

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

HAMİLƏ QADINLARDA PREEKLAMPSİYANIN PROQNOZLAŞDIRILMASINDA CİFTİN BÖYÜMƏ AMİLİ VƏ SİTOKİNLƏRİN ƏHƏMİYYƏTİ

İxtisas: 3215.01 – Mamalıq və ginekologiya

Elm sahəsi: Tibb

İddiaçı: **Könül Vəkil qızı Ağayeva**

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı – 2022

Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin II məmalıq və ginekologiya kafedrasında yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər: tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
İradə Əhməd qızı Tağıyeva

Rəsmi opponəntlər: tibb elmləri doktoru, professor
İslam Şərif oğlu Mahalov

tibb elmləri doktoru
Zəhra Fərhad qızı Abbasova

tibb elmləri doktoru, dosent
Pərvanə Mətləb qızı Əliyeva

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən ED 2.06 Dissertasiya şurası

Dissertasiya şurasının sədri:



tibb elmləri doktoru, professor
Surxay İsmayıl oğlu Hədiyev

Dissertasiya şurasının elmi katibi:



tibb elmləri doktoru, professor
Fariz Hidayət oğlu Camalov

Elmi seminarın sədri:



tibb elmləri doktoru, professor
Cəmilə Fazil qızı Qurbanova



İMZANI TƏSDİQ EDİRƏM

Azərbaycan Tibb Universitetinin
ELMI KATIBI

Tibb elmləri doktoru, professor
Nazim Adil oğlu Pənahov

N. Adilov "17" 05 2022

İŞİN ÜMÜMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı. Preeklampsiya geniş yayılması, etiologiyasının və patogenezinin çoxfaktorlu olması, müalicə-profilaktika tədbirlərinin effektivliyinin lazımi səviyyədə aparılmaması, ana və perinatal xəstələnmənin və ölümün yüksək tezliyi, hamiləliyin bu ağırlaşmasını keçirən qadının sağlamlığının zəifləməsi, bu patologiya olan pasiyentlərdə intensiv terapiyanın aparılmasına böyük vəsaitin xərclənməsi ilə əlaqədar olaraq müasir dövrdə mamalığın ən mürəkkəb və həll edilməmiş problemlərindən biri hesab edilir¹. Hər il dünyada preeklampsiyanın 8,5 milyon hadisəsi qeydə alınır^{2,3}. Preeklampsiya 2-8% hamiləlik hallarında meydana çıxır, ana və perinatal ölümün aparıcı səbəblərindən biri olaraq qalmaqda davam edir⁴. Bu analardan doğulan körpələrdə dölün inkişafının ləngiməsi tezliyinin yüksək olması, yarımçıq doğulma, erkən neonatal dövrün ağırlaşmalarının tezliyinin artması nəzərə çarpır^{5,6}.

¹ *Abbasova, N.V.* Yüngül preeklampsiya olan qadınlarda doğuş prosesinin klinik diaqnostik xüsusiyyətləri: Diss. ... avtoref. tibb üzrə fəlsəfə dokt. / – Bakı, 2017. – 22 səh.

² *Юсупова, З.С., Новикова, В.А., Оленев, А.С.* Современные представления о преэклампсии – патогенез, диагностика, прогнозирование // Практическая медицина, – 2018. № 6. – с. 45-51.

³ *Fox, A.* Estimating the cost of preeclampsia in the healthcare system: cross-sectional study using data from SCOPE study (screening for pregnancy end points) / A.Fox, S.McHugh, J.Browne [et al.] // Hypertension, – 2017. 70. – p. 1243-1249.

⁴ *Monier, I., Blondel B., Ego A., Kaminski M., Goffinet F.* Poor effectiveness of antenatal detection of fetal growth restriction and consequences for obstetric management and neonatal outcomes: a French national study / I.Monier, B.Blondel, A.Ego [et al.] // BJOG, – 2015. 122 (4), – p. 518-527.

⁵ *Алафинова, Ю.А.* Досрочное родоразрешение и перинатальные исходы беременности, осложненной преэклампсией. Нарушение маточно-плацентарного кровотока при преэклампсии / Ю.А.Алафинова, Е.В.Говорунова, А.А.Сверчинская [и др.] // Аллея науки, – 2017. Т. 1, – № 16, – с. 474-476.

⁶ *Nassr, A.A., Abdelmagied, A.M., Shazly, S.A.* Fetal cerebro-placental ratio and adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis of the association and diagnostic performance // J. Perinat. Med., – 2016. 44 (2), – p. 249-256.

Preeklampsiya hamiləlik patologiyaların strukturunda liderlik mövqeyini qoruyub saxlayır, bu işə erkən və etibarlı diaqnostik meyarların, daha təsirli profilaktika və müalicə tədbirlərinin olmaması ilə izah edilir⁷. Bütün dünyada bu problemə göstərilən böyük diqqətə baxmayaraq, hazırkı vaxta qədər onun patogenezinin, proqnozlaşdırılmasının, erkən etibarlı diaqnostik markerlərin axtarılmasının, profilaktikasının və deməli hamiləliyin bu təhlükəli ağırlaşmasının patogenetik baxımdan əsaslandırılmış müalicəsinin müəyyən məsələləri həll edilməmişdir.

Müasir dövrdə preeklampsiya «nəzəriyyə xəstəliyi» adlandırılır, çünki onun inkişafına dair 30-a qədər nəzəriyyə məlumdur. Bugünkü gündə preeklampsianın yaranmasını tam mənası ilə izah edən elə bir nəzəriyyə mövcud deyildir. Göstərilmişdir ki, hestasiya prosesinin ağırlaşmalarının mənbəyi trofoblastın invaziyasının, vaskulogenezin və angiogenezin pozulması sayılır⁸. Bu mərhələlərin pozulması spiral uşaqlıq arteriyalarında endovaskulyar trofoblastın natamam invaziyasına gətirib çıxara bilər ki, bu da ciftin quruluşunun və funksiyasının dəyişilməsinə təsir göstərir və hamiləliyin başa çatdırılmamasına, preeklampsianın yaranmasına, dölün inkişafının ləngiməsinə şərait yaradır. Ciftdə anomal placentasiyanın və perfuziyanın pozulması nəticəsində yayılmış endotelial disfunksiyanı və sistem iltihab cavab sindromunu törədən amillər xaric olunur ki, bunlar da poliorqan çatışmazlığının yaranmasına gətirib çıxarır.

Son illər müxtəlif mamalıq patologiyasının, o cümlədən preeklampsianın patofiziologiyasında angiogen böyümə amillərinin rolu getdikcə daha çox müzakirə edilir⁹. Preeklampsiya zamanı

⁷Jim, B., Karumanchi, S.A. Preeclampsia: pathogenesis, prevention, and long-term complications // Semin. Nephrol., – 2017. 37. – p. 386-397.

⁸Cerdeira, A.S. Angiogenic factors: potential to change clinical practice in pre-eclampsia? / A.S.Cerdeira, S.Agrawal, A.C.Staff [et al.] Angiogenic factors: potential to change clinical practice in pre-eclampsia? // BJOG, – 2018. 125 (11), – p. 1389-1395.

⁹Chaiworapongsa, T., Romero, R., Erez, O. The prediction of fetal death with a simple maternal blood test at 24-28 weeks: a role for angiogenic index-1 (PIGF/SVEGFR-1 ratio) // American Journal of Obstetrics and Gynecology, – 2017. 6, – p. 682.

angiogen böyümə amillərinin nisbətində dəyişikliklər müşahidə edilir ki, bunlar hamiləlik vaxtı normal angiogenez proseslərinin və endotelin reparasiyasının pozulmasına gətirib çıxarır. Müasir dövrdə çoxlu böyümə amilləri təsvir edilmişdir ki, onların əksəriyyəti qadının reproduktiv sisteminin funksiyasına təsir göstərir.

Plasental böyümə amili (PIGF) xüsusi maraq doğurur – o, angiogenezin mühüm markeri sayılır^{10,11,12}.

PIGF-in zərəbdəki miqdarının ölçülməsi preeklampsianın diaqnostikası üçün son dərəcə vacibdir. Preeklampsianın klinik simptomlarının heç də həmişə informativ olmamasını və diaqnozun dəqiqliyinin çox vaxt şübhə altında qalmasını nəzərə alsaq, PIGF-in təyin edilməsi mühüm praktik əhəmiyyət daşıya bilər. Hamiləliyin fizioloji gedişi üçün ananın və dölün orqanizminin immun sisteminin hüceyrələrinin başlıca qarşılıqlı təsir mediatorları – sitokinlər çox mühüm əhəmiyyət kəsb edirlər, belə ki, onlar implantasiyada, embrionun böyüməsində və inkişafında mühüm rol oynayırlar¹³. Sitokinlər arasında hüceyrə və humoral immunitetin iltihabyönlü və iltihab əleyhinə tənzimləyiciləri ayırd edilir. Sitokinlər ananın immun cavabının formalaşmasında fəal iştirak edirlər və orqanizmin sinir, immun və endokrin sistemləri arasında əlaqəni həyata keçirirlər. PIGF-in və sitokinlərin kompleks öyrənilməsi fizioloji hamiləliyin gedişində, həmçinin hestasiya prosesinin ağırlaşması olan preeklampsiya zamanı «ana-cift-döl» sistemində baş verən proseslərin daha dərinədən başa düşülməsinə imkan verir.

Beləliklə, müasir dövrdə mama-ginekoloqların qarşısında preeklampsianın yüksək inkişaf riskinə malik pasiyentlərin daha erkən aşkar edilməsinə, onun əlamətlərinin klinikaönü mərhələdə

¹⁰ Chau K., Hennessy A., Makris A. Placental growth factor and preeclampsia // J. Hum Hypertens., – 2017. 31, – p. 782-786.

¹¹ Kleiner, J. Activator protein-1 contributes to the nacl-induced expression of VEGF and PIGF IN RPE cells / J.Kleiner, M.Hollborn, P.Wiedemann [et al.] // Molecular Vision, – 2018. 24, – p. 647-666.

¹² Makris, A., Yeung, K.R., Lim, S.M. Placental growth factor reduces blood pressure in a uteroplacental ischemia model of preeclampsia in nonhuman primates // Hypertension, – 2016. 67 (6), – p. 1263-1272.

¹³ Радьков, О.В. Биомаркеры прогнозирования и диагностики преэклампсии // Acta Biomedica Scientifica, – 2018. Т. 3. № 2, – с. 20-24.

aşkar edilməsinə və mamalıq taktikasının proqnozlaşdırılmasına imkan verən yeni diaqnostik meyarların axtarışı məsələsi durur. Periferik qanda plasentar böyümə amilinin və sitokinlərin erkən kompleks təyininə əsaslanmış preeklampsianın inkişafının proqnozlaşdırılması hazırkı tədqiqat işinin aktuallığını müəyyən etmişdir.

Tədqiqat obyektı. 120 hamilə (preeklampsiyası olan 90 və preeklampsiyasız 30 qadın).

Tədqiqatın məqsədi müxtəlif ağırlıq dərəcəsinə malik preeklampsianın inkişafının biomarkerləri qismində plasentar böyümə amillərinin və qanın sitokinlərinin klinik müayinəsinin klinik əhəmiyyətinin müəyyən edilməsi olmuşdur.

Tədqiqatın vəzifələri:

1. Hamilə qadınların klinik-anamnestik və laborator göstəricilərinin müayinəsini aparmaq və müxtəlif ağırlıq dərəcəsinə malik preeklampsianın inkişafının risk amillərini təyin etmək.

2. Sağlam hamilə qadınların və müxtəlif ağırlıq dərəcəsinə malik preeklampsiyası olan pasiyentlərin qan zərdabında PIGF plasentar böyümə amilinin səviyyəsinin dinamikasını öyrənmək.

3. Hamilə qadınların qan zərdabında hamiləliyin 10-14 və 20-22-ci həftəsində preeklampsianın inkişafının prediktorları qismində iltihabönlü (IL-6, TNF- α) və iltihab əleyhinə (IL-10) sitokinlərin ekspressiyasının xüsusiyyətlərini tədqiq etmək.

4. Fizioloji və ağırlaşmış hamiləlik zamanı sitokinlərin göstəriciləri və plasentar böyümə amili arasında olan qarşılıqlı əlaqəni öyrənmək və müqayisəli təhlil aparmaq.

5. Hamiləliyin erkən vaxtlarında preeklampsianın inkişaf riskinin fərdi proqnozlaşdırılması alqoritmini işləyib hazırlamaq.

Tədqiqatın metodları. Klinik-anamnestik və laborator tədqiqat metodları.

Dissertasiyanın müdafiəyə çıxarılan əsas müddəaları:

- Preeklampsiyası olan hamilə qadınlar üçün proangiogen və antiangiogen amillər arasında tarazlığın pozulması səciyyəvidir.
- 10-14 həftəlik müddətdə PIGF-in 45 pg/ml-dən aşağı səviyyəsi preeklampsianın ağır formasının inkişaf etməsi

zamanı daha böyük diaqnostik əhəmiyyət daşıyır (OR=3,28±0,27; həssaslıq – 76%; spesiflik – 63%). 20-22 həftəlik hestasiya müddətində PIGF-in diaqnostik əhəmiyyəti orta preeklampsiyaya doğru tərəfə yerdəyişir (OR=3,0±0,41; həssaslıq – 75%; spesiflik – 54%).

- İltihabyönlü sitokinlərin hiperhasili və qan cərəyanına iltihab əleyhinə sitokinlərin lazımi miqdarda daxil olmaması hamiləliyin gələcəkdə inkişafı zamanı preeklampsianın təhlükəli gedişini ağırlaşdırır.
- Preeklampsianın ağır dərəcəsinin qiymətləndirilməsi zamanı klinik-anamnestik, hematoloji, hemostazioloji və biokimyəvi göstəricilərin dəyişikliklərini nəzərə almaq lazımdır.

Tədqiqatın elmi yeniliyi.

- Azərbaycanda preeklampsiya olan hamilə qadınların qanında PIGF plasental böyümə amilinin, iltihabyönlü və iltihab əleyhinə sitokinlərin səviyyəsinin kompleks müayinəsi aparılmış və onların proqnostik əhəmiyyəti müəyyən edilmişdir.
- Normada və preeklampsianın inkişafı zamanı hamiləliyin gedişini xarakterizə edən PIGF plasental böyümə amili və sitokinlər arasında yaranmış korrelyasiya asılılığı təyin edilmişdir.
- Hamiləliyin 10-14 və 20-22 həftəlik müddətlərində orta və ağır preeklampsiya zamanı ananın qanında PIGF konsentrasiyasının dəyişikliklərinin diaqnostik əhəmiyyəti göstərilmişdir.
- Azərbaycanda preeklampsianın fərdi inkişaf riskinin proqnozlaşdırılması üçün aşağıdakı patogenetik əhəmiyyətli amillər təyin edilmişdir: ağır preeklampsiya üçün $BÇİ \geq 25 \text{ kq/m}^2$ və $PIGF < 45 \text{ pg/ml}$ (10-14 həftə), orta preeklampsiya üçün – hestasiya müddətində anamnezdə pielonefrit və $PIGF < 45 \text{ pg/ml}$ (20-22 həftə).

Tədqiqatın praktik əhəmiyyəti.

- PIGF plasental böyümə amilinin təyin edilməsi ilk klinik və laborator simptomların əmələ gəlməsinə qədər hamiləliyin erkən vaxtlarında preeklampsianın inkişafını proqnozlaşdırmağa imkan verir.

- Hestasiyanın erkən vaxtlarında iltihabyönlü və iltihab əleyhinə sitokinlərin təyini ağır preeklampsianın inkişafının perspektiv immunoloji markeri sayılır.
- PIGF plasentar böyümə amilinin və qanda sitokinlərin kompleks təyin edilməsini preeklampsianın laborator diaqnostikası zamanı istifadə etmək lazımdır.
- Hamiləliyin 10-14 və 20-22-ci həftələrində hamilə qadınların müayinəsi zamanı daha əhəmiyyətli klinik-anamnestik və angiogen amillərin məcmuyu əsasında preeklampsianın inkişaf riskinin fərdi proqnozlaşdırılma alqoritmi işlənilib hazırlanmışdır ki, bu, hamiləliyin erkən vaxtlarında preeklampsianın inkişafı üzrə risk qruplarını formalaşdırmağa imkan verəcəkdir.

İşin aprobasiyası. Dissertasiya işinin əsas müddəaları “Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования” XXVII-XXVIII beynəlxalq konfransda (Moskva, 2019), Azərbaycan Tibb Universitetinin “İnsan anatomiyası və tibbi terminologiya” kafedrasının yaradılmasının 100 illik yubileyinə həsr edilmiş beynəlxalq konfransda (Bakı, 2019) məruzə edilmişdir.

Dissertasiyanın materialları Azərbaycan Tibb Universitetinin (ATU) II mamalıq və ginekologiya kafedrasının iclasında (11.02.2019, protokol № 01), ATU nəzdində fəaliyyət göstərən ED 2.06 Dissertasiya Şurasının elmi seminarında (29.04.2022, protokol № 14) məruzə və müzakirə olunmuşdur.

İş yerinə yetirildiyi yer. Dissertasiya işi ATU-nun II mamalıq və ginekologiya kafedrasında yerinə yetirilmişdir.

Tədqiqat nəticələrinin praktikaya tətbiqi. Tədqiqatın nəticələri ATU-nun II mamalıq və ginekologiya kafedrasının tədris prosesinə, həmçinin ATU-nun Tədris Cərrahiyyə Klinikasının klinik praktikasına daxil edilmişdir.

Publikasiyalar: Dissertasiya mövzusu üzrə 10 elmi iş dərc olunub. Onlardan 6-i məqalə, 4 tezis, o, cümlədən 3 məqalə və 2 tezis xarici nəşriyyatda dərc olunub.

Dissertasiyanın strukturu və həcmi. Dissertasiya işi 141 (172075 işarə) və girişdən (5 səh.), ədəbiyyat icmal (29 səh.), material və metodlar fəslindən (8 səh.), şəxsi tədqiqatların

nəticələrinin üç fəslindən (57 səh.), yekundan (12 səh.), nəticələrdən (2 səh.), praktik tövsiyələrdən (1 səh.) və ədəbiyyat siyahısından (24 səh.) ibarətdir.

Dissertasiya işi 32 cədvəl, 14 qrafik, 1 şəkil və 1 sxemlə əyaniləşdirilmişdir. Ədəbiyyat siyahısına 217 mənbə daxil edilmişdir, onlardan 11-i azərbaycan, 104-ü – rus, 102-si isə ingilis dillərindədir.

TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

Orta və ağır preeklampsiya əlamətləri olan 90 hamilə qadın kompleks klinik-laborator müayinədən keçirilmişdir. Pasiyentlər ilkin konsultativ-diaqnostik yardım almış, hestasiya prosesinin dinamikasında müşahidə edilmiş, lazımi müayinələrdən keçmiş, müalicə almış, doğuşa hazırlıq aparılmışdır.

Hamiləlik dövründə preeklampsiya diaqnozu pasiyentlərin şikayətlərinin, klinik müayinəsinin, somatik, mamalıq-ginekoloji anamnezin məlumatlarını, hazırkı hamiləliyin gedişinin təhlilinin, ultrasəs fetometriyanın və dopplerometriyanın məlumatlarının əsasında qoyulmuşdur. Sağlamlıqla bağlı xəstəlik və problemlərin Beynəlxalq təsnifatının 10-cu Baxışına (XBT-10) müvafiq olaraq formaləşdirilmişdir. Preeklampsianın ağırlıq dərəcəsinin qiymətləndirilməsi Azərbaycan Respublikasının Səhiyyə Nazirliyinin tənzimlənən normativ sənədlərinə, meyarlarına müvafiq olaraq aparılmışdır.

Orta preeklampsiya diaqnozu anamnezində normal AT olan qadında hamiləliyin >20 həftəsində meydana gələn arterial hipertenziya: SAT \geq 140 mm c.süt. və ya DAT \geq 90 mm c.süt. olduqda və sidiyin sutkalıq nümunəsində proteinuriya \geq 0,3 q/l zülal aşkar edildikdə qoyulur. Ağır preeklampsiya diaqnozu aşağıdakı simptomlardan birinin və ya daha çox simptomun olması zamanı qoyulur: AT 160/100 mm c.süt. və daha çox – hamilə qadının üfqü vəziyyətində 6 saat intervalla minimum 2 dəfə ölçülməli; proteinuriya 5 q/sut zülal və daha çox və ya ayrı-ayrı porsiyalarda 3+; oliquriya – sutkada 500 ml və az sidik; epigastral və ya sağ qabırğa altında ağrılar; ağciyərlərin ödemi və ya ağciyər

çatışmazlığı; qaraciyərin funksiyasının pozulması; nevroloji simptomatika; trombotopeniya; USM-in məlumatlarına əsasən 4 həftə və daha çox müddətdə dölün inkişafının ləngiməsi.

İşdə ilkin məlumatların alınmasına dair retrospektiv və prospektiv yanaşmalardan istifadə edilmişdir. Retrospektiv müayinələr zamanı infomasiya hamilə qadınların tibbi sənədlərindən seçilib-toplanması yolu ilə əldə edilmişdir. Prospektiv müayinələr üçün anketlər işlənib hazırlanmışdır ki, onlara tədqiqat işinin gedişində (şikayətlər, sosial-məişət və peşə amilləri, mamalıq-ginekoloji anamnez məlumatları, klinik-laborator, instrumental müayinə metodlarının məlumatları, hamiləliyin nəticəsinə dair) əldə olunmuş bütün məlumatlar daxil edilmişdir. Tədqiqatda iştirak edən pasiyentlər haqqında məlumatlar fərdi kompyuterin məlumat bazasına daxil edilmişdir.

Hestasiya müddətinin, mamalıq-ginekoloji anamnezin, həmçinin klinik-laborator və funksional məlumatların əsasında 2 əsas müayinə qrupları formalaşdırılmışdır. Birinci qrupu orta preeklampsiya olan 76 (84,4%) pasiyent (orta yaş – $26,2 \pm 0,59$ yaş) təşkil etmişdir. İkinci qrupu ağır preeklampsiya olan 14 (15,6%) qadın (orta yaş - $29,1 \pm 1,32$ yaş) təşkil etmişdir. Kontrol qrupu hamiləliyi fizioloji gedişə malik və ağırlaşmamış mamalıq-ginekoloji anamnezə malik olan 30 qadın təşkil etmişdir. Bu qrupdakı hamilə qadınların orta yaşı $26,4 \pm 0,66$ il təşkil etmişdir.

Tədqiqata daxil edilmənin kriteriyaları: hestasiya müddəti 34-38 həftə; verifikasiya olunmuş preeklampsiya diaqnozu; birdöllü hamiləlik; spontan hamiləlik. Tədqiqatdan çıxarılanın kriteriyaları: çoxdöllü hamiləlik; yardımçı reproduktiv texnologiyaların nəticəsində baş verən hamiləlik; dölün xromosom anomaliyaları və anadangəlmə inkişaf qüsurları; hamilə qadında ağır ekstragenital patologiya və dekompensasiya mərhələsində xronik xəstəliklər; kəskin yoluxucu xəstəliklər. Kontrol qrupa daxil edilmənin kriteriyaları qismində hormonal, klinik, ultrasəs, dopplerometrik və biokimyəvi müayinələr zamanı mamalıq patologiyasının markerlərinin olmaması əsas götürülmüşdür.

Bütün müayinə olunan qadınlarda preeklampsiyanın inkişafının risk amillərinin dəyərləndirilməsi həyata keçirilmiş, ailə və şəxsi anamnezin xüsusiyyətləri ətraflı öyrənilmişdir. Ümumi və mama-

ginekoloji anamnezin təhlilinə hamiləlik baş verdiyi anda qadının yaşının öyrənilməsi, dinamikada bədən çəki indeksinin, yoluxucu xəstəliklərin, kəskin və xronik gedişə malik somatik patologiyanın, zərərli vərdişlərin olması, hamiləlikdən 1 ay əvvəl müddətdə və bütün hamiləlik boyunca dərman preparatlarının qəbul edilməsi kimi məsələrin öyrənilməsi daxildir. Ginekoloji anamezin toplanması zamanı aybaşı funksiyasının pozulmalarına, reproduktiv sistemin spesifik və qeyri-spezifik iltihabi xəstəliklərinə, CYYİ, sonsuzluğa, operativ və uşaqlıqdaxili müdaxilələrə xüsusi fikir verilmişdir. Xarici mamalıq müayinəsi zamanı dölün vəziyyəti, mövqeyi, gəlişi, onun hərəkəi aktivliyinin xarakteri təyin edilmiş, dölün ürək yığılmalarının tezliyi müəyyən edilmiş, qarın dairəsi və uşaqlığın dibinin hündürlüyü ölçülmüş, həmçinin uşaqlığın ölçülərinin hestasiya müddətinə uyğun olması müəyyən edilmişdir.

Preeklampsiya olan bütün pasiyentlərdə boy və çəki göstəriciləri nəzərə alınmaqla BÇİ hesablanmışdır ki, o da bədən çəkisinin kvadrat rəqəmlə boya nisbəti kimi aşağıdakı formula üzrə hesablanmışdır: $BÇİ = \text{bədən çəkisi (kq)} / \text{boy (m}^2\text{)}$.

Bütün pasiyentlərə standart müayinələr aparılmışdır: qan qrupunun və rezus-amilin təyin edilməsi, qanın klinik və biokimyəvi müayinələri, hemostaziogramma, sidinin ümumi müayinəsi, sutkalıq proteinuriyanın təyin edilməsi, uşaqlıq yolunun yaxmasının müayinəsi və ifrazatının bakterioloji müayinəsi.

Periferik qanın göstəricilərinin tədqiqi klinik-hematoloji müayinənin tələblərinə müvafiq olaraq, hemolitik analizatorundan istifadə etməklə həyata keçirilmişdir. Hemostazioloji müayinəyə laxtalanma vaxtının, protrombin indeksinin, fibrinogenin, aktivləşdirilmiş hissəvi tromboplastin vaxtının (ARTT) və trombin vaxtının (TT) təyin edilməsi daxildir. Qan zərdabında ümumi zülalın, qalıq azotun, sidik cövhərinin, kreatinin, alaninamintransferazanın (ALAT), aspartamintransferazanın (ASAT) təyin edilməsi biokimyəvi analizatorunda standart kompyuter proqramlarından və reaktivlərdən istifadə etməklə aparılmışdır. Plasentar böyümə amilinin (PIGF) miqdarının təyini hestasiyanın 10-14 və 20-22 həftələrində həyata keçirilmişdir. Müayinələr immunflüoresent analiz metodu ilə AlereTriage analizatorunda

(Alere, USA) istehsalçı firmanın tövsiyələrinə dəqiq əməl etməklə aparılmışdır. Qan zərdabında IL-6, TNF- α və IL-10 sitokinlərin səviyyəsi hamiləlik müddətində hestasiyanın 10–14 və 20–22 həftələrində immunferment analiz metodu ilə yarıavtomatlaşdırılmış analizatorda (MS BioScreen 500, USA) test-sistem dəstindən istifadə etməklə (ZAO Vektor-Best, Rusiya) aparılmışdır.

Statistik işlənmə metodları. Tədqiqatın məlumatları fərdi kompyuterdə müasir proqram təminatından – Microsoft Excel elektron cədvəllər redaktorundan və statistik məlumatların işlənməsi üçün IBM SPSS Statistics 22 kompyuter proqramından istifadə etməklə emal olunmuşdur. Excel məlumat bazasında anketləşdirmənin köməyi ilə əldə olunmuş məlumatlar, həmçinin klinik və laborator müayinə metodlarının məlumatları toplanmışdır. Eynicinsli vahidlər qrupunun xarakteristikası üçün onların orta riyazi qiymətləri (M) və standart xətalrı (m) təyin edilmişdir. Tədqiqatın gedişində əldə olunan qruplar arasındakı məlumatların müqayisə edilməsi zamanı 2 müstəqil seçmələrin fərqlərinin qiymətləndirilməsi metodları – Styudentin t-meyarı və Fişerin dəqiq metodu tətbiq edilmişdir. Korrelyasiya təhlili Pirsonun xətti korrelyasiya əmsalından istifadə etməklə həyata keçirilmişdir. Nisbi riskin qiymətləndirilməsi üçün bağlılıq cədvəllərinin təhlili aparılmışdır: şansların nisbəti (odds ratio, OR) və ikitərəfli 95%-lik etibarlılıq intervalları (confidence interval, CI).

Hesablamalar bu düstur üzrə aparılmışdır:

$$OR = [A \times D] / [B \times C],$$

burada A və B – əsas və kontrol qruplardakı pasiyentlərdə əlamətin olması, C və D – onun müvafiq olaraq bu qruplarda olmamasıdır.

Proqnostik testin spesifikliyinin (Sp), həssaslığının (Se) və doğruluq nisbətinin (LR) statistik təhlili 4-zolaqlı cədvəllərin tərtibi yolu ilə həyata keçirilmişdir. Təhlilin bütün növləri üçün $p < 0,05$ etibarlılıq səviyyəsi statistik əhəmiyyətli hesab edilmişdir.

TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİ VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

Preeklampsianın inkişafının risk amillərinin və onun ağırlıq dərəcəsinin aşkar edilməsi üçün bizim tərəfimizdən 120 pasiyentdə klinik və paraklinik xüsusiyyətlərin müqayisəli qiymətləndirilməsi aparılmış və onlar əsas və kontrol qruplara bölünmüşlər. Əsas qrupa klinik-laborator əlamətlərin əsasında preeklampsiya aşkar edilmiş 90 (75,0%) pasiyent daxil edilmişdir. Kontrol qrupa ağırlaşmamış mama-ginekoloji anamnezə və fizioloji gedişə malik hamiləlik (preeklampsiyasız) keçirən 30 (25,0%) qadın daxil edilmişdir.

Preeklampsiyası olan hamilə qadınlar 2 qrupa bölünmüşlər. Birinci qrupa orta preeklampsiyası olan 76 (84,4%) pasiyent, ikinci qrupa – ağır preeklampsiyası olan 14 (15,6%) qadın daxil edilmişdir. Orta və ağır preeklampsiyası olan pasiyentlər yaşlar üzrə müqayisə edilmişlər: müvafiq olaraq $26,2 \pm 0,59$ yaş və $29,1 \pm 1,32$ yaş ($p > 0,05$). Birinci və ikinci qrupda olan pasiyentlərdə hamiləliyin gedişi 34-cü həftədə və daha gec müddətdə preeklampsiya ilə ağırlaşmışdır. Hestasiya müddəti qrupda 34-38 həftə təşkil etmişdir. Qruplarda qadınların yaş tərkibi təqribən eynidir. Pasiyentlərin əsas hissəsi 30 yaşa qədər olmuş və yaşlar üzrə paylandıqda onlar arasında etibarlı əhəmiyyətli fərqlər olmamışdır. Ailə anamnezinin təhlili göstərir ki, preeklampsiyalı qadınların yarısından çoxu – 68,9% kəbinli nikahda olmuşlar. Sosial amillərin öyrənilməsi zamanı aşkar edilmişdir ki, əsas qrupda 52,2% qadın evdar qadınlardır, 12,2% – tələbələrdir, 35,6% pasiyent isə işləyən qadınlardır. Beləliklə, bu göstəricilərin, yəni yaş, təhsil, ailə və sosial vəziyyət – müqayisə edilməsi qadınların ayırd edilmiş qruplarının həmcins olmasını göstərmişdir.

Preeklampsianın inkişaf riski baxımından metabolik pozulmalar mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Preeklampsiyalı hamilə qadınlar üçün artıq BÇİ-nin yüksək olması və klinik nəzərəçarpan piylənmənin olması səciyyəvidir. Birinci trimestrdə bədən çəki indeksi (BÇİ) fizioloji gedişə malik hamiləlik keçirən qadınlara nisbətən preeklampsiyalı qadınlarda etibarlı yüksək olmuşdur ($23,1 [17,1-31,1]$ kq/m²; müqabilində $26,4 [16,2-42,8]$ kq/m²; $p=0,0001$). Bədən çəki indeksi orta preeklampsiyalı qadınlarda $26,2 [16,2-42,8]$ kq/m² ($p=0,0002$), ağır preeklampsiyalı hamilələrdə – $27,4 [17,3-37,5]$

kg/m^2 təşkil etmişdir ($p=0,015$). Ağır preeklampsiya olan qadınlar qrupunda artıq bədən çəkisi və piylənmə 71,4% ($n=10$) hamilə qadında, orta preeklampsiya olan qrupda – 52,6% ($n=40$) hamilə qadında, kontrol qrupda – 26,7% ($n=8$) hamilə qadında ($p<0,05$) qeydə alınmışdır.

Ekstragenital patologiyalar hamiləliyin baş verməsinə qədər və bütün hestasiya müddəti ərzində qadın orqanizminə böyük təsir göstərir, ciftin formalaşmasına təsir edir, hamiləliyin və doğuşun gedişini ağırlaşdıraraq perinatal xəstələnmə və ölümü yüksəldir.

Hamiləliyi preeklampsiya ilə ağırlaşmış pasiyentlərdə preeklampsiyanın ağırlıq dərəcəsiindən asılı olmayaraq, kontrol qrupdakı qadınlara nisbətən çox aşkar edilmişdir: pielonefrit (36,7%), anemiya (50,0%), arterial hipertenziya (21,1%). Hamilə qadınların anemiyası əsas qrupdakı qadınların yarısında aşkar edilmişdir ki, bu da kontrol qrupdakı qadınlara nisbətən 3,0 dəfə çoxdur – 16,7% ($p<0,05$).

Mamalıq ginekoloji anamnez məlumatlarının toplanması zamanı müəyyən edilmişdir ki, preeklampsiyalı pasiyentlərdə aybaşı tsiklinin davam etmə müddəti 30,0% qadında 21-24 gün təşkil etmişdir ($p<0,05$). Aybaşı tsiklinin davam etmə müddəti 55,6% qadında 25-30 gün təşkil etmişdir. Aybaşı tsiklinin 31-35 gün davam etmə müddəti isə 14,4% preeklampsiyalı qadında müşahidə edilmişdir.

Əsas qrupdakı qadınların anamnezində menarxenin başlamasının orta yaşı $13,4\pm 0,13$ yaş, kontrol qrupdakı qadınlarda isə – $13,2\pm 0,21$ yaş təşkil etmişdir. Əsas qrupa daxil olan qadınların ginekoloji anamnezinin nəzərdən keçirilməsi zamanı 36,7% ($n=33$) qadında aybaşı tsiklinin müxtəlif pozulmalarının yüksək tezliyi diqqəti cəlb edir; uşaqlıq boynunun eroziyası 6,7% ($n=6$), kiçik çanaq orqanlarının xronik iltihabi xəstəlikləri və yumurtalıqların disfunksiyası – 5,6% ($n=5$) qadında rast gəlmişdir.

Əldə olunan məlumatlar əsas qrupda mamalıq ağırlaşmalarının daha tez-tez aşkar edildiyini göstərmişdir. Bununla əlaqədar olaraq hamiləliyin ağırlaşmaları və komorbid vəziyyətlər üçün nisbi risk göstəriciləri hesablanmışdır. Belə ki, 6,7% ($n=6$) pasiyentdə preeklampsiya hamiləliyin pozulmasının təhlükəsini ağırlaşdırmışdır. Nisbi risk: $OR=1,35\pm 0,05$ (95% CI: 1,21-1,51; $p<0,05$) təşkil

etmişdir. 11,1% (n=10) pasiyentdə preeklampsiya ödemlərlə birlikdə təsadüf etmişdir. Nisbi risk: $OR=1,24\pm 0,11$ (95% CI: 0,99-1,54; $p<0,05$) təşkil etmişdir. Əsas qrupda 11,1% (n=10) pasiyentdə rezus-münaqişə olmuşdur. Nisbi risk təşkil etmişdir: $OR=1,03\pm 0,16$ (95% CI: 0,74-1,41; $p>0,05$). 3,3% (n=3) hamilə qadında preeklampsiya antifosfolipid sindromla birlikdə təsadüf etmişdir. Nisbi risk: $OR=1,34\pm 0,05$ (95% CI: 1,20-1,49; $p<0,05$) təşkil etmişdir. Preeklampsiyalı qadınların 2,2%-də (n=2) müxtəlif cift patologiyaları aşkar edilmişdir. Nisbi risk: $OR=1,34\pm 0,05$ (95% CI: 1,20-1,49; $p<0,05$) təşkil etmişdir.

Hamiləliyin ağırlaşmış gedişini və əsas qrupdakı pasiyentlərin vaxtından əvvəl doğuş zərurətini nəzərə alaraq, Qeysəriyyə kəsiyi preeklampsiyanın orta gedişi olan 44 (57,9%) qadında və preeklampsiyanın ağır gedişi olan 14 (100%) pasiyentdə həyata keçirilmişdir ($p<0,001$). Nisbi risk: müvafiq olaraq $OR=1,94\pm 0,12$ (95% CI: 1,52-2,46; $p<0,05$) və $OR=8,50\pm 0,47$ (95% CI: 3,38-21,34; $p<0,001$) təşkil etmişdir.

Orta və ağır preeklampsiyanın inkişafının proqnostik amillərinin təhlili nisbi risk və 95% etibarlılıq intervalının göstəricilərinin hesablanması əsasında aparılmışdır. 30 yaşdan yuxarı pasiyentlərdə yaş ilə preeklampsiyanın inkişaf etməsi ehtimalı arasında əlaqə vardır. 30 yaşdan yuxarı qadınlarda preeklampsiyanın nisbi inkişaf riski: $OR=1,06\pm 0,11$ (95% CI: 0,85-1,32; $p>0,05$) olmuşdur. Anamnezdə preeklampsiya əsas qrupda 20 (22,3%) pasiyentdə qeydə alınmışdır. Bununla əlaqədar olaraq, hazırkı hamiləlik zamanı preeklampsiyanın nisbi inkişaf riski: $OR=1,43\pm 0,06$ (95% CI: 1,25-1,62; $p<0,05$) təşkil etmişdir. Hamiləliyin gedişinin ağırlaşması sayılan preeklampsiya klinik olaraq arterial hipertenziya ilə səciyyələnir. Arterial hipertenziya olan pasiyentlərdə preeklampsiyanın nisbi inkişaf riski: $OR=1,42\pm 0,06$ (95% CI: 1,25-1,61; $p<0,05$) təşkil etmişdir. Pielonefrit olan pasiyentlərdə preeklampsiyanın nisbi inkişaf riski: $OR=1,52\pm 0,08$ (95% CI: 1,31-1,77; $p<0,05$) təşkil etmişdir. Anemiya olan pasiyentlərdə preeklampsiyanın nisbi inkişaf riski: $OR=1,40\pm 0,10$ (95% CI: 1,14-1,70; $p<0,05$) təşkil etmişdir. Artıq bədən çəkisi olan pasiyentlərdə preeklampsiyanın nisbi inkişaf riski:

OR=1,33±0,10 (95% CI: 1,08-1,65; p<0,05) təşkil etmişdir. Aybaşı funksiyasının müxtəlif pozulmaları preeklampsiya olan 33 (36,7%) hamilə qadında qeydə alınmışdır. Funksional aybaşı pozulmalarının nisbi inkişaf riski preeklampsiyalı qadınlarda: OR=1,52±0,07 (95% CI: 1,31-1,77; p<0,05) təşkil etmişdir. İlk doğan qadınlarda preeklampsiyanın nisbi inkişaf riski: OR=1,0±0,10 (95% CI: 0,81-1,23; p>0,05) təşkil etmişdir. Anamnezdə abortlar olan pasiyentlərdə preeklampsiyanın nisbi inkişaf riski: OR=0,76±0,17 (95% CI: 0,54-1,06; p>0,05) təşkil etmişdir. Anamnezdə hamiləliyin sona çatdırılmaması olan pasiyentlərdə preeklampsiyanın nisbi inkişaf riski: OR=1,44±0,06 (95% CI: 1,26-1,64; p<0,05) təşkil etmişdir.

Nisbi risk göstəricisinin qiymətlərinə əsasən preeklampsiyanın inkişafının proqnostik amilləri zəif və güclü olmaqla 2 yerə bölünmüşdür. Zəif amillər OR < 2 olan qiymətləri qəbul edilmişdir. OR >2 qiymətlərə malik amillər isə güclü qəbul edilmişdir. Nisbi risk göstəricilərinin hesablanması onların hər birinin əhəmiyyəti nəzərə alınmaqla preeklampsiyanın inkişafının proqnostik amillərini aşkar etməyə imkan verir. Anamnezdə preeklampsiyanın və hamiləliyin sona çatdırılmaması faktının olması hazırkı hamiləlik zamanı onun ağır dərəcəsinin inkişafı riskini müvafiq olaraq 3 və 4 dəfə yüksəldir. Hazırkı hamiləlik zamanı aybaşı funksiyasının pozulması və arterial hipertenziya isə ağır preeklampsiyanın inkişaf riskini – 4 dəfə, pielonefrit və anemiya – 3 dəfə artırır. Hamilə qadının yaşının 30-dan yuxarı olması ağır preeklampsiyanın inkişaf riskini – 1,8 dəfə artırır.

Preeklampsiyanın patogenezinə laborator amillərin rolunun təyin edilməsi məqsədilə hamiləliyin 10-14 və 20-22-ci həftələrində hamilə qadınların qan zərdabında PIGF, IL-6, TNF- α və IL-10-nun kəmiyyətə midarı təyin edilmişdir.

Preeklampsiyalı hamilə qadınların hamısında təyin edilən PIGF səviyyəsinin qiymətlərinin paylanması medianı 45 pg/ml uyğun gəlmişdir. PIGF-in səviyyəsi ilə orta və ağır preeklampsiyanın inkişaf proqnozu arasındakı əlaqənin qiymətləndirilməsi üçün əsas qrupda olan hamilə qadınların hamısının qan zərdabında markerin səviyyəsi paylanma medianından yüksək və aşağı olan iki yarımqruplara bölünmüşlər: müvafiq olaraq >45 pg/ml və <45

pg/ml. Orta və ağır preeklampsianın nisbi inkişaf riskinin (NR) qiyməti PIGF-in başlanğıc səviyyəsi aşağı olan qiyməti üçün hesalanmışdır.

Preeklampsiyalı bütün pasiyentlər arasında 46 (51,1%) hamilə qadında 10-14 həftəlik hamiləlik müddətində PIGF-in səviyyələri 45 pg/ml-dən aşağı olmuşdur. Bu pasiyentlərdə ağır preeklampsianın inkişaf riski digər hamilə qadınlara (n=44) nisbətən 3,3 dəfə yüksək (NR=3,28±0,27; 95% CI: 1,94-5,53; həssaslıq – 76%; spesifiklik – 63%) olmuşdur, bu da 14 (30,4%) pasiyentdə ağır preeklampsianın olması ilə təsdiq edilmişdir.

Orta preeklampsianın inkişaf riski PIGF-in səviyyəsi həddü qiymətindən aşağı (<45 pg/ml) olan 46 (51,1%) pasiyentdə digər hamilə qadınlara (n=44) nisbətən 1,4 dəfə yüksək (NR=1,43±0,17; 95% CI:1,01-2,02; həssaslıq – 59%; spesifiklik – 56%) olmuşdur ki, 32 (69,6%) pasiyentdə orta preeklampsianın inkişaf etməsi ilə təsdiq olunmuşdur.

20-22 həftəlik hamiləlik müddətində preeklampsiyalı bütün pasiyentlərin 21 (23,3%) nəfərində PIGF-in səviyyəsi 45 pg/ml aşağı olmuşdur. Bu pasiyentlərdə ağır preeklampsianın inkişaf riski digər hamilə qadınlara (n=69) nisbətən 1,5 dəfə yüksək (OR=1,5±0,31; 95% CI:0,81-2,76; həssaslıq – 60%; spesifiklik – 52%) olmuşdur ki, bu da 14 (66,7%) pasiyentdə ağır preeklampsianın inkişaf etməsi ilə təsdiq olunmuşdur.

Orta preeklampsianın inkişaf riski PIGF-in səviyyəsi həddü qiymətindən aşağı (<45 pg/ml) olan 21 (23,3%) hamilə qadında digər hamilə qadınlara (n=69) nisbətən 3,0 dəfə yüksək (NR=3,0±0,41; 95% CI: 1,34-6,70; həssaslıq – 75%; spesifiklik – 54%) olmuşdur ki, bu da sonradan 7 (33,3%) qadında orta preeklampsianın inkişaf etməsi ilə təsdiq olunmuşdur.

Beləliklə, pasiyentlərin əsas qrupunda PIGF-in səviyyəsi 6,8-dən 86,3 pg/ml həddündə olmuşdur. 10-14 həftəlik hestasiya müddətində qan zərdabında PIGF-in orta səviyyəsi orta preeklampsiya olan hamilə qadınlarda kontrol qrupdakı hamilə qadınlara nisbətən 2,5 dəfə az olmuşdur (müvafiq olaraq 42,6±1,33 pg/ml və 108,3±8,24 pg/ml, p<0,001). 20-22 həftəlik hestasiya müddətində qan zərdabında PIGF-in orta səviyyəsi bir qədər

yüksəlmiş və $61,7 \pm 1,52$ pg/ml təşkil etmiş, lakin kontrol qrupdakı ($222,2 \pm 22,64$ pg/ml, $p < 0,001$) eyni göstəriciyə nisbətən 3,6 dəfə az olmuşdur. 10-14 həftəlik hestasiya müddətində ağır preeklampsiya olan hamilə qadınların qan zərdabında PIGF-in orta səviyyəsi kontrol qrupdakı hamilə qadınlara nisbətən 13,4 dəfə az olmuşdur (müvafiq olaraq $8,1 \pm 0,26$ pg/ml və $108,3 \pm 8,24$ pg/ml, $p < 0,001$) və orta preeklampsiya olan hamilə qadınlarla müqayisədə 5,3 dəfə aşağı olmuşdur (müvafiq olaraq $8,1 \pm 0,26$ pg/ml və $42,6 \pm 1,33$ pg/ml, $p < 0,001$). 20-22 həftəlik hestasiya müddətində qan zərdabında PIGF-in orta səviyyəsi cüzi yüksəlmiş və $11,3 \pm 0,52$ pg/ml təşkil etmişdir, lakin kontrol qrupdakı ($222,2 \pm 22,64$ pg/ml, $p < 0,001$) eyni göstəriciyə nisbətən 20 dəfə aşağı olmuşdur və orta preeklampsiya olan hamilə qadınlarla müqayisədə 5,5 dəfə az olmuşdur ($61,7 \pm 1,52$ pg/ml, $p < 0,001$) (cədvəl 1).

Cədvəl 1

Müayinə olunan pasiyentlərin qan zərdabında plasentar böyümə amilinin miqdarı

Hestasiyanın müddəti	Əsas qrup			Kontrol qrup (n=30)
	Orta preeklampsiya (n=76)	Ağır preeklampsiya (n=14)	Preeklampsiya ümumi qrup (n=90)	
10-14-cü həftə	$42,6 \pm 1,33$ (8,1 - 66,9) $p < 0,001$	$8,1 \pm 0,26$ (6,8 - 9,6) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$37,2 \pm 1,73$ (6,8 - 66,9) $p < 0,001$	$108,3 \pm 8,24$ 4 (33,6 - 216,5)
20-22-cü həftə	$61,7 \pm 1,52$ (11,9 - 86,3) $p < 0,001$	$11,3 \pm 0,52$ (8,9 - 18,1) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$53,9 \pm 2,32$ (8,9 - 86,3) $p < 0,001$	$222,2 \pm 22,64$ 64 (96,7 - 642,5)

Qeyd: p – kontrol qrupa nəzərən fərqlər etibarlıdır;
 p_1 – ağır preeklampsiyaya nəzərən

Beləliklə, preeklampsiyalı hamilə qadınlarda PIGF-in səviyyəsinin ölçülməsi onun məhz hestasiyanın müxtəlif müddətlərində orta və ağır formaların inkişafında proqnostik əhəmiyyət daşıyır.

PIGF-in təyininin üstünlüyü ondadır ki, bu böyümə amilinin konsentrasiyası plasentasiya, angiogenez proseslərini, ananın spiral arteriyalarına sitotrofoblastın invaziyasını əks etdirir və onun miqdarı həmişə hestasiyanın erkən vaxtlarında ölçülə bilər.

Tədqiqatımızın məlumatları təsdiq edir ki, hamilə qadınların qan zərdabında PIGF səviyyəsinin azalması preeklampsiyanın inkişafının erkən markeri hesab edilir və onun inkişaf etməsi ehtimalını təsdiq edir. Bu göstərici nə qədər aşağıdırsa, preeklampsiya bir o qədər ağır keçir. Hamiləliyin tədqiqat üçün seçilmiş bu müddətləri onunla şərtlənmişdir ki, məhz bu vaxtda planlı prenatal diaqnostika həyata keçirilir, ona görə də, hamiləliyin bu müddətlərində preeklampsiyanın inkişaf riskinin qiymətləndirilməsi ağırlaşmaların və perinatal itkilərin tezliyinin azalmasına təkan verə bilər, belə ki, müvafiq tədbirlərin qəbul edilməsi bir sıra hallarda inkişaf edən patoloji vəziyyəti vaxtında korreksiya etməyə və doğumun aparılması vaxtını həll etməyə imkan verir.

Qan zərdabında İL-6 sitokinlərin konsentrasiyasının müayinəsi göstərmişdir ki, əsas qrupda olan hamilə qadınlarda əvvəldə (10-14 həftəlik müddətdə) onun orta miqdarı $52,0 \pm 0,56$ pg/ml (dəyişmə hüdudu 45,5–69,1 pg/ml) təşkil etmişdir ki, bu da kontrol qrupdakı qiymətdən ($8,1 \pm 0,30$ pg/ml, $p < 0,001$) 6,4 dəfə etibarlı yüksək olmuşdur. Tədqiqatın ikinci mərhələsində (20-22 həftəlik müddətdə) İL-6-nın səviyyəsi $54,4 \pm 0,49$ pg/ml (dəyişmə hüdudu 45,5–69,1 pg/ml) təşkil etmişdir ki, bu da normadan 5,7 dəfə, başlanğıc səviyyedən isə 1,1 dəfə yüksək olmuşdur.

TNF- α -nın təyin edilməsi göstərmişdir ki, əsas qrupda olan hamilə qadınlarda hamiləliyin 10-14 həftəlik müddətində TNF- α -nın səviyyəsi $58,7 \pm 0,80$ pg/ml (dəyişmə hüdudu 49,3–78,3 pg/ml) təşkil etmişdir ki, bu da kontrol qrupdakı ($27,5 \pm 0,53$ pg/ml, $p < 0,001$) göstəricilərdən 2,1 dəfə etibarlı yüksək olmuşdur. 20-22 həftəlik müddətdə aparılan təkrar müayinə zamanı qan zərdabında TNF- α -nın səviyyəsi $61,3 \pm 0,74$ pg/ml (dəyişmə hüdudu 52,1 - 79,9 pg/ml) təşkil etmişdir ki, bu da normativ qiymətlərdən ($29,0 \pm 0,52$ pg/ml,

$p < 0,001$) 1,8 dəfə yüksək olmuşdur. İL-10 iltihab əleyhinə sitokinin dəyişmə dinamikasının təhlili göstərmişdir ki, əsas qrupda olan hamilə qadınlarda 10-14 həftəlik müddətdə onun orta səviyyəsi $6,6 \pm 0,07$ pg/ml (dəyişmə hüdudu 5,1 – 8,1 pg/ml) təşkil etmişdir ki, bu da kontrol qrupdakı qiymətlərdən ($9,2 \pm 0,16$, $p < 0,001$) 1,4 dəfə aşağı olmuşdur. 20-22 həftəlik müddətdə təkrar müayinə zamanı qan zərdabında İL-10-nın səviyyəsi $6,4 \pm 0,07$ pg/ml (dəyişmə hüdudu 5,0 – 7,6 pg/ml) təşkil etmişdir ki, bu da həmçinin kontrol qiymətlərdən ($7,8 \pm 0,11$ pg/ml, $p < 0,001$) 1,2 dəfə aşağı olmuşdur. Hestasiyanın müddətindən və preeklampsiyanın gedişinin ağırlıq dərəcəsiindən asılı olaraq, hamilə qadınların qan zərdabında sitokinlərin səviyyəsini müqayisə etdikdə müəyyən olunmuşdur ki, TNF- α sitokinlərin etibarlı ən yüksək səviyyəsi ağır preeklampsiya zamanı hestasiyanın 10-14 həftəlik müddətində müşahidə edilir (cədvəl 2, şəkl. 1, 2).

Cədvəl 2

Hamiləliyin 10-14 və 20-22 həftəsində qan zərdabında sitokinlərin səviyyəsi $M \pm m$ (min – max)

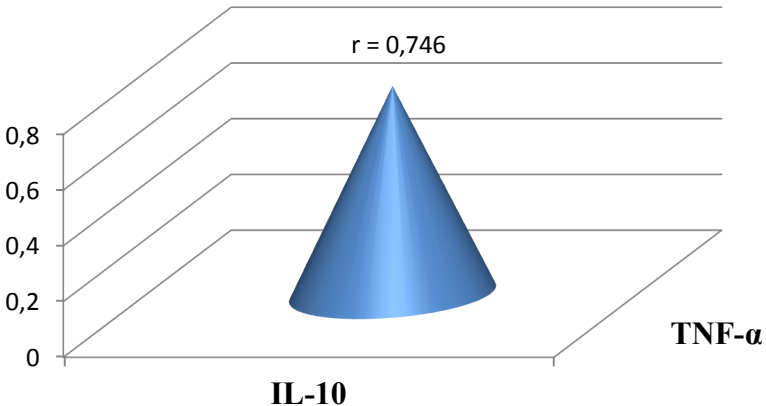
Göstəricilər	Əsas qrup (n=90)			Nəzarət qrupu (n=30)
	Orta preeklampsiya (n=76)	Ağır preeklampsiya (n=14)	Preeklampsiya ümumi qrup (n=90)	
10-14 həftə				
İL-6, pg/ml	$50,1 \pm 0,33$ (45,5 - 59,9) $p < 0,001$	$62,3 \pm 0,80$ (58,3 - 69,1) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$52,0 \pm 0,56$ (45,5 - 69,1) $p < 0,001$	$8,1 \pm 0,30$ (5,3 - 10,3)
TNF- α , pg/ml	$55,8 \pm 0,40$ (49,3 - 64,3) $p < 0,001$	$74,5 \pm 0,68$ (71,8 - 78,3) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$58,7 \pm 0,80$ (49,3 - 78,3) $p < 0,001$	$27,5 \pm 0,53$ (20,6 - 32,1)
İL-10, pg/ml	$6,8 \pm 0,05$ (6,1 - 8,1) $p < 0,001$	$5,4 \pm 0,08$ (5,1 - 5,8) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$6,6 \pm 0,07$ (5,1 - 8,1) $p < 0,001$	$9,2 \pm 0,16$ (7,9 - 11,0)

Cədvəl 2-in ardı

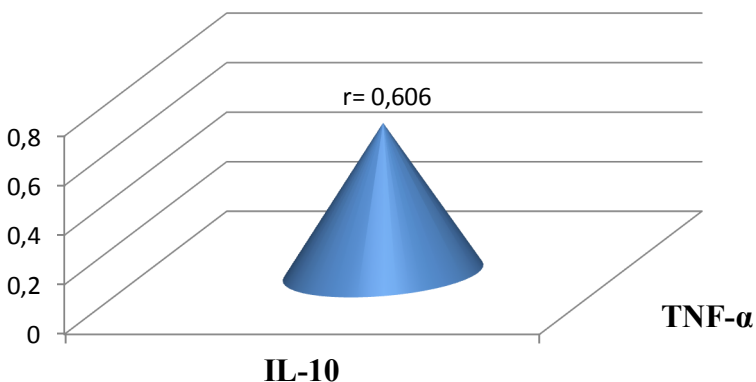
20-22 həftə				
İL-6, pg/ml	52,7±0,27 (42,7 - 57,3) p<0,001	63,9±0,43 (62,2 - 67,2) p<0,001 p ₁ <0,001	54,4±0,49 (42,7 - 67,2) p<0,001	9,4±0,29 (6,4 - 12,5)
TNF-α, pg/ml	58,7±0,43 (52,1 - 67,0) p<0,001	75,0±1,11 (66,2 - 79,9) p<0,001 p ₁ <0,001	61,3±0,74 (52,1 - 79,9) p<0,001	29,0±0,52 (21,1 - 33,8)
İL-10, pg/ml	6,6±0,05 (6,0 - 7,6) p<0,001	5,3±0,08 (5,0 - 5,8) p<0,001 p ₁ <0,001	6,4±0,07 (5,0 - 7,6) p<0,001	7,8±0,11 (6,6 - 9,2)

Qeyd: p – kontrol qrupa nəzərən;

p₁ – ağır preeklampsiyaya nəzərən fərqlər etibarlıdır



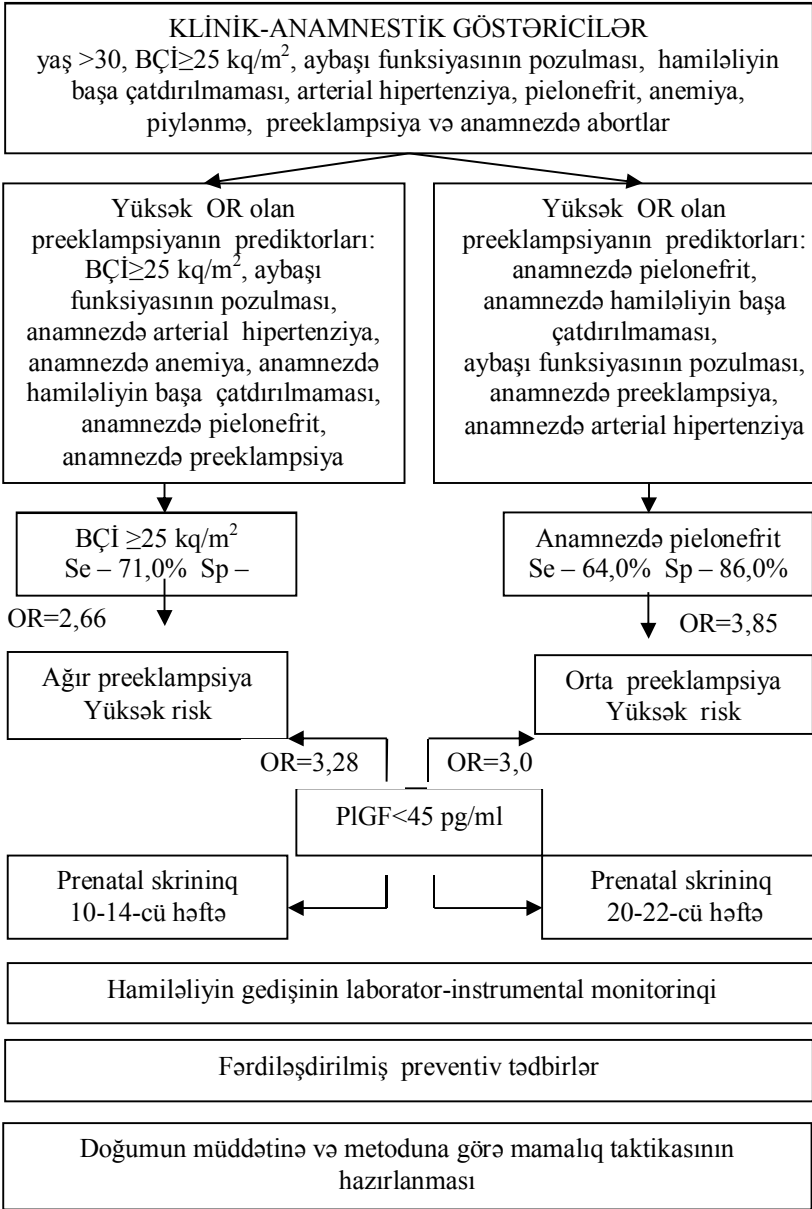
Şək. 1. Ağır preeklampsiyalı hamilə qadınların qan zərdabında IL-10 və TNF-α miqdarı arasında korrelyasiya asılılığı (10-14 həftə)



Şək. 2. Ağır preeklampsiyalı hamilə qadınların qan zərdabında IL-10 və TNF- α miqdarı arasında korrelyasiya asılılığı (20-22 həftə)

Preeklampsiyanın ağırlıq dərəcəsindən asılı olaraq, orta və ağır preeklampsiyanın inkişafının proqnozlaşdırılmasında iştirak edən aşkar edilmiş klinik-anamnestik parametrlərin həssaslığının (Se) və spesifikliyinin (Sp) qiymətləndirilməsi aparılmışdır. Bütün risk amillərini təhlil edərək, bizim tərəfimizdən hamiləliyin 10-14 və 20-22-ci həftələrində hamilə qadınların mütləq müayinəsi zamanı daha əhəmiyyətli klinik-anamnestik və angiogen amillərin məcmuyu aşkar edilmişdir.

Hamilə qadınlarda preeklampsiya üçün patogenetik cəhətdən əhəmiyyətli klinik-anamnestik göstəricilərin və angiogen amillərin formalaşmasına təsir etmişdir: ağır preeklampsiya zamanı - BÇİ \geq 25 kq/m² və PIGF<45 pg/ml (10-14 həftə), orta preeklampsiya zamanı – anamnezdə pielonefrit və PIGF<45 pg/ml (20-22 həftə) (şəkil 3). Bu proqnozlaşdırma alqoritmi hamiləliyin erkən vaxtlarında preeklampsiyanın və onun klinik gedişinin inkişaf etməsi üzrə risk qruplarını formalaşdırmağa imkan verir və hamiləliyin bu patologiyasının qarşısının alınması üzrə müalicə-profilaktika tədbirlərinin daha effektiv şəkildə həyata keçirilməsinə şərait yaradır.



Şəkil 3. Preeklampsiyanın inkişaf riskinin fərdi proqnozlaşdırılmasının algoritmi

NƏTİCƏLƏR

1. Orta dərəcəli preeklampsianın inkişafının əhəmiyyətli risk amilləri bunlardır: anamnezdə pielonefrit 64,3% (OR=3,85), anamnezdə hamiləliyin sona çatdırılmaması 40,8% (OR=2,69), aybaşı funksiyasının pozulması 36,8% (OR=2,58), anamnezdə preeklampsiya 23,7% (OR=2,31), anamnezdə arterial hipertenziya 13,2% (OR=2,16). Ağır preeklampsianın inkişafının risk amilləri bunlardır: $B\dot{C}I \geq 25$ kq/m² 71,4% (OR=2,66), aybaşı funksiyasının pozulması 35,7% (OR=2,56), anamnezdə arterial hipertenziya 28,5% (OR=2,40), anamnezdə anemiya 57,1% (OR=2,34), anamnezdə pielonefrit 17,1% (OR=2,22), anamnezdə hamiləliyin sona çatdırılmaması 14,3% (OR=2,17) və anamnezdə preeklampsiya 14,3% (OR=2,16) [1, 3, 4, 5, 8].

2. Hamiləliyin fizioloji gedişi zamanı hestasiyanın müddəti artdıqca qan zərdabında PIGF-in səviyyəsinin yüksəlməsi baş verir: 10–14 həftəlik hestasiya müddətində $108,3 \pm 8,24$ pg/ml və 20–22 həftəlik hestasiya müddətində $222,2 \pm 22,64$ pg/ml olmuşdur. Orta preeklampsiya zamanı qan zərdabında PIGF-in səviyyəsi 10–14 həftəlik hestasiya müddətində kontrol qrupda olan hamilə qadınlara ($42,6 \pm 1,33$ pg/ml, $p < 0,001$) nisbətən 2,5 dəfə aşağı olmuşdur, 20–22 həftəlik hestasiya müddətində isə onun miqdarı $61,7 \pm 1,52$ pg/ml olmuşdur ($p < 0,001$). Ağır preeklampsiyalı hamilə qadınlarda 10–14 həftəlik hestasiya müddətində PIGF-in səviyyəsi kontrol qrupda olan hamilə qadınlara ($8,1 \pm 0,26$ pg/ml, $p < 0,001$) nisbətən 13,4 dəfə, orta preeklampsiyalı hamilə qadınlarla müqayisədə isə 5,3 dəfə aşağı olmuşdur ($p < 0,001$), 20–22 həftəlik hestasiya müddətində isə $11,3 \pm 0,52$ pg/ml təşkil etmişdir [6, 9].

3. Preeklampsiyalı hamilə qadınlarda PIGF-in səviyyəsinin ölçülməsi preeklampsianın inkişafında, xüsusilə də onun müxtəlif ağırlıq dərəcələrinin inkişafında, hestasiyanın müxtəlif müddətlərində proqnostik əhəmiyyət daşıyır. 10–14 həftəlik hestasiya müddətində $PIGF < 45$ pg/ml səviyyəsi preeklampsianın ağır formasının inkişafında daha böyük diaqnostik əhəmiyyət daşıyır (OR=3,28), 20–22 həftəlik hestasiya müddətində isə $PIGF < 45$ pg/ml

səviyyəsi preeklampsianın orta dərəcəsinin inkişafında çox böyük diaqnostik əhəmiyyət daşıyır (OR=3,0) [2, 6, 9, 10].

4. Preeklampsiya və onun ağırlıq dərəcələrinin inkişafı, hestasiyanın müddəti artdıqca iltihabyönlü sitokinlərin səviyyəsinin yüksəlməsi ilə xarakterizə olunur. Orta preeklampsiya zamanı TNF- α səviyyəsi 10-14 həftəlik hestasiya müddətində $55,8 \pm 0,40$ pg/ml-ə qədər, ağır preeklampsiya zamanı – $74,5 \pm 0,68$ pg/ml-ə qədər artmışdır ($p < 0,001$). 20-22 həftəlik hestasiya müddətində TNF- α -nın səviyyəsi orta preeklampsiya zamanı – $58,7 \pm 0,43$ pg/ml, ağır preeklampsiya – $75,0 \pm 1,11$ pg/ml ($p < 0,001$) təşkil edir. İL-6-nın miqdarı 10-14 həftəlik hestasiya müddətində orta preeklampsiya zamanı – $50,1 \pm 0,33$ pg/ml, ağır preeklampsiya – $62,3 \pm 0,80$ pg/ml təşkil edir ($p < 0,001$). 20-22 həftəlik hestasiya müddətində İL-6 səviyyəsi orta preeklampsiyalı hamilə qadınlarda $52,7 \pm 0,27$ pg/ml, ağır preeklampsiya zamanı – $63,9 \pm 0,43$ pg/ml təşkil edir ($p < 0,001$). İltihabyönlü sitokinlərin hiperhasili hamiləliyin sonrakı inkişafı zamanı preeklampsianın gedişini ağırlaşdırır və əlverişsiz proqnostik əlamət hesab edilir. PIGF səviyyəsinin sitokinlərlə kompleks şəkildə təyini preeklampsianın inkişafına görə yüksək riski olan hamilələri təyin etməyə imkan verir. Ağır preeklampsiyalı hamilələrdə hestasiyanın 10-14 həftəsində PIGF və TNF- α arasında ($r = -0,325$, $p < 0,01$) orta tərs asılılıq aşkarlanır [6, 9].

5. Preeklampsianın inkişaf riskinin fərdi proqnozlaşdırılmış alqoritmının əsasında göstərilmişdir ki, patogenetik əhəmiyyət daşıyan klinik-anamnestik göstəricilər və angiogen amillər bunlardır: ağır preeklampsiya zamanı 10-14 həftəlik hestasiya müddətində $BCI \geq 25$ kq/m² və PIGF < 45 pg/ml, orta preeklampsiya zamanı – 20-22 həftəlik hestasiya müddətində anamnezdə pielonefrit və PIGF < 45 pg/ml [2, 7, 10].

PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. Yüksək risk qruplarında klinikönü mərhələdə preeklampsianın inkişaf riskinin proqnozlaşdırılması və xəstəliyin diaqnostikası üçün standart ümumi klinik

müayinələrdən başqa, PIGF – plasentar böyümə amilinin səviyyəsinin təyini vacibdir.

2. PIGF<45 pg/ml və BÇİ \geq 25 kq/m² olduqda ağır preeklampsianın inkişafına hestasiyanın 10-14 həftəsində proqnozlaşdırmaq olar; orta preeklampsianı PIGF<45 pg/ml və anamnezdə pielonefrit olduqda hestasiyanın 20-22 həftəsində proqnozlaşdırmaq olar.
3. Hestasiyanın erkən vaxtlarında preeklampsianın inkişafının mediatorları qismində angiogen/antiangiogen nisbətə PIGF/İL-10 baxmaqla, bu nisbətin qiymətinin azalması hestasiya müddətinin artması ilə proqressivləşir.
4. Hamiləliyin erkən vaxtlarında preeklampsianın inkişafının fərdi proqnozunun qiymətləndirilməsi zamanı bu ağırlaşmanın klinik-anamnestik və angiogen prediktorlarının çoxamilli təhlilinə əsaslanaraq işlənib hazırlanmış alqoritmdən istifadə etmək lazımdır.

DİSSERTASIYA MÖVZUSU ÜZRƏ ÇAP EDİLMİŞ ELMİ İŞLƏRİN SİYAHISI:

1. Тагиева, И.А., Алиева, С.А., Багирова, С.К., Шамсаддинская, Н.М., Агаева, К.В. Роль ангиогенных факторов в диагностике преэклампсии беременности // – Tbilisi: Georgian Medical News, – 2017. №7-8 (268-269), – с. 35-37.

2. Агаева, К.В. Проблема преэклампсии в современном акушерстве // – Полтава: Вестник Украинской медицинской стоматологической академии. Украина, – 2018. Т. 18, вып. 1 (61), – с.288-291.

3. Ağayeva, K.V. Preeklampsiyanın inkişafında somatik və mamalıq-ginekoloji patologiyanın əhəmiyyəti // “Təbabətin aktual problemləri”, Tibb fakültəsinin yaradılmasının 100 illik yubileyinə həsr olunmuş beynəlxalq elmi-praktik konfrans, – Bakı, – 18-19 aprel, – 2019. – s. 9.

4. Ağayeva, K.V. Müxtəlif ağırlıq dərəcəsi olan preeklampsiyalı hamilə qadınlarda kliniki-anamnestic göstəricilərin araşdırılması // – Bakı: Sağlamlıq, 2019, №4, – s. 67-72.

5. Ağayeva, K.V. Preeklampsiyanın inkişaf riskini artıran assosiya olunmuş amillərin qiymətləndirilməsi // Azərbaycan Tibb Universitetinin “İnsan anatomiyası və tibbi terminologiya” kafedrasının yaradılmasının 100 illik yubileyinə həsr olunmuş beynəlxalq elmi-praktik konfrans material. toplusu, – Bakı, – 2019. – s. 17-18.

6. Ağayeva, K.V. Müxtəlif ağırlıq dərəcəsi olan preeklampsiyalı hamilələrdə ciftin böyümə faktorunun klinik əhəmiyyəti // – Bakı: Azərbaycan Tibb Jurnalı, – 2019. №3, – s. 5-9.

7. Ağayeva, K. Preeklampsiyanın patogenezendə angiogen faktorların rolu // – Bakı Müasir ginekologiya və perinatologiyanın aktual məsələləri, – 2019. Cild 6, – №02, – s. 30-32.

8. Агаева, К.В. Прогностические факторы развития преэклампсии // – Тюмень: Медицинская наука и образование Урала, – 2019, №3, с.44-47.

9. Агаева, К.В. Изменения уровня плацентарного фактора роста у беременных с преэклампсией // «Современная медицина:

новые подходы и актуальные исследования». Сборник статей XXVII-XXVIII Международной научно-практической конференции. «Интернаука», – Москва, – 2019. № 9-10 (25), – с. 6-10.

10. Агаева, К.В. Возможности прогнозирования преэклампсии и степени ее тяжести в ранние сроки беременности // Актуальные вопросы современной медицины», Материалы IV Международной научно-практической конференции прикаспийских государств, – Астрахань, – 2019. 24-26 октябрь, – с. 76-79.

ŞƏRTİ İXTİSARLARIN SİYAHISI

ALAT	– alaninamintransferaza
ASAT	– aspartatamintransferaza
ARTT	– aktivləşdirilmiş hissəvi tromboplastin vaxtı
AT	– arterial təzyiq
BÇİ	– bədən çəki indeksi
CI	– etibarlılıq intervalı
DAT	– diastolik arterial təzyiq
Hb	– hemoqlobin
IL-6	– interleykin -6
IL-10	– interleykin -10
LR	– doğruluq nisbəti
OR	– şansların nisbəti
PIGF	– plasentar böyümə amili
SAT	– sistolik arterial təzyiq
TNF α	– şişin nekroz amili
Se	– həssaslıq
Sp	– spesifiklik

Dissertasiyanın müdafiəsi 29 iyun 2022 il tarixində
saat 14⁰⁰ ED 2.06 Dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcək.

Ünvan: AZ 1022, Bakı şəh., Ə. Qasımsadə küç., 14

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq mümkündür

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları Azərbaycan Tibb Universitetinin rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir
(<https://www.amu.edu.az>)

Avtoreferat 17 iyun 2022 il tarixində zəruri
ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 13.05.2022

Kağızın formatı: 60 x 84 1/16

Həcm: 38408

Tiraj: 70