

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02  
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ  
БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**ТОЖИЕВА ИРОДА МИРСОЛИ ҚИЗИ**

**ГЕСТАЦИОН ҚАНДЛИ ДИАБЕТ РИВОЖЛАНИШИДА  
БИОМАРКЕРЛАР ЎРНИНИ БАҲОЛАШ**

**14.00.03 – Эндокринология  
14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

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

**ТОШКЕНТ–2021**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Тожиева Ирода Мирсоли қизи**

Гестацион қандли диабет ривожланишида биомаркерлар

ўрнини баҳолаш..... 3

**Тожиева Ирода Мирсоли қизи**

Оценка роли биомаркеров в развитии гестационного

сахарного диабета..... 25

**Tojjeva Iroda Mirsoli kizi**

Assessment the role of biomarkers in the development of

gestational diabetes mellitus..... 47

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works..... 50

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02  
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ  
БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**ТОЖИЕВА ИРОДА МИРСОЛИ ҚИЗИ**

**ГЕСТАЦИОН ҚАНДЛИ ДИАБЕТ РИВОЖЛАНИШИДА  
БИОМАРКЕРЛАР ЎРНИНИ БАҲОЛАШ**

**14.00.03 – Эндокринология  
14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

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

**ТОШКЕНТ–2021**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.3.PhD/Tib1398 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)) жойлаштирилган

**Илмий раҳбарлар:**

**Халимова Замира Юсуфовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Зуфарова Шахноза Алимджановна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Расмий оппонентлар:**

**Нажмиддинова Дилором Камаритдиновна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Катгаходжаева Махмуда Хамдамовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Самарқанд давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2021 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси 1-ўқув биноси Мажлис залли. Тел/факс: (+998 78) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2021 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ кунлари тарқатилди.

(2021 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**А.Г. Гадаев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Д.А. Набиева**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Д.А. Алиева**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Гестацион қандли диабет – метаболик хасталик бўлиб, илк бор ҳомиладорликда юзага келган глюкозага толерантликнинг бузилиши билан намоён бўлади [ADA,2009]. Мазкур хасталикнинг тарқалганлиги дунёнинг турли ҳудудларида 1-14% ни ташкил қилади. Гестацион қандли диабет тарқалиши бутун дунёда семизлик ва қандли диабет 2 тури ортиши билан параллел равишда ўсиб бормоқда [Domanski G., 2018]. Углевод алмашинуви бузилиши билан боғлиқ касалликлар орасида гестацион қандли диабетга алоҳида эътибор қаратилади. Гестацион қандли диабет ташхиси ва мониторинги масалалари ўта долзарб ҳисобланиб, бу вазият анъанавий маркерларнинг таҳлилига асосланган лаборатор алгоритмларни оптималлаштиришда ўз аксини топмоқда. Эпидемиологик маълумотлар таҳлили кўрсатдики, жаҳонда аёллар орасида гестацион қандли диабет билан касалланиш кенг тарқалганлиги кузатилмоқда, шунинг учун ушбу ҳолатини олдини олиш ва касалликни тўғри ташхислаш бугунги кунда эндокринолог ва гинекологларнинг олдида турган долзарб муаммолардан биридир.

Жаҳонда гестацион қандли диабет олдини олиш услубларини такомиллаштиришга қаратилган қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу соҳада гестацион қандли диабетнинг этиологик сабаблари, биомаркерлари ва ривожланишининг эрта предикторларини аниқлашга доир илмий тадқиқотлар устувор йўналиш бўлиб қолмоқда. Гестацион қандли диабет ривожланишининг эрта башорати, ҳамда уни даволаш ва олдини олиш бўйича рационал чора-тадбирлар тайинлаш мазкур соҳа мутахассислари учун долзарб муаммо ҳисобланади. Рандомлаштирилган тадқиқотларнинг (НАРО ва б.) натижалари кўрсатишича, гестацион қандли диабет ҳомила макросомияси, кесар кесиш ва муддатдан аввалги туғруқлар частотаси ошиши, преэклампсия ривожланиши, неонатал гипогликемия каби перинатал асоратлар ривожланишининг бевосита хавф омили бўлиб ҳисобланади. ГҚД да акушерлик асоратлари орасида гипергликемиянинг ривожланиши алоҳида аҳамият касб этади [Melchior H., 2017].

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳоли орасида турли даражадаги эндокрин касалликларни тарқалишини камайтириш ва олдини олишга қаратилган қатор вазифалар юклатилган «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»<sup>1</sup> каби вазифалари белгиланган.

Ушбу вазифалар аҳоли орасида эндокрин касалликларни камайтириш, профилактик чора-тадбирларни ишлаб чиқишда замонавий технологияларни

---

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

қўллашни такомиллаштириш орқали касаллик ривожланишининг хавф омилларининг асоратлари натижасида юзага келадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 7 майдаги ПФ-4295-сон «2019-2021 йилларда республика аҳолисига эндокринология ёрдами кўрсатишни такомиллаштириш миллий дастурини тасдиқлаш тўғрисида»ги Фармонида, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларга мослиги.** Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** ГҚД моддалар алмашинувининг тез тез бузилиши ва нохуш акушерлик ва перинатал яқунларнинг юқори хавфи билан боғлиқ бўлади. Дунёда ГҚД нинг тарқалганлиги 1-22 % гача тебранади, бу тадқиқ этилаётган аҳолининг генетик фонига, ташхислашда қўлланилаётган услубларга ва атроф муҳит омилларига боғлиқ бўлади [Domanski G., 2018]. Халқаро диабет федерацияси (IDF) томонидан эълон қилинган ҳисоботда ҳар еттинчи туғилган гўдак GDM дан азият чекиши мумкин эканлиги қайд этилган [International, 2015]. ГҚД ни даволамаслик она ва чақалоқнинг ҳаётига жиддий таҳдид солиши мумкин. Мисол учун, онага преэклампсия ва/ёки эклампсия хавфи 8 мартага ортади. Худди шу тариқа ҳомиладорлик билан боғлиқ бўлган гипертония ва туғруқдаги шикастлар частотаси ҳам адаптация аномалиялари, чақалоқ макросомияси ва кесар кесиш зарурати ҳам ортади [Melchior H., 2017]. ГҚД ли аёлларнинг аксариятида, деярли 50% ида, каттароқ ёшларида 2 тур диабет юзага келади. ГҚД бўлган оналарнинг аждодларида глюкозанинг қондаги миқдори ортиши ва аминокислота липид профилларининг ўзгариши кузатиладики, улар инсулин ажралиши ва ўсиш омилларини рағбатлантиришади. Натижада бу болаларда 2 тур диабетининг болалар ва ўсмирлар ёшида ривожланиши 6 мартага кескин ортади [Domanski G., 2018].

Аксарият ҳомиладорларда касаллик енгил гипергликемия билан кечиши ва яққол клиник симптомлари йўқлиги туфайли ГҚД хусусиятлари орасида қийинчиликлар – уни ташхислаш ва кеч намоён бўлиши ҳисобланади. Бир қатор ҳолатларда чақалоқларда ГҚД ташхиси диабетик фетопатия (ДФ) нинг фенотипик аломатларига кўра туғруқдан кейин ретроспектив равишда аниқланади ёки умуман аниқланмайди. Айнан шу сабабдан кўплаб мамлакатларда (айниқса, аҳоли ўртасида ҚД 2-типи кўп учрайдиган) ҳомиладорликнинг мазкур асоратини аниқлаш мақсадида ялпи фаол скрининг ўтказилади [Бурумкулова, 2011].

Бундан ташқари, мамлакатимизда бугунги кунга қадар ГҚД га скрининг тизими мавжуд эмас, уни эрта аниқлаш ва башоратлаш муаммолари ҳал

этилмаган. Бугунги кунга қадар ГҚД патогенези етарлича ўрганилмаган. Мазкур касаллик юзага келишининг сабаби ягона эмас. Бугунги кунда ГҚД билан боғлиқ биомаркерларни излаш ишлари фаол олиб борилмоқда, бир қатор биомаркерлар бўйича тадқиқот натижалари эълон қилинган. Бирок аниқланган маркерларнинг ГҚД нинг клиник аломатлари билан ўзаро алоқаси аниқ исботланмаган ва ҳар доим ҳам кузатилмайди. Шу сабабдан ГҚД ва асоратларининг предикторларини излаш долзарб ҳисобланади.

ГҚД бўлган аёлларни самарали аниқлаш моделларини, ўз вақтида ташхислаш, маршрутизация ва профилактика стратегиясини ишлаб чиқиш зарур, бу эса гестацион диабетни даволашни салмоқли енгиллаштиради ва саломатлик кўрсаткичларини яхшилашга ёрдам беради. ГҚД даволаш эмас, балки профилатикаси саломатлик нуқтаи назаридан ҳам, иқтисодиёт нуқтаи назаридан ҳам устуворликка эга. Диабети бўлмаган, аммо ГҚД хавфи бўлган аёлда глюкоза миқдорининг биров бўлса ҳам пасайиши ҳомиладорлик кечиши учун ва бўлажак авлод саломатлиги учун аҳамиятли омил бўлиши мумкин. Шу тариқа, гестацион қандли диабет мураккаб ва кўпомилли патология бўлиб, у охиригача ўрганилмаган.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Республика акушерлик ва гинекология ихтисослаштирилган илмий-амалиёт тиббий марказининг тадқиқотлар режасига мувофиқ ПЗ-2017093062 «Гестацион диабет, ҳамда у билан боғлиқ акушерлик ва перинатал асоратларнинг профилактикаси моделини ишлаб чиқиш» мавзусидаги илмий лойиха доирасида бажарилган (2018-2020 йй.).

**Тадқиқотнинг мақсади** клиник-метаболик предикторлари ва биокимёвий маркерларини аниқлашдан орқали ҳомиладорларда гестацион қандли диабет ривожланиш хавфини башоратлашдан иборат

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

ҳомиладорлар скрининги натижалари асосида Ўзбекистоннинг олти намунавий ҳудудида гестацион қандли диабет учраш частотасини аниқлаш ва тиббий-ижтимоий ва клиник-анамнестик кўрсаткичларни қиёсий баҳолаш;

ГҚД ривожланишини башоратлаш учун аҳамиятли бўлган анамнестик, клиник-метаболик предикторлар ва биокимёвий маркерларни ажратиб олиш;

ГҚД маркерларининг анамнестик, клиник-метаболик кўрсаткичлари, гинекологик, соматик патологияларнинг параметрлари, шенингдек мазкур ҳомиладорлик кечиши кўрсаткичлари билан корреляцион муносабатларини баҳолаш;

аниқланган ГҚД хавфи омилларининг прогностик қийматини баҳолаш, ҳамда ҳомиладорлар орасида хавф гуруҳини эрта аниқлашга ёрдам берадиган клиник-анамнестик комбинациялар ва биокимёвий омилларни аниқлаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида республикамизнинг олти намунавий ҳудудидан 1804 нафар ҳомиладорнинг скрининг маълумотлари ва ГҚД бўлган 192 нафар беморнинг клиник-лаборатор текширув натижалари олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида венадан олинган қон ва унинг зардоби асосида клиник гормонал ва биокимёвий текширувлар натижалари олинган.

**Тадқиқот усуллари.** Тадқиқотда умум клиник, биокимёвий (С реактив оксил, ферритин), гормонал (ЖГБГ, витамин Д) ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

клиник-анамнестик, метаболик ва биокимёвий маркерларни гестацион қандли диабет ривожланишини башоратлашдаги аҳамияти исботланган;

гестацион қандли диабет хавфи ортишида лаборатор биомаркерларнинг (ЖГБГ, С реактив оксил, ферритин ва витамин Д) инсулинрезистентлик кўрсаткичлари билан боғлиқлиги асосланган;

илк бор наслий мойиллик, хомиладорлар ёши, чақалоқ вазни, юқори паритет ва елка ўрта учдан бир қисмининг айланаси каби клиник биомаркерларни гестацион қандли диабет ривожланишидаги башоратловчи белгилар сифатида аниқланган;

гестацион қандли диабетда хомиладорлик ва туғруқ асоратларини ўз вақтида аниқлаш ва частоталарини пасайтириш имконини берувчи ва гестацион қандли диабет ривожланишини башоратловчи дастур ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

хавф гуруҳини аниқлаш мақсадида хомиладорларда кундалик амалиёт учун ГҚД ривожланишини башоратлашнинг дастурини қўллаш бўйича ёндашувлар ишлаб чиқилган;

хар триместрда биомаркерлар (ЖГБГ, СРО, ферритин ва витамин Д) даражасини аниқлаш орқали хомиладорликка тайёрланаётган репродуктив ёшдаги аёлларни кузатиш мезонлари аниқланган;

ГҚД ривожланишини башоратлаш учун таклиф қилинган дастур хомиладорлик ва туғруқда асоратларни камайтириш мақсадида эҳтимолий хавф гуруҳини шакллантириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ҳамда усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сони ва етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири-иккинчисини тўлдирадиган клиник-анамнестик, биокимёвий, статистик тадқиқот усуллари асосида гестацион қандли диабет ривожланишида биомаркерлар ўрнини баҳолашнинг ўзига хослиги ҳалқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти хомиладорларда гестацион қандли диабет ривожланишининг патогенетик механизмларини аниқлашда клиник-метаболик предикторлар ва биокимёвий маркерларнинг ўзгариш мезонлари баҳолашга доир олинган назарий хулосалар билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти клиник-анамнестик ва биокимёвий омилларни инобатга олган ҳолда хомиладорларда ГҚД хавфини башоратловчи дастур ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши.** Хомиладорларда хавфни башоратлаш моделини ишлаб чиқиш учун гестацион қандли диабетнинг



клиник-метаболик предикторлари ва биокимёвий маркерларини аниқлаш бўйича олиб борилган тадқиқотнинг олинган илмий натижалари асосида:

«Д витамин ва гестацион қандли диабет» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 7 октябрдаги 8н-д/144-сон маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиянома ҳомиладор аёлларда витамин Д етишмовчилигини меъёрлаштириш йўли билан гестацион қандли диабет ривожланишини олдини олиш имконини берган.

Гестацион қандли диабет ривожланиш хавфи бўлган ҳомиладор аёллардаги миқдорини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар, соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Самарқанд вилоят эндокринологик диспансери ва Ё.Х. Тўрақулов номидаги Республика ихтисослашган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази Қашқадарё филиали амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигини 2020 йил 17 декабрдаги 8н-з/197-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга татбиқ этилиши она ва болаларда 2 тип қандли диабетни ривожланиш хавфини камайтиришга, эрта ташхислашни, касаллик кечишини башорат қилиш, ўз вақтида келиб чиқадиган асоратларни профилактикасини оптималлаштиришга, ҳамда беморлар ҳаёт сифатини яхшилаб, даволаш чора-тадбирларининг самародорлигини ошириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқотнинг натижалари 5 ҳалқаро илмий-амалий анжуманларда муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича 13 илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 5та мақола, жумладан 4 та республика ва 1 та хорижий журналларда чоп этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш қисми, тўрт боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 120 бетни ташкил қилди.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш қисмида** ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати, тадқиқот мақсади ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, иш натижаларининг апробацияси ва нашр этилганлиги, ҳамда диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи «**Гестацион қандли диабет: тарқалганлиги, хавф омиллари, ташхислаш мезонлари ва маркерлари**» бобида мавзу асосий аҳамиятининг хорижий ва маҳаллий адабиётларда келтирилган замонавий натижалар мисолида тавсифланган. Бу бобда ГҚД тарқалганлиги, касаллик хавф

омиллари, ГҚД ташхислаш мезонлари, метаболик маркерлар ва ГҚД да яллиғланиш маркерлари эволюциясининг босқичлари бўйича маълумотлар келтирилган. Бу муаммонинг илмий ечимига муаллифлик ёндашуви ишлаб чиқилган.

Иккинчи «**Клиник материал ва тадқиқот услубларининг умумий тавсифи**» бобда тадқиқот объекти, материаллар ҳажми ва беморлар тавсифи, баҳолаш услублари келтирилган.

Қўйилган мақсад ва вазифаларга мувофиқ ушбу тадқиқот 3 босқичда амалга оширилди.

*Биринчи босқичда* Ўзбекистонинг олти намунавий ҳудудлари: Қашқадарё, Наманган, Самарқанд, Сурхондарё, Фарғона ва Хоразм вилоятларидаги ҳомиладор аёлларда скрининг текшируви ўтказилди. Тадқиқотнинг мазкур босқичи «ГҚД нинг Ўзбекистонда профилактикаси ва мониторинги стратегияси» WDF ҳалқаро гранти доирасида олиб борилди.

Тадқиқотнинг мазкур босқичи вазифаси – юқори хавф гуруҳини эрта аниқлаш мақсадида гестацион диабетнинг учраш частотасини баҳолашдан иборат бўлди.

19-39 ёшдаги ҳомиладор аёлларнинг скрининги 2017-2019 йиллар оралиғида амалга оширилди.

Скрининг босқичида зарурий сўровномалар тўлдирилди, ҳамда стандарт клиник-анамнестик текширувлар (анамнез тўплаш, антропометрик, умумклиник ва биокимёвий тадқиқотлар) ўтказилди.

ГҚД ташхиси оч қоринга венадаги қонда глюкозанинг  $<0,7$  ммоль/л ва  $\geq 5,1$  ммоль/л миқдорида қўйилди, 1 соатдан сўнг ( $\geq 10,1$  ммоль/л кўрсаткич) ва 2 соатдан сўнг ( $\geq 8,5$  ммоль/л) 75 г глюкоза билан оғиз орқали глюкозага толерантлик тести (ПГТТ) кўрсаткичлари кузатилди [World Health Organization, 2013].

Дастлабки ишловлар натижалари бўйича 63 нафар аёл бузилган анкеталар, ПГТТ ўтказишдан бош тортгани туфайли, ОГГТ тугатмаганлиги, ичилган глюкозадан сўнг қон топширишдан бош тортганлиги туфайли тадқиқотдан холи этилди.

Демак, электрон маълумотлар базасига 1804 нафар аёлнинг натижалари киритилди (улардан 302 нафари Қашқадарё, 324 – Наманган, 274 – Самарқанд, 246 – Сурхондарё, 298 – Фарғона ва 360 – Хоразм вилоятларидаги аёллардир). Скрининг давомида сўровда қатнашган беморларга ГҚД хусусиятлари ва унинг асоратлари ҳақида маълумотлар берилди.

*Иккинчи босқичнинг* вазифаси ГҚД нинг тиббий-ижтимоий, клиник-анамнестик кўрсаткичларининг қиёсий баҳоси, унинг ривожланишида энг аҳамиятли хавф омилларини аниқлаш ва ГҚД ривожланишида биомаркерлар ўрнини ўрганишдан иборат бўлди. Тадқиқотларнинг мазкур босқичи «Гестацион қандли диабет, ҳамда у билан боғлиқ акушерлик ва перинатал асоратлар профилактикаси моделининг ишланмаси» ПЗ-2017093062-сон гранти доирасида олиб борилди.

Қўйилган вазифаларни амалга ошириш мақсадида 19-39 ёшдаги 311 ҳомиладорлардан 3 гуруҳ шакллантирилди. Асосий гуруҳга гестацион қандли

диабети бўлган 192 нафар ҳомиладор киритилди, иккинчи гуруҳга – 75 г глюкоза билан ОГГТ ўтказилганда тасдиқланмаган ГҚД, бироқ бир ёки бир неча хавф омиллари бўлган ҳомиладорлар (солиштириш гуруҳи) ва учинчи гуруҳ – хавф омиллари бўлмаган 58 нафар шартли соғлом ҳомиладор аёллардан иборат бўлди (назорат гуруҳи).

*Учинчи босқичнинг* вазифаси ГҚД нинг хавф омиллари ва лаборатор биомаркерларнинг прогностик қийматини аниқлаш, ҳамда ҳар бир омилнинг ГҚД ривожланишига маълум ҳисса қўшишини инобатга олган ҳолда кўпомилли башорат моделини яратишдан иборат бўлди.

Барча аёлларда стандарт клиник текширув ўтказилди, у эндокринолог ва гинеколог кўриги, анамнез тўплаш, йўлдош касалликларнинг мавжудлиги, наслий мойилликни текширишдан иборат бўлди. Шу билан бирга антропометрик кўрсаткичлар ўрганилди (бўй ва вазни ўлчаш, тана массаси индексини аниқлаш).

Вена плазмасида *глюкоза концентрацияси*, ҳамда 1 ва 2 соатдан кейин 75 г глюкоза билан қайта ОГГТ ўтказилгандан сўнг «Human» фирмаси (Германия) тўплами билан глюкооксидаза услубини қўллаш орқали аниқланди.

*Гликирланган гемоглобин (HbA1c)* «Human» (Германия) фирмаси реагентлари ёрдамида бевосита фотометрик услуб орқали бажарилди.

*Инсулин* даражаси Эндокринология РИИТМ марказий лабораториясида Cobas Roche (Германия) стандарт тўпланини қўллаш орқали Elecsys ва cobas e. анализаторида электрохемилюминесцент услуб ёрдамида аниқланди.

Инсулинрезистентлик кўрсаткичи (ИР) НОМА (homeostasis model assessment) индекси қуйидаги формула бўйича ҳисобланди:

$$\text{НОМА} - \text{ИР} = \frac{\text{оч қоринга инсулин (мк Ед/мл} \times \text{оч қоринга глюкоза (ммоль/л)}}{22,5}$$

НОМА индекси қанчалик баланд бўлса, инсулинга сезувчанлик шу қадар паст бўлади, демак инсулинрезистентлик юқори бўлади. 2,5 дан юқори кўрсаткич ИР нинг объектив кўрсаткичи ҳисобланади.

*Қон липид спектри тадқиқоти* (ОХС, ТГ ХС ЮЗЛП и ХС ПЗЛП) ферментатив колориметрик услуб ёрдамида «Human» (Германия) фирмасининг реагентлари билан ўтказилди.

ХС ПЗЛП кўрсаткичлари W.Friedwald нинг (1972) формуласи бўйича ҳисобланди:  $\text{ХС ПЗЛП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ}/2,2 + \text{ХС ЮЗЛП})$  ммоль/л.

Липид спектрнинг мақсадли кўрсаткич даражалари сифатида қуйидаги кўрсаткичлар қўлланилди: ОХС учун - <4,5 ммоль/л; ПЗЛП - <2,5 ммоль/л; ХСЮЗЛП > 1,0 ммоль/л; ТГ - <1,7 ммоль/л [Алгоритми, 2017].

*Жинсий гормонларни боғловчи глобулин (ЖГБГ), витамин Д, ферритин миқдори, С-реактив оқсил миқдори (СРО)* Cobas Roche (Германия) стандарт тўпланини қўллаш орқали Elecsys ва cobas e имункимёвий анализаторида электрохемилюминесцент услуб ёрдамида аниқланди.

#### **Натижаларнинг статистик ишлови**

Натижаларнинг статистик ишлови Statistica 6.0 (StatSoft, USA) амалий дастурлар пакети ёрдамида ўтказилди. Имкониятлар муносабати (ИМ) ва 95%

ишончилилик интервали (95%ИИ) логистик регрессияни қўллаш орқали ҳисобланди (онлайн ҳисобчилар <http://medstatistic.ru/calculators.html>; <https://statpages.info>).

Кўрсаткичлардаги фарқларнинг ишончилиги нопараметрик  $\chi^2$  (Пирсон) мезони ёрдамида баҳоланди. Миқдорий кўрсаткичлар меъёрий тақсимланишда  $M \pm SD$  кўринишида тақдим этилди. Гуруҳлар орасидаги фарқлар  $p < 0,05$  да статистик аҳамиятли деб топилди.

Омилларнинг прогностик қиймати ROC-эгри чизик тузиш орқали ROC - таҳлил (Receiver Operator Characteristic) ўтказилиши билан баҳоланди.

Башоратловчи самарадорлик (AUC (Area Under Curve) – таснифчи (классификатор)) стандарт формула ёрдамида аниқланди:  $AUC = (Se + Sp) / 2$ ; бунда Se (sensitivity) ва Sp (specificity) – сезувчанлик ва маркернинг ўзига хослиги. ГҚД ривожланишининг хавфини баҳолаш учун математик модель кўп омилли регрессия орқали қурилди.

ГҚД ривожланиши хавф омилларидан ҳар бирининг аҳамиятини баҳолаш учун Е.Н.Шиган модификациясидаги [Шиган Е.Н., 1986] Байес услуби қўлланилди. Омиллар аҳамияти ва уларнинг градациялари нисбий хавф кўрсаткичини (relative risk - RR) қўллаш орқали аниқланди, бу кўрсаткич омил “вазни” га НИП, ҳамда этиологик улуш (etiological fraction – EF) кўпайтмаси шаклида берилган [Денисов Э.И., 2006].

Ҳомиладорларни скрининг қилиш учун танлови ҳисоби онлайн ҳисоблагичда <https://www.calculator.net/> амалга оширилди. Текширувда тадқиқотнинг репрезентативлигини таъминладиган ҳомиладор аёллар миқдори қуйидаги формула билан ҳисобланди:

$$n_i = n \frac{N_i p_i q_i}{\sum N_i p_i q_i}$$

бу ерда  $n_i$  – зарурий танлов сони;  $N_i$  – умумий йиғинди сони;  $p_i$  ва  $q_i$  – умумий йиғинди синфларидаги ҳар бир улуш ва унинг тескари катталиги.

Диссертациянинг **учинчи «Эпидемиология, клиника ва гестацион диабет хавфи омиллари»** боби уч қисмдан иборат. Биринчи қисм гестацион қанд диабетини учраш частотасини баҳолашга йўналтирилган. Умумий ҳисобда 1804 ҳомиладор аёлнинг анкеталари тузилди ва ҳолатлари баҳоланди (оч қоринда гликемия даражаси ва 75 г сувсиз глюкоза перораль глюкозотолерантлик тести (ПГТТ) асосида). Ҳомиладорлик муддати 18 ҳафтадан 32 ҳафтагачани (ўртача  $25,9 \pm 5,0$  ҳафтани) ташкил этди. Гестациянинг ўртача муддати  $25,9 \pm 5,0$  ҳафтага тўғри келди.

Ўзбекистоннинг олти намунавий худудларида ҳомиладор аёлларнинг скрининги маълумотларига кўра, гестацион диабетнинг учраш частотаси 10,5 %ни ташкил этди. Текширувдан ўтказилганларнинг учдан бир қисми (33,4 %) кўп марта туққан ва 25-29 ёш диапазонидаги аёллар бўлишди. Тананинг ортиқча массаси ва семириш ҳомиладорларнинг 19,5 % ва 7,8 %ида қайд этилди.

**«Текширилганларнинг қиёсий демографик, анамнестик, клинко-метаболик ва биокимёвий таснифлари»** деб номланган иккинчи қисмда гестацион қанд диабетининг тиббий-ижтимоий, клиник-анамнестик

кўрсаткичларини солиштирма баҳолаш натижалари келтирилган ва унинг ривожланиш хавфининг энг аҳамиятли омиллари аниқланган.

Ушбу таҳлил учун материал бўлиб 19 ёшдан 39 ёшгача бўлган 311 ҳомиладор аёлларнинг маълумотлари хизмат қилишди. Улардан 192 нафар гестацион қанд диабетили аёл асосий гуруҳни, хавфнинг бир ёки бир неча омили қайд этилган, аммо 75 г сувсиз глюкоза ПГТТ асосида ГҚД тасдиқланмаган 61 ҳомиладор солиштириш гуруҳини ва шартли соғлом ҳисобланган, хавф омили бўлмаган 58 ҳомиладор аёл назорат гуруҳини ташкил этишди. Тадқиқотга қўшилган аёллар ёшларида (ГҚДлилар – ўртача  $26,8 \pm 4,4$  ёшда, солиштириш гуруҳи –  $25,5 \pm 3,7$  ёш, назорат гуруҳида ўртача  $25,7 \pm 4,9$  ёш;  $p=0,06$ ) ва ҳомиладорлик муддатларида (ГҚДлилар –  $25,5 \pm 6,2$  ҳафта; солиштириш –  $26,4 \pm 4,7$  ҳафта; назорат –  $25,4 \pm 5,3$  ҳафта;  $p=0,53$ ) фарқ бўлмади.

Бизнинг тадқиқотимизда ҳомиладорлик даврида ТМИ ва тана вазнининг ошишидаги ишончли фарқ қайд этилди. Жумладан, ГҚДли гуруҳда вазннинг ортиши ( $9,0 \pm 6,7$  кг;  $p < 0,0001$ ) солиштириш гуруҳидагига ( $7,6 \pm 4,2$  кг) ва назорат гуруҳидагига нисбатан ( $5,5 \pm 3,5$  кг) ишончли юқори бўлди. ТМИнинг қиймати кўп ҳолларда ҳомиладорликдан олдин маълум бўлмаганлиги сабабли вазннинг ортишини ҳисоблаш имкони бўлмади. Шу туфайли бу кўрсаткич сифатида ҳомиладорлик даврида минимал ўзгарадиган елка айланаси (ЕА) ўлчамидан фойдаланиш мумкин. Бизнинг маълумотларимизга кўра, солиштириш ( $24,9 \pm 2,8$  см) ва назорат гуруҳларидагига ( $22,2 \pm 2,6$  см) қараганда ГҚДли аёллар гуруҳида ЕА ( $27,6 \pm 3,7$  см;  $p < 0,0001$ ) ишончли юқори бўлди.

Халқаро диабет ва ҳомиладорликни ўрганиш ассоциацияси (IADPSG) нинг 2010 йил тавсиясига мувофиқ [International Association, 2010], ГҚД ташхиси ПГТТ натижаларининг бир ёки бир неча қийматлари мос бўсага қийматларидан катта бўлгандагина қўйилади.

ГҚДда оч қориндаги ва 1 соат ўтгандан кейинги гликемия даражаси, HbA1c, инсулин ва НОМА-IR индекси ишончли юқори бўлди.

Текширилган миждозларда углевод алмашинувини умумий баҳолаш жараёнида ГҚДли аёлларда кечадиган аҳамиятли ўзгаришларга алоҳида эътибор бериш лозим. ГҚДли миждозлар гуруҳида инсулин даражаси, НОМА-IR индекси, гликирланган гемоглобин ортганига қараганда, бу ўзгаришлар углевод алмашинувини жадаллаштиришга йўналтирилган бўлиб, ГҚД билан оғриган беморларда инсулинга резистентлик аҳамиятли бўлишига гувоҳлик бермоқда

Инсулинга резистентликнинг ГҚДнинг яна бир диагностик маркери – жинсий гормонларни боғловчи глобулин (ЖГБГ)дир. Бизнинг тадқиқотимизда ГҚДли гуруҳда ( $43,2 \pm 21,7$  нмоль/л) солиштириш ( $55,9 \pm 20,2$  нмоль/л) ва назорат гуруҳларидагига қараганда ЖГБГ даражаси аҳамиятли пасайиши кузатилди.

ГҚДлилар гуруҳида липид алмашинуви кўрсаткичлари таҳлили ТГ қиймати ( $3,47 \pm 1,12$  ммоль/л) ва ТГ/ЮЗЛП нисбатининг ( $2,06 \pm 1,06$ ) ишончли юқори эканлигини, ЛПВП ( $1,43 \pm 0,36$  ммоль/л) паст эканлигини кўрсатди. ОХС ва ПЗЛП даражалари ишончли фарқ кўрсатишмади. Эътиборлиси шундаки, ГҚДлилар гуруҳида ТГ/ЮЗЛП нисбати ( $2,06 \pm 1,06$ ;  $p < 0,0001$ ) ишончли юқори бўлди.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичи НКД ривожланишининг бир қатор биокимёвий маркерларининг аҳамиятини аниқлашга йўналтирилди.

D витаминининг ҳомиладорликнинг меъёрий кечишида қатнашуви, шунингдек унинг танқислигининг гестацион четланишлар ривожланиши механизмида ўрни аҳамиятли эканлиги ишончли фактдир. Маълумотларнинг таҳлили кўрсатишича, текширилган популяцияда D витаминининг танқислиги мавжуд.

Барча гуруҳларда ўртача кўрсаткич  $17,7 \pm 7,3$  нг/мл ни ташкил этди, ва бу D витамини танқислиги статусини кўрсатди. Гуруҳлар кўрстакичларини солиштиришда ГҚДли гуруҳда D витамини даражаси ишончли паст эканлиги аниқланди. Чунки назорат гуруҳида D витамини даражаси  $19,9 \pm 8,4$  нг/мл ни, солиштириш гуруҳида  $17,1 \pm 7,5$  нг/мл ни ва ГҚДлилар гуруҳида  $15,5 \pm 5,9$  нг/мл ни ( $p < 0,0001$ ) ташкил этди.

Ҳомиладорликнинг кечишини оғирлаштирувчи касалликлардан бири – анемиядир. Темир алмашинуви кўрсаткичлари орасида Hb ва ферритин даражаси аниқланди, бунда фақат Hb даражаси 110,0 г/л дан кичик бўлган ҳомиладор аёлларда ферритин концентрацияси ўрганилди.

Бизнинг тадқиқотимиз натижаларининг кўрсатишича, Hb даражаси ГҚДлилар ( $104,2 \pm 10,8$  г/л) ва солиштириш ( $103,5 \pm 11,0$  г/л) гуруҳларида назорат гуруҳидагига ( $113,6 \pm 3,8$  г/л) қараганда ишончли паст бўлди. Ферритин даражаси  $Hb > 110$  г/л бўлган аёлларда аниқланди ва буеда тескари тенденция қайд этилди: ГҚДлилар гуруҳида у ишончли юқори бўлди ( $85,3 \pm 21,0$  нг/дл).

Яллиғланиш тўқималар гомеостазига кўмаклашувчи физиологик жараён бўлиб, унга ошиғич жавоб ёки кам акс таъсир турли касалликларни келтириб чиқаради. Бизнинг тадқиқотимизда СРО даражаси ГҚДли ҳомиладор аёлларда ( $9,33 \pm 5,1$  мг/л) солиштириш ( $5,3 \pm 1,8$  мг/л) ва назорат гуруҳларидагига ( $4,21 \pm 1,4$  мг/л,  $p < 0,0001$ ) қараганда аҳамиятли юқори бўлди.

Бундан кейин биз томонимиздан ҳомиладор аёллар учун кўрсаткичларнинг референс диапазони ва 95 %ли ишончли интервали (ИИ) ариқланди. Референс диапазонини аниқлаш ГҚД ривожланиш хавфини башоратлаш учун аҳамиятга эга бўлган омилларни аниқлаш ва ҳомиладорликнинг оғир кечишининг олдини олишда кўмаклашади.

Шундай қилиб, ҳомиладорларнинг анамнестик, клиник-метаболик ва биокимёвий параметрларнинг солиштира таҳлили шуни кўрсатдики, метаболик четланишларнинг МТИ каби маркери ГҚДли аёлларда ва солиштириш гуруҳи аъзоларида назорат гуруҳидагига нисбатан ишончли юқори бўлди. Худди шундай тамойил тана вазнининг ошиши ва елка айланаси ўлчами учун мавжудлиги аниқланди.

Липид алмашинувининг ТГ даражаси ва ТГ/ЮЗЛП нисбатининг ортиши кўринишидаги издан чиқиши ва резистентлик индекси ортиши фонида ЮЗЛП нинг пасайиши аксарият ҳолларда ГҚДли аёлларда қайд этилди. ГҚДли аёлларнинг лаборатор биомаркерлари сифатида ферритин ва СРО кўрсаткичларининг юқори бўлиши билан биргаликда кечадиган ГСПС даражаси ва D витаминининг камайиши аниқланди.

Бобнинг учинчи «Гестацион қанд диабети хавфи омилларининг таркиби» қисмида биомаркерларнинг клиник кўрсаткичлар билан ўзаро боғлиқликларини ўрганиш давомида эришилган натижалар келтирилган.

ГҚД ривожланишини башоратлаш учун аҳамиятли омилларни аниқлаш мақсадида биз текширилган гуруҳларда айрим клиник-биокимёвий кўрсаткичларнинг учраш частоталаринининг солиштирма таҳлилини ўтказдик. Ўтказилган таҳлил кўрсатдики, ГҚДли миждлар орасида репродуктив катта ёшдаги аёллар кўпчиликини ташкил этишган (33,9 % назорат 20,7 % ва солиштириш гуруҳидаги 13,1 %га қарши;  $\chi^2=11,6$ ;  $p=0,003$ ) (1-жадвал).

### 1-жадвал

#### Референс қийматларга мос равишда клиник-биокимёвий кўрсаткичлар учраши частотасининг таҳлили

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи n=58		Солиштириш гуруҳи n=61		ГҚДли гуруҳ n=192		$\chi^2$ , p
	n	%	n	%	n	%	
Ёши $\geq 30$	12	20,7	8	13,1	65	33,9	11,6; 0.003
Елка ўртаси учдан бирининг ўлчами $\geq 25,8$ см	14	24,1	18	29,5	97	50,5	17,3; <0,0001
САБ $\geq 110$ мм сим.уст.	6	10,3	7	11,5	28	14,6	0,89; 0,64
ДАБ $\geq 70$ мм сим.уст.	8	13,8	8	13,1	40	20,8	2,73; 0,26
ТМИ $\geq 24,7$ кг/м <sup>2</sup>	7	12,1	17	27,9	86	44,8	22,7; <0,0001
ОХС $\geq 4,49$ ммоль/л	10	17,2	8	13,1	47	24,5	4,19; 0,12
ТГ $\geq 1,55$ ммоль/л	14	24,1	21	34,4	89	46,4	10,1; 0,006
ЮЗЛП <1,01 ммоль/л	7	12,1	7	11,5	48	25,0	8,25; 0,02
ТГ/ЮЗЛП нисбат > 1,14	11	19,0	15	24,6	80	41,7	13,3; 0,001
ПЗЛП $\geq 2,49$ ммоль/л	8	13,8	8	13,1	36	18,2	1,49; 0,47
Инсулин > 19,8 МКЕД/мл	5	8,6	7	11,5	125	65,1	90,3; <0,0001
НОМА индекси > 2,32	4	6,9	4	6,6	121	63,0	95,9; <0,0001
ЖГБГ <31,4 нмоль/л	7	12,1	8	13,1	41	21,4	7,52; 0,02
СРО $\geq 4,56$ мг/л	8	13,8	14	23,0	60	31,3	7,45; 0,02
Витамин D <20 нг/дл	16	27,6	20	32,8	92	47,9	9,80; 0,007
Ферритин $\geq 43,5$ нг/дл	5	8,6	6	9,8	40	20,8	7,23; 0,03

Гемодинамика кўрсаткичлари таҳлиliga кўра, ўрганилган гуруҳларда САБ $\geq 110$  мм.сим.уст. частотаси (14,6% назорат гуруҳидаги 10,3% ва солиштириш гуруҳидаги 11,5 %га қарши:  $\chi^2=0,89$ ;  $p=0,64$ ) ва ДАБ $\geq 70$  мм.сим.уст. частотаси (20,8% назорат гуруҳидаги 13,8% ва солиштириш гуруҳидаги 13,1 %га қарши:  $\chi^2=2,73$ ;  $p=0,26$ ) деярли бир хил бўлди.

ТМИ $>24,7$  кг/м<sup>2</sup> ҳолининг учраши частотаси ГҚДли гуруҳда 44,8% ( $\chi^2=22,7$ ;  $p<0,0001$ ) ишончли юқори бўлгани ҳолида назорат (12,1%) ва солиштириш (27,9%) гуруҳларида бундай тана массасили аёллар кам бўлди.

Липид спектр кўрсаткичлари таҳлили жараёнида аниқландики, ОХС $\geq 4,49$  ммоль/л (назорат – 17,2%, солиштириш гуруҳи – 13,1% ва ГҚДли гуруҳ 24,5%;  $\chi^2=4,19$ ;  $p=0,12$ ) ва ПЗЛП $\geq 2,49$  ммоль/л (назорат – 13,8%, солиштириш гуруҳи – 13,1% ва ГҚДли гуруҳ – 18,2%;  $\chi^2=1,49$ ;  $p=0,47$ ) кўрсаткичлари бўйича гуруҳларда ишончли фарқ мавжуд эмас.

Айни вақтда ТГ $\geq 1,55$  ммоль/л (46,4% назорат гуруҳи 24,1% ва солиштириш гуруҳи 34,4% кўрсаткичларига қарши:  $\chi^2=10,1$ ;  $p=0,006$ ), ЮЗЛП $<1,01$  ммоль/л

(25,0% назорат гуруҳи 12,1% ва солиштириш гуруҳи 11,5% кўрсаткичларига қарши:  $\chi^2=8,25$ ;  $p=0,02$ ) ва нисбат ТГ/ ЮЗЛП  $>1,14$  (41,7% назорат гуруҳидаги 19,0% ва солиштириш гуруҳидаги 24,6 %га қарши:  $\chi^2=13,3$ ;  $p=0,001$ ) кўрсаткичлари ГҚДлилар гуруҳида аҳамиятли фарқланди.

Углевод алмашинуви кўрсаткичларининг таҳлили ГҚДли гуруҳ аёлларида инсулин  $> 19,8$  МКЕД/мл (65,1 % назорат гуруҳидаги 8,6 % ва солиштириш гуруҳидаги 11,5 %га қарши:  $\chi^2=90,3$ ;  $p<0,0001$ ) ва НОМА индекси  $> 2,32$  (63,0 % назорат гуруҳидаги 6,9 % ва солиштириш гуруҳидаги 6,6 %га қарши:  $\chi^2=95,9$ ;  $p<0,0001$ ) частоталарининг ошиғич қийматларини кўрсатди.

Тадқиқот давомида текширилган гуруҳларда айрим биомаркерларнинг учраш частотаси ўрганилди.

Жумладан, ГҚДли аёлларда ЖГБГ даражаси  $< 31,4$  нмоль/л (21,4% назорат гуруҳидаги 12,1% ва солиштириш гуруҳидаги 13,1 %га қарши:  $\chi^2=7,52$ ;  $p=0,02$ ), СРО  $\geq 4,56$  мг/л (31,3% назорат гуруҳидаги 13,8% ва солиштириш гуруҳидаги 23,0га қарши:  $\chi^2=7,45$ ;  $p=0,02$ ), D витамин  $< 20$  нг/мл (47,9% назорат гуруҳидаги 27,6%, солиштириш гуруҳидаги 32,8 %га қарши:  $\chi^2=9,80$ ;  $p=0,007$ ) и ферритин  $\geq 43,5$  нг/дл (20,8% назорат гуруҳидаги 8,6% ва солиштириш гуруҳидаги 9,8 %га қарши:  $\chi^2=7,52$ ;  $p=0,02$ ) бўлиши ҳолатлари кўпроқ қайд этилгани аниқланди.

Маълумки, аҳамиятли статистик корреляцион ўзаро боғлиқликнинг мавжудлиги у ёки бу кўрсаткичнинг касаллик ривожланиши хавфи маркери сифатида тан олинishi учун зарурий шарт ҳисобланади. Ушбу мақсадда ГҚД маркерларининг клиник-анамнестик маълумотлар, гинекологик, соматик патология параметрлари, шунингдек патологиянинг ҳомиладорлик давомидаги кўрсаткичлари билан корреляцион муносабатлари баҳоланди (2-жадвал).

## 2-жадвал

### ГҚДда энг аҳамиятли ўзгарувчилар корреляцияларининг матрицаси

Кўрсаткичлар	Ёш	Паритет	Наслида ҚД бўлиши	Вазнининг ортиши	Елка ўртача учдан бирининг айланаси	Макросомия	ТМИ	ТГ	ЮЗЛП	ТГ/ЮЗЛП нисбати	Инсулин	НОМА индекси	ЖГБГ	СОБ	D витамини	Ферритин
Ёш		0,38●	0,07	0,42#	0,29*	0,12	0,09	0,17	0,12	0,05	-0,01	0,08	-0,06	0,18	-0,02	0,14
Паритет	0,38●		0,12	0,33●	0,09	0,34●	0,02	-0,09	0,11	0,03	-0,07	0,10	0,08	0,20	0,16	0,11
Наслида ҚД бўлиши	0,07	0,12		-0,21	-0,06	0,19	0,41#	-0,04	-0,09	0,12	0,37●	0,38●	0,03	-0,16	0,04	-0,07
Вазнининг ортиши	0,42#	0,33●	0,21		0,34●	0,31*	0,46#	0,42●	-0,36●	0,31*	0,32●	0,51#	-0,12	0,05	0,13	0,08
Елка ўртача учдан бирининг айланаси	0,29*	0,13	-0,06	0,34●		0,63#	0,61#	0,73#	-0,64#	0,79#	0,18	0,11	-0,07	-0,11	-0,10	0,16
Макросомия	0,12	0,34●	0,19	0,31*	0,63#		0,33●	0,39●	-0,30*	0,64#	0,38●	0,35●	-0,13	0,08	-0,13	0,11
ТМИ	0,09	0,02	0,41#	0,46#	0,61#	0,33●		0,31*	-0,28*	0,37●	0,33●	0,30*	0,09	0,14	-0,37●	-0,16
ТГ	0,17	-0,09	-0,04	0,42●	0,73#	0,39●	0,31*		0,11	0,28*	0,47#	0,51#	-0,05	-0,11	0,14	-0,09
ЮЗЛП	0,12	0,11	-0,09	0,36●	-0,64#	-0,30*	-0,28*	0,11		-0,29*	0,37●	-0,34●	0,16	-0,12	0,07	0,04
ТГ/ЮЗЛП нисбати	0,05	0,03	0,12	0,31*	0,79#	0,64#	0,37●	0,28*	-0,29*		0,74#	0,69#	0,09	-0,07	0,12	0,15
Инсулин	-0,01	-0,07	0,37●	0,32●	0,18	0,38●	0,33●	0,47#	-0,37●	0,74#		0,29*	-0,71#	0,68#	-0,42#	0,61#
НОМА индекси	0,08	0,10	0,38●	0,51#	0,11	0,35●	0,30*	0,51#	-0,34●	0,69#	0,29*		-0,65#	0,76#	-0,56#	0,70#
ЖГБГ	-0,06	0,08	0,03	-0,12	-0,07	-0,13	0,09	-0,05	0,16	0,09	-0,71#	-0,65#		-0,06	0,36●	-0,29*
СРО	0,18	0,20	-0,16	0,05	-0,11	0,08	0,14	-0,11	-0,12	-0,07	0,68#	0,76#	-0,06		0,13	0,38●
D витамини	-0,02	0,16	0,04	0,13	-0,10	-0,13	-0,37●	0,14	0,07	0,12	-0,42#	-0,56#	0,36●	0,13		-0,09
Ферритин	0,14	0,11	-0,07	0,08	0,16	0,11	-0,16	-0,09	0,04	0,15	0,61#	0,70#	-0,29*	0,38●	-0,09	

Изоҳ: статистик аҳамиятлилик: \* -  $p<0,05$ , ● -  $p<0,001$ , # -  $p<0,0001$

Таҳлил ўтказиш давомида ёш билан паритет ( $r=0,38$ ;  $p<0,001$ ), ҳомиладорлик даврида вазнининг ортиши ( $r=0,42$ ;  $p<0,0001$ ) ва елка ўртача учдан бирининг айланаси ( $r=0,29$ ;  $p<0,05$ ) орасидаги ўрта даражадаги



корреляцион муносабат аниқланди. Ўз навбатида паритет ҳомиладорлик даврида вазнининг ортиши ( $r=0,33$ ;  $p<0,001$ ) ва макросомия ( $r=0,34$ ;  $p<0,001$ ) омиллари билан корреляцияга эга бўлди.

Ўрта даражадаги корреляцион муносабат наслда ҚДга мойиллик ( $r=0,41$ ;  $p<0,0001$ ) ва ТМИ ( $r=0,37$ ;  $p<0,001$ ) орасида, инсулин даражаси ( $r=0,37$ ;  $p<0,001$ ) ва НОМА индекси ( $r=0,38$ ;  $p<0,001$ ) орасида аниқланди.

Кейинги таҳлил кўрсатишича, ҳомиладорлик даврида вазнининг ортиши омили кўпгина омиллар билан, жумладан елка ўртача учдан бирининг айланаси ( $r=0,34$ ;  $p<0,001$ ), макросомия ( $r=0,31$ ;  $p<0,05$ ), ТМИ ( $r=0,46$ ;  $p<0,0001$ ), ТГ ( $r=0,42$ ;  $p<0,001$ ), ТГ/ЮЗЛП нисбати ( $r=0,31$ ;  $p<0,05$ ), инсулин даражаси ( $r=0,32$ ;  $p<0,001$ ) ва НОМА индекси ( $r=0,51$ ;  $p<0,0001$ ) билан ўртача даражадаги тўғри корреляцион муносабатга, ЮЗЛП даражаси билан эса тескари ( $r=-0,36$ ;  $p<0,001$ ) корреляцион муносабатга эга.

Олинган натижалар елка ўртача учдан бирининг айланаси билан макросомия ( $r=0,63$ ;  $p<0,0001$ ), ТМИ ( $r=0,61$ ;  $p<0,0001$ ), ТГ ( $r=0,73$ ;  $p<0,0001$ ), ТГ/ЮЗЛП нисбати ( $r=0,79$ ;  $p<0,05$ ) ва ЮЗЛП даражаси ( $r=-0,64$ ;  $p<0,0001$ ) ораларидаги кучли корреляция мавжудлигини кўрсатди.

Липид спектри кўрсаткичлари (ТГ даражаси ва ЮЗЛП) инсулин даражаси (мос равишда  $r=0,47$ ;  $p<0,0001$ ;  $r=-0,37$ ;  $p<0,001$ ) ва НОМА индекси (мос равишда  $r=0,51$ ;  $p<0,0001$ ;  $r=-0,34$ ;  $p<0,001$ ) билан корреляцияга эга бўлишди. ТГ/ЮЗЛП нисбати билан инсулин даражаси ( $r=0,74$ ;  $p<0,0001$ ) ва НОМА индекси ( $r=0,69$ ;  $p<0,0001$ ) орасида кучли корреляцион муносабат мавжудлиги аниқланди.

Биомаркерлар орасидаги корреляцион муносабатлар таҳлил этилганида ЖГБГ даражаси билан инсулин даражаси ( $r=-0,71$ ;  $p<0,0001$ ) ва НОМА индекси ( $r=-0,65$ ;  $p<0,0001$ ) орасидаги кучли тескари муносабат ва ферритин даражаси ( $r=-0,29$ ;  $p<0,05$ ) билан ўртача тескари муносабат, витамин D даражаси билан ( $r=0,36$ ;  $p<0,001$ ) тўғри муносабат аниқланди. СРО даражасининг инсулин даражаси ( $r=0,68$ ;  $p<0,0001$ ) ва НОМА индекси билан ( $r=0,76$ ;  $p<0,0001$ ) юқори даражали корреляцияга, ферритин даражаси ( $r=0,38$ ;  $p<0,001$ ) билан эса ўртача даражадаги корреляцияга эга эканлиги таъкидланди.

Ўз навбатида ферритин даражаси инсулин даражаси ( $r=0,61$ ;  $p<0,0001$ ) ва НОМА индекси ( $r=0,70$ ;  $p<0,0001$ ) билан кучли корреляцияга эга бўлди. D витаминининг корреляцион муносабатлари таҳлил этилганида унинг ТМИ ( $r=-0,37$ ;  $p<0,001$ ), инсулин даражаси ( $r=-0,42$ ;  $p<0,0001$ ) ва НОМА индекси ( $r=-0,56$ ;  $p<0,0001$ ) билан ўртача тескари муносабатга эга эканлиги топилди.

Шундай қилиб, ГҚД учун ёш билан паритет ( $r=0,38$ ;  $p<0,001$ ), ҳомиладорлик вақтида вазнининг ортиши ( $r=0,42$ ;  $p<0,0001$ ) ва елка ўртача учдан бирининг айланаси ортиши ( $r=0,29$ ;  $p<0,05$ ) орасидаги корреляцион муносабат таснифи мавжуд.

Шу билан бирга паритет ҳомиладорлик вақтида вазнининг ортиши ( $r=0,33$ ;  $p<0,001$ ) ва макросомия ( $r=0,34$ ;  $p<0,001$ ) билан корреляцияга эга. Липид спектри кўрсаткичлари (ТГ даражаси ва ЮЗЛП, ТГ/ЮЗЛП нисбати) ва углевод алмашинуви (инсулин даражаси ва НОМА индекси) орасидаги корреляция аниқланди. Лаборатор биомаркерлар (ЖГБГ, СРО, ферритин ва D витамини) билан инсулинга резистентлик кўрсаткичлари орасидаги турли

йўналишдаги ўзаро муносабатлар аниқланди.

Тўртинчи «Хавф омиллари ва гестацион қандли диабет ривожланишини башоратлаш» бобда ҳар бир қаралган омилнинг прогностик қийматига баҳо берилди.

Логистик регрессион таҳлил усули ёрдамида ГҚД клиник-анамнестик ва лаборатор предикторларининг аҳамиятлилик даражаларига баҳо берилди.

Клиник-анамнестик предикторларнинг солиштирма таҳлили натижалари асосида қуйидагилар аниқланди: ГҚДли гуруҳда ёши 30 дан ошган аёллар (66,7% назорат гуруҳидаги 29,6 %га қарши; ИМ 4,69; 95%ИИ 3,16-6,96;  $p<0,0001$ ), юқори паритетли (51,6% 29,6 %га қарши; ИМ 2,87; 95%ИИ 1,95-4,23;  $p<0,0001$ ), ҳомиладорлик даврида вазннинг 15 кг дан ортиққа ошиши (44,8% 33,3 %га қарши; ИМ 1,61; 95%ИИ 1,11-2,35;  $p=0,01$ ), ҳомила вазни 4 кг дан ортиқ бўлган (42,7% 25,0 %га қарши; ИМ 2,25; 95%ДИ 1,52-3,33;  $p<0,0001$ ), елка ўртача учдан бирининг айланаси 25,8 см дан ортиши (46,4% назорат гуруҳидаги 24,1 %га қарши; ИМ 2,65; 95%ИИ 1,79-3,93;  $p<0,0001$ ) ҳоллари кўп учрайди. Бундан ташқари, ГҚДли гуруҳ анамнестик маълумотлари орасида наслий кўрсаткич (51,0% назорат гуруҳидаги 35,2 %га қарши; ИМ 1,92; 95%ИИ 1,32-2,79;  $p=0,001$ ), преэклампсия (21,4% 14,8 %га қарши; ИМ 1,64; 95%ИИ 1,01-2,65;  $p=0,04$ ), индуцирланган ҳомиладорлик (30,7% 21,3 %га қарши; ИМ 1,63; 95%ИИ 1,08-2,48;  $p=0,02$ ), муддатидан олдин туғруқ (41,7% 32,4 %га қарши; ИМ 1,49; 95%ИИ 1,02-2,18;  $p=0,04$ ) учрайди.

Гинекологик касалликлардан ишончли даражада кўп учрайдигани тухумдон поликистози синдроми бўлди (33,3% назорат гуруҳидаги 23,1 %га қарши; ОШ 1,66; 95%ДИ 1,10-2,50;  $p=0,01$ ).

Ишончли фарқлар ИМТ (9,38% назорат гуруҳидаги 8,33 %га қарши; ИМ 1,06; 95%ИИ 0,56-2,0;  $p=0,86$ ), кесар кесиши (32,3% 28,7 %га қарши; ИМ 1,20; 95%ИИ 0,81-1,79;  $p=0,37$ ), вақтли токсикоз (17,7% 14,8 %га қарши; ИМ 1,26; 95%ИИ 0,77-2,07;  $p=0,36$ ) каби кўрсаткичларда қайд этилди, сурункали гипертензия эса аниқланмади (20,8% 16,7 %га қарши; ИМ 0,80; 95%ИИ 0,49-1,29;  $p=0,35$ ).

Лаборатор биомаркерлар ўрганилганида ГҚДли аёлларда юқори даражадаги статик аҳамиятли ЖГБГнинг паст даражаси (57,3% 19,4 %га қарши; ИМ 5,51; 95%ИИ 3,66-8,31;  $p<0,0001$ ) ва НОМА индекси (52,6% 23,1 %га қарши; ИМ 3,62; 95%ДИ 2,44-5,37;  $p<0,0001$ ), ТГ/ЮЗЛП нисбати (46,9% 32,4 %га қарши; ИМ 1,87; 95%ИИ 1,28-2,73;  $p=0,001$ ) ва СРО (41,1% 28,7 %га қарши; ИМ 1,76; 95%ИИ 1,19-2,59;  $p=0,001$ ) ларнинг юқори қийматлари аниқланди.

Шунингдек, ГҚДли гуруҳда ферритин (39,1% 29,6 %га қарши; ИМ 1,56; 95%ИИ 1,06-2,29;  $p=0,03$ ), инсулин (37,0% 26,9 %га қарши; ИМ 1,58; 95%ИИ 1,07-2,35;  $p=0,02$ ) ва ТГларнинг (22,9% 12,0 %га қарши; ИМ 2,17; 95%ИИ 1,11-4,25;  $p=0,02$ ) юқори даражали ҳоллари кўплиги ва D витамини (41,7% 31,5 %га қарши; ИМ 1,52; 95%ИИ 1,04-2,22;  $p=0,03$ ) ва ЮЗЛП (27,6% 16,7 %га қарши; ИМ 1,91; 95%ИИ 1,05-3,46;  $p=0,03$ ) қийматларининг пастлиги кузатилди.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичи ҳар бир омилнинг ташхисий қийматини баҳолаш бўлди. Нисбий хавф (НХ) кўрсаткичи ёрдамида ҳар бир омилнинг ранг жиҳатдан ўрни ва этиологик улуши (etiological fraction – EF) аниқланди.

Ўтказилган таҳлил шуни кўрсатдики, касалликнинг деярли тўлиқ ўзаро

боғлиқлик омиллари ЖГБГ даражаси пастлиги (НХ=8,14; EF=87,71%), ёшнинг 30 дан катталиги (ОР=7,37; EF=86,43%), НОМА индексининг ошганлиги (НХ=7,28; EF=86,26%), юқори паритет (НХ=6,44; EF=84,47%), елка ўртача учдан бирининг айланаси  $\geq 25,8$  см экани (НХ=6,21; EF=83,90%), вазни 4 кг дан катта боланинг туғилиши (НХ=5,97; EF=83,25%), ҚДга наслий мойиллик (ЕХ=5,84; EF=82,88%) ва ТГ/ЮЗЛП нисбатнинг катталиги (НХ=5,31; EF=81,17%) омилларидан иборат (3-жадвал).

Ўта юқори ранг позицияси СРОнинг юқори даражаси НХ=5,25; EF=80,95%), ҳомиладорлик даврида вазннинг 15 кг дан ортиққа ошиши (НХ=4,79; EF=79,12%), ферритиннинг юқори даражаси (НХ=3,25; EF=69,23%), D витаминининг паст даражаси (НХ=3,03; EF=67,00%) каби параметрларга хос бўлди.

Юқори даражали ўзаро боғлиқлик блокига анамнезида вақтидан олдинги туғруқ (НХ=2,65; EF=62,26%), инсулиннинг юқори даражаси (НХ=2,16; EF=53,70%) ва СПКЯ нинг мавжудлиги (НХ=2,05; EF=51,22%) омиллари киритилди.

ГҚД ривожланиши хавфининг ўрта даражадаги ўзаро боғлиқлик омилларига индуцирланган ҳомиладорлик (НХ=2,04; EF=50,98%), анамнездаги преэклампсия (НХ=1,97; EF=49,24%), триглицеридларнинг юқори даражаси (НХ=1,63; EF=38,65%) ва таркибда ЮЗЛП нинг камлиги (НХ=1,50; EF=33,33%) кабилар киритилди.

### 3-жадвал

#### ГҚД хавфи омилларининг нисбий хавф, этиологик улуш, рангга кўра ўрни ва ўзаро боғлиқлик даражасига кўра тақсимланиши

Хавф омиллари	НХ	EF, %	Ранг	Ўзаро боғлиқлик даражаси	НХ	EF, %
ЖГБГ	8,14	87,71	1	Деярли тўлиқ	5,0<	81 - 100
Возраст $\geq 30$ лет	7,37	86,43	2			
НОМА индекс	7,28	86,26	3			
Паритет	6,44	84,47	4			
Елка ўртача учдан бирининг айланаси $\geq 25,8$ см	6,21	83,90	5			
Вазни 4 кг дан катта боланинг туғилиши	5,97	83,25	6			
ҚДга наслий мойиллик	5,84	82,88	7			
ТГ/ЮЗЛП нисбат	5,31	81,17	8			
СРО	5,25	80,95	9	Ўта юқори	3,2 - $\leq 5,0$	67 - 80
Вазннинг 15 кг дан ортиққа ошиши	4,79	79,12	10			
Ферритин	3,25	69,23	11			
D витамини	3,03	67,00	12			
Муддатидан олдинги туғруқ	2,65	62,26	13	Юқори	2 - $\leq 3,2$	51 - 66
Инсулин	2,16	53,70	14			
Тухумдон поликистоз синдроми	2,05	51,22	15	Ўртача	1,5 - $\leq 2,0$	33 - 50
Индуцирланган ҳомиладорлик	2,04	50,98	16			
Анамнездаги преэклампсия	1,97	49,24	17			
Триглицеридлар	1,63	38,65	18			
ЮЗЛП	1,50	33,33	19			
Сурункали гипертензия	1,45	31,03	20			
Кесар кесиши	1,43	30,07	21	Кичик	1 - $\leq 1,5$	33 дан кичик
Вақтли токсикоз	1,42	29,58	22			
Оч кориндаги гликемия	1,42	29,58	23			
1 соатдан кейинги гликемия	1,41	29,08	24			
НВА1С	1,40	28,57	25			
ТМИ > 25 кг/м <sup>2</sup>	1,39	28,06	26			

ГҚД ривожланиши учун ўзаро боғлиқликнинг кичик даражасили клиник-анамнестик омиллар гуруҳини сурункали гипертензия (НХ=1,45; EF=31,03%),

кесар кесиши (НХ=1,43; EF=30,07%), вақтли токсикоз (НХ=1,42; EF=29,58%) ва ТМИ (НХ=1,39; EF=28,06%) ташкил этишди. Ушбу категорияга лаборатор маркерларидан оч қориндаги гликемия (НХ=1,42; EF=29,58%), 1 соатдан кейинги гликемия (НХ=1,41; EF=29,08%) ва НВА1С лар (НХ=1,40; EF=28,57%) киритилди.

Башоратлаш нуқтаи назаридан ГҚД ривожланишига ишончли таъсирга эга аҳамиятли омилларни баҳолаш учун бинар логистик регрессия ва ROC-таҳлил усуллари қўлланилди. Башоратлаш моделини қуриш учун бир омилли таҳлил жараёнида статистик аҳамиятга эга эканлиги ( $p < 0,05$ ) исботланган омиллар ажратиб олинди. Қурилган моделларнинг сифатини текшириш учун сезувчанлик (Se), ўзига хослик (Sp) ва ROC-эгрилик остидаги юза (AUC – Area Under Curve) таснифлардан фойдаланилди.

Олинган натижаларнинг таҳлили шундан далолат бердики, танлаб олинган ҳар бир омил ГҚД ни башоратлаш учун статистик жиҳатдан аҳамиятли боғлиқ бўлди. Аммо математик моделнинг ишончилиги (кучи) ушбу омилга нисбатан ўртача бўлди, сезувчанлиги ва ўзига хослиги эса унча юқори бўлмади (4-жадвал).

#### 4-жадвал

##### ГҚД хавфи омилларининг прогностик қийматлари

Хавф омиллари	Se	Sp	AUC
ЖГБГ	0,57	0,80	0,69
Ёш $\geq 30$	0,65	0,73	0,69
НОМА индекси	0,66	0,63	0,65
Паритет	0,69	0,55	0,62
Елка ўртача учдан бирининг айланаси $\geq 25,8$ см	0,61	0,72	0,67
Вазни 4 кг дан катта боланинг туғилиши	0,63	0,69	0,66
ҚДга наслий мойиллик	0,60	0,71	0,66
ТГ/ЮЗЛП нисбат	0,61	0,68	0,65
СРО	0,59	0,71	0,65
Вазннинг 15 кг дан ортиққа ошиши	0,64	0,57	0,61
Ферритин	0,65	0,54	0,60
D витамини	0,62	0,61	0,62
Муддатдан олдинги туғруқ	0,68	0,56	0,62
Инсулин	0,63	0,58	0,61
Тухумдон поликистози синдроми	0,65	0,59	0,62
Индуцирланган ҳомиладорлик	0,64	0,60	0,62
Анамнездаги преэклампсия	0,55	0,66	0,61
Триглицеридлар	0,61	0,64	0,63
ЮЗЛП	0,67	0,62	0,65

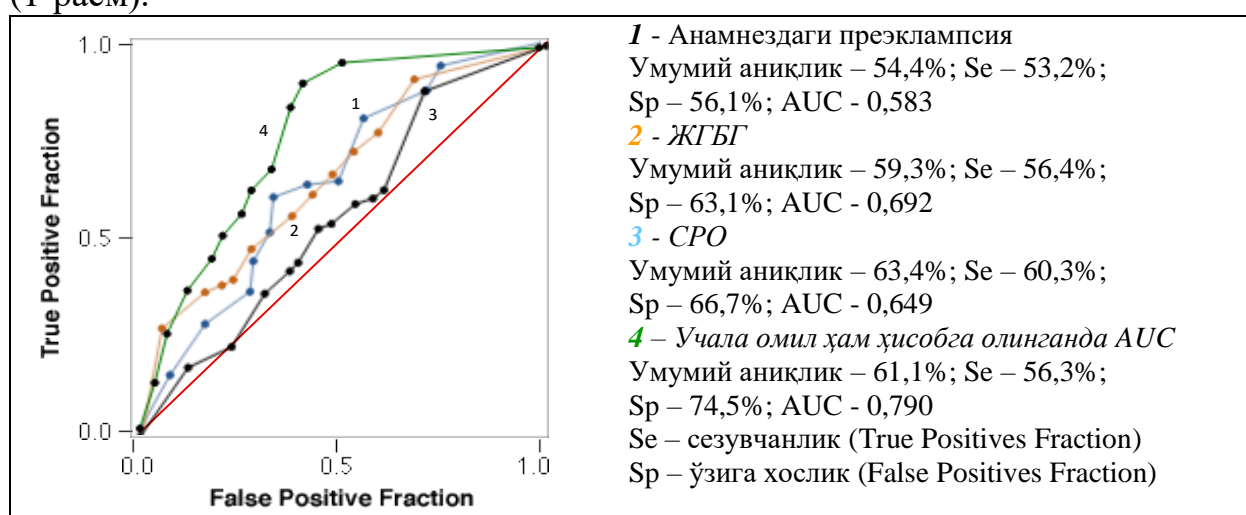
Эришилган натижаларни ҳисобга олган ҳолда ГҚД ривожланишида катта аҳамиятга эга бўлган клиник-анамнестик омиллар ва биомаркерларнинг комбинациясини аниқлаш масаласи ечилди. Ҳисоб ишлари ва ROC-графикларни чизишда ROC (Receiver Operating Characteristics) эгриликларини ҳисоблаш учун веб-калькулятордан фойдаланилди (Жонс Хопкинс университети, Балтимор, Мэриленд, АҚШ <https://www.rad.jhmi.edu>).

Моделнинг сифати куйидаги кўрсаткичлар асосида аниқланди:

AUC шкаласи	Прогностик қиймат
0,5-0,6	- Қониқарсиз
0,6-0,7	- Ўртача
0,7-0,8	- Яхши
0,8-0,9	- Жуда яхши
0,9-1,0	- Аъло

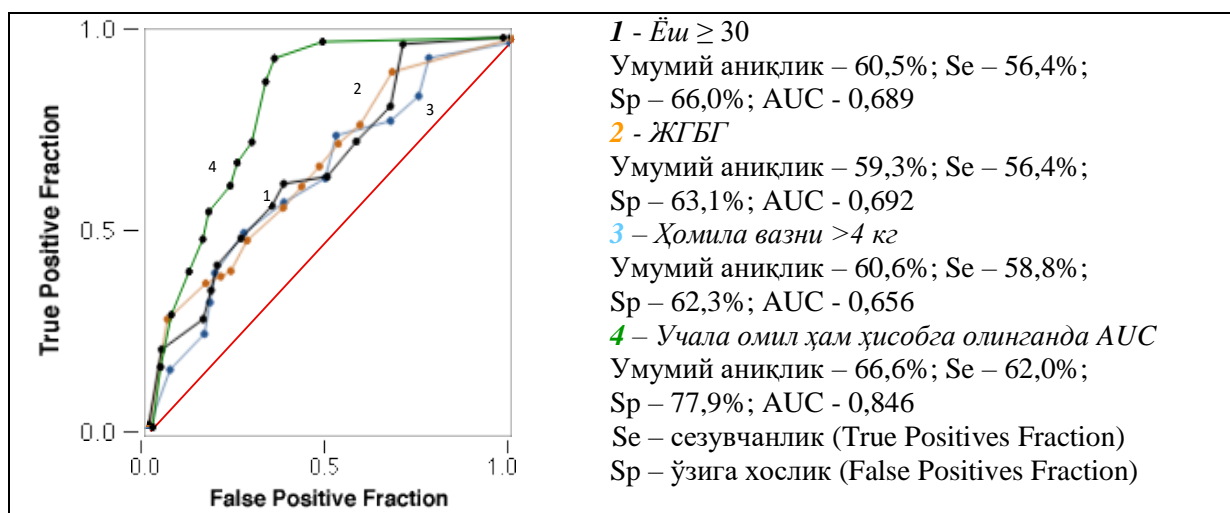
Кўп омилли таҳлил (қадамли бинар логистик регрессия) натижасида омилларнинг уч блоки аниқландики, уларнинг прогностик самарадорлиги омиллар мажмуасига кўра аҳамиятли ортди.

Биринчи блокка анамнездаги преэклампсия, ЖГБГнинг паст даражаси ва СРОнинг юқори даражаси омиллари киришди. Ҳар учала омил ҳисобга олинганида диагностик қиймат «яхши» (AUC - 0,790) градациясига мос келди (1-расм).



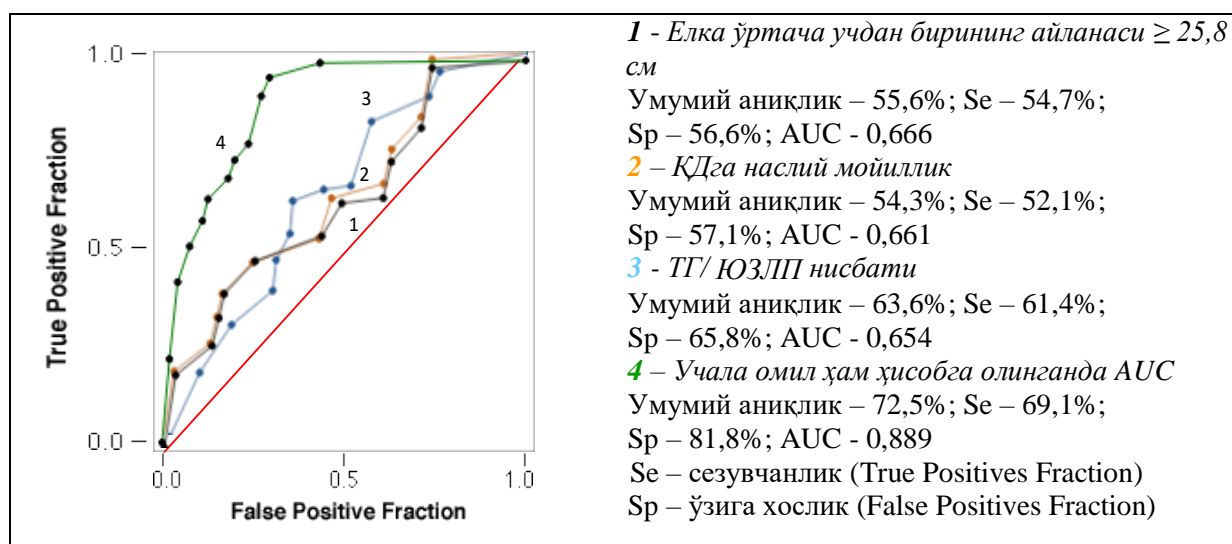
**1-расм. Прогнозлаш логистик моделининг ROC-эгриликлари**

Иккинчи блокка ёшнинг 30 дан ошгани, ЖГБГнинг паст даражаси ва ҳомила вазни > 4 кг омиллари киришди. Ҳар учала омил ҳисобга олинганида диагностик қиймат «жуда яхши» (AUC - 0,846) градациясига мос келди (2-расм).



**2-расм. Прогнозлаш логистик моделининг ROC-эгриликлари**

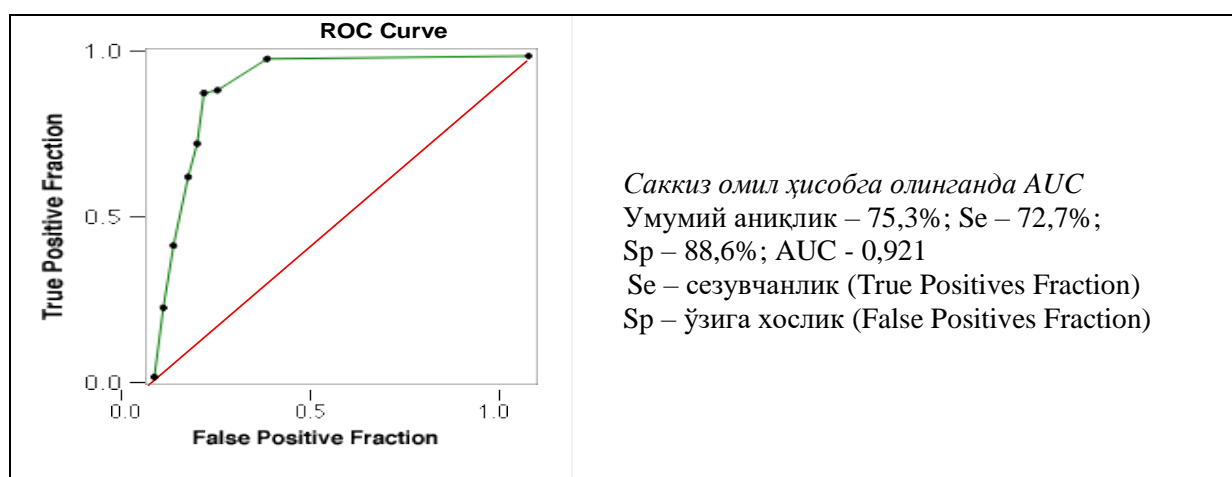
Учинчи блокка елка ўртача учдан бирининг айланаси  $\geq 25,8$  см, ҚДга наслий мойиллик ва ТГ/ЮЗЛП нисбати омиллари киришди. Ҳар учала омил ҳисобга олинганида диагностик қиймат «жуда яхши» (AUC - 0,889) градациясига мос келди (3-расм).



**3-расм. Прогнозлаш логистик моделининг ROC-эгриликлари**

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичида ҳар икки блокда ЖГБГ даражасининг пастлиги омил учрагани сабабли 8 омил мажмуасининг прогностик қийматини аниқладик.

Олинган маълумотлар бу омиллар мажмуаси қаралганида башоратлаш сифати аҳамиятли яхшиланишига гувоҳлик беришди (4-расм). Бунда моделнинг умумий аниқлиги 75,3 %ни, сезувчанлиги 72,7 %ни, ўзига хослиги 88,6 %ни ва прогностик қиймати 0,921ни ташкил этди.



**4-расм. Прогнозлаш логистик моделининг ROC-эгриликлари**

Кўп омилли регрессион таҳлил усули билан регрессия тенгламаси тузилдики, унинг ёрдамида ҳомиладор аёлларда ГҚД ривожланишини башоратлаш мумкин:

$$ГҚД = 9,25 + 0,76A + 0,29B + 0,45C + 0,63D + 0,77E - 0,59F + 1,07G + 0,82H,$$

бу ерда ГҚД – ГҚД ривожланиш эҳтимоли, %; const = 9,25;

A – елка ўртача учдан бирининг айланаси, см;

В – ҚДга наслий мойилликни ифодаловчи катталиқ: наслида қандли диабет бўлса 1 га тенг, бўлмаса 0 га тенг;

С – ТГ/ЮЗЛП нисбат;

Д – ёши, йилларда;

Е – ҳомила вазни  $> 4$  кг бўлганида 1 га, акс ҳолда 0 га тенг бўлган катталиқ;

F – ЖГБГ даражаси, ммоль/л;

G – анамнезида преэклампсия бўлгани ҳолида 1 га, акс ҳолда 0 га тенг бўлган катталиқ;

H – СРО даражаси, мг/л.

Маълумки, касаллик ривожланишининг хавфини баҳолашда паст, ўртача ва юқори градацияларидан фойдаланиш мумкин. Шу туфайли ГҚД ривожланиши кичик хавфини 0–30 % оралиғида, ўртача хавфини 30–60 % ва юқори хавфини 60–100 % оралиғида деб қабул қилдик [Александрович Ю.С., 2007; Томаева К.Г., 2019].

Кўп омилли регрессион таҳлил натижаларига кўра, омилларнинг биргаликдаги таъсирларини ҳисобга олган ҳолда, қадамлаб клиник-анамнестик предикторларни ва биомаркерларни қўшиб бориш асносида тенгламанинг охириги кўринишида қуйидаги омиллар ҳисобга олинди: ёш, елка ўртача учдан бирининг айланаси, ҚДга наслий мойиллик, ҳомила вазнининг 4 кг дан ортиқ бўлиши, анамнездаги преэклампсия, ЖГБГ даражаси, ТГ/ЮЗЛП нисбат ва СРО даражаси.

Шундай қилиб, ГҚД ривожланишининг 80 %дан юқори даражадаги ўзаро боғлиқлиги предикторлари сирасига қуйидаги клиник-анамнестик кўрсаткичлар: ёш  $\geq 30$ , ҚДга наслий мойиллик, вазни 4 кг дан катта боланинг туғилиши, юқори паритет ва елка ўртача учдан бирининг айланаси  $\geq 25,8$  см; ва лаборатор биомаркерлар сирасига ЖГБГ нинг паст даражаси, НОМА индекси юқори кўрсаткичи ва ТГ/ЮЗЛП нисбатнинг ортиши омиллари киритилди. Ўзаро боғлиқликнинг жуда юқори ва юқори даражалари предикторларига СРО нинг юқори даражаси, вазнининг 15 кг дан ортиққа ошиши, ферритиннинг юқори даражаси, D витамини паст даражаси, анамнезида муддатдан олдинги туғруқнинг мавжудлиги, инсулиннинг юқори даражаси ва Тухумдони поликистоз синдромининг мавжудлиги омиллари киритилди. Ўртача даражадаги ўзаро боғлиқлик (33 %дан 50 %гача) индуцирланган ҳомиладорлик, анамнездаги преэклампсия, триглицеридларнинг юқори даражаси ва ЮЗЛП нинг паст даражаси омиллари билан тавсифланди. Бинар логистик регрессия ва ROC-таҳлил натижаларига кўра бу омиллардан ҳар бирининг прогностик қиймати AUC градацияси асосида «ўртача» (0,6-0,7) қийматга эга. Кейинги таҳлил омилларнинг уч блокини аниқлаш имконини берди ва тўпламга кўра прогностик самарадорликнинг аҳамиятли ошишига олиб келди (моделнинг умумий аниқлиги 75,3 %ни, сезувчанлиги 72,7 %ни, ўзига хослиги 88,6 %ни ва прогностик қиймати 0,921ни ташкил этди). Олинган маълумотлар асосида ҳомиладор аёлларда ГҚД хавфини башоратлаш учун математик модель (формула) ишлаб чиқилди.

## ХУЛОСАЛАР

«Гестацион қандли диабет ривожланишида биомаркерлар ўрнини баҳолаш» мавзусида тиббиёт фанларидан фалсафа доктори (PhD) диссертацияси натижалари асосида қуйидаги хулосалар қилинди:

1. Ўзбекистон олти намунавий ҳудудида ўтказилган ҳомиладор аёллар скрининги кўрсатишича, гестацион қандли диабет учрашининг частотаси 10,5 %ни ташкил этади. Уларнинг учдан бири (33,4%) туғруқнинг юқори паритетига эга ва 25-29 ёш оралиғида. Тананинг ортиқча вазни ва семиришдан азият чекадиганлари мос равишда ҳомиладорларнинг 19,5% ва 7,8 %ини ташкил этишди.

2. Ҳомиладор аёлларнинг анамнестик, клиник-метаболик ва биокимёвий параметрларининг солиштирма таҳлили ГҚДли ва сроиштириш гуруҳи аёлларида ТМИнинг ишончли ортишини назорат гуруҳидагига нисбатан бир ёки бир неча хавф омиллари мавжудлиги ҳолида метаболик издан чиқишларнинг маркери сифатида фойдаланиш мумкинлигини кўрсатди. Худди шундай тамойил тана вазни ва елка айланаси ўлчамининг ортиши омиллари учун ҳам аниқланди.

3. ГҚДли аёлларда резистентлик индекси ошиши фонида ТГ даражасининг ортиши, ЮЗЛП нинг камайиши ва ТГ/ЮЗЛП нисбатининг бузилиши кўринишидаги липид алмашинувининг издан чиқиши аниқланди. Ферритин даражаси ва СРБ юқори кўрсаткичлари билан бирга келадиган ЖГБГ даражаси ва D витамини миқдорининг ишончли камайиши қайд этилди.

4. ГҚД ривожланишининг **жууда (80 %дан) юқори даражадаги ўзаро боғлиқликнинг**: ёш  $\geq 30$ , наслдаги ҚДга мойиллик, вазни 4 кг дан ортиқ боланинг туғилиши, туғруқ паритети юқорилиги ва елка ўртача учдан бирининг айланаси  $\geq 25,8$  см, ЖГБГ даражасининг пастлиги, НОМА индекси ва ТГ/ЮЗЛП нисбатининг ортиши; **юқори даражадаги ўзаро боғлиқликнинг (50 %дан 80 %гача)**: инсулин, СРБ ва ферритиннинг юқори даражалари, ҳомиладорликда вазннинг 15 кг дан ортиққа ошиши, D витаминининг паст даоажаси, анамнезда муддатидан олдинги туғруқ ва СПКЯнинг мавжудлиги; **ўрта даражадаги ўзаро боғлиқликнинг (33 %дан 50 %гача)**: индуцирланган ҳомиладорлик, анамнездаги преэклампсия, триглицеридларнинг юқори даражалари ва ЮЗЛП нинг пастлиги **аниқ предикторлари** аниқланди.

5. Бинар логистик регрессия ва ROC-таҳлил маълумотлари доирасида омилларнинг уч блоки ажратилди ва улар ҳомиладор аёлларда ГҚД хавфини башоратлаш учун ишлаб чиқилган математик моделнинг асосини ташкил этишди. Моделнинг умумий аниқлиги 75,3 %ни, сезувчанлиги 72,7 %ни, ўзига хослиги 88,6 %ни ва прогностик қиймати 0,921ни ташкил этди.



**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ  
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02. ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ  
СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**  

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**ТОЖИЕВА ИРОДА МИРСОЛИ КИЗИ**

**ОЦЕНКА РОЛИ БИОМАРКЕРОВ В РАЗВИТИИ ГЕСТАЦИОННОГО  
САХАРНОГО ДИАБЕТА**

**14.00.03 – Эндокринология  
14.00.01 – Акушерство и гинекология**

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

**ТАШКЕНТ – 2021**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2020.3.PhD/Tib1398.**

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научный руководитель:**

**Халимова Замира Юсуфовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Зуфарова Шахноза Алимджановна**  
доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Нажмиддинова Дилором Камаритдиновна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:**

**Самаркандский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г. в \_\_\_\_ часов на заседании разового научного совета на основе Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, дом 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./факс: (+99878) 150-78-25; e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за \_\_\_\_\_). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, дом 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года.

(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_\_ от «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года)

**А.Г. Гадаев**

Председатель разового научного совета на основе научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Д.А. Набиева**

Ученый секретарь разового научного совета на основе научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

**Д.А. Алиева**

Председатель научного семинара при разовом научном совете на основе научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Гестационный сахарный диабет – метаболическое заболевание, проявляющееся нарушением толерантности к глюкозе, впервые возникшим во время беременности [ADA,2009]. Распространенность данного заболевания составляет примерно 1–14% в различных регионах мира. Распространенность ГСД растет во всем мире параллельно с увеличением распространенности ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД2) [Domanski G., 2018]. Среди заболеваний, связанных с нарушением углеводного обмена, гестационному сахарному диабету (ГСД) уделяется особое внимание. На сегодняшний день актуальность диагностики и мониторинга ГСД не вызывает сомнения, что безусловно связано с оптимизацией лабораторных алгоритмов, основанных на анализе традиционных маркеров. Анализ эпидемиологических данных показывает, что заболеваемость гестационным сахарным диабетом высока среди женщин во всем мире, и поэтому предотвращение этой ситуации и правильная диагностика заболевания - одна из самых актуальных задач, стоящих сегодня перед эндокринологами и гинекологами.

В мире особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным определению болезней женщин фертильного возраста, совершенствованию методов ранней диагностики, лечения и профилактики. Исследования по выявлению этиологических причин, биомаркеров и ранних предикторов развития гестационного сахарного диабета остаются приоритетными в этой области. Определение этиологических причин гестационного сахарного диабета, биомаркеров и ранних предикторов его развития, раннее прогнозирование развития, а также разработка рациональных мер по лечению и профилактики ГСД являются актуальными проблемами современной медицины. Результаты рандомизированных исследований (НАРО и др.) показали, что гестационный сахарный диабет является непосредственным фактором риска развития перинатальных осложнений, таких как макросомия плода, повышение частоты кесарева сечения и преждевременных родов, развитие преэклампсии, неонатальной гипогликемии. Ведущую роль в патогенезе развития акушерских осложнений при ГСД исследователи отводят гипергликемии, однако эти данные носят противоречивый характер [Melchior H., 2017].

Развитие медицинского сектора нашей страны имеет ряд задач, направленных на адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, снижение и предотвращение распространения эндокринных заболеваний на различных уровнях среди населения, в том числе определены задачи по «повышению эффективности, качества и доступности медицинской помощи в нашей стране, а также внедрению высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, созданию патронажных служб, поддержке здорового образа жизни и профилактике заболеваний»<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 г. № 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан».

Эти задачи позволят снизить эндокринные заболевания среди населения, уровень инвалидности и смертности, вызываемые в результате осложнения факторов риска развития заболеваний за счет совершенствования применения современных технологий при разработке профилактических мероприятий.

Настоящее диссертационное исследование в определенной степени способствует реализации задач, поставленных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 мая 2019 года № ПФ-4295 «Об утверждении Национальной программы по совершенствованию эндокринологической помощи населению Республики Узбекистан на 2019-2021 годы», в Постановлении Президента Республики Узбекистан от 20 июня 2017 года № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017 — 2021 годы» и в других нормативных актах, связанных с данной деятельностью.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** ГСД ассоциируется с частым нарушением обмена веществ и более высоким риском неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов. Распространенность ГСД в мире колеблется от 1 до 22% в зависимости от генетического фона исследуемой популяции, используемых методов диагностики и факторов окружающей среды [Domanski G., 2018]. Распространенность ГСД в мире колеблется от 1 до 22% в зависимости от генетического фона исследуемой популяции, используемых методов диагностики и факторов окружающей среды [Domanski G., 2018]. Согласно недавнему отчету Международной федерацией диабета (IDF) каждый седьмой родившийся ребенок может пострадать от ГСД [International, 2015]. Не диагностированный и нелеченный ГСД представляет серьезную угрозу как для здоровья матери, так и новорожденного. Так, материнский риск преэклампсии и/или эклампсии увеличивается в 8 раз, повышается риск гипертонии, связанной с беременностью, и частота родовых травм, вызванных аномалиями адаптации, макросомией новорожденного и любым необходимым кесаревым сечением [Melchior H., 2017]. У значительного числа женщин до 50% с ГСД, в более позднем возрасте развивается СД 2 типа. У детей, рожденных от матерей с ГСД наблюдается гипергликемия и изменения в аминокислотном и липидном профилях, которые стимулируют секрецию инсулина и факторов роста. В результате у этих детей риск развития СД 2 типа в детском и подростковом возрасте возрастает в 6 раз [Domanski G., 2018].

В связи с тем, что у большинства беременных заболевание протекает с невыраженной гипергликемией и отсутствием явных клинических симптомов одной из особенностей ГСД являются трудности - его диагностики и позднее выявление. В ряде случаев диагноз ГСД устанавливается ретроспективно после родов по фенотипическим признакам диабетической фетопатии (ДФ) у новорожденного или вообще пропускается. Именно поэтому во многих

странах (особенно с высокой частотой СД 2 типа в популяции) проводится активный сплошной скрининг на выявление этого серьезного осложнения беременности [Бурумкулова, 2011].

Кроме того, в нашей стране до сегодняшнего дня отсутствует налаженная система скрининга на ГСД, нерешены проблемы раннего его выявления и прогнозирования исходов. До настоящего времени патогенез ГСД изучен недостаточно. Нет единой причины возникновения данного заболевания. В настоящее время активно ведется поиск биомаркеров, ассоциированных с ГСД, опубликованы результаты лишь нескольких исследований по ряду биомаркеров. Однако взаимосвязь выявленных маркеров с клиническими проявлениями ГСД четко не доказана и не всегда прослеживается. Этим обосновывается необходимость дальнейшего поиска возможных предикторов ГСД и его осложнений.

Итак, для эффективного выявления женщин с ГСД необходима разработка модели своевременной диагностики, стратегии маршрутизации и профилактики, что существенно облегчит лечение гестационного диабета и поможет улучшить показатели здоровья женщин. В этой связи профилактика ГСД имеет преимущества с точки зрения, как здоровья, так и экономических затрат, и незначительное снижение уровня глюкозы у женщин, не страдающих диабетом, особенно с высоким риском ГСД способствует улучшению течения и исходов беременности и состояния здоровья плода. Таким образом, гестационный сахарный диабет является до конца не изученной сложной и мультифакторной патологией, требующей проведения всесторонних исследований.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научных исследований Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии в рамках прикладного гранта: «Разработка модели профилактики гестационного диабета, а также связанных с ним акушерских и перинатальных осложнений» 2018-2020 гг. (ПЗ-2017093062).

**Цель исследования** явилось выявить клинико-метаболические предикторы и биохимические маркеры ГСД для разработки модели прогнозирования риска у беременных.

**Задачи исследования:**

на основании результатов скрининга беременных в шести пилотных регионах Узбекистана определить частоту встречаемости гестационного сахарного диабета и провести сравнительную оценку медико-социальных и клинико-анамнестических параметров;

выявить наиболее значимые анамнестические, клинико-метаболические предикторы и биохимические маркеры для прогнозирования развития ГСД;

провести оценку корреляционных связей маркеров ГСД с анамнестическими, клинико-метаболическими показателями, параметрами гинекологической, соматической патологии, а также показателями течения данной беременности;

оценить прогностическую значимость выявленных факторов риска ГСД, а также определить комбинацию клинико-анамнестических и биохимических факторов, способствующих раннему выявлению группы риска среди беременных.

**Объект исследования** составили данные скрининга 1804 беременных женщин и клинико-лабораторного обследования 192 пациенток с ГСД из шести пилотных регионов республики.

**Предметом исследования** служили результаты клинического гормонального и биохимического исследования крови из вены и ее сыворотки.

**Методы исследования.** В работе использованы общеклинические, биохимические (С-реактивный белок, ферритин), гормональные (глобулин связывающие половые стероиды, витамин Д) и статистические методы.

**Научная новизна исследования заключается в следующем:**

выделены наиболее значимые клинико-анамнестические, метаболические и биохимические маркеры для прогнозирования развития ГСД;

установлено, что для ГСД характерна различная направленность взаимосвязи лабораторных биомаркеров (ГСПГ, СРБ, ферритина и витамина Д) с показателями инсулинорезистентности;

определена прогностическая значимость таких клинических предикторов как возраст матери, наследственная отягощенность, вес плода, высокий паритет и окружность средней трети плеча, а также клинические биомаркеры способствующих развитию ГСД;

разработана программа, позволяющая своевременно обнаруживать и снизить частоту осложнения беременности и родов при гестационном сахарном диабете и прогнозировать развитие гестационного сахарного диабета

**Практические результаты исследования:**

разработана и внедрена модель прогнозирования развития ГСД у беременных в ежедневной практике для формирования групп риска;

предложены критерии ведения женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность, а также беременных в каждом триместре путем определения уровня биомаркеров (ГСПГ, СРБ, ферритина и витамина Д);

предложенная модель прогнозирования развития ГСД позволит сформировать группы предполагаемого риска с целью минимизации осложнений беременности и родов и способствует профилактике развития ГСД.

**Достоверность результатов исследования** обоснована теоретическим подходом и методами, использованными в исследовании, правильностью с методологической точки зрения проведенного исследования, количеством пациентов и выбором достаточного материала, использованием современных методов, сопоставлением с международным и отечественным опытом специфики оценки роли биомаркеров в развитии гестационного сахарного диабета на основе взаимодополняющих клинико-анамнестических, биохимических, статистических методов исследования, выводами, подтверждением результатов уполномоченными органами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования объясняется теоретическими

выводами, полученными при оценке критериев изменений клинико-метаболических предикторов и биохимических маркеров при определении патогенетических механизмов развития гестационного сахарного диабета у беременных.

Практическая значимость результатов исследования объясняется разработкой программы прогнозирования риска развития ГСД у беременных с учетом клинико-anamnestических и биохимических факторов.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов по выявлению клинико-метаболических предикторов и биохимических маркеров ГСД для разработки модели прогнозирования риска у беременных:

Утверждено руководство «Витамин D и гестационный сахарный диабет» (Справка Министерства здравоохранения № 8н-д / 144 от 7 октября 2020 г.). Вышеуказанное руководство позволило предотвратить развитие гестационного сахарного диабета путем нормализации дефицита витамина D у беременных женщин.

Научные результаты, полученные для определения количества беременных женщин с риском развития гестационного сахарного диабета, были внедрены в медицинскую практику, в том числе в медицинскую практику Самаркандского областного эндокринологического диспансера и Кашкадарьинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии им. Ё.Х.Туракулова (Справка Министерства здравоохранения № 8н-з / 197 от 17 декабря 2020 г.). Внедрение результатов на практике позволило снизить риск развития сахарного диабета 2 типа у матери и ребенка, провести раннюю диагностику, прогнозировать течение болезни, оптимизировать своевременную профилактику возникающих осложнений, а также улучшить качество жизни пациентов и повысить эффективность лечения.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования были обсуждены на 5 международных научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них – 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 4 республиканских и 1 в зарубежных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики,

излагается научная новизна и практические результаты исследования, обосновывается достоверность полученных результатов, раскрываются их научная и практическая значимость, приводятся данные о внедрении в практику результатов исследования, о результатах апробации работы, опубликованности результатов работы и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Гестационный сахарный диабет: распространенность, факторы риска, критерии диагностики и маркеры»** описаны современные результаты зарубежной и отечественной литературы в освещении основного значения темы. В этой главе приведены сведения по распространенности ГСД, факторам риска заболевания, этапам эволюции диагностических критериев ГСД, метаболическим маркерам и маркерам воспаления при ГСД. Разработан авторский подход к научному решению этой проблемы.

Во второй главе **«Общая характеристика клинического материала и методов исследования»** описаны объекты исследования, объём материалов и характеристика больных, методы оценки.

В соответствии с поставленной целью и задачами данное исследование было проведено в три этапа.

*На первом этапе* проведено скрининговое обследование беременных в шести пилотных регионах Узбекистана: Кашкадарьинской, Наманганской, Самаркандской, Сурхандарьинской, Ферганской и Хорезмской областях. Данный этап исследований был проведен в рамках международного гранта WDF «Стратегия профилактики и мониторинга ГСД в Узбекистане» 2017-2020 гг.

Задачей данного этапа исследований – оценка частоты встречаемости гестационного диабета с целью раннего выявления группы высокого риска.

За период 2017-2019 гг. был проведен скрининг 1867 беременных в возрасте от 19 до 39 лет.

Были заполнены соответствующие анкеты, выполнены стандартные клиничко-анамнестические обследования (сбор анамнеза, антропометрические, общеклинические и биохимические исследования).

Диагноз ГСД устанавливали в случае определения глюкозы венозной плазмы натощак  $\geq 5,1$  ммоль/л, но  $< 7,0$  ммоль/л, и через 1 (при уровне глюкозы  $\geq 10,1$  ммоль/л) и 2 часа (при уровне глюкозы  $\geq 8,5$  ммоль/л) после проведения перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75г глюкозы [World Health Organization, 2013].

По результатам первичной обработки 63 женщины исключены из исследования по причинам: испорченные анкеты, отказа от проведения теста ПГТТ, не завершения ПГТТ, отказ от сдачи крови после выпитого раствора глюкозы. Следовательно, в электронную базу данных введены результаты анкетирования 1804 женщин, в том числе Кашкадарьинской области 302 женщины, Наманганской – 324, Самаркандской – 274; Сурхандарьинской – 246, Ферганской – 298 и Хорезмской области – 360. В ходе проведения скрининга опрошенным была предоставлена информация об особенностях ГСД и его осложнениях.



*Задачей второго этапа* была сравнительная оценка медико-социальных, клинико-anamнестических параметров ГСД, выявление наиболее значимых факторов риска его развития и изучение роли биомаркеров в развитии ГСД. Данный этап исследований был проведен в рамках гранта № ПЗ-2017093062 «Разработка модели профилактики гестационного сахарного диабета, а также связанных с ним акушерских и перинатальных осложнений» (2018-2020гг.).

Для выполнения поставленных задач из 311 беременных в возрасте от 19 до 39 лет сформированы 3 группы. Основную группу составили 192 женщины с гестационным сахарным диабетом, во вторую группу - 61 беременная без подтвержденного при проведении ПГТТ с 75 г глюкозы ГСД, но с наличием одного или нескольких факторов риска (в дальнейшем группа сравнения без ГСД) и в третью - 58 условно здоровых беременных женщин без факторов риска (контрольная группа).

*Задачей третьего этапа* явилось определение прогностической значимости факторов риска ГСД и лабораторных биомаркеров, а также создание модели многофакторного прогнозирования с учетом вклада каждого фактора в развитии ГСД.

Всем женщинам были проведены стандартное клиническое обследование, включающее осмотр эндокринолога и гинеколога, сбор анамнеза, наличие сопутствующих заболеваний, наследственная отягощенность. Также изучались антропометрические показатели (измерение роста и массы тела, с определением индекса массы тела).

**Концентрацию глюкозы** в венозной плазме, а также через 1 и 2 часа повторно после проведения ПГТТ с 75 г глюкозы определяли глюкозооксидазным методом с использованием наборов фирмы «Human» (Германия)

**Гликированный гемоглобин (HbA1c)** определяли прямым фотометрическим методом с реагентами фирмы «Human» (Германия).

**Уровень инсулина** определяли электрохемилюминесцентным методом на иммунохимическом анализаторе Elecsys и cobas e. с использованием стандартных наборов Cobas Roche (Германия) в центральной лаборатории РСНПМЦ Эндокринологии.

Показатель инсулинорезистентность (ИР) индекс НОМА (homeostasis model assessment) рассчитывали по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}}{22,5}$$

Чем выше индекс НОМА, тем ниже чувствительность к инсулину, следовательно, выше инсулинорезистентность. Показатель выше 2,5 расценивался нами как объективный параметр ИР.

**Исследование липидного спектра** крови (ОХС, ТГ ХС ЛПВП и ХС ЛПНП) проводили ферментативным колориметрическим методом с реагентами фирмы «Human» (Германия).

Показатели ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W.Friedwald (1972): ХС ЛПНП=ОХС - (ТГ/2,2+ХСЛПВП) ммоль/л.

В качестве целевых уровней показателей липидного спектра

использовались следующие значения: для ОХС - <4,5 ммоль/л; для ЛПНП - <2,5 ммоль/л; для ХСЛПВП > 1,0 ммоль/л; для ТГ - < 1,7 ммоль/л [Алгоритмы Европейского общества кардиологов, 2017].

**Уровень глобулина, связывающего половые гормоны, уровень витамина Д, уровень ферритина, уровень С-реактивного белка** определяли электрохемилюминесцентным методом на иммунохимическом анализаторе Elecsys и cobase с использованием стандартных наборов Cobas Roche (Германия).

**Статистическая обработка результатов** проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ) рассчитывали с применением логистической регрессии (онлайн калькуляторы <http://medstatistic.ru/calculators.html>; <https://statpages.info>).

Достоверность различий показателей оценивали с помощью непараметрического критерия  $\chi^2$  (критерий Пирсона). Количественные показатели при нормальном распределении представлены в виде  $M \pm SD$ . Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Прогностическое значение факторов оценивали при проведении ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) с построением ROC-кривой.

Прогностическую эффективность (AUC (Area Under Curve) -классификатор) определяли при помощи стандартной формулы:  $AUC = (Se + Sp) / 2$ ; где Se (sensitivity) и Sp (specificity) – чувствительность и специфичность маркера, соответственно. Математическая модель для оценки риска развития ГСД создана на основании множественной регрессионным анализом.

Для оценки значимости каждого из факторов риска развития ГСД использовали метод Байеса в модификации Е.Н.Шигана [Шиган Е.Н., 1986]. Значимость факторов и их градаций определялись применением показателя относительного риска (relative risk - RR), который представляет произведение НИП на «вес» фактора, а также этиологической доли (etiologial fraction – EF) [Денисов Э.И., 2006].

Расчет выборки для скрининга беременных проводили на онлайн калькуляторе <https://www.calculator.net/>. Количество обследуемых беременных женщин, которое обеспечивало репрезентативность исследования, рассчитано согласно формуле:

$$n_i = n \frac{N_i p_i q_i}{\sum N_i p_i q_i},$$

где  $n_i$  – численность необходимой выборки;  $N_i$  - численность генеральной совокупности;  $p_i$  и  $q_i$  - доля и обратная ей величина в каждом из классов генеральной совокупности.

Третья глава диссертации «**Эпидемиология, клиника и факторы риска гестационного диабета**» состоит из трех подглав. Первая подглава направлена на оценку частоты встречаемости гестационного сахарного диабета. Было проведено анкетирование и оценено состояние 1804 беременных (на основании уровня гликемии натощак и перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 г безводной глюкозы) в возрасте от 19

до 39 лет (средний возраст -  $26,8 \pm 4,8$  лет), сроки беременности варьировали от 18 до 32 недель (в среднем составили  $25,9 \pm 5,0$  недель), и средним срок гестации составил  $25,9 \pm 5,0$  недель.

По данным скрининга беременных в шести пилотных регионах Узбекистана частота встречаемости гестационного диабета составила 10,5%. Причем треть (33,4%) обследованных являлись многорожавшими в возрастном диапазоне 25-29 лет. Избыточной массой тела и ожирением страдали соответственно 19,5% и 7,8% беременных.

Во второй подглаве «Сравнительная демографическая, анамнестическая, клиничко-метаболическая и биохимическая характеристика обследованных» анализированы результаты сравнительной оценки медико-социальных, клиничко-анамнестических параметров гестационного сахарного диабета и определены наиболее значимые факторы риска его развития.

Материалом для настоящего анализа послужили данные 311 беременных в возрасте от 19 до 39 лет, в том числе 192 женщины с гестационным сахарным диабетом – основная группа; 61 беременная без подтвержденного при проведении ПГТТ с 75 г глюкозы ГСД, но с наличием одного или нескольких факторов риска (в дальнейшем группа сравнения без ГСД); 58 условно здоровых беременных женщин без факторов риска вошли в контрольную группу. Включенные в исследование женщины не различались по возрасту (ГСД -  $26,8 \pm 4,4$  лет; без ГСД -  $25,5 \pm 3,7$  лет; контроль -  $25,7 \pm 4,9$  лет;  $p=0,06$ ) и срокам беременности (ГСД -  $25,5 \pm 6,2$  недель; без ГСД -  $26,4 \pm 4,7$  недель; контроль -  $25,4 \pm 5,3$  недель;  $p=0,53$ ).

Установлено достоверное различие в ИМТ и в прибавке веса во время беременности. Так, набор веса был достоверно выше в группе с ГСД ( $9,0 \pm 6,7$  кг;  $p < 0,0001$ ) по сравнению с показателями групп без ГСД ( $7,6 \pm 4,2$  кг) и контроля ( $5,5 \pm 3,5$  кг). Однако ИМТ перед беременностью часто неизвестен, и поэтому общий прирост веса часто не может быть рассчитан. Поэтому в качестве показателя, который претерпевает минимальные изменения во время беременности можно использовать размер окружности плеча (ОП). По нашим данным ОП у беременных с ГСД ( $27,6 \pm 3,7$  см;  $p < 0,0001$ ) достоверно выше, чем у беременных без ГСД ( $24,9 \pm 2,8$  см) и группы контроля ( $22,2 \pm 2,6$  см).

ГСД нами был диагностирован в соответствии с рекомендациями Международной ассоциации по изучению диабета и беременности (IADPSG) 2010, если результаты ОГТТ превышали пороговые значения для одного или нескольких значений [International Association, 2010].

При ГСД были достоверно повышены уровни гликемии натощак, гликемии через 1 час, HbA<sub>1c</sub>, инсулин и индекс НОМА-IR.

Оценивая в целом углеводный обмен исследуемых пациенток, следует акцентировать внимание на значимых изменениях у пациенток с ГСД, которые направлены на интенсификацию углеводного обмена, о чем свидетельствует достоверно значимое увеличение уровня инсулина ( $p < 0,0001$ ), индекса НОМА-IR ( $p < 0,0001$ ), гликированного гемоглобина ( $p < 0,03$ ) в группе пациенток с ГСД, что, безусловно, указывает на значимую инсулинорезистентность у пациенток, страдающих ГСД.

Также наблюдалось значимое снижение уровня ГСПГ, как маркер инсулинорезистентности, в группе с ГСД ( $43,2 \pm 21,7$  нмоль/л), по сравнению с группой без ГСД, но имеющих факторы риска ( $55,9 \pm 20,2$  нмоль/л) ( $p < 0.0001$ ) и контрольной группой ( $60,5 \pm 23,4$  нмоль/л) ( $p < 0.0001$ ).

Анализ показателей липидного обмена в группе с ГСД показал достоверно высокие значения ТГ ( $3,47 \pm 1,12$  ммоль/л) ( $p < 0.0001$ ) и соотношения ТГ/ЛПВП ( $2,06 \pm 1,06$ ) ( $p < 0.0001$ ) и низкие – ЛПВП ( $1,43 \pm 0,36$  ммоль/л) ( $p < 0.0001$ ). Уровни ОХС и ЛПНП не имели достоверных отличий. Обращает на себя внимание, что соотношение ТГ/ЛПВП достоверно выше в группе пациенток с ГСД ( $2,06 \pm 1,06$ ;  $p < 0,0001$ ).

Следующим этапом нашего исследования стало определение значения ряда биохимических маркеров развития ГСД.

Так, средние уровни во всех группах составил  $17,7 \pm 7,3$  нг/мл, что указывает на дефицит витамина D, с значительным его снижением в группе пациенток с ГСД по сравнению с контролем ( $19,9 \pm 8,4$  нг/мл) и беременными без ГСД, имеющие факторы риска ( $17,1 \pm 7,5$  нг/мл), то в группе женщин с ГСД –  $15,5 \pm 5,9$  нг/мл ( $p < 0,0001$ ) ( $p < 0,0001$ ). В целом, анализ уровня витамина D доказал достоверно значимое его снижение у всех обследованных женщин.

Одним из заболеваний, осложняющих течение беременности, является анемия. Среди показателей обмена железа определяли уровень Hb и ферритина, причем концентрацию последнего только у беременных с уровнем Hb не менее  $110,0$  г/л. Проведенный анализ показал, что уровень Hb был достоверно ниже в группах с ГСД ( $104,2 \pm 10,8$  г/л) и без ГСД ( $103,5 \pm 11,0$  г/л) ( $p < 0.0001$ ), чем в контрольной группе ( $113,6 \pm 3,8$  г/л) ( $p < 0.0001$ ). Уровни ферритина имели обратную тенденцию при ГСД ( $85,3 \pm 21,0$  нг/дл) его уровень достоверно выше, чем в группах сравнения ( $p < 0.0001$ ).

Уровень СРБ в нашем исследовании у беременных с ГСД ( $9,33 \pm 5,1$  мг/л) существенно выше по сравнению с показателями групп сравнения (без ГСД -  $5,3 \pm 1,8$  мг/л,  $p < 0,0001$  и контроль –  $4,21 \pm 1,4$  мг/л,  $p < 0,0001$ ).

В дальнейшем нами определен референсный диапазон и 95% доверительный интервал (ДИ) изученных нами показателей для беременных, который позволит выявить группу факторов, имеющих значение для прогноза риска развития гестационного сахарного диабета и предупреждения развития осложнений беременности.

Итак, сравнительный анализ анамнестических, клинико-метаболических и биохимических параметров беременных показал, что такой маркер метаболических нарушений как ИМТ оказался достоверно выше у женщин с ГСД и без ГСД, но с наличием одного или нескольких факторов риска по сравнению с группой контроля. Аналогичная тенденция выявлена и в отношении прибавки массы тела и размере окружности плеча.

Нарушение липидного обмена в виде повышенного уровня ТГ и соотношения ТГ/ЛПВП и сниженного ЛПВП на фоне увеличения индекса резистентности отмечается преимущественно у женщин с ГСД. Из лабораторных биомаркеров у женщин с ГСД установлено снижение уровня ГСПГ и витамина D, сочетанное с высокими показателями уровня ферритина и СРБ.

В третьей подглаве «Структура факторов риска гестационного сахарного диабета», в которой анализированы результаты изучения взаимосвязи биомаркеров с клиническими показателями установлено, что среди пациенток с ГСД достоверно чаще регистрировались женщины старшего репродуктивного возраста (33,9% против 20,7% в контроле и 13,1% - без ГСД -  $\chi^2=11,6$ ;  $p=0,003$ ) (табл. 1).

**Таблица 1**

**Анализ частоты встречаемости клинико-биохимических показателей в соответствии с референсными значениями**

Показатели	Контроль, n=58		без ГСД, n=61		ГСД, n=192		$\chi^2$ : p
	n	%	n	%	n	%	
Возраст $\geq 30$ лет	12	20,7	8	13,1	65	33,9	<b>11,6; 0,003</b>
Окружность средней трети плеча $\geq 25,8$ см	14	24,1	18	29,5	97	50,5	<b>17,3; &lt;0,0001</b>
САД $\geq 110$ мм.рт.ст.	6	10,3	7	11,5	28	14,6	0,89; 0,64
ДАД $\geq 70$ мм.рт.ст.	8	13,8	8	13,1	40	20,8	2,73; 0,26
ИМТ $\geq 24,7$ кг/м <sup>2</sup>	7	12,1	17	27,9	86	44,8	<b>22,7; &lt;0,0001</b>
ОХС $\geq 4,49$ ммоль/л	10	17,2	8	13,1	47	24,5	4,19; 0,12
ТГ $\geq 1,55$ ммоль/л	14	24,1	21	34,4	89	46,4	<b>10,1; 0,006</b>
ЛПВП $< 1,01$ ммоль/л	7	12,1	7	11,5	48	25,0	<b>8,25; 0,02</b>
Соотношение ТГ/ЛПВП $> 1,14$	11	19,0	15	24,6	80	41,7	<b>13,3; 0,001</b>
ЛПНП $\geq 2,49$ ммоль/л	8	13,8	8	13,1	36	18,2	1,49; 0,47
Инсулин МКЕД/мл $> 19,8$	5	8,6	7	11,5	125	65,1	<b>90,3; &lt;0,0001</b>
НОМА индекс $> 2,32$	4	6,9	4	6,6	121	63,0	<b>95,9; &lt;0,0001</b>
ГСПГ $< 31,4$ нмоль/л	7	12,1	8	13,1	41	21,4	<b>7,52; 0,02</b>
СРБ $\geq 4,56$ мг/л	8	13,8	14	23,0	60	31,3	<b>7,45; 0,02</b>
Витамин Д $< 20$ нг/мл	16	27,6	20	32,8	92	47,9	<b>9,80; 0,007</b>
Ферритин $\geq 43,5$ нг/дл	5	8,6	6	9,8	40	20,8	<b>7,23; 0,03</b>

Анализ показателей гемодинамики показал, что частота САД  $\geq 110$  мм.рт.ст. (14,6% против 10,3% в контроле и 11,5% - без ГСД -  $\chi^2=0,89$ ;  $p=0,64$ ) и ДАД  $\geq 70$  мм.рт.ст. (20,8% против 13,8% в контроле и 13,1% - без ГСД -  $\chi^2=2,73$ ;  $p=0,26$ ) с одинаковой частотой выявляются в изученных группах.

Что касается частоты встречаемости ИМТ  $> 24,7$  кг/м<sup>2</sup>, то в группе с ГСД (44,8%  $\chi^2=22,7$ ;  $p<0,0001$ ) женщин с такой массой тела оказалось достоверно больше, чем в группах контроля (12,1%) и без ГСД (27,9%).

При анализе показателей липидного спектра установлено, что такие параметры как ОХС  $\geq 4,49$  ммоль/л (контроль – 17,2% без ГСД - 13,1% и ГСД - 24,5%;  $\chi^2=4,19$ ;  $p=0,12$ ) и ЛПНП  $\geq 2,49$  ммоль/л (контроль – 13,8% без ГСД - 13,1% и ГСД – 18,2%;  $\chi^2=1,49$ ;  $p=0,47$ ) не имели достоверных отличий по группам.

Тогда как по частоте ТГ  $\geq 1,55$  ммоль/л (46,4% против 24,1% в контроле и 34,4% - без ГСД -  $\chi^2=10,1$ ;  $p=0,006$ ), ЛПВП  $< 1,01$  ммоль/л (25,0% против 12,1% в контроле и 11,5% - без ГСД -  $\chi^2=8,25$ ;  $p=0,02$ ) и соотношению ТГ/ЛПВП  $> 1,14$  (41,7% против 19,0% в контроле и 24,6% - без ГСД -  $\chi^2=13,3$ ;  $p=0,001$ ) группа с ГСД существенно различалась.

При анализе показателей углеводного обмена выявлено статистически значимое преобладание частоты инсулин > 19,8 МКЕД/мл (65,1% против 8,6% в контроле и 11,5% - без ГСД -  $\chi^2=90,3$ ;  $p<0,0001$ ) и НОМА индекс > 2,32 (63,0% против 6,9% в контроле и 6,6% - без ГСД -  $\chi^2=95,9$ ;  $p<0,0001$ ) в группе беременных с ГСД.

В ходе исследования изучена частота встречаемости некоторых биомаркеров в исследуемых группах.

Так, у женщин с ГСД достоверно чаще регистрируются случаи уровня ГСПГ < 31,4 нмоль/л (21,4% против 12,1% в контроле и 13,1% - без ГСД -  $\chi^2=7,52$ ;  $p=0,02$ ), СРБ  $\geq 4,56$  мг/л (31,3% против 13,8% в контроле и 23,0% - без ГСД -  $\chi^2=7,45$ ;  $p=0,02$ ), витамина Д < 20 нг/мл (47,9% против 27,6% в контроле и 32,8% - без ГСД -  $\chi^2=9,80$ ;  $p=0,007$ ) и ферритина  $\geq 43,5$  нг/дл (20,8% против 8,6% в контроле и 9,8% - без ГСД -  $\chi^2=7,52$ ;  $p=0,02$ ).

Известно, что обязательным условием для признания того или иного показателя в качестве маркера риска развития заболевания является наличие статистически значимых корреляционных взаимосвязей. С этой целью проведена оценка корреляционных связей маркеров ГСД с клинико-анамнестическими данными, параметрами гинекологической, соматической патологии, а также показателями течения данной беременности (табл. 2).

**Таблица 2**

**Матрица корреляций наиболее значимых переменных при ГСД**

Показатели	Возраст	Паритет	Наследственность по СД	Увеличение веса	Окружность средней трети плеча	Макросомия	ИМТ	ТГ	ЛПВП	Соотношение ТГ/ЛПВП	Инсулин	НОМА индекс	ГСПГ	СРБ	Витамин Д	Ферритин
Возраст		<b>0,38●</b>	0,07	<b>0,42#</b>	<b>0,29*</b>	0,12	0,09	0,17	0,12	0,05	-0,01	0,08	-0,06	0,18	-0,02	0,14
Паритет	<b>0,38●</b>		0,12	<b>0,33●</b>	0,09	<b>0,34●</b>	0,02	-0,09	0,11	0,03	-0,07	0,10	0,08	0,20	0,16	0,11
Наследственность по СД	0,07	0,12		-0,21	-0,06	0,19	<b>0,41#</b>	-0,04	-0,09	0,12	<b>0,37●</b>	<b>0,38●</b>	0,03	-0,16	0,04	-0,07
Увеличение веса	<b>0,42#</b>	<b>0,33●</b>	0,21		<b>0,34●</b>	<b>0,31*</b>	<b>0,46#</b>	<b>0,42●</b>	<b>-0,36●</b>	<b>0,31*</b>	<b>0,32●</b>	<b>0,51#</b>	-0,12	0,05	0,13	0,08
Окружность средней трети плеча	<b>0,29*</b>	0,13	-0,06	<b>0,34●</b>		<b>0,63#</b>	<b>0,61#</b>	<b>0,73#</b>	<b>-0,64#</b>	<b>0,79#</b>	0,18	0,11	-0,07	-0,11	-0,10	0,16
Макросомия	0,12	<b>0,34●</b>	0,19	<b>0,31*</b>	<b>0,63#</b>		<b>0,33●</b>	<b>0,39●</b>	<b>-0,30*</b>	<b>0,64#</b>	<b>0,38●</b>	<b>0,35●</b>	-0,13	0,08	-0,13	0,11
ИМТ	0,09	0,02	<b>0,41#</b>	<b>0,46#</b>	<b>0,61#</b>	<b>0,33●</b>		<b>0,31*</b>	<b>-0,28*</b>	<b>0,37●</b>	<b>0,33●</b>	<b>0,30*</b>	0,09	0,14	<b>-0,37●</b>	-0,16
ТГ	0,17	-0,09	-0,04	<b>0,42●</b>	<b>0,73#</b>	<b>0,39●</b>	<b>0,31*</b>		0,11	<b>0,28*</b>	<b>0,47#</b>	<b>0,51#</b>	-0,05	-0,11	0,14	-0,09
ЛПВП	0,12	0,11	-0,09	<b>-0,36●</b>	<b>-0,64#</b>	<b>-0,30*</b>	<b>-0,28*</b>	0,11		<b>-0,29*</b>	<b>-0,37●</b>	<b>-0,34●</b>	0,16	-0,12	0,07	0,04
Соотношение ТГ/ЛПВП	0,05	0,03	0,12	<b>0,31*</b>	<b>0,79#</b>	<b>0,64#</b>	<b>0,37●</b>	<b>0,28*</b>	<b>-0,29*</b>		<b>0,74#</b>	<b>0,69#</b>	0,09	-0,07	0,12	0,15
Инсулин	-0,01	-0,07	<b>0,37●</b>	<b>0,32●</b>	0,18	<b>0,38●</b>	<b>0,33●</b>	<b>0,47#</b>	<b>-0,37●</b>	<b>0,74#</b>		<b>0,29*</b>	<b>-0,71#</b>	<b>0,68#</b>	<b>-0,42#</b>	<b>0,61#</b>
НОМА индекс	0,08	0,10	<b>0,38●</b>	<b>0,51#</b>	0,11	<b>0,35●</b>	<b>0,30*</b>	<b>0,51#</b>	<b>-0,34●</b>	<b>0,69#</b>	<b>0,29*</b>		<b>-0,65#</b>	<b>0,76#</b>	<b>-0,56#</b>	<b>0,70#</b>
ГСПГ	-0,06	0,08	0,03	-0,12	-0,07	-0,13	0,09	-0,05	0,16	0,09	<b>-0,71#</b>	<b>-0,65#</b>		-0,06	<b>0,36●</b>	<b>-0,29*</b>
СРБ	0,18	0,20	-0,16	0,05	-0,11	0,08	0,14	-0,11	-0,12	-0,07	<b>0,68#</b>	<b>0,76#</b>	-0,06		0,13	<b>0,38●</b>
Витамин Д	-0,02	0,16	0,04	0,13	-0,10	-0,13	<b>-0,37●</b>	0,14	0,07	0,12	<b>-0,42#</b>	<b>-0,56#</b>	<b>0,36●</b>	0,13		-0,09
Ферритин	0,14	0,11	-0,07	0,08	0,16	0,11	-0,16	-0,09	0,04	0,15	<b>0,61#</b>	<b>0,70#</b>	<b>-0,29*</b>	<b>0,38●</b>	-0,09	

Примечание: статистическая значимость \* -  $p<0,05$ , ● -  $p<0,001$ ,#-  $p<0,0001$

В ходе анализа установлена средняя силы корреляционная взаимосвязь между возрастом и паритетом ( $r=0,38$ ;  $p<0,001$ ), увеличением веса во время беременности ( $r=0,42$ ;  $p<0,0001$ ) и окружностью средней трети плеча ( $r=0,29$ ;  $p<0,05$ ). В свою очередь паритет коррелировал с увеличением веса во время беременности ( $r=0,33$ ;  $p<0,001$ ) и макросомией ( $r=0,34$ ;  $p<0,001$ ).

Средней степени корреляционная зависимость выявлена между наследственной предрасположенностью к СД ( $r=0,41$ ;  $p<0,0001$ ) и ИМТ ( $r=0,37$ ;  $p<0,001$ ), уровнем инсулина ( $r=0,37$ ;  $p<0,001$ ) и НОМА индексом ( $r=0,38$ ;  $p<0,001$ ).

Дальнейший анализ показал, что такой фактор как увеличение веса во время беременности имеет множественные прямые корреляционные связи средней степени с размером окружности средней трети плеча ( $r=0,34$ ;  $p<0,001$ ), макросомией ( $r=0,31$ ;  $p<0,05$ ), ИМТ ( $r=0,46$ ;  $p<0,0001$ ), ТГ ( $r=0,42$ ;  $p<0,001$ ), с соотношением ТГ/ЛПВП ( $r=0,31$ ;  $p<0,05$ ), с уровнем инсулина ( $r=0,32$ ;  $p<0,001$ ) и НОМА индексом ( $r=0,51$ ;  $p<0,0001$ ) и обратную – с уровнем ЛПВП ( $r=-0,36$ ;  $p<0,001$ ).

Полученные данные свидетельствуют о наличии сильной корреляции между размером окружности средней трети плеча и макросомией ( $r=0,63$ ;  $p<0,0001$ ), ИМТ ( $r=0,61$ ;  $p<0,0001$ ), ТГ ( $r=0,73$ ;  $p<0,0001$ ), с соотношением ТГ/ЛПВП ( $r=0,79$ ;  $p<0,05$ ) и с уровнем ЛПВП ( $r=-0,64$ ;  $p<0,0001$ ).

Показатели липидного спектра (уровень ТГ и ЛПВП) коррелировали с уровнем инсулина (соответственно  $r=0,47$ ;  $p<0,0001$ ;  $r=-0,37$ ;  $p<0,001$ ) и НОМА индексом (соответственно  $r=0,51$ ;  $p<0,0001$ ;  $r=-0,34$ ;  $p<0,001$ ). Выявлена сильная корреляционная связь между соотношением ТГ/ЛПВП и уровнем инсулина ( $r=0,74$ ;  $p<0,0001$ ) и НОМА индексом ( $r=0,69$ ;  $p<0,0001$ ).

При анализе корреляционных связей биомаркеров установлена сильная обратная зависимость между уровнем ГСПГ и уровнем инсулина ( $r=-0,71$ ;  $p<0,0001$ ) и НОМА индексом ( $r=-0,65$ ;  $p<0,0001$ ), умеренная отрицательная с уровнем ферритина ( $r=-0,29$ ;  $p<0,05$ ) и положительная с уровнем витамина Д ( $r=0,36$ ;  $p<0,001$ ). Отмечается высокая степень корреляции уровня СРБ с уровнем инсулина ( $r=0,68$ ;  $p<0,0001$ ) и НОМА индексом ( $r=0,76$ ;  $p<0,0001$ ) и умеренная с уровнем ферритина ( $r=0,38$ ;  $p<0,001$ ).

В свою очередь уровень ферритина также сильно коррелировал с уровнем инсулина ( $r=0,61$ ;  $p<0,0001$ ) и НОМА индексом ( $r=0,70$ ;  $p<0,0001$ ). При анализе корреляционных связей витамина Д обнаружена умеренная отрицательная зависимость между показателем ИМТ ( $r=-0,37$ ;  $p<0,001$ ), уровнем инсулина ( $r=-0,42$ ;  $p<0,0001$ ) и НОМА индексом ( $r=-0,56$ ;  $p<0,0001$ ).

Таким образом, для ГСД характерна корреляционная взаимосвязь между возрастом и паритетом ( $r=0,38$ ;  $p<0,001$ ), увеличением веса во время беременности ( $r=0,42$ ;  $p<0,0001$ ) и окружностью средней трети плеча ( $r=0,29$ ;  $p<0,05$ ).

В свою очередь паритет коррелировал с увеличением веса во время беременности ( $r=0,33$ ;  $p<0,001$ ) и макросомией ( $r=0,34$ ;  $p<0,001$ ). Установлена корреляция между показателями липидного (уровень ТГ и ЛПВП, соотношение ТГ/ЛПВП) и углеводного обмена (уровень инсулина и НОМА индекс). Обнаружена различной направленности взаимосвязь лабораторных биомаркеров (ГСПГ, СРБ, ферритина и витамина Д) с показателями инсулинорезистентности.

В четвертой главе «Факторы риска и прогнозирование развития гестационного сахарного диабета» дана оценка прогностической значимости каждого из рассматриваемых факторов.

Методом логистического регрессионного анализа оценены уровни значимости клинико-анамнестических и лабораторных предикторов ГСД.

По результатам сравнительного анализа клинико-анамнестических предикторов выявлено следующее: в группе с ГСД достоверно чаще встречаются женщины в возрасте  $\geq 30$  лет (66,7% против 29,6% в контроле; ОШ 4,69; 95%ДИ 3,16-6,96;  $p < 0,0001$ ), с высоким паритетом (51,6% против 29,6%; ОШ 2,87; 95%ДИ 1,95-4,23;  $p < 0,0001$ ), увеличением массы тела во время беременности  $> 15$  кг (44,8% против 33,3%; ОШ 1,61; 95%ДИ 1,11-2,35;  $p = 0,01$ ), рождением плода весом  $> 4$  кг (42,7% против 25,0%; ОШ 2,25; 95%ДИ 1,52-3,33;  $p < 0,0001$ ), окружностью средней трети плеча  $\geq 25,8$  см (46,4% против 24,1%; ОШ 2,65; 95%ДИ 1,79-3,93;  $p < 0,0001$ ). Кроме того, среди анамнестических данных в группе с ГСД наследственная отягощенность по СД (51,0% против 35,2%; ОШ 1,92; 95%ДИ 1,32-2,79;  $p = 0,001$ ), преэклампсия (21,4% против 14,8%; ОШ 1,64; 95%ДИ 1,01-2,65;  $p = 0,04$ ), индуцированная беременность (30,7% против 21,3%; ОШ 1,63; 95%ДИ 1,08-2,48;  $p = 0,02$ ), преждевременные роды (41,7% против 32,4%; ОШ 1,49; 95%ДИ 1,02-2,18;  $p = 0,04$ ).

Из гинекологических заболеваний достоверно чаще отмечается СПКЯ (33,3% против 23,1%; ОШ 1,66; 95%ДИ 1,10-2,50;  $p = 0,01$ ).

Достоверных отличий по таким показателям как ИМТ (9,38% против 8,33%; ОШ 1,06; 95%ДИ 0,56-2,0;  $p = 0,86$ ), кесарево сечение (32,3% против 28,7%; ОШ 1,20; 95%ДИ 0,81-1,79;  $p = 0,37$ ), ранний токсикоз (17,7% против 14,8%; ОШ 1,26; 95%ДИ 0,77-2,07;  $p = 0,36$ ) и хроническая гипертензия не выявлено (20,8% против 16,7%; ОШ 0,80; 95%ДИ 0,49-1,29;  $p = 0,35$ ).

При изучении лабораторных биомаркеров выявлено, что у женщин с ГСД с высокой степенью статистической значимости преобладали низкий уровень ГСПГ (57,3% против 19,4%; ОШ 5,51; 95%ДИ 3,66-8,31;  $p < 0,0001$ ) и высокие значения НОМА индекса (52,6% против 23,1%; ОШ 3,62; 95%ДИ 2,44-5,37;  $p < 0,0001$ ), соотношения ТГ/ЛПВП (46,9% против 32,4%; ОШ 1,87; 95%ДИ 1,28-2,73;  $p = 0,001$ ) и СРБ (41,1% против 28,7%; ОШ 1,76; 95%ДИ 1,19-2,59;  $p = 0,001$ ).

Также в группе с ГСД наблюдается превалирование случаев с высоким уровнем ферритина (39,1% против 29,6%; ОШ 1,56; 95%ДИ 1,06-2,29;  $p = 0,03$ ), инсулина (37,0% против 26,9%; ОШ 1,58; 95%ДИ 1,07-2,35;  $p = 0,02$ ) и ТГ (22,9% против 12,0%; ОШ 2,17; 95%ДИ 1,11-4,25;  $p = 0,02$ ) и низкими значениями витамина Д (41,7% против 31,5%; ОШ 1,52; 95%ДИ 1,04-2,22;  $p = 0,03$ ) и ЛПВП (27,6% против 16,7%; ОШ 1,91; 95%ДИ 1,05-3,46;  $p = 0,03$ ).

Следующим этапом наших исследований оценка диагностической значимости каждого фактора. С помощью показателя относительного риска (ОР) были определены ранговое место каждого фактора и его этиологическая доля (etiological fraction – EF).

Проведенный анализ показал, что факторами с почти полной



обусловленностью являются низкий уровень ГСПГ (OR=8,14; EF=87,71%), возраст  $\geq 30$  лет (OR=7,37; EF=86,43%), повышенный индекс НОМА (OR=7,28; EF=86,26%), высокий паритет (OR=6,44; EF=84,47%), окружность средней трети плеча  $\geq 25,8$  см (OR=6,21; EF=83,90%), рождение плода весом  $>4$  кг (OR=5,97; EF=83,25%), наследственность по СД (OR=5,84; EF=82,88%) и увеличение соотношения ТГ/ЛПВП (OR=5,31; EF=81,17%) (табл. 3).

**Таблица 3**

**Распределение факторов риска ГСД по показателю относительного риска, этиологической доли, ранговому месту и степени обусловленности**

Факторы риска	ОР	EF, %	Ранг	Степень обусловленности	ОР	EF, %
ГСПГ	8,14	87,71	1	Почти полная	5,0<	81 - 100
Возраст $\geq 30$ лет	7,37	86,43	2			
НОМА индекс	7,28	86,26	3			
Паритет	6,44	84,47	4			
Окружность средней трети плеча $\geq 25,8$ см	6,21	83,90	5			
Рождение плода весом $>4$ кг	5,97	83,25	6			
Наследственность по СД	5,84	82,88	7			
Соотношение ТГ/ЛПВП	5,31	81,17	8			
СРБ	5,25	80,95	9	Очень высокая	3,2 - $\leq 5,0$	67 - 80
Увеличение веса $>15$ кг	4,79	79,12	10			
Ферритин	3,25	69,23	11			
Витамин Д	3,03	67,00	12	Высокая	2 - $\leq 3,2$	51 - 66
Преждевременные роды	2,65	62,26	13			
Инсулин	2,16	53,70	14			
СПКЯ	2,05	51,22	15			
Индукцированная беременность	2,04	50,98	16	Средняя	1,5 - $\leq 2,0$	33 - 50
Преэклампсия в анамнезе	1,97	49,24	17			
Триглицериды	1,63	38,65	18			
ЛПВП	1,50	33,33	19			
Хроническая гипертензия	1,45	31,03	20	Малая	1 - $\leq 1,5$	Менее 33
Кесарево сечение	1,43	30,07	21			
Ранний токсикоз	1,42	29,58	22			
Гликемия натощак	1,42	29,58	23			
Гликемия ч/з 1 час	1,41	29,08	24			
НВА1С	1,40	28,57	25			
ИМТ $>25$ кг/м <sup>2</sup>	1,39	28,06	26			

Очень высокие ранговые позиции были присущи таким параметрам как высокий уровень СРБ (OR=5,25; EF=80,95%), увеличение веса во время беременности  $> 15$  кг (OR=4,79; EF=79,12%), высокий уровень ферритина (OR=3,25; EF=69,23%), низкий уровень витамина Д (OR=3,03; EF=67,00%).

В блок высокая степень обусловленности вошли преждевременные роды в анамнезе (OR=2,65; EF=62,26%), высокий уровень инсулина (OR=2,16; EF=53,70%) и наличие СПКЯ (OR=2,05; EF=51,22%).

В градацию средняя степень обусловленности риска развития ГСД вошли индуцированная беременность (OR=2,04; EF=50,98%), преэклампсия в

анамнезе (OR=1,97; EF=49,24%), высокий уровень триглицеридов (OR=1,63; EF=38,65%) и низкое содержание ЛПВП (OR=1,50; EF=33,33%).

Группу клинико-anamнестических факторов с малой степенью обусловленностью для развития ГСД составили хроническая гипертензия (OR=1,45; EF=31,03%), кесарево сечение (OR=1,43; EF=30,07%), ранний токсикоз (OR=1,42; EF=29,58%) и ИМТ (OR=1,39; EF=28,06%). Из лабораторных маркеров в эту категорию вошли гликемия натощак (OR=1,42; EF=29,58%), гликемия ч/з 1 час (OR=1,41; EF=29,08%) и HBA1C (OR=1,40; EF=28,57%).

Для оценки прогностически значимых факторов, достоверно влияющих на развитие ГСД, применялись бинарная логистическая регрессия и ROC-анализ. Для построения прогностических моделей были отобраны факторы, статистическая значимость которых подтверждена с помощью однофакторного анализа ( $p < 0,05$ ). Проверку качества построенных моделей осуществляли с использованием следующих характеристик: чувствительности (Se), специфичности (Sp) и площадь под ROC-кривой (AUC - Area Under Curve).

Анализ вклада каждого фактора в прогнозе ГСД продемонстрировал статистически значимую связь со средней силой математической модели и невысокими показателями чувствительности и специфичности (табл. 4).

**Таблица 4**

**Прогностическая значимость факторов риска ГСД**

Факторы риска	Se	Sp	AUC
ГСД	0,57	0,80	0,69
Возраст $\geq 30$ лет	0,65	0,73	0,69
НОМА индекс	0,66	0,63	0,65
Паритет	0,69	0,55	0,62
Окружность средней трети плеча $\geq 25,8$ см	0,61	0,72	0,67
Рождение плода весом $>4$ кг	0,63	0,69	0,66
Наследственность по СД	0,60	0,71	0,66
Соотношение ТГ/ЛПВП	0,61	0,68	0,65
СРБ	0,59	0,71	0,65
Увеличение веса $>15$ кг	0,64	0,57	0,61
Ферритин	0,65	0,54	0,60
Витамин Д	0,62	0,61	0,62
Преждевременные роды	0,68	0,56	0,62
Инсулин	0,63	0,58	0,61
СПКЯ	0,65	0,59	0,62
Индукцированная беременность	0,64	0,60	0,62
Преэклампсия в анамнезе	0,55	0,66	0,61
Триглицериды	0,61	0,64	0,63
ЛПВП	0,67	0,62	0,65

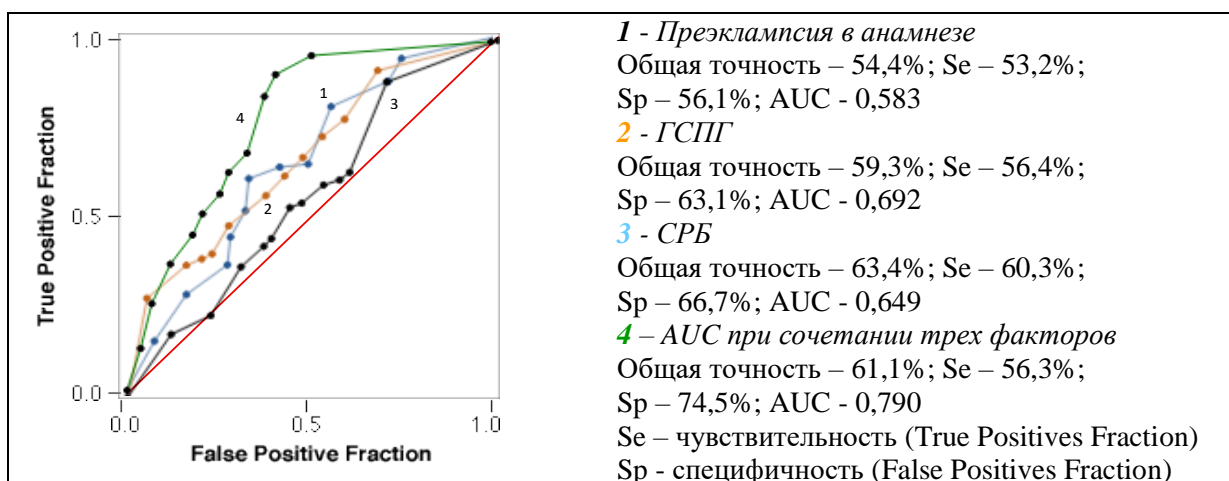
Учитывая полученные результаты, было решено определить комбинации клинико-anamнестических факторов и биомаркеров, имеющих существенное значение в развитии ГСД. Расчеты и построение графика ROC проводили на веб-калькуляторе для кривых ROC (Receiver Operating Characteristics) Университета Джонса Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США <https://www.rad.jhmi.edu>.

Качество модели определяли по следующим параметрам:

Градация AUC	Прогностическая ценность
0,5-0,6	- Неудовлетворительная
0,6-0,7	- Средняя
0,7-0,8	- Хорошая
0,8-0,9	- Очень хорошая
0,9-1,0	- Отличная

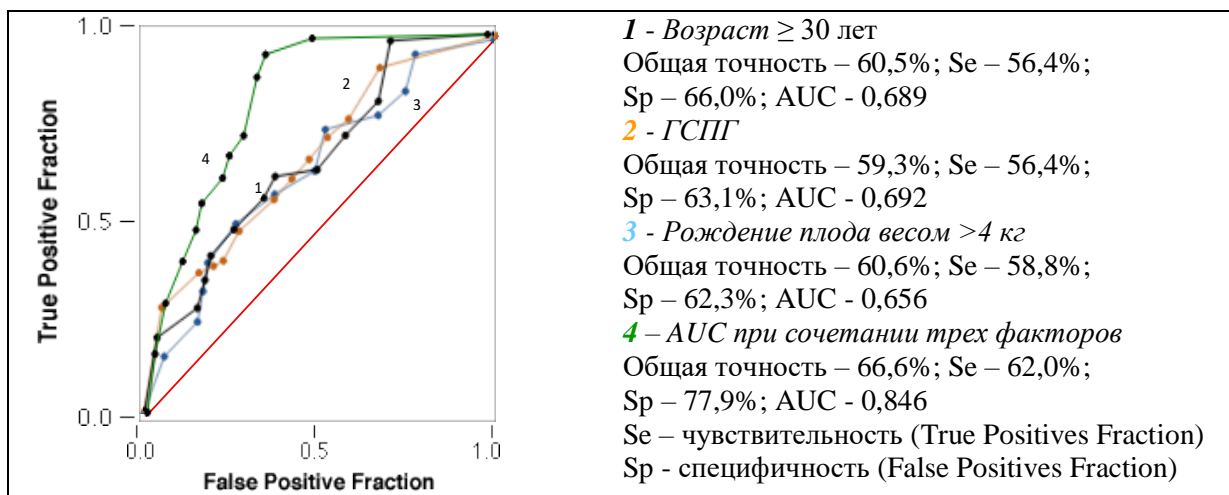
В результате многофакторного анализа (пошаговая бинарная логистическая регрессия) было выявлено 3 блока факторов, прогностическая эффективность которых по совокупности факторов значительно увеличивалась.

В первый блок вошли такие факторы как преэклампсия в анамнезе, низкий уровень ГСПГ и высокий уровень СРБ. Диагностическая ценность при учете всех трех факторов стала соответствовать градации «хорошая» (AUC - 0,790) (рис. 1).



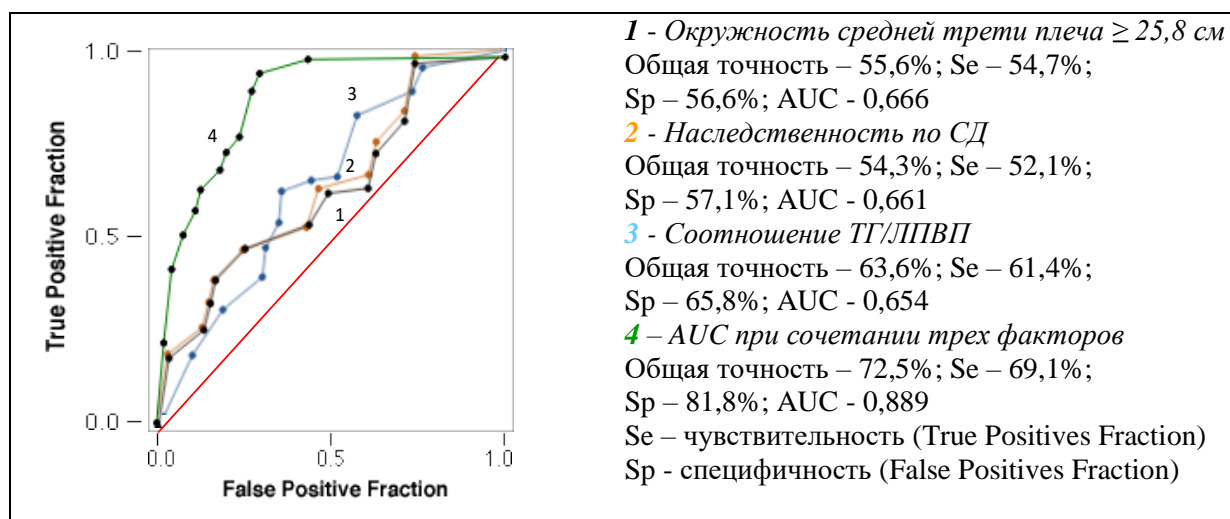
**Рис. 1. ROC-кривая логистической модели прогнозирования**

Во второй блок вошли такие факторы как возраст  $\geq 30$  лет, низкий уровень ГСПГ и рождение плода весом  $>4$  кг. Диагностическая ценность при учете всех трех факторов стала соответствовать градации «очень хорошая» (AUC - 0,846) (рис. 2).



**Рис. 2. ROC-кривая логистической модели прогнозирования**

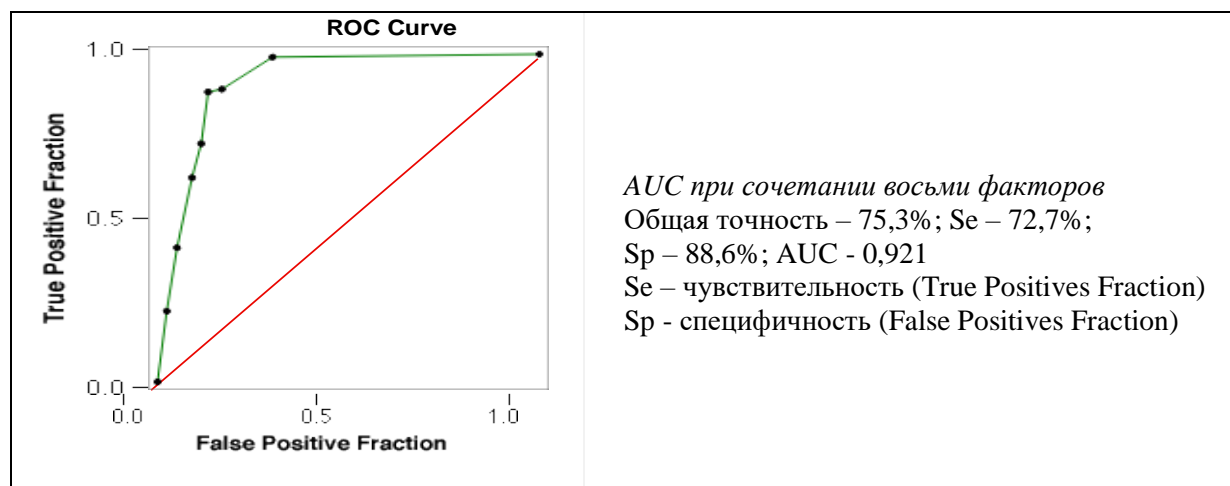
В третий блок вошли такие факторы как окружность средней трети плеча  $\geq 25,8$  см, наследственность по СД и высокие показатели соотношения ТГ/ЛПВП. Диагностическая ценность при учете всех трех факторов стала соответствовать градации «очень хорошая» (AUC - 0,889) (рис. 3).



**Рис. 3. ROC-кривая логистической модели прогнозирования**

Следующим этапом наших исследований было определение прогностической ценности совокупности 8 факторов, так как низкий уровень ГСПГ встречался в двух полученных блоках.

Полученные данные свидетельствуют о значительном улучшении качества прогноза при учете всех факторов. При этом общая точность модели составила 75,3%, чувствительность - 72,7%, специфичность – 88,6%, прогностическая ценность 0,921 (рис. 4).



**Рис. 4. ROC-кривая логистической модели прогнозирования**

Далее методом множественного регрессионного анализа получили уравнение регрессии, с помощью которого можно прогнозировать развитие ГСД у беременных

$$ГСД = 9,25 + (0,76 \cdot A) + (0,29 \cdot B) + (0,45 \cdot C) + (0,63 \cdot D) + (0,77 \cdot E) - (0,59 \cdot F) + (1,07 \cdot G) + (0,82 \cdot H)$$

где ГСД – вероятность развития ГСД, %; const = 9,25;

A - окружность средней трети плеча, см;

В – величина, характеризующая наследственность по СД, равная 1, если отягощенность имела место, и равная 0, если она отсутствовала;

С - соотношение ТГ/ЛПВП;

Д - возраст, лет;

Е - рождение плода весом > 4 кг, равная 1, если событие имело место, и равная 0, если не имела;

F – уровень ГСПГ, нмоль/л;

G - величина, характеризующая наличие в анамнезе преэклампсии, равная 1, если преэклампсия имела место, и равная 0, если она отсутствовала;

H – уровень СРБ, мг/л.

Известно, что риск развития заболевания можно разделить на градации: низкий, умеренный и высокий. Поэтому результаты в пределах значений 0–30% соответствовали низкому риску развития ГСД, в пределах 30–60 % - умеренный риск и в пределах 60–100 % - высокий риск [Александрович Ю.С., 2007; Томаева К.Г., 2019].

По результатам множественного регрессионного анализа, учитывая сочетанное влияние факторов, в ходе пошагового добавления клиничко-анамнестических предикторов и биомаркеров в окончательное уравнение были включены следующие переменные: возраст, окружность средней трети плеча, наследственность по СД, рождение плода весом > 4 кг, преэклампсия в анамнезе, уровень ГСПГ, соотношение ТГ/ЛПВП и уровень СРБ.

Таким образом, предикторами развития ГСД с уровнем обусловленности выше 80% явились из клиничко-анамнестических показателей: возраст  $\geq 30$  лет, наследственная отягощенность по СД, рождение плода весом >4 кг, высокий паритет и окружность средней трети плеча  $\geq 25,8$  см; из лабораторных биомаркеров: низкий уровень ГСПГ, высокий показатель НОМА индекс и увеличение соотношения ТГ/ЛПВП. Предикторами с очень высокой и высокой обусловленностью (от 50% до 80%) явились высокий уровень СРБ, увеличение веса во время беременности > 15 кг, высокий уровень ферритина, низкий уровень витамина Д преждевременные роды в анамнезе, высокий уровень инсулина и наличие СПКЯ. Средняя степень обусловленности (от 33% до 50%) была характерна для следующих факторов: индуцированная беременность, преэклампсия в анамнезе, высокий уровень триглицеридов и низкое содержание ЛПВП. По данным бинарной логистической регрессии и ROC-анализа, что прогностическая значимость каждый из изученных факторов соответствует AUC градации «средняя» (0,6-0,7). Дальнейший анализ выявил 3 блока факторов, прогностическая эффективность которых увеличивалась значительно по совокупности (общая точность модели составила 75,3%, чувствительность - 72,7%, специфичность – 88,6%, прогностическая ценность 0,921). На основании полученных данных разработана математическая модель (формула) прогнозирования риска ГСД у беременных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам диссертационной работы «Оценка роли биомаркеров в развитии гестационного сахарного диабета» на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по медицинским наукам можно сделать следующие выводы:

1. Скрининг беременных, проведенный в шести пилотных регионах Узбекистана, показал, что частота встречаемости гестационного диабета составила 10,5%. Причем треть (33,4%) были женщины с высоким паритетом родов в возрастном диапазоне 25-29 лет. Избыточной массой тела и ожирением страдали соответственно 19,5% и 7,8% беременных.

2. Сравнительный анализ анамнестических, клинико-метаболических и биохимических параметров беременных выявил достоверное повышение ИМТ -маркера метаболических нарушений у женщин с ГСД и без ГСД, но с наличием одного или нескольких факторов риска по сравнению с группой контроля. Аналогичная тенденция выявлена и в отношении прибавки массы тела и размера окружности плеча.

3. Установлено нарушение липидного обмена в виде повышения уровня ТГ, снижения ЛПВП и нарушения соотношения ТГ/ЛПВП на фоне увеличения индекса резистентности у женщин с ГСД. Отмечено достоверное снижение уровня ГСПГ и витамина D, сочетанное с высокими показателями уровня ферритина и СРБ.

4. Выявлены четкие предикторы развития ГСД с очень высоким уровнем обусловленности (выше 80%): возраст  $\geq 30$  лет, наследственная отягощенность по СД, рождение плода весом  $>4$  кг, высокий паритет родов и окружность средней трети плеча  $\geq 25,8$  см; низкий уровень ГСПГ, повышение НОМА индекса и соотношения ТГ/ЛПВП; с высокой обусловленностью (от 50% до 80%) - высокие уровни инсулина, СРБ, ферритина, увеличение веса во время беременности  $> 15$  кг, низкий уровень витамина D, преждевременные роды в анамнезе и наличие СПКЯ; средней степенью обусловленностью (от 33% до 50%) - индуцированная беременность, преэклампсия в анамнезе, высокий уровень триглицеридов и низкое содержание ЛПВП.

5. По данным бинарной логистической регрессии и ROC-анализа выделены 3 блока факторов, которые явились основой для разработанной математической модели прогнозирования риска ГСД у беременных. Общая точность модели составила 75,3%, чувствительность - 72,7%, специфичность - 88,6%, прогностическая ценность 0,921

**ONE - TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING  
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 AT  
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

**TOJIEVA IRODA MIRSOLI KIZI**

**ASSESSMENT THE ROLE OF BIOMARKERS IN THE DEVELOPMENT  
OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS**

**14.00.03 – Endocrinology  
14.00.01 – Obstetrics and gynecology**

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

**TASHKENT – 2021**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2020.3.PhD/Tib1398.**

Doctoral dissertation was carried out at the Tashkent pediatric medical institute.

The dissertation abstract was posted in three (uzbek, russian, english (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of «ZiyoNet» information-educational portal at (www.ziynet.uz).

**Scientific advisers:**

**Khalimova Zamira Yusufovna**

Doctor of Medical Sciences, Professor

**Zufarova Shakhnoza Alimdjanovna**

Doctor of Medical Sciences, Professor

**Official opponents:**

**Najmutdinova Dilorom Kamariddinovna**

Doctor of Medical Sciences, Professor

**Kattahodjaeva Makhmuda Khamdamovna**

Doctor of Medical Sciences, Professor

**Leading organization:**

**Samarkand State Medical Institute**

The defence of the dissertation will be held on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021, at \_\_\_\_ at the meeting of the One-time Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No. \_\_\_\_\_). Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878) 150-78-14.

The abstract of dissertation was distributed on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 y.

(Registry record No. \_\_\_\_ dated « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 y.)

**A.G. Gadaev**

Chairman of the one-time Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**D.A. Nabieva**

Scientific Secretary of the one-time Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

**D.A. Alieva**

Chairman of the one-time Scientific Seminar at the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor



## INTRODUCTION (abstract the PhD dissertation)

**The aim of the research** to identify clinical and metabolic predictors and biochemical markers of GDM to develop a model for predicting risk in pregnant women.

**The object of the research is** the screening data of 1804 pregnant women and clinical and laboratory examination of 192 patients with GDM from six pilot regions of the Republic of Uzbekistan.

**Scientific novelty of the research** consists of the following:

the most significant clinical-anamnestic, metabolic and biochemical markers for predicting the development of GDM were identified;

it was found that GDM is characterized by a different orientation of the relationship of laboratory biomarkers (SHBG, CRP, ferritin and vitamin D) with indicators of insulin resistance;

the prognostic significance of such clinical predictors as maternal age, hereditary burden, fetal weight, high parity and circumference of the middle third of the shoulder, as well as clinical biomarkers contributing to the development of GDM was determined;

a program has been developed that allows to timely detect and reduce the frequency of complications of pregnancy and childbirth in gestational diabetes mellitus and predict the development of gestational diabetes mellitus

**Implementation of the research results.** Based on the scientific results obtained on the identification of clinical and metabolic predictors and biochemical markers of GDM for the development of a model for predicting risk in pregnant women:

Methodological recommendations “Vitamin D and gestational diabetes mellitus” were approved (Certificate of the Ministry of Health No. 8n-d / 144 of October 7, 2020). The above guidelines have prevented the development of gestational diabetes mellitus by normalizing vitamin D deficiency in pregnant women.

The scientific results obtained to determine the number of pregnant women at risk of developing gestational diabetes mellitus were introduced into medical practice, including the medical practice of the Samarkand regional endocrinological dispensary and the Kashkadarya branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Endocrinology named after I. YO.Kh. Turakulova (Certificate of the Ministry of Health No. 8n-z / 197 dated December 17, 2020). The implementation of the results in practice made it possible to reduce the risk of developing type 2 diabetes mellitus in mother and child, to carry out early diagnosis, to predict the course of the disease, to optimize the timely prevention of emerging complications, as well as to improve the quality of life of patients and increase the effectiveness of treatment.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, conclusion, practical recommendations and a bibliography. The volume of the thesis is 120 pages.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Тожиева И.М. Предикторы развития гестационного диабета // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2019. – №3. – С.53-56 (14.00.00; №3)

2. Тожиева И.М. Дефицит витамина Д у женщин с гестационным диабетом в Узбекистане // Журнал биомедицины и практики: специальный выпуск, 2020. – С.19-25. (14.00.00; № 24)

3. Nishanova F.P, Azimov A.A., Tojjeva I.M. Regression model of the dependence of the body mass index on the risk factors of development of GDM // Journal of science. Lyon. – 2020, №12. – С. 39-43. (ISSN 3475-3281)

4. Нишанова Ф.П., Азимов А.А., Тожиева И.М. Моделирование риска развития гестационного сахарного диабета // Тиббиётда янги кун. – Бухара, 2020. –№3(31). –С. 416-418. (14.00.00; №22)

5. Ibragimova N.Sh., Alieva T.M., Nishanova F.P., Tojjeva I.M. The prevalence of gestational diabetes in 2 regions of Uzbekistan // Евразийский вестник педиатрии. – Ташкент, 2020. – №3. – С. 124-126. (14.00.00; №16)

6. Nishanova F.P, Azimov A.A., Tojjeva I.M. Dispersion analysis of risk factors of development of gestational diabetes mellitus// Journal of science. Lyon. – 2020, №14. – С. 24-31. (ISSN 3475-3281)

7. I.M. Tojjeva, F.A. Khaydarova. Prediction model for the risk of gestational diabetes // Journal of research in health science. – 2020, №4. – С. 3-8. (DOI 10.37057/2523-1251)

**II бўлим (II часть; II part)**

8. Ибрагимова Н.Ш, Атаджанова М.М., Таджиева И. Частота встречаемости гестационного сахарного диабета среди беременных узбекской популяции по данным скрининга в двух пилотных регионах узбекистана // Национальный конгресс эндокринологов (XXVI) с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». Сборник тезисов. – Москва, 2019. – С. 241.

9. Халимова З.Ю., Тожиева И.М. гестационный сахарный диабет и глобулин, связывающий половые гормоны // Первая Бухарская международная конференция студентов-медиков и молодежи. Бухара, 2019. – С. 591

10. Zamira Khalimova, Nilufar Ibragimova, Feruza Khaydarova & Iroda Tojjeva. Pregnancy induced hypertension in women with gestational diabetes mellitus (GDM)// 22nd European Congress of Endocrinology. – Endocrine Abstracts,2020. – с. 615.

11. Тожиева И.М. Дефицит витамин D как фактор риска развития гестационного сахарного диабета // 74-й Международная научно-практическая онлайн конференция студентов-медиков и молодых учёных, посвященная 90-

летию Самаркандского государственного медицинского института. Самарканд, 2020. – С. 216.

12. Iroda Tojjeva, Nilufar Ibragimova. The prevalence of gestational diabetes in Uzbekistan // Gynecological Endocrinology. Сборник тезисов 19-й всемирный конгресс ISGE Италия, 2020. – С/ P203

13. Халимова З.Ю., Зуфарова Ш.А., Нишанова Ф.П., Тожиева И.М. Витамин D и гестационный сахарный диабет: Методическое пособие. – 2020. – 25 с.



Автореферат «\_\_\_\_\_» журнаלי  
тахририятида тахрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

---

Разрешено к печати: 02 апреля 2021 года  
Объем – 2,79 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 0944-2021. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru

