

**HOMILADORLARDA PREEKLAMPSIYA VA EKLAMPSIYA
RIVOJLANISHINING BARVAQT XAVF OMILLARI HAMDA
TIZIMLI ENDOTELIAL DISFUNKSIYA MEXANIZMLARINING O‘ZIGA XOS
XUSUSIYATLARI**

Bunyodjon Mamatvaliyev Rahmonali o‘g‘li

University of Business and Science “Tibbiyot kafedrası” mudiri

Kenjaboyeva Xalima Fazliddinovna

University of Business and Science “Tibbiyot kafedrası” o‘qituvchisi

Holmirzayeva Maftuna Baxodir qizi

University of Business and Science “Tibbiyot kafedrası” o‘qituvchisi

Habibullayeva Gulnora Kodirovna

University of Business and Science “Tibbiyot kafedrası” o‘qituvchisi

Abdujabbarova Nozima Abdurashid qizi

University of Business and Science Davolash ishi yo‘nalishi 25 – 28 talabasi

Tolqinova Shahzoda Rustambek qizi

University of Business and Science davolash ishi 25-27guruh talabasi

Toshaliyeva Husnidaxon Mamasoli qizi

University of Business and Science Davolash ishi yo‘nalishi 25-14 guruh talabasi

medicb1994@gmail.com

kenjaboyevaxalima@gmail.com

holmirzayevamaftuna@gmail.com

yakubovjaxongir90@gmail.com

abdujabbarovanozima23@gmail.com

madaminovahusnidaxon14@gmail.com

shahzoda040229@gmail.com

Annotatsiya. Ushbu keng ko‘lamli, ko‘p markazli klinik va patofiziologik tadqiqot homiladorlik davrining eng og‘ir va hayotga xavf soluvchi asoratlari hisoblangan preeklampsiya va eklampsianing barvaqt xavf omillarini hamda tizimli endotelial disfunktsiya rivojlanish mexanizmlarini chuqur tahlil qilishga bag‘ishlangan. Klinik, instrumental va molekulyar-laborator tahlillar davomida trofoblastlar invaziyasining dastlabki bosqichlarda buzilishi, spiral arteriyalar remodelingining yetersizligi, yo‘ldoshning surunkali ishemiyasi hamda angiogen va antiangiogen omillar muvozanatining izdan chiqishi tomirlar endoteliysining tizimli destruksiyasiga olib keluvchi asosiy triggerlar va patogenetik mexanizmlar ekanligi klinik isbotlandi. Tadqiqotda ishtirok etgan homilador ayollarda birinchi uch oylikda aniqlangan subklinik,

gormonal va dopplerometrik markerlar kasallik klinik jihatdan namoyon bo'lishidan ancha oldin uning rivojlanish xavfi va og'irlik darajasini yuqori aniqlik bilan bashorat qilish imkonini berdi. Olingan fundamental natijalar akusherlik va ginekologiya amaliyotida preeklampsyani barvaqt bosqichlarda skrining qilish, xavf guruhlarini shakllantirish va og'ir asoratlarning oldini olishga qaratilgan profilaktika va davolash strategiyalarini tubdan takomillashtirish uchun xizmat qiladi.

Abstract. *This comprehensive, multicenter clinical and pathophysiological study is dedicated to a deep analysis of the early risk factors and developmental mechanisms of systemic endothelial dysfunction in preeclampsia and eclampsia, which are considered the most severe and life-threatening complications of pregnancy. Through clinical, instrumental, and molecular-laboratory analyses, it was clinically proven that impaired trophoblast invasion in the early stages, insufficient remodeling of spiral arteries, chronic placental ischemia, and the disruption of the balance between angiogenic and antiangiogenic factors are the primary triggers and pathogenic mechanisms leading to systemic destruction of vascular endothelium. In the studied cohort of pregnant women, subclinical, hormonal, and dopplerometric markers detected during the first trimester enabled the highly accurate prediction of the risk and severity of the disease long before its clinical manifestation. The obtained fundamental results serve to radically improve early-stage screening for preeclampsia, establish risk groups, and optimize prevention and treatment strategies aimed at preventing severe complications in obstetrics and gynecology practice.*

Аннотация. *Данное крупномасштабное, многоцентровое клиническое и патофизиологическое исследование посвящено глубокому анализу ранних факторов риска и механизмов развития системной эндотелиальной дисфункции при преэклампсии и эклампсии, считающихся наиболее тяжелыми и угрожающими жизни осложнениями беременности. В ходе клинических, инструментальных и молекулярно-лабораторных анализов было клинически доказано, что нарушение инвазии трофобласта на ранних стадиях, недостаточное remodelирование спиральных артерий, хроническая ишемия плаценты и дисбаланс ангиогенных и антиангиогенных факторов являются основными триггерами и патогенетическими механизмами, ведущими к системной деструкции эндотелия сосудов. У исследованной когорты беременных субклинические, гормональные и доплерометрические маркеры, выявленные в первом триместре, позволили с высокой точностью спрогнозировать риск и тяжесть заболевания задолго до его клинического проявления. Полученные фундаментальные результаты служат для радикального улучшения скрининга преэклампсии на ранних стадиях, формирования*

групп риска и оптимизации стратегий профилактики и лечения, направленных на предупреждение тяжелых осложнений в акушерско-гинекологической практике.

Kirish (Introduction)

Homiladorlik davridagi gipertenziv buzilishlar, xususan preeklampsiya va uning eng yuqori, hayotga to'g'ridan-to'g'ri xavf soluvchi bosqichi bo'lgan eklampsiya zamonaviy akusherlik, ginekologiya va perinatologiyaning eng global, murakkab va yechimi hamon qiyin bo'lib qolayotgan muammolaridan biri bo'lib kelmoqda. Dunyo miqyosida va mamlakatimiz sog'liqni saqlash tizimida ushbu patologiya onalar, homilalar hamda yangi tug'ilgan go'daklar o'limi, shuningdek og'ir nogironlik ko'rsatkichlarining yuqoriligi bo'yicha birinchi navbatdagi tibbiy va ijtimoiy muammo sifatida baholanadi. Preeklampsiya shunchaki homilador ayol qon bosimining yigirma haftalik muddatdan keyin ko'tarilishi va siydikda oqsil miqdorining paydo bo'lishi kabi yuzaki simptomlar bilan cheklanmaydi, balki organizmdagi deyarli barcha a'zolar va tizimlarni qamrab oluvchi, hayotiy muhim funksiyalarni chuqur izdan chiqaruvchi ko'p a'zoli tizimli patologik sindrom hisoblanadi. Tibbiyot ilmining, diagnostika texnologiyalarining va farmakoterapiyaning jadal rivojlanishiga qaramay, ushbu kasallik ko'pincha kech, ya'ni klinik belgilar yaqqol namoyon bo'lgan yoki hayotga xavf soluvchi eklamptik talvasalar, bosh miyaga qon quyilishi, jigar va buyrak yetishmovchiligi bosqichlarida tashxislanadi, bu esa o'z navbatida ko'rsatilayotgan shoshilinch terapevtik va akusherlik choralarining samaradorligini keskin kamaytirib yuboradi.

Klinik amaliyotda preeklampsiya patogenezining fundamental asosini homiladorlikning dastlabki haftalarida, ya'ni birinchi va ikkinchi uch oylik chegarasida bachadon-yo'ldosh tomirlarining noto'g'ri shakllanishi, aniqrog'i trofoblastlar invaziyasining va spiral arteriyalar remodelingining yetersizligi tashkil etadi. Me'yoriy homiladorlikda ona organizmidagi spiral arteriyalar o'zining mushak va elastik qavatini yo'qotib, yuqori o'tkazuvchanlikka ega bo'lgan, qarshiligi past va kengaygan tomirlarga aylanishi lozim, bu esa o'sayotgan homilani va yo'ldoshni yetarli miqdorda qon, kislorod hamda ozuqa moddalari bilan ta'minlashga xizmat qiladi. Biroq preeklampsiya rivojlanishiga moyilligi bo'lgan homiladorlarda ushbu invaziya jarayoni to'liq amalga oshmaydi, natijada spiral arteriyalar o'zining tor, yuqori qarshilikka ega bo'lgan strukturaviy holatini saqlab qoladi. Buning oqibatida yo'ldosh to'qimasida surunkali gipoksiya, mikrosirkulyatsiyaning buzilishi va mahalliy ishemiya holati yuzaga keladi, bu esa patologik kaskadning birlamchi triggeri bo'lib xizmat qiladi.

Gipoksiyaga va ishemiyaga uchragan yo'ldosh to'qimasi ona qon aylanish tizimiga kompensator ravishda, ammo organizm uchun zararli bo'lgan juda ko'p miqdorda

antiangiogen omillar, eruvchan oqsillar, yallig'lanish mediatorlari va erkin radikallarni ajratib chiqara boshlaydi. Ushbu patologik moddalar tizimli qon aylanish doirasi bo'ylab tarqalib, inson organizmidagi barcha tomirlarning ichki qobig'i — endoteliyni hujayra darajasida shikastlaydi va uning hayotiy funksiyalarini bloklab, tizimli endotelial disfunktsiyani keltirib chiqaradi. Tomir devorlari o'tkazuvchanligining ortishi, mikrotomirlar spazmi, plazmaning to'qimalarga chiqishi natijasida kelib chiquvchi shishlar, tromblar hosil bo'lishiga moyillikning kuchayishi preeklampsianing barcha klinik manzarasini va asoratlarni belgilaydi. Ushbu murakkab patologik zanjirni klinik simptomlar paydo bo'lmagan oldin, eng barvaqt bosqichlarda uzish va homilador ayolni asoratlardan asrash uchun homiladorlikning birinchi va ikkinchi uch oyligida subklinik o'zgarishlarni, angiogen disbalansni va tomirlardagi mikroskopik qarshiliklarni aks ettiruvchi biomarkerlarni kompleks o'rganish zamonaviy akusherlik va ginekologiyaning eng ustuvor va fundamental vazifalaridan biridir.

Usullar (Methods)

Tadqiqot ishini amalga oshirish va belgilangan ilmiy maqsadlarga erishish uchun respublika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazlari, professorlik klinikalari hamda yirik tug'ruq majmualarida homiladorlikning dastlabki o'ninchi-o'n ikkinchi haftalaridan boshlab qat'iy dispanser nazoratida turgan va anamnezida arterial gipertenziya, semizlik, buyrak kasalliklari, qandli diabet kabi preeklampsiya rivojlanish xavfi yuqori bo'lgan guruhlariga mansub hamda birlamchi homilador ayollar kontingenti jalb qilindi. Tadqiqot to'liq prospektiv va uzoq muddatli dinamik kuzatuv uslubida tashkil etildi. Barcha ishtirokchi homilador ayollarda standartlashtirilgan klinik ko'riklar o'tkazildi, ularning yoshi, ijtimoiy-maishiy sharoitlari, ginekologik va somatik anamnez ma'lumotlari, tana vazni indeksi va arterial qon bosimining sutkalik va haftalik dinamikasi maxsus kartalarga muntazam ravishda xatoliklarsiz qayd etib borildi.

Bachadon, yo'ldosh va homila qon aylanish tizimidagi gemodinamik o'zgarishlarni va tomirlar qarshiligini ob'ektiv hamda vizual baholash maqsadida homiladorlikning o'n birinchi haftasidan boshlab har to'rt haftada yuqori aniqlikdagi, raqamli ultratovush skrining va dopplerometriya tekshiruvlari o'tkazildi. Ushbu tekshiruvlar davomida o'ng va chap bachadon arteriyalaridagi pulsatsiya indeksi, rezistentlik indeksi hamda sistolo-diastolik nisbat kabi ko'rsatkichlar eng zamonaviy xalqaro protokollar asosida batafsil baholandi, shuningdek bachadon arteriyalari qon oqimi grafigida diastolik chiziqli yoki o'yoqchalarning mavjudligiga alohida e'tibor qaratildi.

Laboratoriya sharoitida barvaqt angiogen muvozanatni va gormonal disbalansni aniqlash maqsadida homilador ayollardan o'n ikkinchi va o'n oltinchi haftalar oralig'ida och qorindagi periferik qon namunalari yig'ilib, maxsus laboratoriya markazida tahlil

qilindi. Yuqori sezuvchanlikka va spesifiklikka ega bo'lgan immunoferment tahlil usuli yordamida qon plazmasidagi yo'ldosh o'sish omili konsentratsiyasi hamda unga antagonist bo'lgan, endoteliyni shikastlovchi eruvchan fms-simon tirozin kinaza miqdori maxsus reagentlar yordamida o'lchandi va ularning o'zaro matematik nisbati har bir homilador uchun alohida hisoblab chiqildi. Buyrak filtratsiya to'sig'ining va kapillyarlar endoteliysining barvaqt asoratlarini aniqlash maqsadida siydikning umumiy tahlili va sutkalik proteinuriya darajasi, shuningdek qon zardobidagi kreatinin, mochevina va kislota qoldiqlari miqdori tekshirildi. Tizimli endotelial disfunktsiya darajasini mikroskopik baholash uchun qon plazmasida endotelin, Villebrand omili va sintezlanuvchi nitrat oksidi metabolitlari konsentratsiyasi o'rganildi. Olingan barcha raqamli va sifat ko'rsatkichlari zamonaviy ko'p omilli statistik tahlil dasturlari paketlari yordamida kompyuterda matematik-statistik qayta ishlashdan o'tkazildi, har bir biomarkerning preeklampsiya rivojlanishini barvaqt bosqichda bashorat qilishdagi diagnostik sezgirligi, spesifikligi va xato qilish ehtimoli ko'rsatkichlari baholandi.

Natijalar (Results)

O'tkazilgan keng qamrovli prospektiv klinik, instrumental va laborator tahlillar natijalari preeklampsiya va eklampsianing yaqqol klinik belgilari, ya'ni yuqori qon bosimi va shishlar namoyon bo'lishidan ancha oldin, homilador ayollar organizmida subklinik darajada chuqur gormonal, angiogen va tomir ichki disbalansi yuzaga kelishini qat'iy ravishda tasdiqladi. Homiladorlikning birinchi va ikkinchi uch oylik chegarasida, ya'ni o'n ikkinchi-o'n to'rtinchi haftalarda o'tkazilgan bachadon arteriyalarining dopplerometrik tekshiruvi davomida o'ng yoki chap tomonda yuqori pulsatsiya indeksi va ikki tomonlama diastolik o'yiqlar aniqlangan homilador ayollarda, ushbu ko'rsatkichlari me'yorda bo'lgan ayollarga qaraganda keyinchalik preeklampsiya rivojlanish xavfi besh-olti barobarga yuqori bo'lishi klinik jihatdan qayd etildi. Bu instrumental natija yo'ldosh tomirlari shakllanishining dastlabki bosqichlardanoq patologik tomonga burilganidan va spiral arteriyalar remodelingi muvaffaqiyatsizlikka uchraganidan dalolat beradi.

Laborator biomarkerlar va angiogen omillar tahlili ham o'ta informativ va diqqatga sazovor natijalarni taqdim etdi. Keyinchalik homiladorlikning uchinchi uch oyligida og'ir preeklampsiya tashbisi qo'yilgan va tug'ruq jarayonida eklamptik asoratlar kuzatilgan homiladorlar guruhida hali o'n oltinchi haftada yo'ldosh o'sish omili miqdori nazorat guruhidagiga qaraganda o'rtacha qirq foizga pasayganligi, eruvchan fms-simon tirozin kinaza konsentratsiyasi esa aksincha ikki yarim barobarga yuqori bo'lganligi aniqlandi. Ushbu ikki o'zaro qarama-qarshi angiogen omilning matematik nisbati hisoblab chiqilganda, ko'rsatkich sakson besh birlikdan yuqori bo'lgan homiladorlarning sakson besh foizida yaqin to'rt-olti hafta ichida preeklampsianing klinik belgilari yuzaga kelganligi va kasallik progressiv tarzda og'irlashib borgani isbotlandi.

Tizimli endotelial disfunksiya ko'rsatkichlari tahlil qilinganda, angiogen va gormonal disbalansi bor homiladorlarda qon plazmasidagi kuchli vazokonstriktor hisoblangan endotelin miqdori va tomir shikastlanishi markeri bo'lgan Villebrand omili konsentratsiyasi me'yordagiga qaraganda uch barobardan ziyod ko'p bo'lib chiqdi. Bu esa tomirlar ichki qobig'ining destruksiyasi va kapillyarlar spazmi klinik bosqichdan ancha oldingi subklinik davridayoq boshlanib bo'lganini ko'rsatuvchi asosiy fundamental omildir. Sutkalik siydik tahlillarida mikroalbuminuriya va dastlabki barvaqt proteinuriya namoyon bo'lgan davrda esa buyrak koptokchalari kapillyarlarining endotelial shikastlanishi va filtrlash membranasining destruksiyasi eng yuqori pik nuqtaga yetganligi, qon bosimi ko'rsatkichlari esa ushbu endotelial shikastlanish darajasiga to'g'ridan-to'g'ri mutanosib ravishda ko'tarilib borgani raqamli tahlillarda o'z aksini topdi.

Muhokama (Discussion)

Tadqiqotimiz davomida olingan boy ilmiy va amaliy ma'lumotlar preeklampsiya va eklampsiya patogenezi davridayoq angiogen disbalans, yo'ldosh ishemiyasi va tizimli endotelial disfunksiyaning yetakchi, hal qiluvchi va boshqaruvchi o'rin tutishini ko'rsatadi hamda amaliy akusherlikda profilaktika va davolash strategiyasini tubdan o'zgartirish zarurligini ilmiy jihatdan dalillaydi. Uzoq yillar davomida tibbiyot amaliyotida preeklampsiya faqatgina homiladorlikning uchinchi uch oyligida to'satdan yuzaga keladigan asorat deb hisoblanib, unga faqatgina simptomatik ta'sir ko'rsatilgan, ya'ni qon bosimini tushiruvchi va shishlarga qarshi dorilar bilan cheklanilgan bo'lsa, biz erishgan ilmiy ma'lumotlar patologiyani asosi homiladorlikning dastlabki haftalaridayoq, homilador ayol buni hali sezmasdan turib shakllanishini qat'iy ko'rsatadi. Yo'ldosh to'qimasining surunkali ishemiyasi natijasida ona qoniga ajraladigan antiangiogen omillar ona organizmidagi tomirlar endoteliysining retseptorlarini bloklaydi, bu esa tomirlarni kengaytiruvchi, tromblar hosil bo'lishining oldini oluvchi va tomir tonusini saqlovchi tabiiy nitrat oksidi va prostasiklin gormonlari sintezini keskin kamaytirib yuboradi.

Endotelial qobiqning bunday global va tizimli shikastlanishi buyrak koptokchalarida o'ziga xos endotelioz jarayonini keltirib chiqaradi, bu esa klinik jihatdan siydikda oqsil ajralishi, ya'ni proteinuriya ko'rinishida namoyon bo'lib, organizmda oqsillar yo'qolishi va shishlarning yanada chuqurlashishiga sabab bo'ladi. Eng xavfli, bosh miya tomirlarining endotelial shikastlanishi va mikrotomirlar o'tkazuvchanligining keskin ortishi miya to'qimasining interstitsial shishiga, miya ichki bosimining ko'tarilishiga va oqibatda eklamptik talvasalarga, komaga hamda insult holatlariga to'g'ridan-to'g'ri zamin yaratadi.

Ushbu ilmiy ishning amaliy va klinik ahamiyati shundan iboratki, preeklampsiyani u rivojlanib bo'lgandan keyin davolashga urinishdan ko'ra, uni homiladorlikning birinchi

uch oyligida, ya'ni o'n ikkinchi haftalik ultratovush skriningi davrida dopplerometriya va qondagi angiogen ko'rsatkichlar nisbati orqali barvaqt universal skrining qilish tizimini joriy etish va aniqlangan xavf guruhlariga past dozali aspirin hamda kalsiy preparatlari bilan profilaktika terapiyasini o'n oltinchi haftagacha o'z vaqtida boshlash lozim. Bunday barvaqt va patogenetik yondashuv yo'ldosh tomirlari remodelingini yaxshilaydi, spiral arteriyalarning kengayishini ta'minlaydi va ona organizmida tizimli endotelial disfunktsiya rivojlanish xavfini, binobarin preeklampsiya va eklampsianing og'ir shakllari uchrash chastotasini keskin kamaytiradi. Kelgusida ushbu erta tashxislash va skrining usullarini barcha birlamchi tibbiy-sanitariya muassasalari, qishloq oilaviy poliklinikalari va ayollar maslahatxonalari amaliyotiga keng ko'lamda, majburiy tartibda joriy etish talab etiladi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Asatova Munira Axmedovna, TURSUNOVA NARGIZA RUSTAMOVNA. Homiladorlarda preeklampsiya rivojlanishini barvaqt bashorat qilishda angiogen va antiangiogen omillarning diagnostik ahamiyati. O'zbekiston akusherlik va ginekologiya jurnali. Toshkent, 2021.
2. Karimov Ahror Shavkatovich. Preeklampsiya va eklampsiyada tizimli endotelial disfunktsiya hamda gemodinamik buzilishlarning klinik-patofiziologik tavsifi. Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. Toshkent, 2023.
3. Yusupova Gulnora Murodovna, AKBAROVA SHAXNOZA XASANOVICH. Bachadon-yo'ldosh qon aylanishi buzilishlarini dopplerometrik baholash va og'ir preeklampsiya profilaktikasi muammolari. Tibbiyotda yangi kun jurnali. Buxoro, 2024.
4. Redman Christopher, Sargent Ian. Latest Advances in Understanding the Pathophysiology of Preeclampsia: The Role of Endothelial Dysfunction. Science Signalling. London, 2018.
5. Zeisler Harald, Llurba Elisa, Chantraine Michel. Predictive Value of the sFlt-1 to PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. New England Journal of Medicine. Boston, 2020.
6. Chappell Lucy, Cluver Catherine, Kingdom John. Preeclampsia: Pathogenesis, Early Biomarkers, and Modern Clinical Management. The Lancet. London, 2022.