4)	1,6 (1,4 – 1,8)	1,6 (1,4 – 1,7)	<0,05	

Примечание: *различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

У беременных с клиническими факторами риска развития преэклампсии средний пульсационный индекс (ПИ) по обоим маточным артериям в сроке 11–13 недель составил 1,5 [1,4–2,1], а в сроке 18–20 недель — 1,6 [1,4–1,8] (табл. 5). Повышенные значения ПИ на ранних сроках гестации у данной категории пациенток отражают повышенное сопротивление в маточно-плацентарном кровотоке и указывают на возможные нарушения ремоделирования спиральных артерий. Полученные результаты подчёркивают клиническую значимость ранней допплерометрической оценки как одного из ключевых инструментов стратификации риска преэклампсии.

В ходе исследования установлено, что повышение пульсационного индекса (ПИ) маточных артерий наблюдалось у 26,1% обследованных беременных, причём чаще всего — при поздней (23,5%) и ранней (20,5%) преэклампсии.

Аналогичная тенденция выявлена в отношении индекса резистентности (ИР), повышение которого зафиксировано в 25% случаев при обеих формах ПЭ. Эти данные подчёркивают значимость допплерометрических маркеров как индикаторов сосудистого сопротивления и плацентарной дисфункции.

Изменения толщины плаценты носили разнонаправленный характер: её увеличение преимущественно отмечалось при физиологическом течении беременности (57,1%), тогда как уменьшение толщины было характерно для групп с ПЭ (до 36,8%), что отражает нарушение васкуляризации (табл. 6).

Таблица 6

Результаты анализа динамики клинических проявлений ПЭ в зависимости от допплерометрических показателей ПИ, ИР и толщины плаценты

Показатель	Абс. (%)	Подгруппа Ia	Подгруппа Ib	Подгруппа Ic	Подгруппа Id
Повышенный показатель среднего ПИ	34 (26,1%)	13 (38,2%)	6 (17,6%)	7 (20,5%)	8 (23,5%)
Повышенный показатель среднего ИР	28 (21,5%)	10 (35,7%)	4 (14,2%)	7 (25%)	7 (25%)
Увеличение толщины плаценты	14 (10,7%)	8 (57,1%)	3 (21,4%)	1 (7,1%)	2 (14,2%)
Уменьшение толщины плаценты	19 (14,6%)	4 (21,1%)	2 (10,5%)	6 (31,5%)	7 (36,8%)
Не было допплерометрических изменений	35 (26,9%)	28 (80%)	5 (14,2%)	1 (2,8%)	1 (2,8%)

Примечание: Подгруппа Ia - Беременные, у которых не было гипертензивных нарушений; Подгруппа Ib - Беременные, у которых развились гипертензивные состояния, без значимой протеинурии; Ic - Беременные, у которых развилась ранняя преэклампсия; Id - Беременные, у которых развилась поздняя преэклампсия.

Корреляционный анализ выявил выраженные, преимущественно обратные связи между нормальными допплерометрическими характеристиками и отсутствием гипертензивных осложнений ($r = -0,85$), а также между увеличенной толщиной плаценты и благоприятным гестационным исходом ($r = -0,83$). В то же время уменьшение толщины плаценты положительно коррелировало с тяжёлыми формами ПЭ ($r = 0,76$).

Комплексный анализ взаимосвязей между основными биохимическими (уровень витамина D [25(OH)D], соотношение sFlt-1/PIGF) и допплерометрическими (пульсационный индекс – ПИ) показателями, зарегистрированными в сроке 11–13 недель беременности у женщин с клиническими факторами риска развития преэклампсии. Применены методы корреляционного и регрессионного анализа, а также ROC-моделирование для оценки прогностической значимости исследуемых маркеров.

Корреляционный анализ по Спирмену выявил:

- умеренно выраженную обратную связь между уровнем витамина D и sFlt-1/PIGF ($r = -0,552$; $p < 0,001$), что указывает на усиление ангиогенного дисбаланса при снижении нутритивного статуса;

- положительную корреляцию между sFlt-1/PIGF и ПИ маточных артерий ($r = 0,674$; $p < 0,001$), отражающую связь между ангиогенными нарушениями и ростом сосудистого сопротивления;
- обратную корреляцию между витамином D и ПИ ($r = -0,419$; $p = 0,002$), что подтверждает возможную вазопротекторную роль витамина D в раннюю гестацию.

Дополнительно построена прогностическая линейная модель по значениям sFlt-1/PIGF в сроке 11–13 недель, где установлено, что при уровне маркера $\geq 43,1$ нг/мл вероятен риск гипертензивных нарушений, а при значении $\geq 219,0$ нг/мл — высокая вероятность ранней преэклампсии. Подобная зависимость объясняла 30,5% вариабельности ($r = 0,552$; $p < 0,001$).

Аналогичный подход применён для витамина D. Установлено, что снижение уровня на 5,8 нг/мл ассоциировано с риском ранней ПЭ, а на 5,1 нг/мл — с поздней формой. Корреляция составила $r = 0,419$ ($p = 0,002$), объясняя 17,5% дисперсии.

Для пульсационного индекса (ПИ) в сроке 11–13 недель установлено, что его увеличение на 0,968 предсказывает развитие ранней ПЭ, а на 0,757 — поздней. Модель продемонстрировала высокую силу связи ($r = 0,798$; $p < 0,001$), объясняя 63,7% дисперсии.

Для оценки диагностической ценности исследуемых биомаркеров применялся метод ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic), позволяющий определить чувствительность и специфичность теста при различных пороговых значениях. Построение ROC-кривой осуществлялось путём нанесения на координатную плоскость зависимости чувствительности (true positive rate) от 1 – специфичности (false positive rate).

Площадь под кривой (AUC — Area Under the Curve) служила интегральным показателем диагностической эффективности: значение AUC, приближающееся к 1, свидетельствовало о высокой точности теста, тогда как значение, близкое к 0,5, указывало на отсутствие диагностической ценности. Оптимальные пороговые значения биомаркеров определялись по критерию Юдена (Youden index), как точка на ROC-кривой, максимизирующая разность между чувствительностью и ложноположительной частотой ($J = \text{Sensitivity} + \text{Specificity} - 1$).

Использование ROC-анализа позволило оценить диагностическую эффективность комплексной модели (sFlt-1/PIGF, витамин D, ПИ). Значение AUC составило 0,768 (95% ДИ: 0,655–0,881; $p < 0,001$), при чувствительности 70,0% и специфичности 72,0% на уровне отсечки 0,259. Наиболее значимыми предикторами оказались снижение витамина D ($OP = 1,15$; $p = 0,005$) и рост ПИ ($OP = 14,31$; $p = 0,006$).

Моделирование аналогичных связей в сроках 18–20 недель показало, что при уровне sFlt-1/PIGF $> 368,9$ нг/мл характерно формирование ранней ПЭ, а при снижении витамина D на $\sim 5,5$ нг/мл также преобладает высокая вероятность осложнённого течения. При этом ПИ $> 0,6$ во втором триместре продолжает оставаться значимым сосудистым маркером ($r = 0,694$; $p < 0,001$).

Таким образом, четвёртая глава демонстрирует наличие системной взаимосвязи между ранними биохимическими нарушениями и изменениями маточно-плацентарного кровотока. Полученные результаты подтверждают прогностическую значимость маркеров sFlt-1/PIGF, витамина D и ПИ, как по отдельности, так и в совокупности. Это позволяет рассматривать их как основу многофакторной скрининговой модели ранней диагностики преэклампсии, особенно её тяжёлых форм, уже в I триместре беременности.

В пятой главе диссертационного исследования озаглавленной «Результаты изучения течения беременности, ее исходы у женщин с развивающейся преэклампсией и изучение гистоморфологических особенностей плаценты у беременных с развивающейся преэкламpsiей» представлены результаты всестороннего анализа клинических характеристик, состояния плода, перинатальных исходов и морфофункциональных особенностей плаценты у беременных с развивающейся преэклампсией. Исследование выполнено с дифференциацией клинических проявлений и морфологических изменений в зависимости от формы и срока манифестации заболевания — ранняя и поздняя ПЭ.

Клинико-лабораторная оценка показала, что пациентки с ранней формой преэклампсии чаще имели тяжёлое течение заболевания: выраженную артериальную гипертензию, генерализованный отёчный синдром, гипопротеинемию, протеинурию выше 3 г/сут, признаки нарушенного фетоплацентарного кровотока. Для этой группы также были характерны значительно повышенные значения соотношения sFlt-1/PIGF и сниженные уровни витамина D, что свидетельствует о глубоком ангиогенном дисбалансе и эндотелиальной дисфункции. В группе с поздней ПЭ изменения носили менее выраженный характер, однако также сопровождались нарушением гемодинамики и повышенными показателями антиангийогенного фактора.

Анализ фетальных параметров у пациенток с ПЭ выявил высокую частоту задержки внутриутробного роста плода, уменьшение массы тела и длины при рождении, а также повышение частоты нарушений сердечного ритма и сниженного биофизического профиля по данным КТГ и УЗИ. У 75% беременных с ранней ПЭ наблюдались признаки хронической гипоксии и плацентарной недостаточности, что требовало досрочного родоразрешения, преимущественно оперативным путём.

Средний срок родоразрешения у женщин с ранней формой преэклампсии составил $32,8 \pm 1,6$ недели, что статистически значимо ниже по сравнению с группой поздней ПЭ ($36,2 \pm 1,1$ недель, $p < 0,001$) и контролем.

У женщин с преэклампсией отмечен высокий уровень неблагоприятных перинатальных исходов. Наиболее частыми осложнениями были: задержка роста плода (ЗРП) — у 56,6% женщин с ранней ПЭ и 41,3% с поздней ПЭ; преждевременные роды — у 68,3% при ранней ПЭ; низкий вес новорождённого — у 51,4% в группе ранней ПЭ; необходимость

госпитализации в ОИТН новорождённых — в 32,4% случаев при тяжёлых формах ПЭ.

У новорождённых, рождённых от матерей с преэкламсией, особенно при раннем дебюте, регистрировались высокие показатели перинатальной заболеваемости (до 78%), что связано с выраженной внутриутробной гипоксией, антенатальной задержкой роста и необходимостью экстренного родоразрешения.

Перинатальные исходы в группе с ПЭ характеризовались повышенной частотой преждевременных родов, рождением детей с массой менее 2500 г, а также необходимостью госпитализации новорождённых в отделения интенсивной терапии. У женщин с физиологическим течением беременности подобных нарушений не отмечено.

Гистоморфологическое исследование плаценты у пациенток с преэкламсией продемонстрировало существенные патологические изменения, выраженность которых коррелировала с формой заболевания. В группе с ранней ПЭ в 92% случаев выявлены инфаркты ворсинчатой оболочки, фибриноидный некроз, атероз спиральных артерий, гипоксические изменения хориона и выраженная тромбозно-дегенеративная перестройка межворсинчатого пространства. Нередко встречались явления децидуальной васкулопатии, очагового фиброза и склероза. При поздней ПЭ морфологические изменения носили менее грубый характер, с признаками компенсаторной гиперплазии, умеренной гипоксии и фокальных нарушений кровообращения.

У беременных с физиологическим течением гестации морфологическая картина плаценты соответствовала сроку беременности, без признаков ишемии или васкулопатии. Отсутствие выраженных структурных изменений подтверждало благоприятные перинатальные исходы и нормальную функциональную активность плаценты.

Таким образом, результаты пятой главы позволяют заключить, что тяжесть клинических проявлений преэкламсии, степень плацентарной дисфункции и неблагоприятные перинатальные исходы прямо связаны с глубиной нарушений ангиогенного баланса, уровнем витаминного дефицита и морфологическими повреждениями плацентарного комплекса. Комплексная клинико-морфологическая оценка у пациенток с ПЭ подтверждает значимость ранней диагностики, мониторинга и своевременного выбора тактики родоразрешения для снижения материнской и перинатальной заболеваемости.

ВЫВОДЫ

1. Результаты комплексного изучения прогностической значимости клинико-анамнестических, биохимических, биофизических маркеров в развитии и прогрессировании ПЭ у 130 беременных показали, что наибольшую диагностическую и прогностическую ценность представляет комплексный подход, включающий оценку клинических факторов риска,

определение уровня соотношения sFlt-1/PIGF, витамина D (25 OH), а также показатели пульсационного индекса. Установлено, что сочетанное использование данных маркеров позволяет с высокой степенью вероятностью прогнозировать развитие и прогрессирование ПЭ.

2. Установлено, что у беременных с клиническими факторами риска развития преэклампсии в сроке 11–13 недель уровень плацентарного фактора роста (PIGF) был выше на 1,1 раз, уровень fms – подобной тиразинкиназы - 1 (sFlt-1) в 1,6 раз, соотношение sFlt-1/PIGF выше в 3,6 раз по сравнению с контрольной группой. В сроке 18–20 недель уровень PIGF был выше на 1,4 раза, уровень sFlt-1 в 1,6 раз, соотношение sFlt-1/PIGF выше в 1,6 раз по сравнению с контрольной группой. Превышение порогового значения соотношения sFlt-1/PIGF (≥ 43) в сроке 11–13 недель ассоциировалось с вероятностью развития ранней преэклампсии. У беременных с клиническими факторами риска преэклампсии выявлены нарушения статуса витамина D: тяжёлый дефицит у 21,2%, дефицит у 40% и недостаточность у 38,7%. При тяжёлом дефиците ранняя ПЭ возникала у 41,7%, поздняя — у 35,2% пациенток; при уровне витамина D <20 нг/мл риск развития ПЭ достигал 32%.

3. У беременных с клиническими факторами риска развития преэклампсии, повышение пульсационного индекса (ПИ) маточных артерий в среднем до 1,6 зафиксировано у 26,1% пациенток, а индекса резистентности (ИР) до 0,5 — у 21,5%. При этом развитие ранней преэклампсии наблюдалось у 20,5% пациенток с повышенным ПИ и у 25% с повышенным ИР; поздняя преэклампсия — у 23,5% и 25% соответственно. Специфичность составила 53,8 %, а чувствительность 48 %.

4. Установлена статистически значимая корреляционная связь между биохимическими и биофизическими параметрами: между уровнем витамина D и соотношением sFlt-1/PIGF — умеренная отрицательная корреляция ($r = -0,552$; $p < 0,001$), между sFlt-1/PIGF и пульсационным индексом (PI) — умеренная положительная корреляция ($r = 0,674$; $p < 0,001$), между уровнем витамина D и PI — обратная слабой степени ($r = -0,419$; $p = 0,002$). Комплексная модель, объединяющая три ключевых маркера (уровень 25(OH)D, соотношение sFlt-1/PIGF и PI маточных артерий в сроке 11–13 недель), позволила повысить чувствительность прогноза преэклампсии до 85,0%, а специфичность — до 78,0%.

5. Гистоморфологическое исследование плацентарной ткани у женщин с развивающейся преэклампсией выявило изменения органометрических показателей: масса плаценты снизилась до 390 г, объём — до 360 мл, а площадь материнской поверхности — до 205 см². ППК в этой группе достиг минимальных значений — 0,128. У беременных с ранней ПЭ микроморфометрические показатели наружного диаметра сосудов сосудов снизился до 39,6 мкм, внутренний диаметр — до 26,2 мкм, при увеличении толщины стенки до 6,7 мкм. Коэффициент элонгации достиг максимальных значений — 1,29, а коэффициент облитерации был минимальным — 0,38. У

беременных с поздней ПЭ выявлены аналогичные, но менее выраженные изменения: наружный диаметр артериол составлял 42,2 мкм, внутренний — 29,5 мкм, толщина стенки — 6,4 мкм. Коэффициент элонгации достигал 1,26, коэффициент облитерации составлял 0,42.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.11.2023.Tib.114.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED
SCIENTIFIC PRACTICALMEDICAL CENTRE FOR MATERNAL AND
CHILD HEALTH**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC PRACTICALMEDICAL
CENTRE FOR MATERNAL AND CHILD HEALTH**

AKHMADIEV EDVARD ERIKOVICH

**STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF BIOCHEMICAL AND DOPPLER
MARKERS IN THE EARLY DIAGNOSIS AND PROGRESSION OF
PREECLAMPSIA**

14.00.01 – Obstetrics and gynaecology

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

TASHKENT – 2025

The theme of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) on medical was registered by the Supreme Attestation Ministry of Higher education, science and innovations of the of the Republic of Uzbekistan under B2025.1.PhD/Tib5284.

The dissertation was carried out at the Republican Specialized Scientific Practical Medical Centre For Maternal and Child Health.

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

Scientific supervisor:

Asatova Munira Miryusupovna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Tuksanova Dilbar Ismatovna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Kurbanov Bakhodir Bobirovich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

Andijan state medical institute

The defense of the dissertation will be held on «____» _____ 2025 at ____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.11.2023.Tib.114.01 at the Republican Specialized Scientific Practical Medical Centre For Maternal And Child Health. (Address: 132a Mirzo-Ulug’bek st, Tashkent, Uzbekistan, 100124. Tel./fax: (+99871) 263-78-18, e-mail: info@azaig.uz).

The Doctor of Philosophy (PhD) dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of the Republican Specialized Scientific Practical Medical Centre For Maternal And Child Health (registered under No.____). Address: 132a Mirzo-Ulug’bek st, Tashkent, Uzbekistan, 100124. Tel./fax: (+99871) 263-78-18.

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

(mailing report _____ dated «____» _____ 2025)

N.S. Nadirkhanova

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences

A.M. Babakhanova

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific degrees, Doctor of Philosophy in Medical Sciences (PhD)

R.B. Yusupbaev

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study was to study the specificity and sensitivity of some biochemical and biophysical markers in predicting and progressing preeclampsia.

The object of the study were pregnant women with clinical risk factors for the development of preeclampsia with a gestational age of 11-13 and 18-20 weeks of pregnancy (main group) and pregnant women with a gestational age of 11-13 and 18-20 weeks with a physiological course of pregnancy (control group).

Scientific novelty of the research consists of the following:

it has been established that the use of a complex of angiogenic factors (sFlt-1, PIgf), vitamin D (25(OH)) and Doppler parameters of the uterine arteries in pregnant women with clinical risk factors increases the effectiveness of the prognostic ratio sFlt-1/PIgf, which ensures earlier and more reliable detection of the risk of developing preeclampsia;

Reference ranges and threshold values of PIgf, sFlt-1 and their ratio (sFlt-1/PIgf) in women with a physiological course of pregnancy in the early stages have been established, exceeding which the likelihood of developing preeclampsia significantly increases by more than 2 times;

a significant correlation was proven between the levels of sFlt-1, PIgf and vitamin D (25(OH)D) with Doppler parameters of the uterine arteries;

it was found that the use of angiogenic biomarkers, vitamin D levels and Doppler parameters of the uterine arteries, examined in the early stages of pregnancy, increases the sensitivity and specificity of the preeclampsia prediction model to 86%, therefore, it was proven that this model is a highly informative diagnostic criterion.

Implementation of research results. Based on the results of a study of the specificity and sensitivity of some biochemical and biophysical markers for predicting preeclampsia and assessing its progression:

the first scientific novelty: it has been established that the use of a complex of angiogenic factors (sFlt-1, PIgf), vitamin D (25(OH)) and Doppler parameters of the uterine arteries in pregnant women with clinical risk factors increases the effectiveness of the sFlt-1/PIgf prognostic ratio, which ensures earlier and more reliable detection of the risk of developing preeclampsia, which is included in the content of the methodological recommendation, this proposal is included in the content of the methodological recommendation "Principles of early diagnosis of the development and progression of preeclampsia", approved by the Academic Council of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health No. 14 dated December 3, 2024. This proposal has been implemented into clinical practice at the Andijan branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health by Order No. 8 dated February 12, 2025, and at the Samarkand branch by Order No. 120 dated February 21, 2025. *Social effectiveness:* Establishing standard levels of angiogenic and antiangiogenic biomarkers during normal pregnancy allows for early differential diagnosis and the prediction of complications. This reduces the risk of overdiagnosis and excessive medical interventions. *Economic effectiveness:*

The development of reliable standard biomarker values allows for the rational use of laboratory diagnostics in high-risk groups. This helps prevent unnecessary examinations and hospitalizations, as well as reduce costs to an average of 1,000,000 soums per patient through sound clinical monitoring. *Conclusion:* Determination of the normal levels of PIgf, sFlt-1 and their ratio during physiological pregnancy will become an objective basis for the implementation of a standardized system for the early prediction of preeclampsia and effective pregnancy management;

the second scientific novelty: reference ranges and threshold values of PIgf, sFlt-1 and their ratio (sFlt-1/PIgf) have been established in women with a physiological course of pregnancy in the early stages, exceeding which the probability of developing preeclampsia significantly increases by more than 2 times. This proposal is included in the content of the methodological recommendation "Principles of early diagnosis of the development and progression of preeclampsia", approved by the Academic Council of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health No. 14 dated December 3, 2024. This proposal has been introduced into the clinical practice of the Andijan branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health by order No. 8 dated February 12, 2025 and the Samarkand branch by order No. 120 dated February 21, 2025. *Social effectiveness:* Timely detection of preeclampsia risk using biochemical and Doppler ultrasound markers reduces the incidence of severe pregnancy complications, premature birth, perinatal morbidity, and maternal mortality. *Economic effectiveness:* The estimated cost of a biomarker kit for determining PIgf, sFlt-1, and vitamin D is 1,180,000 soums. The average cost of one hospitalization for severe preeclampsia exceeds 2.5 million soums, excluding the costs of drug treatment and intensive neonatal monitoring. The use of the proposed prognostic approach reduces the incidence of severe cases, prevents unnecessary hospitalization, and prevents premature birth. This provides savings of up to 1,300,000 soums per patient. *Conclusion:* For women at risk of developing preeclampsia, a comprehensive assessment of PIgf, sFlt-1, vitamin D levels, and Doppler ultrasound of the uterine arteries in early pregnancy is sufficient. If abnormalities are detected, preventive treatment can be initiated promptly and dynamic monitoring can be organized. This reduces the burden on the healthcare system and improves the efficiency of obstetric care;

the third scientific novelty: a significant correlation has been proven between the levels of sFlt-1, PIgf and vitamin D (25(OH)D) with Doppler parameters of the uterine arteries. This proposal has been included in the content of the methodological recommendation "Principles of early diagnosis of the development and progression of preeclampsia", approved by the Academic Council of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health No. 14 dated December 3, 2024. This proposal has been implemented into the clinical practice of the Andijan branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health by order No. 8 dated February 12, 2025 and the Samarkand branch by order No. 120 dated

February 21, 2025. *Social effectiveness*: By integrating laboratory and instrumental data into a single diagnostic model, it was possible to more accurately identify high-risk pregnant women, initiate preventive measures in a timely manner, and thus reduce the incidence of severe preeclampsia, premature birth, and perinatal complications. *Economic effectiveness*: The combination of biochemical and Doppler screening reduces the need for expensive repeat tests and hospitalization. The economic effect reaches 1,300,000 soums per patient due to reduced costs for intensive care and unnecessary observations. *Conclusion*: The identified correlations confirm the clinical significance of the combined assessment of biomarkers and vascular parameters. This enables the early prediction of uteroplacental circulation disorders and preeclampsia, and creates the opportunity for the implementation of personalized pregnancy management protocols.

the fourth scientific novelty: it was established that the use of angiogenic biomarkers, vitamin D levels and Doppler parameters of the uterine arteries, examined in the early stages of pregnancy, increases the sensitivity and specificity of the preeclampsia prediction model to 86%, and therefore it was proven that this model is a highly informative diagnostic criterion, this proposal is included in the content of the methodological recommendation "Principles of early diagnosis of the development and progression of preeclampsia", approved by the Academic Council of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health No. 14 dated December 3, 2024. This proposal was introduced into the clinical practice of the Andijan branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Maternal and Child Health by order No. 8 dated February 12, 2025 and the Samarkand branch by order No. 120 dated February 21, 2025. *Social effectiveness*: Improving diagnostic accuracy reduces the number of false-positive diagnoses and unnecessary medical interventions, ensures a rational approach to pregnancy management, and reduces the risk of complications for mother and child. *Economic effectiveness*: A comprehensive risk assessment model reduces the costs of repeat examinations, hospitalizations, and drug therapy. The economic benefit averages up to 1,300,000 soums per patient, which is especially important in a resource-constrained healthcare system. *Conclusion*: The effectiveness of predicting preeclampsia through the combined use of biomarkers, Doppler ultrasound, and clinical and anamnestic data has been proven, substantiating the need to implement multicomponent diagnostic algorithms in obstetric practice.

The structure and scope of the dissertation. The content of the dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, practical recommendations, and a list of references and applications. The volume of the dissertation is 120 pages.

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

I бўлим (I часть; I part)

1. Ахмадиев Э.Э., Асатова М.М. Анализ причин материнской смертности у женщин с преэкламсией // Новый день в медицине – Бухара, 2022. – №8 (46). – С. 585-590. (14.00.00; №22).
2. Akhmadiev E.E. Evaluation of biochemical and ultrasound markers for predicting the development of preeclampsia // New Day in Medicine. – Bukhara, 2023. – №11(61). – P.279–283. (14.00.00; №22).
3. Akhmadiev E.E., Asatova M.M. The role of biophysical and biochemical markers in the early diagnosis of preeclampsia // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – USA, 2024. – №14(7). – P.1732–1737. (14.00.00; №2).
4. Ахмадиев Э.Э., Асатова М.М. Использование соотношения антиангиогенных и проангиогенных факторов с целью увеличения специфичности ультразвуковых маркеров в предикции развития преэклампсии // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья – 2024. – №3(106). – С.16–17. (14.00.00; №14).
5. Akhmadiev E.E., Asatova M.M. The study of biochemical and ultrasound markers in predicting the development of preeclampsia in the early stages // Herald TMA – 2024. – №10(1). – P.95–97. (14.00.00; №13).

II бўлим (II часть; II part)

6. Ахмадиев Э.Э. Основные причины материнской смертности у женщин с преэкламсией в Республике Узбекистан // XXIII Всероссийский научно – образовательный форум Мать и Дитя. – 2022. – С. 8–9.
7. Ахмадиев Э.Э. Факторы риска на развитие гипертензивных расстройств у беременных женщин // International conference on Developments in education Sciences and humanities International scientific-online conference 4nd part, Part 4. – 2022. – P.12–13.
8. Ахмадиев Э.Э. Биохимические и ультразвуковые маркёры предикции развития преэклампсии // X Общероссийского конференц-марафона «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» и III Научно-практической конференции «Педиатрия XXI века: новые парадигмы в современных реалиях» – Санкт-Петербург, 2024. – С.48.
9. Ахмадиев Э.Э. Биохимические и ультразвуковые маркёры предикции развития преэклампсии в ранние сроки беременности // X Общероссийского конференц-марафона «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» и III Научно-практической конференции «Педиатрия XXI века: новые парадигмы в современных реалиях» – Санкт-Петербург, 2024. – С.54.

10. Akhmadiev E.E. Biochemical and ultrasound markers for predicting the development of preeclampsia // Gynecological Endocrinology - the 21st World Congress. – Florence, May 8 – 11, 2024.

11. Ахмадиев Э.Э., Асатова М.М. Прогнозирование развития преэклампсии с использованием сочетания биомаркеров в первом триместре и втором триместре // Сборник тезисов XXX Юбилейный Всероссийский Конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» – Москва, 2024. – С.21-22.

12. Ахмадиев Э.Э. Клинико-диагностическая значимость PIgf, sFlt-1 и витамина D в мониторинге беременности, осложнённой преэклампсией // XVIII Региональный научно-образовательный форум «Мать и Дитя» и Пленум Правления РОАГ 2025. – С. 5–6.

13. Ахмадиев Э.Э., Асатова М.М. Принципы ранней диагностики развития и прогрессирования преэклампсии // Методические рекомендации. – Ташкент, 2024. – 22 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
тахририятида таҳирдан ўтказилди.



Босмахона лицензияси:

7716



Разрешено к печати: 22 декабря 2025 года

Объем – 3,2 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «TimesNewRoman»

Заказ № 5263 - 2025. Отпечатано ООО «Tibbiyot nashriyoti matbaa uyi»

100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru