

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ЖАББОРОВ УЛУГБЕК УЗОКОВИЧ

РЕЗУС НОМУТАНОСИБЛИГИ БОР ҲОМИЛАДОР АЁЛЛАРДА
ПЕРИНАТАЛ ЁРДАМНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2021

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Science (DSc)

Жабборов Улугбек Узокович

Резус номутаносиблиги бор ҳомиладор аёлларда перинатал ёрдамни
такомиллаштириш3

Жабборов Улугбек Узокович

Совершенствование перинатальной помощи женщинам с резус-
конфликтной беременностью35

Jabborov Ulugbek Uzokovich

Improvement of perinatal care for women with Rh-conflict pregnancies...65

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 69

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ЖАББОРОВ УЛУГБЕК УЗОКОВИЧ

РЕЗУС НОМУТАНОСИБЛИГИ БОР ҲОМИЛАДОР АЁЛЛАРДА
ПЕРИНАТАЛ ЁРДАМНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2021

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида № B2020.2.DSc/Tib404 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) веб-саҳифанинг www.tashpmi.uz ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталининг www.ziyo.net манзилларида жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:	Расуль-Заде Юлдуз Гулямовна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Пахомова Жанна Евгеньевна тиббиёт фанлари доктори, профессор Каримов Заур Джавдатович тиббиёт фанлари доктори, профессор Арипова Тамара Уктамовна тиббиёт фанлари доктори, профессор, ЎзР ФА академиги
Етакчи ташкилот:	Н.И.Пирогов номли Россия миллий илмий тадқиқот тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «__» _____ куни соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14, e-mail:mail @tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№__ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14).

Диссертация автореферати 2021 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2021 йил «__» _____ даги ____ рақамли реестр баённомаси).

А. В. Алимов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

К.Н. Хаитов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Д. И. Аҳмедова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (докторлик диссертацияси (DSc) аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда оналар ва болаларда учрайдиган касалликларни эрта ташхислаш ва даволашга алоҳида аҳамият қаратилмоқда. Ҳомиладорликдаги резус номутаносиблик билан боғлиқ ҳомиланинг гемолитик касаллиги, ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши, резус-манфий қон гуруҳидаги аёлларда ҳомиладорликнинг III триместрида эрта туғруқлар ривожланиш хавфи юқорилиги перинатал тиббиётнинг долзарб муаммосидир. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...янги туғилган чақалоқларда гемолитик касаллик (ЧГК)нинг ураш частотаси ҳар 1000 туғруқдан камида 5 нафарини ташкил қилади, шунингдек, чақалоқларнинг 60–70% дан кўпроғи қонни алмаштириб қуйиш операцияларига муҳтож. Ҳомиланинг антенатал ўлими ҳар 1000 чақалоққа камида 1 нафарга тўғри келади»¹. Ҳомиладорлик даврида резус номутаносиблик асоратларини эрта ташхислаш, даволаш ва резус-сенсбилизацияли ҳомиладорларда чақалоқлар гемолитик касаллигининг оғир кечишини башоратлаш усуллариининг ишлаб чиқиш ҳал қилиниши зарур бўлган долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда ҳомиладорлик вақтида резус-иммунизация ва ҳомила томонидан асоратлар кузатилишини эрта ташхислаш, даволаш ва профилактика усуллариини такомиллаштириш мақсадида бир қанча илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада фетал жарроҳликнинг ривожланиши, ҳомиланинг резус фактори бўйича генотипини аниқлаш, резус иммунизацияни эрта ташхислашда гелий технологияларини қўллаш, ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши сабабларини аниқлашга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Тиббиётнинг янги юқори технологияли фетал жарроҳлик усуллариини такомиллаштириш ва самарали қўллаш замонавий перинатологиянинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда. Чақалоқларда гемолитик касалликлар келиб чиқиш омилларини белгилаш, резус номутаносиблик билан боғлиқ хавф асоратларини аниқлаш усуллариини такомиллаштириш долзарб илмий муаммоларидан бири бўлиб ҳисобланади.

Мамлакатимизда аҳолига тиббий хизмат курсатиш сифатини ошириш, соғлиқни сақлаш тизимини жаҳон стандартларига мослаштириш, резус номутаносиблиги бор ҳомиладор аёлларда перинатал ёрдамни такомиллаштириш, резус-иммунизацияни эрта ташхислаш ва даволашнинг самарали усуллариини ишлаб чиқиш

¹ http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/260095/Improving-quality-of-antenatal-and-postpartum-care-and-referral-system-Rus.pdf.

²ЎзР Президентининг 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори.

борасида кенг қамровли ислоҳотлар амалга оширилмоқда. Мамлакатимизда «... оналар ва болалар саломатлигига масъул тузилмалар («Аёллар маслаҳатхонаси», пренатал скрининг хонаси, «тиббиёт бригадалари» таркибидаги оилавий шифокор, педиатр ва бошқалар)нинг ҳомиладор аёлни комплекс кузатуви бўйича қуйидаги чора-тадбирларни назарда тутувчи ўзаро ҳамкорлик ва мувофиқлаштирилишини таъминловчи ягона тизимни жорий этиш...»² каби устувор вазифалар белгиланган. Бу борада ҳомиладорларга тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, резус-манфий ҳомиладорлар орасида иммунопрофилактика ишларини олиб бориш ва резус-иммунизацияни тарқалишининг олдини олиш, замонавий ташҳислаш, даволаш технологияларини такомиллаштириш каби тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислоҳотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сонли «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада кенгайтириш тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи.³ Резус номутаносиблик бўлган ҳомиладор аёлларга перинатал ёрдам кўрсатиш усулларини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, University of British Columbia (Канада), Stanford University (АҚШ), Yale University School of Medicine (АҚШ), Урал оналик ва гудаклик ИТТ (Россия), Н.И.Пирогов номли Россия Миллий илмий тадқиқот тиббиёт Университети, Instituto de Inmunología Argentina, Zhejiang University (Хитой), Ljubljana University Medical Center, Словения, Copenhagen University Hospital (Дания), University of Cincinnati (АҚШ), Harvard Medical School (Буюк Британия), Univerzita Palackého ob Olomouci (Чехия), Chonbuk National University (Жанубий

³Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: [www. pubmed](http://www.pubmed); www. hindawi; www. BMJ Open; www. LibDex - Library Index; www.The British Library, сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

Корея), University Federico II, Naples (Италия), University of Debrecen (Венгрия), Tel-Aviv University (Исроил) ва Тошкент педиатрия тиббиёт институти (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Жаҳонда резус номуносивблик бўлган ҳомиладор аёлларга перинатал ёрдам кўрсатиш усулларини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқотлар асосида қатор натижалар олинган, жумладан: резус-манфий қон гуруҳидаги ҳомиладор аёлларни олиб боришда қондаги резус-антитаналар титри ҳомила гемолитик касаллигининг оғир формасида энг қулай анти-D антителалар қулатилиши исботланган (University of British Columbia, Канада, Stanford University, Yale University School of Medicine, АҚШ); резус-иммунизацияси бор ҳомиладорларда мембранали плазмаферез ва қонни лазер нурланиши бирга ўтказилганда аёл плазмасида резус-антитаначалар титри кескин пасайиши аниқланган (Урал оналик ва гўдакликни муҳофаза қилиш ИТТ, Н.И. Пирогов номи Россия Миллий илмий тадқиқот тиббиёт университети); ҳомиладор аёлнинг плазмасида ҳужайрадан ташқари ҳомила ДНКсини ноинвазив RHD генотиплаш таҳлили орқали спецификлиги 98,8%, сезувчанлиги эса 100% ни ташкил этган олдиндан резус-иммунизация хавфини аниқлаш усулининг самарадорлиги исботланган (Instituto de Inmunología Argentina, Ljubljana University Medical Center (Словения), Копенгаген университет шифохонаси (Дания); резус-иммунизацияда профилактика сифатида ҳомиладор аёлларга поликлонал иммуноглобулин (Ig) G anti-Dни киритиш тавсия қилинган ҳамда унинг юқори самарадорлиги антигенларни тезлик билан йўқотиши ва антителаларни қучли иммуносупрессияга учраши аниқланган (Univerzita Palackého ob Olomouci (Чехия), University of Debrecen (Венгрия).

Дунёда резус номуносивблиги бор ҳомиладор аёлларда перинатал ёрдамни такомиллаштириш, резус иммунизацияни эрта ташхислаш ва даволаш усулларини илмий асослаш бўйича, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: резус-иммунизацияси бор аёлларда чақалоқлар гемолитик касаллиги оғир шакллари ривожланишини башоратлаш механизмларини асослаш; инвазив пренатал диагностика соҳасида летал натижалар олдини олишнинг гелий технологиялари орқали ҳомиладор аёл қонида 4 турдаги IgGни, ҳомиланинг талоқ артериясида қон айланиш тезлигини доплерометрия билан аниқлаш усулларини ишлаб чиқиш; резус-сенсбилизацияли ҳомиладор аёлларда перинатал асоратлар ва касалликнинг оғир шаклини башоратлаш ҳамда ташхислаш маркёрлари сифатида ҳомиланинг МРТ ва унинг гематологик кўрсаткичларига функционал боғлиқликда ҳомиланинг ўрта мия артериясида систолик чўққи тезлик ўзгаришлари аҳамиятини ўрганиш; резус-иммунизацияни ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳомиладорликда резус номуносивблик билан боғлиқ хавф унинг асоратлари жиҳатидан жуда юқори. Умумий популяция билан таққосланганда резус-манфий қон

гуруҳидаги ҳомиладор аёлларда ҳомиладорликнинг III триместрида эрта туғруқлар ривожланиши, ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши, резус-иммунизация ва ҳомила томонидан асоратлар кузатилиши билан боғлиқ ҳолда нормал жойлашган ҳомила йўлдошининг эрта кўчиши ривожланиш хавфи юқори (Leitner Y., Goez H., 2014; Link D., Braginsky M.V., 2018). Ҳолбуки, резус-иммунизацияда ЧГК оғир шаклларининг ривожланиши ҳамда летал натижаларни башоратлаш усуллари деярли ишлаб чиқилмаган. Шунингдек, резус-сенсбилизацияли ҳомиладорларда ҳомилага қурсоқ ичида томир ичига қон қуйилишини қўллаш орқали бажариладиган антенатал терапиядан кейинги оқибатлар ҳам етарлича ўрганилмасан қолмоқда. Шу муносабат билан гестация муддатига боғлиқ ҳолда резус-сенсбилизацияли ҳомиладорларда ЧГКнинг оғир кечишини башоратлаш усулини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади, бу ЧГКнинг оғир шаклларини даволаш ҳамда профилактикасига дифференциал ёндашиш усуллари ишлаб чиқиш имконини беради. Популяция даражасида ҳомиладорлик даврида ва туғруқлардан кейин резус-иммунизация профилактикасини ўз вақтида амалга ошириш чораларини ташкиллаштириш перинатал касалланиш ва ЧГКдан ўлим кўрсаткичларининг сезиларли пасайишига олиб келади (Антонов А.Г., Нароган М.В., 2018; Rienek K., 2015). Буюк Британияда профилактика усуллари амалиётга татбиқ этилиши 20 йил давомида резус-иммунизация частотасини 30 мартага, ҳар 100000 туғруққа 46 дан 1,6 ҳолатгача камайтирди (Glader A., Allen G.A., 2013; Ross M.E., Waldron P.E., Cashore W.J., 2013). Айни пайтда МДХ республикалари ва хорижда ЧГКнинг оғир шаклларини башоратлаш доплерометрияда ҳомилада ЎМА кўрсаткичларининг ўзгариши ва резус-антитаналар титрини аниқлаш билан чекланган. Тиббий илмий адабиётлар таҳлили шуни кўрсатдики, ЧГКнинг оғир шаклларини башоратлашнинг информативлиги қўлланиладиган тестлардан фойдаланилганда 55%, она–плацента–ҳомила қон томирлар тизими доплерометриясида – 42,9% ни ташкил этди. Ушбу тестларнинг аҳамияти яққол патологияда мос ҳолда 87,5% ва 83,3% гача кўтарилади (Байбарина, Е.Н., Дегтярева Д.Н., 2016; Белуга М.В., 2012; Макагон А.В., 2011; Савельева Г.М., 2012).

Ўзбекистондан олимлар томонидан ЧГКни ташхислаш ва даволаш тизимлар яратилган, яъни, патогенетик даволаш аҳамияти ва уларнинг реабилитацияси исботланган (Ахмедова Д.И., 1998). Маҳаллий адабиётлар ўрганиш натижалари резус-иммунизацияда ҳомиладорлик муддати, ЧГКнинг оғирлик даражаси ва олиб бориш усулига боғлиқ ҳолда акушерлик ва перинатал асоратлар ҳамда гестациянинг кечиши ҳақида етарлича маълумотлар йўқлигини кўрсатди. Ҳомиланинг ўрта мия артерияси (ЎМА) систолик пик тезлигини ўрганиш катта қизиқиш уйғотмоқда (V_{ps} ЎМА). Бироқ ҳомиланинг V_{ps} ЎМА патологик ўзгаришлари ва резус-иммунизацияли ҳомиладорларда МРТ орқали ҳомила бош миясидаги ишемиянинг патологик ўчоқларини ўрганишга бағишланган тадқиқотлар республикамизда ҳозирги кунга қадар

ўтказилмаган. Резус-сенсбилизацияли ҳомиладорларда ХГКда бош мия МРТси ва Vps ЎМА ўзгаришларининг ўзига хос хусусиятлари тўғрисида олинган маълумотлар ХГКнинг оғир шакллариноинвазив пренатал ташхислашнинг янги усулларини ишлаб чиқиш имконини беради.

Резус-сенсбилизацияли ҳомиладорларда ХГКнинг оғир шакллариноинвазив пренатал ташхислаш усулларини қидириш ва татбиқ этиш замонавий акушерликдаги муаммолар ечимини топишда энг муҳим қадам ҳисобланади ва бусиз сезиларли тараққиётга эришишни умид қилиб бўлмайди. Ҳомила ЎМАсида систолик пик тезлик ҳамда МРТда ҳомила бош мия ишемиясининг патологик ўчоқлари тахлилиноинвазив пренатал диагностикада истиқболли ва етарлича янги йўналишлардан бири бўлиши мумкин. Ривожланган мамлакатларда узок вақт давомида Rh тизими бўйича аллоиммунизацияни ташхислаш ва даволашнинг инновацион технологиялари қўлланилаётганлигига қарамасдан перинатал касаллик ва ХГКда ўлим кўрсаткичларини камайтириш заҳираларини қидириш илмий давраларда давом этаётган мунозараларнинг мавзуси бўлиб қолмоқда.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент педиатрия тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01.980006703 “Болаларда тугма ва орттирилган касалликларнинг олдини олиш, ташхислаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш” (2020–2023) мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади резус-иммунизацияли аёлларда ҳомиланинг гемолитик касаллигини антенатал ташхислаш ва фетал хирургия соҳасида юқори технологияли операциялардан фойдаланиб даволаш усулларини такомиллаштириш орқали перинатал натижаларни яхшилашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

ҳомиладорларда резус-манфий қон гуруҳи учраш частотаси ва ушбу гуруҳ аёлларида туғруқ натижаларининг проспектив тахлилинини ўтказиш, шунингдек, сенсбилизация ривожланиш хавф омилларини баҳолаш;

Rh-сенсбилизацияли ҳомиладорларда ҳомиланинг турли оғирлик даражасидаги гемолитик касалликда ЎМАда систолик пик тезлик (Vps ЎМА) ўзгаришларини ўрганиш ҳамда ХГКнинг оғир шакллариноинвазив пренатал ташхислашда уларнинг ўзига хослигини аниқлаш;

гемолитик касалликда ҳомиланинг бош мия таркибининг ишемик шикастланиш ўчоқлари ҳамда ЧГК оғирлик даражаси билан ўзаро алоқасини ташхислашда МРТ самарадорлигини баҳолаш;

ҳомиладорларда резус-сенсбилизация ва ҳомилада гемолитик касаллик ривожланишининг иммунопатогенетик аспектларини аниқлаш;

туғруқ муассасасининг перинатал ёрдам кўрсатиш даражасига боғлиқ ҳолда резус-иммунизацияли ҳомиладорлар ва тукқан аёлларни олиб бориш алгоритминини ишлаб чиқиш;

перинатал касалланиш ва ўлимни камайтириш мақсадида юқори технологияли «ҳомилага кўрсоқ ичида томир ичига қон куйиш» операциясини қўллаган ҳолда ҳомиланинг гемолитик касаллигини антенатал даволашнинг тиббий ва иқтисодий самарадорлигини қиёсий аспектда баҳолаш.

Тадқиқот объекти сифатида Республика перинатал марказига госпитализация қилинган қони резус-манфий 650 нафар ҳомиладорлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб ҳомиланинг киндик қони намуналари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, ҳомила ультратовуш, Допплер ва магнит-резонанс томография текшируви, билирубин миқдори ва кислота-ишқор мувозанати, Rh-фактори, иммуноглобулин, цитокин ва циркуляр иммун комплекслар тахлили, статистик таҳлил усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

резус номутаносиб ҳомиладорларда ҳомила бош миясидаги ишемик церебрал шикастланишларни ташхислашда 1,5 Тесла магнит резонанс томографияда ҳомила марказий нерв тизими ҳолатини объектив баҳолашда самарали усул сифатида эканлиги исботланган;

ҳомиланинг гемолитик касаллигининг оғир кечишини ноинвазив доплерометрик текшириш усулидан фойдаланиб ҳомила ўрта мия артериясида қон оқимининг максимал систолик тезлиги кўрсаткичлари билан ҳомила гемоглобини ва гематокрит даражаси ўртасида кучли корреляцион алоқа мавжудлиги исботланган;

доплерометрия ва магнит-резонанс томография усуллари илк бор бирга қўлланилган ҳолда ҳомила гемолитик касаллигининг оғир шакли ривожланиши ва бош мия ишемик патологик ўзгаришлари ўртасидаги ўзаро алоқа аниқланган;

ҳомила гемолитик касаллигида ҳомила қонининг биокимёвий ва гематологик кўрсаткичлари ҳамда ҳомила бош миясининг магнит-резонанс томография кўрсаткичлари ўртасидаги ўзаро корреляцион алоқалар исботланган;

илк бор резус-иммунизацияли ҳомиладорларда ҳомиланинг гемолитик касаллигида қоннинг кислота-ишқор ҳолатида гипокалиемия аниқланган;

резус-иммунизацияли ҳомиладорларда ҳомила гемолитик касаллиги оғир кечишининг шаклланиш механизмида ҳомиладаги иммунологик бузилишларда G ва A синфидаги иммуноглобулинлар синтезининг ортишига олиб келиши оқибатида ЦИКнинг кўтарилиши исботланган;

илк бор гемолитик касалликка чалинган ҳомилада IL-1 β нинг юқори аҳамияти ва бу цитокинларнинг яллиғланишга қарши цитокинлар фаоллиги билан ҳомилада яққол иммун жавоб мавжудлигидан далолат бериши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

қонда резус-антитаналарни аниқлашда 22 ҳафталик муддатда ҳомила ЎМАСида систолик пик тезлик (V_{ps} ЎМА)ни аниқлаш учун доплерометрия текширувини ҳамда гемолитик касалликнинг оғирлик даражаси ва уларда бош миянинг шикастланиш ҳажмини аниқлашда ишемик ўчоқларни ташхислаш учун МРТ текширувини ўтказишилиши тавсия қилинган;

резус-сенсбилизацияда ХГК оғир кечиши ривожланишининг прогностик омиллари аниқланган ва улар асосида тўғри башоратлаш эҳтимоли 95,5% ҳолатгачани ташкил этувчи башоратлаш формуласи ишлаб чиқилган ва тавсия қилинган;

киндик ичи гемотрансфузияси («ҳомилага киндик ичида томир ичига қон қуйиш» операцияси) усулидан фойдаланилганда ХГК оғир шакли учраш частотаси 2,7 марта, муддатидан илгари туғилиш ва чақалоқлик даври патологияси миқдори 2,3 ва 2 марта камайган, ушбу юқори самарадорлика эга усул тавсия қилинган;

ишлаб чиқилган резус-иммунизацияли ҳомиладорлар ва ХГКни олиб бориш алгоритмининг амалиётга татбиқ этилиши орқали ХГКнинг даволаш тизими такомиллаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланган, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти илк бор янгича нуқтаи назар билан ёндашилган ҳолда ҳомила мияси МРТ ва ЎМА доплерометриясида патологик ўзгаришларни аниқлаш асосида резус-иммунизацияли ҳомиладорларда ХГКнинг оғир шакллари эрта башоратлаш ва ташхислаш имкониятлари илмий асослаб берилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ҳомиладорликнинг кечиши, туғруқлар ва чақалоқлар ҳолати, шунингдек, резус номутаносиб ҳомиладорлик ҳамда резус номутаносиб ҳомиладорларда ХГКнинг оғир кечишини башоратлаш ва олдини олишда функционал, гематологик, биокимёвий ва иммунологик характеристикалар ўрганилиши асосида ишлаб чиқилган мезонлар муддатидан илгари туғруқлар ва чақалоқлик даври патологиялари миқдорини камайтиришга имкон бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Резус номутаносиб ҳомиладорларда ХГКнинг оғирлик даражасини эрта ташхис қўйиш ва уни даволаш усуллари ишлаб чиқиш бўйича олинган натижалар

асосида:

резус номутаносиб ҳомиладорларда ХГКнинг оғирлик даражасини антенатал эрта инвазив ва ноинвазив ташҳислаш янги усулини такомиллаштириш асосида ишлаб чиқилган «Резус-иммунизацияли ҳомиладорларда ҳомиланинг гемолитик касаллигини пренатал ташҳислаш алгоритми» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 9 июлдаги 8н-р/221-сон маълумотномаси). Илмий натижаларнинг жорий қилиниши ХГКнинг оғирлик даражасини эрта ташҳислаш самарадорлигини оширишга хизмат қилган.

ХГК оғир шаклида фетал хирургия соҳасида юқори технологияли операциялар ёрдамида киндик ичи гемотрансфузияси («ҳомилага киндик ичида томир ичига қон қуйиш» операцияси) усулидан фойдаланиш асосида ишлаб чиқилган «Резус-иммунизацияли ҳомиладорларда ҳомиланинг гемолитик касаллигини даволаш алгоритми» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 9 июлдаги 8н-р/221-сон маълумотномаси). Мазкур операция ХГКнинг оғир шаклида ҳомиладорлик кечишини яхшилаш ва чакалоқлар орасида перинатал асоратлар сонини қисқартириш имконини берган;

ҳомиланинг гемолитик касаллигини даволаш орқали резус номутаносиблик бўлган ҳомиладор аёлларга перинатал ёрдам кўрсатиш усулларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика перинатал маркази ҳомиладорлик патологиялари бўлими ва консултатив поликлиникасига, РИАваГИАТМ, Тошкент шаҳар перинатал маркази амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 28 январдаги 8н-д/41-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга татбиқ этилиши ХГК оғир шакли учраш частотасини, муддатидан илгари туғилиш ва чакалоқлик даври патологиясини камайтиришга имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 1 та республика миқёсидаги илмий-амалий анжуманларда муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 24 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 15 та мақола, жумладан 11 таси республика ва 4 таси халқаро илмий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация 170 бетда компьютер матнида баён қилинган бўлиб, кириш, 6 та боб, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Резус-иммунизация ва ҳомиланинг гемолитик касаллиги тўғрисида замонавий тасаввурлар»** деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлардаги маълумотлар асосида резус номутаносиб ҳомиладорликнинг ривожланиши, резус-иммунизация ва ҳомиланинг гемолитик касаллигини ташхислаш усуллари ҳақидаги замонавий қарашларнинг назарий жиҳатлари батафсил ёритилган. Ҳомиланинг гемолитик касаллигини ташхислаш ва даволашнинг замонавий усуллари, шунингдек, ушбу соҳадаги ўз ечимини топмаган ёки аниқлаштирилиши талаб этиладиган жиҳатларга алоҳида тўхталиб ўтилган.

Диссертациянинг **«Резус-иммунизацияли ҳомиладорларда ҳомиланинг гемолитик касаллигини текшириш ва даволаш усуллари ҳамда материаллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва услубига умумий характеристика берилган. Тадқиқот иши Республика перинатал марказида бажарилган. Резус-иммунизацияда ҳомиладорликнинг патологик кечиши натижалари ва учраш частотасини ўрганиш учун турли ташхислар билан 2019–2020 йилларда Республика перинатал марказининг ҳомиладорлар патологияси бўлимига госпитализация қилинган ҳамда Республика перинатал марказида 2019–2020 йилларда турли ташхислар билан туққан 10640 нафар ҳомиладорларнинг туғруқ тарихи ўрганилган.

РПМга туғруқ учун қабул қилинган аёлларнинг туғруқ тарихи таҳлилларига кўра 650 нафар (6,1%) аёлдарезус-манфий қон гуруҳи қайд этилган. Улардан 149 нафар (23,0%)ида Rh (–) қон гуруҳидаги, 423 нафар (65,0%) аёлда Rh (+) қон гуруҳидаги болалар туғилган, резус-иммунизацияли 78 нафар (12,0%) аёлларнинг чақалоқларида ХГК ва ЧГК қайд этилган.

Ўз олдида қўйилган вазифаларни ечиш учун тадқиқот бир неча босқичларда амалга оширилди:

I босқичда олдинги ҳомиладорликлар натижалари, соматик ва гинекологик маълумотлар, бошдан кечирилган инфекция қасалликлар, ушбу ҳомиладорликнинг кечишидаги ўзига хосликларни ўрганиш орқали анамнезлар йиғилди, антирезурс антитаналар пайдо бўлиш муддатлари ва миқдори ҳисобга олинди. Алоҳида ҳолатларда беморлар махсус кўрсатмалар бўйича терапевт маслаҳатини олишди. Шунингдек, акушерлик кўриги ва қон ва сийдикнинг умумий таҳлили, онанинг қон гуруҳи ва резуси, қонни биокимёвий текшириш ва коагулограмма каби комплекс лаборатор

текшириш усуллари ҳам ўтказилди. Динамик кузатиш мақсадида бутун ҳомиладорлик даврида ушбу таҳлилларнинг амалга оширилиши такрорланиб турди.

II босқичда резус-манфий қон гуруҳидаги ҳомиладорларда ХГК ва унинг оғир шакллари ривожланишининг прогностик мезонларини аниқлаш учун ҳомила бош мияси томирлари УТТ-доплерометрияси, ҳомила бош мияси МРТси, гематологик, биокимёвий кўрсаткичларни аниқлаш орқали трансабдоминал кордоцентез, ҳомила қони кислота-ишқор ҳолати (КИХ), ҳомила қон зардобида иммунологик кўрсаткичлар каби текширишлар ўтказилди. Тадқиқотнинг ушбу босқичида аниқланган прогностик кўрсаткичларнинг ХГК оғирлик даражаси билан ўзаро корреляцион алоқаси аниқланди.

III босқичда тадқиқот давомида олинган маълумотлар асосида қоннинг мансублигини кейинги баҳолаш билан Rh (-) қон гуруҳидаги ҳомиладорларни олиб бориш алгоритми ишлаб чиқилди. Ушбу резус-иммунизацияли ҳомиладорларни олиб бориш алгоритмининг юқори самарадорликка эгаллиги резус-иммунизацияли 78 нафар аёлда олиб борилган клиник кузатишлар давомида ўз исботини топди. Улар олиб бориш усулига кўра 2 гуруҳга ажратилди:

1-гуруҳни қонни алмаштириб қуйиш (ҚАҚ) орқали анъанавий даволанган резус-иммунизацияли 45 нафар аёл ташкил этди;

2-гуруҳга фетал технологиялардан фойдаланиб такомиллаштирилган алгоритм бўйича олиб борилган резус-иммунизацияли 33 нафар аёл киритилди.

Анамнезда ўткир ёки оғир касалликлар ва ҳолатларнинг бўлиши, миёда қон айланишининг динамик бузилиши, қон айланиши етишмовчилиги билан асоратланган юрак пороги, қандли диабет, ўпкаларнинг обструктив касаллиги каби тиббий кўрсатмалар бўйича ҳомиладорликни тўхтатиш учун кўрсатма бўлган ҳолатларнинг мавжудлиги тадқиқотнинг истисно этиш мезонлари бўлиб ҳисобланди. Тадқиқотдан, шунингдек, ҳомиланинг антенал нобуд бўлиши қайд этилган ҳомиладорлар ҳам четлатилди.

Резус-манфий қон гуруҳидаги ҳомиладорларда биринчи триместрда ҳомиланинг Rh-генотиби «AKFA-MEDLINE» клиникаси лабораториясида она қони намуналари асосида пренатал ноинвазив аниқланди.

КИХни аниқлаш қуйидаги текширишлар асосида амалга оширилди: қоннинг кислоталилиги (pH), қоннинг газ таркиби, углекислотанинг парциал босими (pCO₂), қондаги кислороднинг парциал босими (pO₂), қонда натрий (Na⁺), калий (K⁺) ва кальций (Ca⁺) ионлари миқдори, шунингдек, қондаги буфер тизим. Қонни текшириш «MEDICA» (Нидерландия) фирмаси реагент модули билан қоннинг газли анализаторида бажарилди.

Биологик суюқликлардаги асосий иммуноглобулинлар ва цитокинларнинг даражасини аниқлаш «Human» (Германия) тижорий тест-тизимдан фойдаланиб иммунофермент таҳлил усулида бажарилди. Тест-тизимлар индикатор ферменти сифатида ерқалапир пероксидазларини қўллаш орқали қаттиқ фазали иммунофермент сэндвич таҳлил усулида амалга оширилди. Турли

катталиқдаги циркуляцияланувчи иммун комплекслар (ЦИК) «Stat-Fax» анализаторида (АҚШ) Иммунофермент (ИФА) усулида аниқланди.

Ультратовушли текширишлар ҳомиладорликнинг 22–33 ҳафталик муддатида трансабдоминал текшириш учун 3,5 Гц датчиклардан фойдаланиб VOLUSON E9 (АҚШ) фирмасининг эксперт синф аппаратида ўтказилди.

Фетоплацентар комплекс доплерометрияси ҳомиладорликнинг 22–34 ҳафталик муддатида киндик артериялари, бачадон артериялари ва ҳомиланинг ўМада 3,5 Гц датчиклардан фойдаланиб «VOLUSON- E9» фирмасининг Expert УТТ аппаратида ўтказилди.

MPT ADC (apparent diffusion coefficient) диффузиялари ўлчанувчи коэффициентлари билан 1,5 Тесла қувватли ихтисослаштирилган импульс кетмакетликда диффуз-ўлчанган тасвирлар дастури DWI (diffusion weighted imaging) да ўтказилди.

Бир игнали усул бўйича трансабдоминал кордоцентез эксперт синфидаги «VOLUSON-E9» ультратовушли аппаратида «бўш қўл» усулида амалга оширилди. «B-Braun» фирмасининг 22 G ўлчам, 88 мм узунликдаги «Spinocan» пункцион игнасидан фойдаланилди. Муолажа олдиан операция майдонига стандарт ишлов берилди. Қон йиғилиши киндик венасида амалга оширилди (2,0 мл). Шундқхан кейин экспресстартиба 30 минут давомида Республика перинатал маркази клиник лабораториясида фетал гемоглобин, гематокрит, ҳомила қонинг гуруҳи, резуси даражаси аниқланди. Шунингдек, ҳомила қонида умумий ва тўғри бўлмаган билирубин даражаси ҳам аниқланди.

ХГК оғир шаклини даволаш усулини танлашда курсоқ ичи томир ичи гемотрансфузияси операциясидан фойдаланилди. Ушбу усулнинг моҳияти шундаки, «VOLUSON-E9» ультратовушли аппарати ёрдамида бир игнали усул бўйича трансабдоминал кордоцентезни амалга ошириш жараёнида ҳомилани ҳаракатсизлантириш учун киндик венасига –0,1 мг Ардуан эритмаси киритилди. Шундан кейин «B-Braun» фирмасининг 22 G ўлчамли 88 мм узунликдаги «Spinocan» пункцион игнасида узунлиги 150 см, диаметри 1,5x2,7 мм бўлган «B-Braun» фирмаси перфузорининг проксимал учлари бирлаштирилади, перфузорнинг иккинчи дистал учи эритроцитар масса йиғилган бир марталик стерил 10,0 мл шприцга уланади. Қуйишлар худди шу куни Республика қон қуйиш марказида тайёрланган тозаланган эритроцитлар билан 5 марта амалга оширилди. Тозаланган эритроцитар масса миқдори гестация муддати, ҳомиланинг тахминий вазни ҳамда ҳомила гемоглобини ва гематокрит даражаси, шунингдек, камида 85% бўлиши керак бўлган донорлик қони гематокритидан келиб чиққан ҳолда ҳисобланди.

Гемолитик касаллик билан туғилган чақалоқларда эрта неонатал даврда фототерапия самарасизлиги ҳолатида ва тўғридан-тўғри биллирубин даражасининг соатига 8,5 ммоль/л ўсиши, шунингдек, чақалоқларда ўткир биллирубин энцефалопатияси симптомлари (мушаклар гипертонуси, опистонус, истима, «мия» қичқириви) пайдо бўлганда алмаштириб қон қуйиш (АҚК) амалга оширилди.

Олинган маълумотларга Спирменнинг даражали корреляцияси усулида статистик дастурларнинг STATISTICA 10,0 стандарт пакети ҳамда табиий жуфтлар ўртасида ўзаро боғланган 2 вариацион қатор хатосини аниқлаш билан Epi Info 7.2.2.2 статистик дастури усулида ишлов берилди. $P < 0,05$, $P < 0,01$, $P < 0,001$ да фарқлар ишончли деб қабул қилинди.

Диссертациянинг «**Резус-манфий қон гуруҳидаги аёлларда перинатал натижаларни башоратлаш**» деб номланган учинчи бобида резус-манфий қон гуруҳидаги аёлларда перинатал натижалар атрофлича баҳоланган.

Ёш хусусиятлари маълумотлари шуни кўрсатдики, таққосланаётган 3 гуруҳдаги аёллар фаол репродуктив ёш ҳисобланувчи 20–34 ёш интервали оралиғида бўлди (83,8%). Кечки репродуктив ёшдаги аёллар резус-сенсibiliзацияли гуруҳда кўпчиликни ташкил этди (24,3%).

Туғруқлар паритети таҳлилида резус-сенсibiliзацияли аёллар гуруҳида қайта туғувчи аёллар 98,7% ни ташкил этганлиги факти эътиборни тортади, бу пайтда назорат гуруҳи ва иммунизациясиз гуруҳдаги аёлларнинг деярли ҳар учтадан биттаси биринчи туғаётганлар бўлди.

Резус-иммунизацияли аёлларнинг туғруқ тарихи таҳлили шуни кўрсатдики, уларнинг анамнезида оғирлашган сурункали тонзиллит ва ревматик касалликлар бўлган, бу пайтда резус-сенсibiliзациясиз ҳомиладорларда ҳомиладорликнинг бошланиши ва узайиши учун фон анча қулай бўлган.

Rh-иммунизацияли аёллар анамнезида тиббий абортлар 12,8% ни ташкил этди, бу пайтда иммунизациясиз аёллар гуруҳида ушбу кўрсаткич 1,7 марта кам қайд этилди. Ҳомиладорликнинг I ярмидаги асоратлар орасида Rh-иммунизацияли 14,1% аёлларда ўз-ўзидан бола ташлаш, 10,2% аёлларда ривожланмаган ҳомиладорлик энг кўп кузатилди. Rh-иммунизациясиз аёллар гуруҳида ўз-ўзидан бола ташлаш ва ривожланмаган ҳомиладорлик 7,1 ва 5,6% ҳолатда кузатилди ва бу Rh омили бўйича иммунизацияли аёллар гуруҳига нисбатан 2 ва 1,8 марта кам. Қайд этиш жоизки, назорат гуруҳида ушбу кўрсаткичлар Rh-иммунизацияли гуруҳ қийматларидан сезиларли даражада юқори чегараларда бўлмади. Ҳомиладорликнинг иккинчи ярми асоратлари орасида Rh-иммунизацияли аёлларда муддатидан илгари туғруқлар энг кўп кузатилиб, ушбу кўрсаткич 65,3% ни ташкил этди ва бу Rh-иммунизациясиз аёллар гуруҳига нисбатан 6,7 марта кўпроқдир. 39,7% ни ташкил этган перинатал йўқотишларнинг юқори частотаси алоҳида эътиборни тортади ва бу Rh-иммунизациясиз гуруҳга нисбатан 3,5 баробар ҳамда назорат гуруҳига нисбатан 4,2 баробар кўп. Ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши антенатал йўқотишлар кўрсаткичларидан бири бўлиб ҳисобланади ва бу Rh-иммунизацияли аёллар гуруҳи анамнезида 19,2% ҳолатда қайд этилган, назорат гуруҳида кузатилмаган.

Шундай қилиб Rh-иммунизацияли 79,5% аёлларда олдинги ҳомиладорликларда нохуш натижалар кузатилган.

Асосий гуруҳдаги 78 нафар аёлда терапия ўтказилгунга қадар резус-АТ титрини текшириш шуни кўрсатдики, титрнинг 1/4 ва 1/8 патст кўрсаткичлари Rh-иммунизацияли 1 кичик гуруҳдаги аёлларда аниқланди. Титрнинг 1/32 даражаси 2-гуруҳда 1,5 марта, 1/128 антитаналар тит-

ри эса биринчи гуруҳда 2,7 марта кўпроқ учради. 1/64 дан 1/512 гача бўлган АТ титрининг юқори кўрсаткичлари ҳар иккала кичик гуруҳлардаги ҳомиладорларда ҳам деярли тенг миқдорда кузатилди.

Жами 660 нафар, шундан биринчи гуруҳда – 78 нафар, иккинчи гуруҳда – 429 нафар ҳамда учинчи гуруҳдаги Rh-манфий ҳомилалаи аёлларда –153 нафар бола туғилди. Сенсабилизациясиз ва резус манфий ҳомилалаи аёллар гуруҳидаги болалар сонининг кўплиги Rh-иммунизациясиз гуруҳда 6 нафар эгизак ва 1 нафар учталиқ эгизак болалар ҳамда назаорат гуруҳида 2 нафар эгизак ва 1 нафар учталиқ эгизак туғилганлиги билан тушунтирилади. Чақалоқларнинг вазн тоифаси бўйича энг аҳамиятли фарқлар жуда кам тана вазни ва кам тана вазни ўртасида кузатилди. Шунингдек, Rh-иммунизацияли ҳомиладорларда 1000 дан 1499 г гача бўлган вазнли чақалоқлар назорат гуруҳи билан таққосланганда 7,8 марта кўпроқ туғилди. 1500 дан 2499 г гача бўлган вазн тоифасидаги худди шундай вазият резус-иммунизацияли гуруҳда кузатилди ва назорат гуруҳи билан таққосланганда 5,4 марта кўпни ташкил этди.

Бу пайтда ҳомиласида резус-манфий қон гуруҳи қайд этилган ҳомиладорларда 2500 г дан ортиқ вазнга эга чақалоқлар Rh-иммунизацияли гуруҳга нисбатан 2 баробар кўп бўлди. Иммунизациясиз ҳомиладорлар гуруҳи ва назорат гуруҳида 999 г дан камроқ вазнли ҳамда 1000–1499 г вазнли болаларнинг мавжудлиги, эҳтимол, ушбу гуруҳларда эгизак ва учталиқ эгизакларнинг борлиги билан боғлиқ бўлса керак.

Текширилган гуруҳларда ҳомилада патологик ҳолатлар таркибида асфиксия – 4,7%, ҲваЧГК – 11,8%, Тугма Ривожланиш Нуксонлар (ТРН) – 1,2% ни ташкил этиб, етакчи ўринларни эгаллади (1-жадвал).

1-жадвал

Таққосланаётган гуруҳларда чақалоқларнинг патологик ҳолати

Чақалоқлик патологияси	Rh-иммунизацияли гуруҳ (n=78)		Rh-иммунизациясиз гуруҳ (n=429)		Rh (-) ҳомилалаи гуруҳ (n=153) назорат	
	абс	%	Абс	%	абс	%
Асфиксия	31	39,74±5,54* [▲]	12	2,80±0,8	3	1,96±1,12
ВПР	–	–	6	1,4	2	1,31±0,92
ГБПиН	78	100	–	–	–	–

Эслатма: * – фарқлар назорат гуруҳи аҳамиятларига нисбатан ишончли (P<0,05).

Ушбу сабаблар текшириляётган гуруҳлар кесимида кўриб чиқилганда Rh-иммунизацияли аёллар гуруҳида энг кўп учровчи патология асфиксия эканлиги кузатилди. Яна шуни алоҳида фойда этиш керакки, Rh-иммунизацияли аёллар гуруҳида (n=78) туғруқлардан кейин барча болаларда чақалоқларнинг гемолитик касаллиги (ЧГК) қайд этилди. Шуниси қизиқки, 11 нафар (14,1%) аёлда, қанчалик мантиққа зид бўлмасин, антенатал даврда резус-антитаналар титрининг ўсиши қайд этилмаган.

Назорат ва резус-мусбат ҳомилали аёллар гуруҳларида асфиксия ва ТРН жуда кичик аҳамиятларда учради (2,8/1,96% ва 1,4/1,3%).

Юқорида қайд этилганидек, Rh-иммунизацияли аёлларда туғилган барча 78 нафар чақалоқда ЧГКнинг турли шакллари ривожланди. Улардан 32 нафар (41,0%) болада ЧГКнинг сариқ шакли, 25 нафар (32,0%)ида – ЧГКнинг камқонлик шакли ташхисланди, қолган 21 нафар (26,9%)ида ЧГКнинг шишган шакли ривожланди. Туғилганидан кейин 30 нафар (40,0%) бола чақалоқлар реанимацияси бўлимида стационар даволанди, қолган 45 нафари (60,0%) РПМ болалар бўлимида интенсив терапия олдиди. Резус-сенсбилизацияли ҳомиладорларда ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши сувли истиско ҳисобига ривожланди. Қайд этиш жоизки, болалар, асосан, эрта неонатал даврда кўпроқ нобуд бўлди. Резус-сенсбилизацияли аёлларда перинатал ўлим 205,1% ни ташкил этди.

Диссертациянинг «**Ҳомиланинг гемолитик касаллигида клиник-функционал ва лаборатор кўрсаткичлардаги ўзгаришларнинг ўзига хос хусусиятлари**» деб номланган тўртинчи бобида гемолитик касалликда ультратовушли ва доплероетрик кўрсаткичлар ҳамда уларнинг прогностик аҳамияти баҳоланган, гемолитик касалликка чалинган ҳомиланинг киндигидан олинган трансабдоминал кордоцентез йўли билан олинган қоннинг лаборатор кўрсаткичлари келтирилган.

Тадқиқотни амалга ошириш жараёнида қайта ҳомиладор бўлган 102 нафар резус-манфий қон гуруҳидаги ҳомиладорларда ҳомила Республика перинатал марказида ультратовушли доплероетрик усулда текширилди. Сенсбилизация мавжудлигига кўра барча аёллар 3 гуруҳга ажратилди:

1-гуруҳни (n=21) резус-манфий қон гуруҳига мансуб чақалоқлар туғилган 20,6% аёллар ташкил этди;

2-гуруҳни (n=35) резус-мусбат қон гуруҳига мансуб болалар туғилган, иммунизациясиз 34,3% ҳомиладорлар ташкил этди;

3-гуруҳга Rh-иммунизацияли, ЧваҲГК билан болалари туғилган 46 нафар (45,1%) аёл киритилди.

Ҳомилада мия қон оқимини доплероетрик ўрганиш ЎМА ва амниотик суюқлик индекси (АСИ) систолик пик тезлиги кўрсаткичларида фарқлар мавжудлигини кўрсатди (2-жадвал). Шунингдек, резус-сенсбилизациясиз ҳомиладорлар гуруҳида ҳомила ЎМАда систолик пик тезлик (СПТ) $39,58 \pm 9,11$ см/с ва $37,89 \pm 7,28$ см/с ни ташкил этди. Бу пайтда резус-сенсбилизацияли ҳомиладорлар гуруҳида ушбу кўрсаткич ўртача $71,24 \pm 13,64$ см/с ни ташкил этди. Мияда қон оқими таҳлили Rh-иммунизацияли аёллар ҳомиласининг ЎМАда систолик пик тезлик ишончли ошганлигини кўрсатди ва ушбу аҳамият Rh (-) ҳомилали ҳомиладорлар гуруҳида 1,9 марта ҳамда Rh (+) ҳомилали иммунизациясиз ҳомиладорларда 1,8 марта юқори бўлди.

Ультратовушли параметрлар бўйича ҳомиланинг дастлабки ҳолатини баҳолаш

Параметрлар	1-гурух (n=21)	2-гурух (n=35)	3-гурух (n=46)	Корреляция коэффициенти (Spearman)
Гестация муддати (ҳафта)	28,16±0,8	29,13±0,5	28,03±0,4	
Vps ЎМАнинг ўртача аҳамияти, см/с	37,89±7,28*	39,58±9,11*	71,24±13,64	0,86
КФИнинг ўртача аҳамияти	0,56±0,01*	0,58±0,02*	0,74±0,01	0,62
АСИнинг ўртача аҳамияти, %	11,92±0,6	12,03±0,8	13,6±0,5	0,22

Эслатма: * – фарқлар резус-иммунизацияли аёллар гуруҳига нисбатан (P<0,05).

Айни пайтда Rh (–) ҳомилали ҳомиладорлар ҳамда Rh (+) ҳомилали иммунизациясиз ҳомиладорлардан олинган маълумотлар ўртасида ишончли фарқлар бўлмади.

Кардиофеморал индекс (КФИ) кўрсаткичи ҳам текширилган гуруҳларда турлича бўлди. Шунингдек, резус-сенсibiliзацияли аёллар гуруҳида жуда юқори кўрсаткичлар қайд этилди (0,74±0,01), бу сенсibiliзациясиз аёллар гуруҳи кўрсаткичларини 1,3 марта оширди. Амниотик суюқлик кўрсаткичлари текширилган гуруҳларда турлича бўлди, бироқ гуруҳлар бўйича статистик аҳамиятли фарқлар қайд этилди.

Шундай қилиб, ҳомиланинг ўрта мия артериялари (Vps ЎМА) да ўртача систолик пик тезлик ҳамда кардиофеморал индекс антенатал ўлчанганда резус-иммунизацияли ва ХГК бўлган ҳомиладорларда ушбу параметрларнинг жуда юқори ишончли кўрсаткичи қайд этилди.

Ҳомила ЎМАда қон оқимининг максимал (пик) тезлиги кўрсаткичлари ва КФИдан фойдаланиш ҳомила қонини олиш мақсадида инвазив бачадон ичи диагностик аралашувларининг қўлланилиш заруратини сезиларли камайтириш имконини беради.

Ҳомиланинг бош миясини МРТ текшириш асосий гуруҳдаги резус-сенсibiliзацияли 37 нафар ҳамда резус-иммунизациясиз (таққослаш гуруҳи) 10 нафар аёлда ўтказилди. Резус-иммунизацияли ва ХГК билан текширилаётган барча аёлларда ўтказилган ҳомиланинг бош мияси МРТсида, асосан, бошнинг тепа суяги қисмида жойлашиш билан (54,0%) бош мия таркибининг ишемик шикастланиш ўчоқлари (100%) аниқланди ва бунда 32,4% ҳолатда ишемик ўчоқлар бир пайтнинг ўзида бошнинг тепа суяги қисмида ҳам, пешана улушида ҳам учради. Таққослаш гуруҳидаги аёлларда ишемия ўчоқлари фақат 20,0% ҳолатда кузатилди ва бу ХГК бўлган ҳомиладорларга нисбатан 5 марта камлиги қайд этилди.

Миянинг қоринча тизимида патологик ўчоқлар локализацияси ўрганганда уларнинг, асосан, первентикюляр соҳада жойлашиши аниқланди, бу резус-сенсibiliзацияли ва ХГК бўлган ҳомиладорлар гуруҳида 18,9% ҳолатда кузатилди, бу пайтда ХГК бўлмаган ҳомиладорлар гуруҳида ушбу локализацияда патологик соҳалар частотаси 10,0% ҳолатда қайд этилди ва бу 1,9 марта кам демакдир (P<0,05).

Корреляцион таҳлил ХГК ва ҳомила бош мияси таркибида ўчоқли ишемик шикастланишлар ўртасида, айнан эса ишемик ўчоқлар ҳажми ва миқдори ўртасида корреляциянинг юқори даражасини кўрсатди (корреляциялар коэффициентлари 0,69 ва 0,76). Худди шунингдек, корреляциянинг деярли шундай юқори даражаси ҳомиланинг бош мияси перивентрикуляр соҳасида патологик ўчоқлар ҳажми ва миқдори таҳлилида ҳам қайд этилди (корреляция коэффициенти 0,51 ва 0,56).

Тадқиқотни амалга ошириш жараёнида ўтказилган корреляцион таҳлилда, айниқса, бош мия тепа суяги улушида ишемик ўчоқларнинг умумий миқдори ва ҳажми бўйича Vps ЎМА билан ХГК корреляциясининг юқори даражаси аниқланди. Биз томонимиздан олинган маълумотлар хорижий адабиётлар маълумотлари билан мос келади.

ГК бўлган ҳомилада гематологик кўрсаткичларни текшириш бизга уларни касалликнинг оғирлик даражаси бўйича ажратиш имконини берди. Шунингдек, ХГКнинг ўрта даражадаги камқонлик шакли 5 нафар (12,5%), камқонлик шаклининг оғир даражаси – 18 нафар (45%), ХГК шишиш шакли 17 нафар ҳомилада қайд этилди ва 42,5% ни ташкил этди.

ГКнинг турли шакллари бўлган кичик гуруҳларда турли кўрсаткичлар қайд этилди. Шунингдек, ХГК камқонлик шаклининг оғир даражасида ХГК ўрта даражасига нисбатан гемоглобин ва гематокрит концентрацияси ишончли паст бўлди. Гемоглобин ва гематокритнинг энг паст кўрсаткичлари ХГКнинг шишиш шаклида аниқланди ва ўртача 53,9г/л ҳамда 19,18% ни ташкил этди. Қарама-қарши тенденция биокимёвий кўрсаткичлар таҳлилида қайд этилди. Шунингдек, ҳомиланинг веноз қонида умумий ва тўғри бўлмаган билирубин даражаси ХГК камқонликнинг оғир шакли ва ХГК шишиш шаклида норматив аҳамиятлардан ишончли юқори бўлди. Бу пайтда ХГК ўртача даражасида билирубин кўрсаткичлари ишончсиз аҳамиятлар чегарасида меъёр аҳамиятидан юқори бўлди.

3-жадвал

Гемолитик касалликнинг турли оғирлик даражаларида ҳомила веноз қонининг гематологик ва биокимёвий кўрсаткичлари

Текширилаётган кўрсаткичлар	ХГК камқонлик шаклининг ўрта даражаси (n=5)	ХГК камқонлик шаклининг оғир даражаси (n=18)	ХГКнинг шишиш шакли (n=17)
Гемоглобин, г\л	102,51±1,69	72,35±1,79*	53,90±2,03*
Гематокрит, %	34,52±1,84	26,42±3,28*	19,18±1,13*
Умумий билирубин, ммоль\л	23,42±1,13	61,76±1,55*	64,42±2,25*
Нотўғри билирубин, ммоль\л	23,01±1,11	45,76±1,42*	53,34±2,79*

Эслатма: * – оғир ва ўта оғир ХГК бўлган гуруҳ кўрсаткичларидан ўртача оғирлик даражасидаги ГК бўлган ҳомила гуруҳлари кўрсаткичларининг фарқи (P<0,05).

Шундай қилиб, резус-иммунизацияли аёллар гуруҳида ҳомилада гемоглобин ва гематокрит даражаси ХГКнинг шакли ва оғирлик даражасига боғлиқ ҳамда тескари алоқага эга бўлди, яъни касалликнинг оғирлик даражаси ўсиб боришига параллел равишда гемоглобин ва гематокрит кўрсат-

кичлари камаяди. Бу пайтда умумий ва тўғри бўлмаган билирубин даражаси ХГКнинг оғирлик даражаси билан тўғридан-тўғри алоқага эга бўлади.

Биз томонимиздан қоннинг газ таркиби, қоннинг кислоталилиги (рН) ва қон элементлари (калий даражаси) ХГК бўлган 17 нафар ҳомилада ўрганилди. Текширишлар натижаси шуни кўрсатдики, ҳомилаларда PCO_2 ўртача парциал босим $22,15 \pm 7,99$ мм.сим.устунини ташкил этди, бу пайтда норматив аҳамиятлар $52,0 \pm 6,0$ мм.сим.устуни бўлди ва бу меъёр кўрсаткичларидан 2,3 марта паст. Ўз навбатида PO_2 таҳлили шуни кўрсатдики, ҳомиланинг ўртача парциал босими $65,08 \pm 2,62$ мм.сим.устунини ташкил этди ва бу меъёрдан 1,6 марта баланд ($39,5 \pm 2,5$ мм.сим.уст.). Гемолитик касаллик бўлган ҳомила киндигидан олинган қонда натрий (Na^+) ва кальций (Ca^+) даражаси бўйича норматив маълумотлар билан таққосланганда статистик аҳамиятли аниқланмади.

Ҳомила қонида калий (K^+) ионлари даражаси таркиби борасида қизиқарли аҳамиятлар қайд этилди. Гемолитик касаллик бўлган ҳомилада калийнинг ўртача таркиби $2,32 \pm 5,34$ ммоль/л бўлди, бу пайтда норматив аҳамиятлар анча юқори бўлди ва $3,95 \pm 0,55$ ммоль/л ни ташкил этди. ХГК бўлган ҳомилада калий таркиби норматив маълумотлар билан таққосланганда 1,7 марта паст бўлганлиги қайд этилди.

Резус-сенсбилизацияли аёлларда ҳомилада камқонлик даражасига боғлиқ ҳолда МРТ кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили уларда камқонликнинг оғирлик даражаси билан бош мияда патологик соҳалар миқдори ($r=0,69$), айниқса, бош мия суяги тепа соҳасида ($r=0,74$) ва шикастланишлар ҳажми ($r=0,72$) ўртасида юқори тўғри корреляцион алоқа мавжудлигини кўрсатди. Қайд этиш жоизки, перивентрикуляр соҳада шикастланиш ҳажми ва миқдори камқонликнинг оғирлик даражаси билан ўртача тўғри корреляцион алоқага эга бўлди.

Шундай қилиб, резус-иммунизацияли ҳомиладорлар қонида резус-антитана аниқланганда гестациянинг 22 ҳафталик ва ундан катта муддатида ҳомиланинг ўрта мия артериялари (V_{ps} ЎМА) да ўртача систолик пик тезликни ўлчаш билан доплерометрия ва уларда бош мия шикастланиш ҳажми ҳамда гемолитик касалликнинг оғирлик даражасини ташхислаш учун МРТ ўтказиш керак.

Ўрта мия артериялари (V_{ps} ЎМА) ўртача систолик пик тезлигини ўлчаш билан доплерометриядан ҳамда ҳомиланинг бош миясида ишемиянинг патологик ўчоқлари ҳажми ва миқдорини аниқлаш орқали МРТдан фойдаланиш инвазив бачадон ичи диагностик аралашувларининг қўлланилишини сезиларли камайтириш имконини беради.

Диссертациянинг «**Ҳомиланинг гемолитик касаллигида гуморал иммунитет тизимидаги бузилишларни баҳолаш**» деб номланган бешинчи бобида ХГКда иммунологик текширувлардан олинган натижалар келтирилган.

G иммуноглобулинининг ўртача таркиби ҳомила киндик қони зардобидо ишончли юқори бўлди. Шунингдек, G иммуноглобулинининг ўртача концентрацияси резус-сенсбилизацияли ҳомилада $12,98 \pm 1,87$ г/л ни ташкил эт-

ди, меъёр ҳолатда ҳомиланинг киндик қонида ушбу кўрсаткич мос ҳолда $8,04 \pm 0,12$ г/л га тўғри келади (4-жадвал).

4-жадвал

Гемолитик касаллик бўлган ҳомилаларда асосий зардоб иммуноглобулинлари, $M \pm m$, г/л

Аҳамият	ГКли ҳомилалар гуруҳи (n=19), аҳамият, г/л	Норматив аҳамиятлар, г/л
G иммуноглобулини	$12,98 \pm 1,87^*$	$8,04 \pm 0,12$
A иммуноглобулини	$0,87 \pm 0,46^*$	$1,21 \pm 0,16$
M иммуноглобулини	$1,01 \pm 0,4$	$1,08 \pm 0,12$
ЦИК 3%, у.е.	$10,41 \pm 1,04^*$	$6,2 \pm 1,12$
ЦИК 4%, у.е.	$20,76 \pm 2,02^*$	$11,5 \pm 1,6$

Эслатма: * – кўрсаткичларининг фарқи ($P < 0,05$) t критерия буйича нормага нисбатан.

Бунда қонда G иммуноглобулинининг таркиби норматив маълумотлар билан таққосланганда 1,63 баробар кўтарилган. Қайд этиш жоизки, гуруҳда G иммуноглобулинининг максимал аҳамияти 26,67 г/л, минимал аҳамияти – 3,86 г/л ни ташкил этди, гуруҳда тебраниш кенглигининг анча катта аҳамиятини кўриш мумкин ва бу ҳомила иммун тизимининг индивидуал иммунреактив хусусиятлари билан боғлиқ бўлиши мумкин. Шунингдек, текширилган 19 та намунадан 13 тасида G иммуноглобулинининг аҳамияти меъёрдан юқорилиги кузатилди. Бу иммун тизими компонентларининг патологик жараёнда муҳим аҳамият касб этишини яна бир бор таъкидлайди.

M иммуноглобулинининг ўртача таркиби назорат гуруҳи маълумотлари билан таққосланганда сезиларсиз ва ишонсиз фарқланади. Шунингдек, M иммуноглобулинининг ўртача концентрацияси назорат гуруҳи маълумотлари билан таққосланганда резус-сенсбилизацияли ҳомилада $1,01 \pm 0,4$ г/л ни ташкил этди, бу ерда ҳомиланинг киндик қонида ушбу кўрсаткич $1,08 \pm 0,12$ г/л ни ташкил этди. Бундан кўриш мумкинки, ишончли фарлар аниқланмади. Адабиётлар маълумотларидан келиб чиққан ҳолда айтишимиз мумкинки, гуруҳда бачадон ичи инфекциялари бўлган, ҳомиладорликда ўткир инфекциялар аниқланган аёллар деярли бўлмади. Бироқ синчковлик билан ўтказилган таҳлилда аниқландики, гуруҳда M иммуноглобулинининг максимал аҳамияти 6,01 г/л, минимал аҳамияти эса – 0,26 г/л ни ташкил этди ва фақат иккита намунада норматив аҳамиятлардан юқори бўлди. Олинган маълумотлар тадқиқотнинг илмий потенциалини тасдиқлайди ҳамда келгусида ушбу йўналишда янада чуқурлаштирилган изланишлар олиб борилиши зарурлигини кўрсатади.

Шундан кейин A иммуноглобулинининг зардобдаги концентрацияси ўрганилди. Таҳлиллар шуни кўрсатдики, A иммуноглобулинининг ўртача таркиби ҳам ҳомиланинг киндик қонидан олинган зардобда ишончли юқори бўлди. Шунингдек, A иммуноглобулинининг ўртача концентрацияси назорат гуруҳидан олинган маълумотлар билан таққосланганда резус-сенсбилизацияли ҳомилада $0,87 \pm 0,46$ г/л ни ташкил этди, бу ерда соғлом аёллар ҳомиласи киндик қонида ушбу кўрсаткич $1,37 \pm 0,16$ г/л бўлди. Бунда A иммуноглобулинининг ўртача таркиби маълумотлар билан таққосланганда ҳомила қонида 1,57 марта паст бўлди. Айтиш жоизки, гуруҳда A иммуногло-

булинининг максимал аҳамияти 4,96 г/л, минимал аҳамияти эса – 0,013 г/л ни ташкил этди, гуруҳ ичида етарлича катта тебраниш кенглигидаги аҳамиятлар аниқланди, бу ушбу шароитларда ривожланувчи ҳомила иммун тизимининг индивидуал хусусиятларидан далолат беради. Текширилган 19 та намунадан фақат 3 тасида А иммуноглобулинининг норматив меъёрдан юқорилиги қайд этилди, улар, асосан, сиқилган эди, шунинг ҳисобига ҳам А иммуноглобулинининг ўртача таркиби ушбу гуруҳда ишончли паст бўлди. Шундай қилиб, А иммуноглобулини аҳамиятининг пасайиши ҳомила иммунитетети гуморал омиллари бўғинларидан бирида танқислик мавжудлигидан далолат беради ва бу ечими топилиши ҳомиланинг гуморал иммунитетети яхшиланишига ёрдам беради.

Биз томонимиздан йирик вам айда ўлчамли циркуляцияланувчи иммун комплекслар (ЦИК) ўрганилди. Уларнинг ҳар бири муҳим диагностик ва прогностик аҳамиятга эга. Тажрибадаги гуруҳда ўртача ЦИК таркибининг йирик катталиклари $10,41 \pm 1,04$ ш.б.ни ташкил этилиши кўрсатилди, бу пайтда назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич $6,2 \pm 1,12$ ш.б. бўлди, бу назорат гуруҳи маълумотлари билан таққосланганда тажрибадаги гуруҳда ишончли юқори бўлди. Шу билан бирга йирик ўлчамли ЦИК таркиби ҳомила қонида назорат гуруҳи маълумотлари билан таққосланганда 1,7 марта баланд. Шунингдек, айтиш жоизки, гуруҳда ЦИК йирик катталиклари максимал аҳамияти 20 ш.б., минимал аҳамияти эса – 4 ш.б. бўлди ва бунда 11 нафарида кўтарилган аҳамиятлар аниқланди.

Асосий гуруҳда ЦИК майда катталикларининг ўртача таркиби $20,76 \pm 2,02$ ш.б.ни ташкил этди, бу пайтда назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич $11,5 \pm 1,6$ ш.б. бўлди, назорат гуруҳи маълумотлари билан таққосланганда асосий гуруҳда ҳам 1,8 баробар ишончли баланд. Кўриш мумкинки, натижалар етарлича диагностик бўлди ва бу келгусида иммунологик резус-конфликтнинг оғирлик даражасини аниқловчи ва башоратловчи алгоритмлар ва баённомалар яратишда муҳим манба сифатида хизмат қилиши мумкин. Қайд этиш лозимки, гуруҳда ЦИК майда катталикларининг максимал аҳамияти 34 ш.б., минимал аҳамияти эса – 10 ш.б.ни ташкил этди ва бунда 14 та намунада юқори аҳамият аниқланди. Шундай қилиб, ЦИКнинг йирик кўрсаткичлари ҳам, майда катталиклари ҳам ҳомила организмида улар организмига курсоқ ичидаги давридаёқ кириб олган ортиқча антигенлар мавжудлигининг исботи бўлиб ҳисобланади.

IL-1 β таҳлили шуни кўрсатдики, ҳомилада ўртача концентрация $14,65 \pm 2,91$ пг/мл ташкил этади, бу пайтда назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич $3,35 \pm 0,12$ пг/мл бўлди ва бунда фарқлар ишончли. Кўриш мумкинки, IL-1 β нинг ўртача концентрацияси 4,4 марта юқори. Агар гуруҳдаги максимал аҳамият таҳлил қилинадиган бўлса, максимал аҳамият 44,15 пг/мл, минимал – 3,29 пг/мл бўлганлигига эътибор қаратиш зарур, бу ўртача концентрацияга табиий таъсир кўрсатган юқори аҳамиятли намуна гуруҳида мавжудлигидан далолат беради (5-жадвал).

**Гемолитик касаллик бўлган ҳомилаларда асосий зардоб цитокинлари,
M±m, пг/л**

Аҳамият	ГКли ҳомилалр гуруҳи (n=19). аҳамият, пг/л	Норматив аҳамият, пг/л
IL-1 β	14,65 ± 2,91*	3,35 ± 0,12
IL-8	37,30 ± 7,03*	62,4 ± 2,12

Эслатма: * –кўрсаткичларининг фарқи (P<0,05) t критерия буйича нормага нисбатан.

IL-1 β нинг юқори аҳамияти 19 та намунадан 15 тасида аниқланди, бу антигенга жавоб тариқасида шаклланган иммун реакциянинг мавжудлигини билдиради.

Ўз навбатида IL-8 таҳлили шуни кўрсатдики, ҳомилаларда ўртача концентрация 37,30 ± 5,03 пг/мл ташкил этди, назорат гуруҳи маълумотлари билан таққосланганда – 62,4 ± 2,12 пг/мл, кўриш мумкинки, аҳамиятлардаги фарқлар етарлича ишончли. Ва шу билан бирга биз томонимиздан цитокинларнинг кучли хемокини ҳисобланган, туғилгандан кейин ҳомилада адапцион механизмлар шаклланишига ёрдам берувчи ИЛ-8 маҳсулотининг ишончли сиқлиши аниқланди.

Шундай қилиб, ҳомила иммун тизимининг илк бор таҳлил қилинган асосий цитокинларини ўрганиш муҳим диагностик аҳамият касб этади. Бинобарин, курсоқ ичи зардоб иммуноглобулинларини ўрганиш перинатал диагностикада бирлачи иммунодефицитларни эрта аниқлашга ёрдам беради.

Диссертациянинг «**Резус-иммунизацияли ҳомиладорликни башоратлаш ва олиб боришнинг замонавий тактикаси**» деб номланган олтинчи бобида резус-иммунизацияли ҳомиладорларда ҳомиланинг гемолитик касаллиги оғир шакллари башоратлаш усуллари ишлаб чиқиш ва бундай ҳомиладорларни олиб бориш алгоритми самарадорлигини баҳолаш хусусида сўз юритилган.

Тадқиқотдан олинган натижалар асосида биз томонимиздан гемолитик касалликда ҳомиладаги эҳтимолий шикастланишларни баҳолаш имконини берувчи белгиларнинг энг кўп йиғиндисини аниқлаш мақсадида регрессион таҳлил (кўплаб регрессия) амалга оширилди. Ушбу таҳлил асосида информацион технологиялар мутахассиси билан ҳамкорликда ХГК оғирлиги даражаси билан ультратовуш ва МРТ маълумотлари ўртасидаги боғлиқликни акс эттирувчи формула яишлаб чиқилди ва бу патологиянинг антенатал терапиясига кўрсатма бериш имконини беради. корреляцияларни аниқлашни ҳисобга олган ҳолда кетма-кетликдаги математик таҳлилда ҳисоблар орасидан бажарилиши қийин ва қиммат турадиганлари чиқариб ташланди. Информатив кўрсаткичлар гуруҳи ажратилди ва улар асосида резус-иммунизацияли аёлларда ҳомиланинг гемолитик касаллиги оғир шакли пайдо бўлишини башоратлаш қоидаси киритилди.

Формулада информатив белгилар қуйидагича белгиланган: *cI* – ўрта мия артериялари (Vps ЎМА) да ўртача систолик пик тезликни ўлчаш мезони,

c_2 – бош мия ишемия участкалари миқдорини ўлчаш мезони, c_3 – бош мия ишемия участкалари ҳажмини ўлчаш мезони (мм^3), c_4 – ГМ бош мия суяги тепаси қисмида ишемия участкалари миқдорини ўлчаш мезони, c_5 – бош мия суяги тепаси улушида ишемия участкалари умумий ҳажмини ўлчаш мезони (мм^3).

$$Z = c_1 \cdot a_1 - c_2 \cdot a_2 + c_3 \cdot a_3 + c_4 \cdot a_4 + c_5 \cdot a_5 + \text{const}$$

Бу ерда $a_1 = 0,01$; $a_2 = -0,02$; $a_3 = 0,04$; $a_4 = 0,28$; $a_5 = 0,06$; $\text{const} = -0,26$.

Таклиф этилган усул $\xi < 0,005$ аҳамият даражасида 98% ҳолатда тўғри башоратлаш имконини беради; $Z \geq 0,8$ да ушбу беморда ХГК оғир шакли ривожлагнаётганини кўрсатади ва махсус антенатал терапия талаб этилади.

Шунингдек, Z ҳисоби критик аҳамиятнинг 0,8 га тенглигини кўрсатди, яъни Z да 0,8 кўпинча ҳомиланинг юқори даражали шикастланганлиги ҳамда антенатал терапия ўтказиш кераклигини кўрсатади. Z да 0,8 дан камроқ бўлиши – ҳомила МНТнинг қуйи шикастланиши башорати ҳисобланади ва гестация динамикасида кузатиш билан чпекланиш мумкин. Ҳомилада МНТ шикастланишини башоратлаш усулида сезувчанлик (98%) ва ўзига хослик (86%) юқорилиги антенатал терапия ўтказиш учун кўрсатма бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Бизнинг тахминларимизга кўра, резус-иммунизацияли ҳомиладорларни комплекс олиб бориш – ХГК оғир шаклларида диагностика+курсоқ ичи гемотрансфузияси, шунингдек, резус-сенсбилизациясиз резус-манфий қон гуруҳидаги ҳомиладорларда превентив терапия ҲваЧГК оғир шаклларида камайишига олиб келади, бу ўз навбатида эҳтимолий акушерлик ва перинатал асоратлар, жумладан, перинатал ўлим кўрсаткичларини камайтиришга хизмат қилади. Резус-сенсбилизацияли ҳомиладорларда ХГК бўлмаслиги ҳам истисно этилмаган.

Резус-иммунизацияли ҳомиладорларни текшириш борасида тадқиқотдан олинган шахсий натижалар ва юқорида келтирилган назарий қарашларга таянган ҳолда биз томонимиздан резус-иммунизацияли ва ҳомиланинг гемолитик касаллиги бўлган ҳомиладорларни босқичма-босқич олиб бориш алгоритми таклиф этилган. Резус-манфий қон гуруҳидаги ҳомиладорларни олиб бориш бир нечта босқичлардан иборат (1-расм):

Алгоритмнинг биринчи босқичида қуйидагилар амалга оширилади: ҳомиланинг Rh-статусини пренатал ноинвазив аниқлаш. Агар ҳомила статуси резус фактор бўйича манфий бўлса, унда ҳомиладор аёл резус конфликт бўйича хавф гуруҳидан чиқади ва оддий антенатал парвариш олиб борилади.

Ҳомила статусининг манфийлиги тасдиқланган ҳолатда тўлиқ бўлмаган антитаналар титри аниқланади (одатда, улар резус-манфий қон гуруҳидаги ҳомиладорларда ҳар 4 ҳафтада ҳомиладорликнинг 28-ҳафтасигача аниқланади).

Ҳомиладорликнинг 28-ҳафтасида онада резус-иммунизация бўлмаганда антенатал иммунопрофилактика – анти-Rh (D)-иммуноглобулинининг битта дозасини (1500 ХБ, 300 мкг) мушак ичига киритиш керак бўлади.



Алгоритмнинг иккинчи босқичида резус-сенсibilизация аниқланганда (резус-антитаналарнинг аниқланиши) резус-иммунизацияли хомиладорларда ХГК оғир ёки ўрта даражасини тасдиқлаш учун ҳомила бош миясини МРТ текшириш (1,5 Т) орқали ўрта мия артериялари (Vps ўМА) да ўртача систолик пик тезлигини ўрганиш билан УТТ-доплерометрия ўтказиш керак бўлади:

– Vps ўМАда 1,5 МоМ см/с дагестацияни динамикада кузатиш ҳамда превентив иммун-профилактика ўтказиш;

– Vps ўМА 1,5 МоМ см/с дан юқори бўлганда ХГКнинг ўрта ёки оғир даражаси тасдиқланади ва МРТ текширувини ўтказиш масаласи ҳал этилади.

МРТ-тасвирда ҳомила бош миясида ишемиянинг патологик ўчоқлари аниқланганда ўчоқлар ҳажми ва бош суяги тепа қисми соҳасида ўчоқлар ҳажмини ўлчаш зарур. Бундан ташқари бош суяги тепа қисми соҳасида ўчоқлар микдорини алоҳида, шунингдек, уларнинг микдорини ўлчаш керак бўлади.

Шундан кейин Vps ўМА ва ҳомиланинг бош мия МРТси маълумотлари биз томонимиздан ишлаб чиқилган формулага киритилади:

$$Z = c1 \cdot a1 - c2 \cdot a2 + c3 \cdot a3 + c4 \cdot a4 + c5 \cdot a5 + \text{const.}$$

Z ≥ 0,8 аҳамиятда ХГКнинг оғир шакли тасдиқланади ва курсоқ ичи гемотрансфузияси тавсия этилади.

Z < 0,8 аҳамиятда ХГКнинг оғир шакли истисно этилади ва гестацияни динамикада кузатиш ҳамда превентив профилактикани амалга ошириш давом эт-

тирилади.

МРТ-тасвирда ҳомила бош миясида патологик ўчоқлари бўлмаганда Vps ЎМА аниқлаш учун ҳомила бош мияси томирларида қайтадан доплероетрик текширув ўтказилади.

Алгоритмнинг учинчи босқичи ХГКнинг антенатал терапиясини ўз ичига олади. 3-даражали стационарда трансабдоминал кордоцентез ва ҳомилага «қиндик ичи, томир ичи қон қуйилиши» операцияси ўтказилади (қиндик ичи гемотрансфузияси). Қиндик ичи, томир ичи қон қуйилиши гемотрансфузиясини бажариш аниқлиги ҳомиладорлик муддати, касалликнинг оғирлик даражаси, ҳомила қонида гематокрит даражасининг камайиш тезлигига боғлиқ бўлади (суткада ўртача 1%).

Резус-манфий қон гуруҳидаги ҳомиладорларни олиб бориш алгоритмининг самарадорлиги резус-манфий қон гуруҳидаги 99 нафар, шундан 78 нафари резус-иммунизацияли қон гуруҳи, 21 нафари – резус-иммунизациясиз қон гуруҳидаги аёлларда биз томонимиздан олиб борилган клиник кузатишлар жараёнида ўз исботини топди. Олиб бориш усулларига боғлиқ ҳолда иммунизацияли 78 нафар ҳомиладор 2 гуруҳга ажратилди:

– 1-гуруҳга фетал технологиялардан фойдаланиб такомиллаштирилган алгоритм бўйича олиб борилган резус-иммунизацияли 33 нафар аёл киритилди;

– 2-гуруҳни қонни алмаштириб қуйиш (ҚАҚ) орқали анъанавий даволанган резус-иммунизацияли 45 нафар аёл ташкил этди.

Назорат гуруҳини резус-иммунизациясиз резус-манфий қон гуруҳидаги 21 нафар ҳомиладор ташкил этди.

Текширилаётган аёлларда ёшга доир характеристикалар ишончсиз аҳамиятлар чегарасида бўлди (6-жадвал) ва таққосланилаётган гуруҳлардаги аёллар фаол репродуктив ёш ҳисобланувчи 20–34 ёш интервали оралиғида бўлганлигини кўрсатди.

6-жадвал

Таққосланилаётган гуруҳлардаги аёлларнинг ёш тоифалари

Аёлларнинг ёши, ёш	1-гуруҳ (n=45)		2-гуруҳ (n=33)		Назорат (n=21)	
	n	%	n	%	n	%
20 ёшдан кичик	2	4,44±3,07	1	3,03±2,98	1	4,76±4,65
20–34 ёш	39	86,67±5,07	29	87,88±5,68	19	90,48±6,41
34 ёш ва ундан юқори	4	8,89±4,24	3	9,09±5,0	1	4,76±4,65

Эслатма: * – резус-иммунизацияли аёлларда назорат гуруҳи аҳамиятлари билан таққосланганда аҳамиятларнинг ишончли фарқлари ($p \leq 0,05$).

Туғруқлар паритети таҳлилида резус-сенсбилизацияли аёллар гуруҳида қайта туғувчи аёллар тенг миқдорларда бўлганлиги факти эътиборни тортади, бу пайтда назорат гуруҳи ва иммунизациясиз гуруҳдаги аёлларнинг деярли ҳар иккитадан биттаси биринчи марта туғаётганлар бўлди.

Тадқиқотнинг I босқичида биз томонимиздан РПМда резус-манфий қон гуруҳидаги 99 нафар аёлда ҳомила бош мияси қон оқимининг ультратовушли доплероетрик текшируви ўтказилди (7-жадвал). Резус-сенсбилизацияли аёллар ҳомиласида мияда қон айланишини доплероетрик текшириш кўрсаткичларининг ўрганилиши ўрта мия артериялари (Vps ЎМА)да ўртача

систолик пик тезликнинг юқори кўрсаткичлари – $69,18 \pm 5,22$ ва $70,42 \pm 8,14$ см/с ни кўрсатди, бу норматив кўрсаткичлардан юқори бўлди ($57,6$ см/с). Чегара меъёрларининг аниқланган мезонларига мувофиқ V_{ps} ўМА кўрсаткичлари резус-сенсбилизацияли аёлларда ХГК оғир шаклининг ривожланишини билдиради. Бу пайтда назорат гуруҳида V_{ps} ўМА кўрсаткичлари $37,89 \pm 7,28^*$ см/с ни ташкил этди.

7-жадвал

Ультратовушли параметрлар бўйича ҳомиланинг бошланғич ҳолатини баҳолаш

Параметрлар	Назорат гуруҳи (n=21)	1-гуруҳ (n=33)	2-гуруҳ (n=45)
Гестация муддати (хафта)	$29,16 \pm 0,8$	$28,03 \pm 0,4$	$29,13 \pm 0,5$
V_{ps} ўМанинг ўртача аҳамияти, см/с	$37,89 \pm 7,28^*$	$69,18 \pm 5,22$	$70,42 \pm 8,14^*$
КФИнинг ўртача аҳамияти	$0,51 \pm 0,08^*$	$0,74 \pm 0,02^*$	$0,78 \pm 0,06^*$
АСИнинг ўртача аҳамияти, %	$12,29 \pm 0,4^*$	$19,04 \pm 0,6^*$	$21,05 \pm 0,9^*$

Эслатма: * – фарқлар резус-иммунизацияли аёллар гуруҳига нисбатан ($P < 0,05$).

V_{ps} ўМанинг юқори кўрсаткичларини аниқлашда, алгоритмга мувофиқ, II босқичда биз ҳомиланинг гемолитик касаллиги оғир шаклини тасдиқлаш учун резус-сенсбилизацияли аёлларда ҳомила бош миясининг МРТси ўтказилди (8-жадвал).

Резус-сенсбилизацияли ва ХГК бўлган аёлларда ҳомила бош миясининг МРТси ўтказилди ва унда уларнинг барчасида, асосан, бош мия суяги тепаси улушида бош мия таркибининг ишемик шикастланиш ўчоқлари аниқланди (100%). МРТ-тасвирда ҳомила бош миясида ишемиянинг патологик ўчоқлари аниқланганда ўчоқлар ҳажми ва бош суяги тепа қисми соҳасида ўчоқлар миқдори ўлчанди. Бундан ташқари бош суяги тепа қисми соҳасида ўчоқлар миқдори алоҳида, шунингдек, уларнинг умумий миқдори ҳам ўлчанди.

8-жадвал

Антенатал даврда гемолитик касалликда ҳомила бош мияси шикастланишларининг характеристикаси

Кўрсаткичлар	1-гуруҳ (n=8)	2-гуруҳ (n=15)
Гестация муддати (хафталар)	$28,05 \pm 0,4$	$29,13 \pm 0,6$
Бошш мияда патологик участкалар учраш частотаси (%)	100	100
Шикастланиш ўчоқлари миқдори	$2,65 \pm 0,35$	$2,34 \pm 0,18$
Шикастланишнинг ўртача ҳажми (мм^3)	$2,21 \pm 0,23$	$2,78 \pm 0,14^*$
Бош мия тепа қисми улушида	$52,8 \pm 2,17$	$58,4 \pm 2,35$
Шикастланиш ўчоқлари миқдори	$1,85 \pm 0,23$	$1,76 \pm 0,15$
Шикастланишнинг ўртача ҳажми (мм^3)	$1,55 \pm 0,25$	$2,08 \pm 0,14^*$

Эслатма: * - фарқлар резус-иммунизацияли аёллар гуруҳига нисбатан ($P > 0,05$).

Тадқиқотнинг III босқичида гематологик кўрсаткичларни аниқлаш йўли билан ҳамда ХГКнинг оғирлик даражаси ҳомилада курсоқ ичи гемотрансфузияси боғлиқ ҳолда ХГКнинг оғирлик даражасини тасдиқлаш мақсадида трансабдоминал кордоцентез операция ўтказилди. Гемоглобин ва гематокрит даражасини аниқлаш учун ўтказилган текширишлар кўриқдан ўтка-

зилган ҳар иккала гуруҳда ҳам ХГКнинг оғир шакли мавжудлигини кўрсатди.

Анъанавий олиб борилган ҳомиладорлар гуруҳида (таққослаш гуруҳи) 28,5% ҳолатда ўртача даражали гемолитик камқонлик аниқланди. ХГКнинг оғир шакли бўлган ҳомиладорлар катта фоизни ташкил этди (42,8%). Ишлаб чиқилган алгоритмга мувофиқ олиб борилган асосий гуруҳдаги аёлларда ҳомилада камқонликнинг оғир шакли ва ХГКнинг шишиш шакли деярли бир хил миқдорларда қайд этилди (мос ҳолда 45,4% ва 48,4%). Камқонликнинг ўртача гуруҳи кичик гуруҳни ташкил этди (6,0%).

Тадқиқотнинг ушбу босқичида бир пайтнинг ўзида ГКнинг ўртача ва оғир даражасида курсоқ ичи, томир ичи қон қуйилиши гемотрансфузиясининг ҳомила МНТ ҳолатига таъсири баҳоланди.

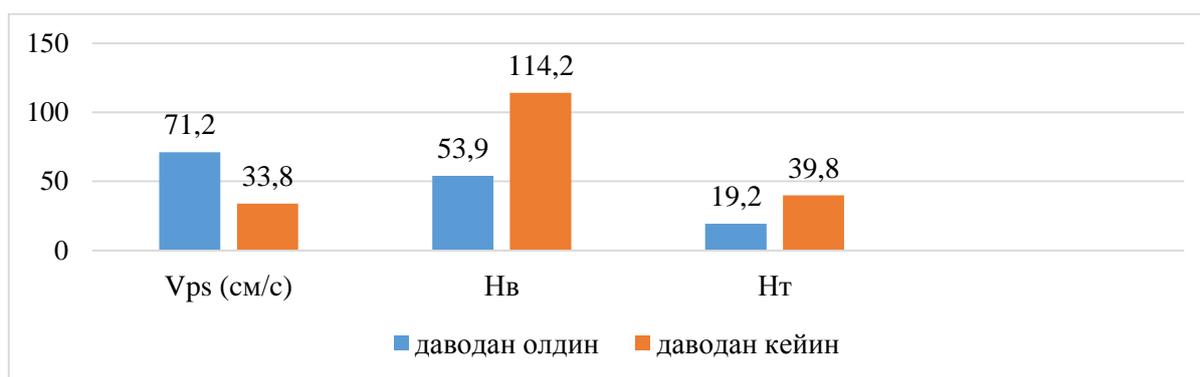
Резус-иммунизацияли аёллар 2 гуруҳга ажаратилди:

1-гуруҳни туғилгандан кейин қонни алмаштириб қуйиш (ҚАҚ)дан фойдаланилган анъанавий даволанган резус-иммунизацияли 45 нафар аёл ташкил этди;

2-гуруҳга фетал технологиялардан фойдаланиб такомиллаштирилган алгоритм бўйича олиб борилган резус-иммунизацияли 33 нафар аёл киритилди.

Гемотрансфузиялар аниқлиги ҳомиланинг гемолитик касаллиги оғирлик даражасига боғлиқ бўлди. Асосий гуруҳда 33 нафар аёлда 38 та курсоқ ичи қон қуйилиши гемотрансфузияси ўтказилди, улардан 5 нафар ҳомиладорда (15,1%) ҳомилага курсоқичи томиричи қон қуйилиши (КТҚК) икки мартадан ўтказилди. Гемотрансфузиялар ҳажми 30,0 дан 100,0 мл гачани, ўртача $64,94 \pm 3,31$ мл ташкил этди. Барча аёлларда курсоқ ичи гемотрансфузияси ўтказилгунга қадар РДС-синдром профилактикаси ўтказилди.

Биз томонимиздан ҳомилада гемоглобин ва гематокритнинг бошланғич даражаси ва гестация динамикада текширилди.



2-расм. Фетал технологиялардан фойдаланиб динамикада даволашганда резус-иммунизацияли аёллар ҳомиласи кўрсаткичлари.

Ҳомилада Vps ўМА ва гематологик кўрсаткичларни баҳолашда динамикада антенатал даволашда Vps ўМAnинг статистик аҳамиятли юкри кўрсаткичлари пасайди ва гематологик кўрсаткичлар аҳамияти 2 баробардан ортиқ кўтарилди.

Ҳомилада ҚТҚҚни ўтказишда асоратларнинг кам миқдори қайд этилди. Ушбу операцияни ўтказишда, асосан, 2 ҳолатда киндик гематомаси (5,2%), 3 ҳолатда (7,9%) транзитор брадикардия, 1 ҳолатда (2,6%) киндик томирлари тромбози, 2 ҳолатда (5,2%) ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши ҳамда 4 ҳолатда (10,5%) муддатидан илгари туғруқлар каби асоратлар кузатилди.

Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқотлар ХГКнинг оғир шаклида ҳам, ўртача даражасида ҳам ҳомиланинг МНТ ҳолати ва гематологик кўрсаткичларга қурсоқ ичи томир ичи гемотрансфузияси кўрсаткичлари ижобий таъсир кўрсатишини исботлайди.

Биз резус-иммунизацияли ҳомиладорларни олиб бориш алгоритмининг самарадорлигини қуйидаги муҳим мезонлар бўйича ҳам баҳоладик: ҳомиладорлик натижалари ва кечиш хусусиятлари, чакалоқлар ҳолати, перинатал асоратлар частотаси (9-жадвал). ХГК ва резус-иммунизацияли аёлларда ҳомиладорлик кечиши таҳлили шуни кўрсатдики, таклиф этилган алгоритм асосида олиб борилган ва ХҚТҚҚ олган аёллар гуруҳида ҳомиладорликнинг жуда яхши кечиши қайд этилди ва бу таққослаш гуруҳига нисбатан ҳомиладорлик асоратларининг кам миқдоридан далолат беради. Шунингдек, ҳомиладорликни тўхтатиш хавфи асосий гуруҳдаги 30,3% аёлда кузатилди ва бу алгоритмга мувофиқ олиб борилмаган аёллар гуруҳига нисбатан 1,5 марта кам, уларда ушбу кўрсаткич 46,7% ни ташкил этди. Қайд этиш жоизки, ҳомиладорликни тўхтатиш хавфи ҳар иккала гуруҳда ҳам, асосан, III триместрда кузатилди.

9-жадвал

Олиб бориш усулига боғлиқ ҳолда резус-иммунизацияли аёлларда ҳомиладорлик ва туғруқлар кечишининг ўзига хос хусусиятлари, (M±m, %)

Ҳомиладорликнинг кечиши ва натижалари	Асосий гуруҳ, (n=33)		Таққослаш гуруҳи, (n=45)	
	абс.	%	абс.	%
Ҳомиладорликни тўхтатиш хавфи	10	30,30±8,0	21	46,67±7,44
– II триместрда	4	12,12±5,68	6	13,33±5,07
– III триместрда	6	18,18±6,71	15	33,33±7,03
Презклампсия	3	9,09±5,0	10	22,22±6,2
Плацентар дисфункция	7	21,21±7,12	17	37,78±7,23
ХЎЧС	2	6,06±4,15	5	11,11±4,68
Ўз вақтидаги туғруқлар	24	72,73±7,75*	17	37,78±7,23
Муддатидан илгари туғруқлар	9	27,27±7,75*	28	62,22±7,23
Оператив йўл билан туғруқлар	22	66,67±8,21	23	51,11±7,45
Тирик туғилганлар	31	93,94±4,15	43	95,56±3,07
Ўлик туғилганлар	2	6,06±4,15	1	2,22±2,2
Перинатал йўқотишлар	7	21,21±7,12	10	22,22±6,2
Чакалоқлар асфиксияси	10	33,03±8,0	21	46,67±7,44
Оғир даражали асфиксия	3	9,09±5,0	1	2,22±2,2

Плацентар дисфункция ҳомилада қониқарсиз ҳолатлар ва муддатидан илгари туғруқлар ривожланишининг сабабларидан бири ҳисобланди ва ушбу хо-

лат алгоритмга мувофиқ олиб борилмаган аёллар гуруҳида 1,8 марта кўп кузатилди ва 37,7% ни ташкил этди.

Беморлар гуруҳида ҳомиладорлик натижалари таҳлили шуни кўрсатдики, ҳомиладорликнинг ўртача давомийлиги ва ўз вақтидаги туғруқлар частотаси биз томонимиздан таклиф этилган алгоритмга мувофиқ олиб борилган аёллар гуруҳида ишончли 1,9 барабар юқори бўлди, шунингдек, муддатидан илгари туғруқлар частотаси ҳам 2,3 баробар ишончли кам бўлди.

Таққосланаётган гуруҳларда туғруқлар кечишининг ўзига хос хусусиятларини таҳлил қилиш баробарида қайд этиш лозимки, муддатидан илгари сув кетиб қолиши (15,2% ва 33,3%), туғиш фаолиятининг заифлиги (6,1% ва 11,1%), нормал жойлашган ҳомила йўлдошининг эрта кўчиши (3,03% и 6,7%) каби туғиш акти асоратлари биз томонимиздан таклиф этилган терапия қабул қилган аёлларда 2 баробар кам учради.

Ҳомиладорлик ва туғруқнинг жуда яхши кечиши чақалоқлар ҳолатида ўз аксини топди. Шунингдек, фетал технологиялардан фойдаланиб даволанган аёллар гуруҳида тўлиқ туғилган чақалоқлар гуруҳида масса-ўсиш кўрсаткичлари (3180,0±183,0 г ва 53,4±2,47 см; (P<0,05) таққосланилаётган аёллар гуруҳига нисбатан ишончли юқори бўлди (2750,0±133,0 г ва 47,5±2,14 см).

Апгар шкаласи бўйича чақалоқлар ҳолати баҳоланганда мос ҳолда 6,3±0,1 ва 5,6±0,2 бўлди (P<0,05). Қайд этиш жоизки, асфикциянинг умуми йчастотаси ишончсиз аҳамиятлар чегарасида турлича бўлди (P>0,05). Бу пайтда фетал технологиялар қўланган оналардан туғилган чақалоқлар гуруҳида асфиксиянинг оғир даражаси таққослаш гуруҳига нисбатан 2 марта камроқ кузатилди. Аксинча, асфиксия енгил даражасининг учраш частотаси асосий гуруҳдаги чақалоқларда деярли 4 баробар кўп кузатилди.

Бизнинг беморларимизда чақалоқларда эрта неонатал давр олиб бориш усулига боғлиқ ҳолда сезиларли фарқланди. Ҳар иккала гуруҳдаги чақалоқларда гемолитик касаллик ривожланди, бироқ турли оғирлик даражаси ва шаклда бўлди (10-жадвал).

10-жадвал

Олиб бориш усулига боғлиқ ҳолда чақалоқларда гемолитик касалликнинг турли шакллари ривожланиш частотаси

ҲГК шакллари	Асосий гуруҳ (n=31)		Таққослаш гуруҳи (n=43)	
	Абс.	%	Абс.	%
Камқонлик шакли	15	48,39±8,98*	8	18,60±5,93
Сариқ шакли	12	38,71±8,75	20	46,51±7,61
Шишиш шакли	4	12,90±6,02*	15	34,88±7,27

Эслатма: * – таққослаш гуруҳи аҳамиятларидан аҳамиятларнинг ишончли фарқи (P<0,001).

Шунингдек, анъанавий усулда олиб борилган ҳомиладорлар гуруҳида 43 нафар чақалоқнинг 8 нафари (18,6%) да ҲГКнинг камқонлик шакли, 20 нафар (46,5%)ида – сариқ шакли ва деярли 1/3 қисми (34,9%)да – ҲГКнинг оғир шишиш шакли ривожланди. Бу пайтда фетал технологиялар ва КТҚҚ қўлланган аёллар гуруҳида ҲГКнинг камқонлик шакли ривожланиш частотаси 48,4% ни ташкил этди ва бу таққослаш гуруҳида 2,6 марта кўп. Ишлаб чиқилган алгоритм бўйича беморларни

олиб боришда ЧГКнинг шишиш шакли 12,9% ни ташкил этди ва бу анъанавий усулда олиб борилган аёлларга нисбатан 2,7 марта кам. ЧГКнинг сариқ шакли деярли тенг миқдорларда учради. Бу ХГКнинг антенатал терапияси перинатал асоратлар, жумладан, асфиксиялар, ҳомила ва чақалоқнинг гемолитик касалликлари оғир шакли учраш частотасининг камайишига ёрдам берганлигини яна бир марта исботлайди ($P < 0,05$).

ЧГК ривожланганда кўпчилик чақалоқларга постнатал даврда кўрсатма бўйича АҚҚ ўтказилди.

ХГК антенатал терапиясини олган аёллар гуруҳида 22,6% чақалоқлар АҚҚга эҳтиёж сезмади, бироқ анъанавий олиб борилган аёллар гуруҳида АҚҚга фақат 1 нафар чақалоқ эҳтиёж сезмади (2,3%). Қарама-қарши манзара АҚҚ операцияси зарур бўлган чақалоқларга нисбатан кузатилди. Умумқабул қилинган усуллар ёрдамида олиб борилган аёллар гуруҳида ушбу муолажа 79,0% ҳолатда, такрорий АҚҚ зарурати 18,6% чақалоқларда ўтказилди. Ҳомилага курсоқ ичи, томир ичи қон қуйилган оналардан туғилган чақалоқларнинг фақат 3 нафари такрорий АҚҚга эҳтиёж сизди (9,6%) ва бу 1,9 марта кам.

Фетал терапия курсларининг бошланиши ва миқдorigа боғлиқ ҳолда ҳомиладорликнинг кечиши ва натижалари таҳлилида асосий гуруҳдаги ишлаб чиқилган алгоритмга мувофиқ олиб борилган ва комплекс терапия олган 33 нафар аёлдан 30 нафарида ҳомиладорликнинг яхши кечиши ва ҳомиладорликнинг яхши натижалари аниқланди. Алгоритмга мувофиқ ҳомиладорларни кузатиш ва антенатал терапия натижасида ҳомиладорлик тирик туғилган чақалоқлар миқдорининг катталиги билан яқунланди (93,9%).

Резус-манфий қон гуруҳидаги ҳомиладорларни таклиф этилган усулдан фойдаланиб олиб бориш ҳомиланинг гемолитик касаллиги оғир шакллариининг учраш частотасини, кейинчалик чақалоқларда ҳам ушбу патология учрашини 20% га камайтириш имконини берди. Ўз вақтида бажарилган комплекс диагностика ва терапия соғлом туғилган чақалоқлар ўртача солиштира оғирлигини ошириш, эрта неонатал даврда ЧГК частотаси ва МНТ гипоксик шаклланишини аҳамиятли камайтириш имконини беради.

Камқонлик-гипоксия вaм ос ҳолда ХГК оғир шакллариининг профилактикаси, акушерлик ва перинатал асоратларни даволаш мақсадида резус-иммунизацияли ҳомиладорларда ҳомилага курсоқ ичи гемотрансфузиясининг қўлланилиши ҳомиланинг гипоксияга резистентлигини ошириш баробарида турли ҳужайра ва аъзолар тизимида организмнинг умумий биологик чидамлилигининг ўз-ўзини бошқраувчи бутун тизим сифатидаги ҳимоя механизмларини рағбалантиради.

Курсоқ ичи гемотрансфузиясини олган аёлларда чақалоқларнинг стационарда бўлиш муддати 2 мартага камайди.

Ўтказилган комплекс даволашнинг тиббий-иқтисодий самарадорлиги 1 нафар беморга 16 754 785 сўмни ташкил этди. ХГК оғир шакли-

нинг ўз вақтида ташхисланиши ва ХҚТҚҚнинг ўтказилиши жуда яхши натижаларга эга бўлди. Қуйидагилар ишлаб чиқилган алгоритм самарадорлигининг кўрсаткичлари бўлиб ҳисобланди: ҳомилага қурсоқ ичи томир ичи қон қуйилиши резус-сенсibiliзацияли ҳомиладорларда ХГКнинг оғир шакллари учраш частотасини 2,7 марта камайтирди; муддатидан илгари туғруқлар ва чақалоқлик даври патологияси даражаси мос ҳолда 2,3 ва 2 марта камайди; соғлом болаларнинг солиштирма оғирлиги 1,9 баробардан кўпроқ ошди.

ХУЛОСА

1. Резус-манфий қон гуруҳидаги ҳомиладорлар орасида 23% аёлдан Rh (-), 77% ида Rh (+) қон гуруҳидаги болалар туғилди ва ушбу аёлларнинг 12% ида ҳомила ва чақалоқнинг гемолитик касаллиги ривожланиши билан резус-иммунизация кузатилди. Ҳомиладорлик даврида ривожланган резус-сенсibiliзация репродуктив йўқотишлар анамнезида аёлларда ўз-ўзидан бола ташлаш(14,1%), ҳомиланинг антенатал нобуд бўлиши (19,2%), ривожланмаган ҳомиладорлик (65,4%), перинатал нобуд бўлиши (39,7%) муҳим аҳамият касб этди, шунингдек, сурункали тонзиллит (48,7%) ва ревматик касалликлар (15,4%) каби аутоиммун характердаги соматик патологияларнинг юқори кўрсаткичи аҳамиятли таъсир кўрсатди ва бу гестациянинг физиологик кечишида нохуш фон бўлиб хизмат қилди.

2. ХГКнинг оғир шаклларини башоратлаш учун ўрта мия артериялари (Vps ЎМА) да ўртача систолик пик тезликни ўлчаш юқори информатив, ноинвазив ва пренатал усул булиб ҳисобланади.

3. Резус-иммунизацияли аёлларда ГКда ҳомила бош миясининг МРТси 100% ҳолатда, асосан, бошнинг тепа суяги қисмида жойлашиш билан (54,0%) бош мия таркиби ишемик шикастланиш ўчоқларини аниқлади. Корреляцион таҳлил асосида ХГК ва ҳомила бош мияси таркибида ўчоқли ишемик шикастланишлар ўртасида, айнан эса ишемик ўчоқлар ҳажми ва миқдори ўртасида корреляциянинг юқори даражаси аниқланди (корреляциялар коэффицентлари 0,69 ва 0,76).

4. Резус-конфликтда ҳомила томонидан, аввало, G иммуноглобулин синтези ортади ва бу ҳомиланинг иммунологик жавоби натижаси ҳисобланган ЦИКнинг ортишига ёрдам беради. Гемолитик касаллик бўлган ҳомилада ИЛ-1 β нинг юқори аҳамияти цитокинларнинг яллиғланишга қарши цитокинлар фаоллиги билан ҳомилада яққол иммун жавоб мавжудлигидан далолат беради.

5. Гемолитик касаллик бўлган ҳомидаларда ИЛ-8 маҳсулотининг икки карра ингибирланиши аниқланди ва бу нейтрофилларнинг етилиш ва фаоллашиш жараёнининг сиқилиши, апоптоз ва нейтрофил лейкоцитлар миграцияси, шунингдек, ҳомиладаги гипоксиядан далолат беради.

6. Резус-сенсibiliзацияли ва ХГК бўлган ҳомиладорларни олиб бориш алгоритмининг қўлланилиши (ХГК оғир шаклларини башоратлаш/диагностика ва ҳомила ҚТҚҚини ўтказиш) ХваЧГКнинг

оғир шаклларининг 2,7 марта камайтириш ҳисобига ҳомиладорлик натижаларининг яхшиланиши ва ҳомиладорликнинг анча яхши кечишига ёрдам берди ва бу муддатидан илгари туғруқлар ҳамда чақалоқлик даври патологиясини мос ҳолда 2,3 ва 2 баробар, жумладан, перинатал ўлим миқдорини камайтириш имконини берди. Ўтказилган комплекс даволашнинг тиббий-иқтисодий самарадорлиги 1 нафар беморга 16 754 785 сўмни ташкил этди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.04/30.12.2019Tib.29.01 ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ЖАББОРОВ УЛУГБЕК УЗОКОВИЧ

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПОМОЩИ
ЖЕНЩИНАМ С РЕЗУС-КОНФЛИКТНОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА (DSc) МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

ТАШКЕНТ – 2021

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2020.2.DSc/Tib404

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте
Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице научного совета (www.tashpmi.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный консультант:	Расуль-Заде Юлдуз Гулямовна доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Пахомова Жанна Евгеньевна доктор медицинских наук, профессор
	Каримов Заур Джавдатович доктор медицинских наук, профессор
	Арипова Тамара Уктамовна доктор медицинских наук, профессор, академик АН РУз
Ведущая организация:	Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова

Защита состоится «___» _____ 2021 г. в ____ час. на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Адрес:100140, г.Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223.Тел./факс: (+99871) 262-33-14), e-mail: mail @tashpmi. uz).

С докторской (DSc) диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за № ___), (Адрес:100140, г. Ташкент, Юнусабадский район ул. Богишамол, 223.Тел./факс: (+99871) 262-33-14).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2021 год.
(Протокол рассылки № ___ от _____ 2021 года).

А. В. Алимов
Председатель научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

К.Н. Хаитов
Учёный секретарь научного совета по присуждению учёных
степеней, доктор медицинских наук, доцент

Д.И. Ахмедова
Председатель научного семинара при научном совете по
присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук DSc)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время по всему миру придаётся пристальное внимание ранней диагностике и лечению заболеваний матерей и детей. Актуальной проблемой перинатальной медицины является гемолитическое заболевание плода, антенатальная гибель плода, преждевременные роды в третьем триместре у беременных с резус-иммунизацией. По данным ВОЗ «... частота гемолитической болезни новорожденных (ГБН) составляет не менее 5 на 1000 родов, причем более 60-70% новорожденных нуждаются в операции заменного переливания крови. Частота антенатальной гибели плода составляет не менее 1 на 1000»³. Ранняя диагностика и лечение осложнений резус-конфликтной беременности, разработка методов прогнозирования течения тяжелой формы гемолитической болезни плода являются одной из тех проблем которые требуют незамедлительного решения.

В мире проводятся ряд научных исследований по совершенствованию методов ранней диагностике, лечению и профилактике осложнений со стороны плода при резус-иммунизации во время беременности. Отдаётся пристальное внимание развитию фетальной хирургии, определению резус-генотипа плода, использование гелиевых технологий при ранней диагностике резус-иммунизации, выявлению причин антенатальной гибели плода. Приоритетном направлением медицины является совершенствование и эффективное использование новых высокотехнологичных методов фетальной хирургии. На сегодняшний день является актуальной проблемой выявление ранних факторов развития гемолитической болезни новорождённого и совершенствование методов определения угрожающих осложнений резус-конфликтной беременности.

В нашей стране выполняются широкоплановые программные мероприятия по повышению качества оказания медицинской помощи населению, по адаптации системы здравоохранения к мировым стандартам, совершенствованию перинатальной помощи беременным, методов ранней диагностики и эффективному лечению резус-иммунизации. В нашей стране «.. ответственные структуры по охране здоровья матерей и детей («женские консультации», перинатальные скрининговые комнаты, семейные врачи и педиатры «медицинских бригад») которые ведут комплексное наблюдение за беременной женщиной предусматривающее комплекс мер по созданию единой координирующей системы...» даны приоритетные задания. В этом плане следует отметить, что целесообразным будет если повысить на новый уровень качество оказания медицинской помощи беременным, проводить меро-

¹ http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0004/260095/Improving-quality-of-antenatal-and-postpartum-care-and-referral-system-Rus.pdf

² Постановление Президента РУз ПК-5124 «Комплекс дополнительных мер по развитию системы здравоохранения» от 25 мая 2021 года.

приятия по иммунопрофилактике среди беременных с резус-иммунизацией, совершенствовать современные методы диагностики и технологии лечения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан: №ПП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию деятельности и внедрения новых механизмов в первичное медико-санитарное звено системы здравоохранения», №ПП-4513 от 8 ноября 2019 года «Повышение качества оказания медицинской помощи женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям», №ПП-5590 от 7 декабря 2018 года «О мерах по дальнейшему развитию и кардинальному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»³, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии республики VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации⁴. Исследования, направленные на совершенствование перинатальной помощи женщинам с резус-конфликтной беременностью, проводятся в крупных медицинских центрах: University of British Columbia (Канада), Stanford University (США), Yale University School of Medicine (США), Уральский НИИ охраны материнства и младенчества (Россия), Российский национальный научно-исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Россия), Instituto de Inmunología Argentina, Zhejiang University (Китай), Ljubljana University Medical Center, (Словения), Copenhagen University Hospital (Дания), University of Cincinnati (США), Harvard Medical School (Великобритания), Univerzita Palackého ob Olomouci (Чехия), Chonbuk National University (Южная Корея), University Federico II, Naples (Италия), University of Debrecen (Венгрия), Tel-Aviv University (Израиль) и в Ташкентском педиатрическом медицинском институте (Республика Узбекистан).

За последние десятилетия в мире произошел огромный прогресс в пренатальной медицине, а также в оказании помощи плоду с RhD, проводился мониторинг титров резус-антител у беременных с резус-иммунизацией, где выявлено что при тяжелой форме ГБП часто определяются резус анти-D антитела (University of British Columbia, Канада, Stanford University, Yale University School of Medicine, США); проведение мембранного плазмфереза в сочетании с лазерным облучением крови приводило к снижению титра резус антител в крови у беременных с резус иммунизацией Уральский НИИ охраны материнства и младенчества (Россия), Российский национальный научно-исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова

³Постановление Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2020 года № ПП – 4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике».

⁴www.Pubmed; www.Hindawi; www.BMJ Open; www.LibDex - Library Index; www.The British Library

(Россия); проведение неинвазивного бесклеточного RHD генотипирование ДНК плода в плазме беременной способствовало выявлению риска раннего развития резус-иммунизации у с резус отрицательных женщин. Данная методика имеет специфичность 98,8%, а чувствительность 100%(Instituto de Inmunología Argentina, Ljubljana University Medical Center (Словения), Копенгаген университет шифохонаси (Дания); введение поликлонального иммуноглобулина G anti-D беременной в качестве резус-иммунопрофилактики способствовало эффективной ликвидации антигенов с высокой скоростью и влиянию сильной иммуносупрессии резус-антител(Univerzita Palackého ob Olomouci (Чехия), University of Debrecen (Венгрия)).

В мире проводятся ряд научных исследований в области совершенствования ранней диагностики и обоснованного лечения резус-иммунизации, из них в приоритетным является снижение летальных результатов при использовании инвазивных вмешательств, определение пиковой систолической скорости селезочной артерии плода при ГБП методом доплерометрии, использование гелиевых технологий определения 4х под типов IgG при диагностики резус-иммунизации. Значимость изменений пиковой систолической скорости в СМА плода в его функциональной взаимосвязи с МРТ и гематологическими показателями плода, как маркёров диагностики и прогнозирования тяжелых форм и перинатальных осложнений у беременных с резус-сенсibilizацией. Отсутствие прогностических критериев представляется важнейшей нерешенной задачей, от которой во многом, зависит выбор тактики ведения беременности

Степень изученности проблемы. Связанный с резус-конфликтом риск при беременности в плане ее осложнений очень высок. По сравнению с общей популяцией, у беременных с резус-отрицательной кровью в III триместре повышен риск развития преждевременных родов, антенатальной гибели плода, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, связанной с резус-иммунизацией, и осложнений со стороны плода (Leitner Y., Goetz H., 2014; Link D., Braginsky M.B., 2018). Между тем, при резус-иммунизации методы прогнозирования развития тяжелых форм ГБП и летальных исходов практически не разработаны. Также остаются малоизученными и последствия после антенатальной терапии с применением внутривенного внутрисосудистого переливания крови плоду у беременных с резус-сенсibilizацией.

В связи с этим актуальной является разработка метода прогнозирования тяжелого течения ГБП у беременных с резус-сенсibilizацией, в зависимости от срока гестации, что позволит разработать дифференцированный подход к профилактике тяжелых форм ГБП и его лечению.

Организация мер по своевременной профилактике резус-изоиммунизации во время беременности и после родов на популяционном уровне приведет к значимому снижению перинатальной заболеваемости и смертности от ГБП (Антонов А.Г., Нароган М.В., 2018; Rieneck K., 2015). В Великобритании внедрение в практику методов профилактики снизило за 20

лет частоту резус-изоиммунизации в 30 раз, с 46 до 1,6 случая на 100000 родов (Glader A., Allen G.A., 2013; Ross M.E., Waldron P.E., Cashore W.J., 2013).

В настоящее время за рубежом и в республиках СНГ прогнозирование тяжелых форм ГБП ограничено констатацией изменений показателей СМА у плода на доплерометрии и определением титра резус-антител. Анализ научно-медицинской литературы позволил выяснить, что информативность прогнозирования тяжелых форм ГБП с использованием применяемых тестов составляет 55%, при доплерометрии сосудов системы мать-плацента-плод - 42,9%. Значение этих тестов повышается при выраженной патологии до 87,5% и 83,3%, соответственно (Байбарина, Е.Н., Дегтярева Д.Н., 2016; Белуга М.В., 2012; Макагон А.В., 2011; Савельева Г.М., 2012).

Изучение отечественной литературы показало недостаточно сведений о течении гестации и акушерских и перинатальных осложнений при резус-иммунизации, в зависимости от срока беременности и тяжести ГБП и метода ведения. Большой интерес представляет изучение пиковой систолической скорости в СМА плода (V_{ps} СМА). Однако исследований, посвященных изучению патологических изменений V_{ps} СМА плода и патологических очагов ишемии головного мозга плода при МРТ у беременных при резус-иммунизации, у нас в республике до настоящего времени не проводилось. Полученные данные об особенностях изменения V_{ps} СМА и МРТ головного мозга при ГБП у беременных резус-сенсibilизацией позволят разработать новые методы неинвазивной пренатальной диагностики тяжелых форм ГБП.

Поиск и внедрение методов прогнозирования тяжелых форм ГБП у беременных с резус-сенсibilизацией, является тем шагом, без которого нельзя надеяться на существенный прогресс в решении современных акушерских проблем. Одним из перспективных и достаточно новых направлений неинвазивной пренатальной диагностики может быть анализ пиковой систолической скорости в СМА плода и патологических очагов ишемии головного мозга плода при МРТ.

Несмотря на то, что инновационные технологии диагностики и лечения аллоиммунизации по системе Rh применяются в развитых странах достаточно продолжительное время, поиск резервов снижения перинатальной заболеваемости и смертности при ГБ остаётся предметом продолжающихся дискуссий в научных кругах, что и определило выбор данной темы.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан и является фрагментом плановой работы Ташкентского Педиатрического медицинского института (гос. регистрации № 01980006703) по акушерству и гинекологии (2020-2023 гг.)

Цель исследования: улучшить перинатальные исходы у женщин с резус-иммунизацией путем усовершенствования антенатальной диагностики и лечения гемолитической болезни плода с использованием высокотехнологических операций в области фетальной хирургии.

Задачи исследования.

провести проспективный анализ частоты встречаемости резус отрицательной крови у беременных и исходов родов, а также изучить факторы риска развития сенсбилизации;

изучить изменения пиковой систолической скорости в СМА (V_{ps} СМА) путем доплерометрии при гемолитической болезни плода у беременных с Rh-сенсбилизацией для прогнозирования тяжелых форм заболевания;

оценить эффективность МРТ в диагностике очаговых ишемических повреждений структур головного мозга у плода при гемолитической болезни и их взаимосвязь со степенью тяжести ГБП;

выявить иммунопатогенетические аспекты развития резус-сенсбилизации у беременных и гемолитической болезни у плода;

разработать алгоритм ведения беременных и рожениц с резус-иммунизацией в зависимости от уровня оказания перинатальной помощи родильного учреждения;

в сравнительном аспекте оценить медицинскую и экономическую эффективность антенатальной терапии гемолитической болезни плода с применением высокотехнологичной операции «внутриутробного внутрисосудистого переливания крови плоду».

Объект исследования: 650 беременных с резус-отрицательной кровью, госпитализированных в Республиканском перинатальном центре

Предмет исследования: для изучения лабораторных показателей были использованы образцы пуповинной крови плода.

Методы исследования. Для решения поставленных задач использованы клинические, инструментальные (УЗИ, МРТ доплерометрия), биохимические (уровень билирубина и КЩС), генетические (резус фактор плода), иммунологические (ЦИК, иммуноглобулины и цитокины), статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые для диагностики ишемических церебральных поражений головного мозга плода при гемолитической болезни у резус-конфликтных беременных использована Магнитно-резонансная томография в 1,5 Тесла, как объективный метод оценки состояние ЦНС плода;

использованы показатели доплерометрического исследования максимальной систолической скорости кровотока в СМА плода в неинвазивной диагностике тяжелого течения ГБП. Показатели пиковой систолической скорости кровотока в СМА плода имели сильную корреляционную связь с уровнем гематокрита и гемоглобина плода;

впервые определена взаимосвязь патологических изменений при доплерометрии и МРТ исследовании с развитием тяжелых форм ГБП;

установлены корреляционные взаимоотношения при ГБП между гематологическими и биохимическими показателями крови плода и показателями МРТ головного мозга плода;

впервые проведена оценка кислотно-щелочного состояния крови при гемолитической болезни плода у беременных с резус-иммунизацией;

установлено, что в механизме формирования тяжелого течения ГБП у беременных с резус-иммунизацией, значимую роль играют иммунологические нарушения у плода, что ведет к увеличению синтеза IgG и к снижению IgA, что способствует увеличению ЦИК. Впервые определены высокие значения ИЛ-1 β у плодов с гемолитической болезнью, что свидетельствуют о наличии выраженного иммунного ответа у плода с активацией провоспалительного каскада цитокинов;

Практические результаты исследования:

при определении в крови титра резус-антител показана целесообразность проведения в сроке более 22 недели доплерометрии для определения пиковой систолической скорости в СМА (V_{ps} СМА) плода и МРТ диагностики ишемических очагов при определении степени тяжести гемолитической болезни и объема поражения головного мозга у них;

определены прогностические факторы развития тяжелого течения ГБП при резус-сенсibilизации, на основании которых разработана формула прогноза, согласно которой вероятность правильного прогноза составляет до 95,5% случаев;

разработан алгоритм ведения беременных с резус-иммунизацией и ГБП, при внедрении которого частота тяжелых форм ГБП снизилась в 2,7 раза, удельный вес здоровых новорожденных возрос более, чем в 1,9 раз;

доказана эффективность внутриутробной гемотрансфузии (операция «внутриутробное, внутрисосудистое переливание крови» плоду), при использовании которой частота тяжелых форм ГБП снизилась в 2,7 раза, количество преждевременных родов и патология периода новорожденности в 2,3 и 2 раза.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, инструментальных, биохимических, генетических, иммунологических и статистических методов, а также достаточным количеством обследованных больных, совершенствованием диагностических и прогностических критериев развития осложнений во время беременности, обоснованным набором методов статистического анализа, а также их корректным применением; полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключение, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов заключается в том, что впервые с новых позиций научно обоснована возможность ранней диагностики и прогнозирования тяжелых форм ГБП у беременных с резус-иммунизацией на основании выявления патологических изменений при доплерометрии СМА и МРТ головного мозга плода.

Практическая значимость исследования заключается в том, что на основании изучения течения беременности, родов и состояния новорожденного, а также функциональных, гематологических, биохимических и иммунологических характеристик при резус-конфликтной беременности разработаны кри-

терии прогнозирования и профилактики тяжелых форм ГБП при резус-конфликтной беременности, которые позволяют снизить количество преждевременных родов и патология периода новорожденности.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по улучшению перинатальных исходов у женщин с резус-иммунизацией путем усовершенствования антенатальной диагностики и лечения гемолитической болезни плода с использованием высокотехнологических операций в области фетальной хирургии разработаны и внедрены:

методические рекомендации «Алгоритм пренатальной диагностики гемолитической болезни плода у беременных с резус-иммунизацией» (заключение Министерства здравоохранения №8н-р/221 от 09 июля 2020г.). Данные методические рекомендации способствуют улучшению исходов беременности и сохранению здоровья детей;

методические рекомендации «Алгоритм лечения гемолитической болезни плода у беременных с резус-иммунизацией» (заключение Министерства здравоохранения №8н-р/222 от 09 июля 2020г.). Данные методические рекомендации способствуют улучшению течения беременности и сокращению количества осложнений;

Полученные результаты исследования, направленного на повышение по улучшению перинатальных исходов у женщин с резус-иммунизацией, внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в практику отделения патологии беременных и консультативной поликлиники Республиканского перинатального центра, РСНПЦАиГ, Ташкентского городского перинатального центра (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8 н-д/41 от 28.01.2021 г.). Внедрение результатов исследования позволило сократить частоту тяжелых форм ГБП в 2,7 раза, количество преждевременных родов и патология периода новорожденности в 2,3 и 2 раза.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 5 научно-практических конференциях, в том числе, 4 международных и 1 республиканской научно-практической конференции.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 24 научных работ, из них: 15 журнальных статей, в том числе 11 в республиканских и 4 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 170 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются

объект и предмет, соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В главе I «Современные представления о резус-иммунизации и гемолитической болезни плода» проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные развитию резус-конфликтной беременности, проанализированы современные методы диагностики резус-иммунизации и гемолитической болезни плода. Особое внимание уделено современным подходам к профилактике и лечению гемолитической болезни плода, также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации «**Материалы, методы обследования и лечения гемолитической болезни плода у женщин с резус-иммунизацией**» дана общая характеристика клинического материала и методов исследования. Работа выполнена в Республиканском перинатальном центре (директор - к.м.н. Любчик А.С.). Для изучения частоты и исходов патологического течения беременности при резус-иммунизации нами проведен анализ 10640 историй родов беременных, госпитализированных на лечение в отделения патологии беременных и родивших в Республиканском перинатальном центре с различными диагнозами в период 2019-2020 годы.

Анализ историй родов женщин, поступавших в РПЦ на родоразрешение, показал, что 650 (6,1%) женщин были беременные с резус-отрицательной кровью. Из них у 149 (23,0%) женщин родились дети с Rh (-) кровью, 423 (65,0%) женщин без иммунизации родили детей с Rh (+), 78 (12,0%) женщин с резус-иммунизацией, родивших детей с ГБН и ГБП.

Для решения поставленных задач исследование проводилось в несколько этапов:

На I-этапе исследования проводили сбор анамнеза с изучением исходов предыдущих беременностей, данные соматического и гинекологического анамнеза, перенесённых инфекционно-воспалительных заболеваний, изучение особенностей течения настоящей беременности, учитывались сроки появления и количество антирезусных антител. В отдельных случаях по специальным показаниям больные консультировались терапевтом. Также проводился акушерский осмотр и комплекс лабораторных методов исследования - общий анализ крови и мочи, группа и резус крови матери, биохимия крови и коагулограмма. Данные анализы повторялись в течение всей беременности с целью динамического наблюдения.

На II-этапе исследования беременным с резус-отрицательной кровью для определения прогностических критериев развития ГБП и ее тяжелых форм были проведены такие исследования как пренатальное неинвазивное определение резус статуса плода на основании образцов крови матери, УЗИ-доплерометрия сосудов головного мозга плода, МРТ головного мозга плода, трансабдоминальный кордоцентез с определением гематологических, биохимических

мических показателей, показателей КЩС крови плода, иммунологические исследования в сыворотке крови плода. На данном этапе были определены корреляционные взаимосвязи выявленных прогностических показателей со степенью тяжести ГБП.

На III-этапе на основании полученных данных нами разработан алгоритм ведения беременных с Rh (-) принадлежностью крови с последующей его оценкой. Эффективность данного алгоритма ведения беременных с резус-иммунизацией была доказана нами в ходе клинических наблюдений, проведенных у 78 женщин с резус-иммунизацией. В зависимости от метода ведения они были разделены на 2 группы:

1 группу составили 45 женщин с резус-иммунизацией, которых вели традиционно с использованием ЗПК;

2 группу составили 33 женщины с резус-иммунизацией, которых вели по усовершенствованному алгоритму с использованием фетальных технологий.

Критериями исключения из исследований явились наличие в анамнезе острых или тяжелых заболеваний и состояний, динамических нарушений мозгового кровообращения, пороки сердца, осложнившиеся недостаточностью кровообращения, сахарного диабета, обструктивных заболеваний легких, которые являлись показанием для прерывания беременности по медицинским показаниям. Исключены из исследования также беременные с установленным диагнозом антенатальная гибель плода.

Беременным с резус-отрицательной кровью в первом триместре проводили пренатальное неинвазивное определение Rh-статус плода на основании образцов крови матери в лаборатории клиники «AKFA-MEDLINE».

Определение КЩС подразумевает следующие исследования: кислотность крови (pH), газовый состав крови; парциальное давление углекислой кислоты (pCO₂), парциальное давление кислорода в крови (pO₂), содержание ионов в крови натрия (Na⁺), калия (K⁺) и кальция (Ca⁺) а также содержания буферных систем в крови. Исследование крови проводилось в газовом анализаторе крови с реагентным модулем фирмы «MEDICA» (Нидерландия).

Определение уровня основных иммуноглобулинов и цитокинов в биологических жидкостях проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем «Human», Германия. Тест-системы основаны на сэндвич-методе твердофазного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Определение циркулирующих иммунных комплексов различных величин (ЦИК) методом ИФА анализа на анализаторе «Stat-Fax» (США).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось на аппарате фирмы VOLUSON E9 (США) экспертного класса с использованием конвексных датчиков 3,5 Гц для трансабдоминального исследования на сроке 22-33 недели беременности.

Допплерометрию фетоплацентарного комплекса проводили в артериях пуповины, маточных артериях и в СМА (СМА) плода на аппарате УЗИ фир-

мы «VOLUSON- E9» Expert с использованием датчиков с частотой 3,5 МГц при сроке 22-34 недели беременности.

МРТ проводилось с мощностью в 1,5Т (тесла) с программой специализированной импульсной последовательности диффузно-взвешенных изображений DWI (diffusion weighted imaging) с измеряемым коэффициентом диффузии ADC (apparent diffusion coefficient).

Трансабдоминальный кордоцентез по одноигольной методике с помощью современного ультразвукового аппарата «VOLUSON-E9» экспертного класса проводился методом «свободной руки». Использовалась пункционная игла фирмы «B-Braun» «Spinocan» размером 22G, длиной 88мм. Перед процедурой производили стандартную обработку операционного поля. Забор крови осуществлялся из вены пуповины (2,0 мл). После чего в экспресс порядке в течение 30 минут, в клинической лаборатории Республиканского Перинатального Центра определяли уровень фетального гемоглобина, гематокрит, группу, резус крови плода. Также определяли уровень общего и непрямого билирубина в крови плода.

Методом выбора при лечении тяжелых форм ГБП была операция внутриутробная внутрисосудистая гемотрансфузия. Метод заключается в том, что во время выполнения трансабдоминального кордоцентеза по одноигольной методике с помощью ультразвукового аппарата «VOLUSON-E9» для обездвижения плода в пупочную вену вводили р-р Ардуана -0,1мг. Далее к пункционной игле размером 22G, длиной 88мм фирмы «B-Braun» «Spinocan» подсоединяется проксимальный конец удлинителя перфузора фирмы «B-Braun», длина которого 150 см, а диаметр 1,5х2,7 мм, а второй, дистальный конец перфузора подключается с набранной эритроцитарной массой к однократному стерильному 10,0 мл шприцу. Переливание проводилось 5-тикратно отмытыми эритроцитами, которая была заготовлена в тот же день в Республиканском Центре переливания крови. Количество отмытой эритроцитарной массы рассчитывалось из расчета срока гестации, предполагаемого веса плода и данных уровня гемоглобина и гематокрита плода, а также гематокрита донорской крови, который должен быть не менее 85%.

В раннем неонатальном периоде новорожденным с гемолитической болезнью в случае неэффективности фототерапии и почасового нарастания уровня непрямого билирубина более 8,5 ммоль/л, а также в случае появления клинических симптомов острой билирубиновой энцефалопатии у новорожденного (мышечный гипертонус, опистотонус, лихорадка, «мозговой» крик) проводили операцию заменное переливание крови (ЗПК) по пупочной методике Даймонда.

Полученные данные обрабатывали методом математической статистики. В частности, методы частотного анализа (%), методы вариационной статистики (среднеарифметическое (M), стандартное отклонение (σ), стандартная ошибка (m) и т.д.), дисперсионный анализ (t-критерий), корреляционный анализ (коэффициент парной корреляции r). Достоверными различия принимались при $P < 0,05$, $P < 0,01$. Для установления взаимосвязи между полученными показателями нами проведен корреляционный анализ с вычислением

коэффициента линейной связи Пирсона (r) и последующим установлением его значимости по критерию t . Статистическая обработка клинического материала были произведена при помощи статистического пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0», статистического программного приложения Epi Info 7.2.2.2 и Программного модуля «Расчет доверительного интервала частоты и доли фактора в медицинских исследованиях» (Stud%).

В III главе «**Прогнозирование перинатальных исходов у беременных с резус-отрицательной кровью**» дана оценка перинатальных исходов у женщин с резус-отрицательной кровью.

Данные возрастной характеристики показывают, что женщины сравниваемых 3х групп находились преимущественно в возрастном интервале 20-34 лет (83,8%), характеризующемся как активный репродуктивный возраст. Женщин позднего репродуктивного возраста было больше в группе с резус-сенсibilизацией (24,3%).

При анализе паритета родов обращает на себя внимание тот факт, что в группах женщин с резус-сенсibilизацией повторнородящие наблюдались в 98,7% случаев, тогда как в группе контроля и в группе без иммунизации почти каждая третья была первобеременной.

Анализ историй родов женщин с резус-иммунизацией показал, что они имели отягощенный хроническим тонзиллитом и ревматическими заболеваниями анамнез, в то время как у пациенток без резус-сенсibilизации фон для наступления и пролонгирования беременности был гораздо более благоприятным.

У женщин с Rh -иммунизацией в анамнезе были медицинские аборт у 12,8%, тогда как в группе без иммунизации они отмечались в 1,7 раза меньше. Среди осложнений I половины беременности наиболее часто наблюдались самопроизвольные выкидыши у 14,1% женщин с Rh -иммунизацией, неразвивающаяся беременность у 10,2%. В группе женщин без Rh-иммунизации самопроизвольные выкидыши и неразвивающаяся беременность наблюдались у 7,1 и 5,6% женщин, что в 2 и 1,8 раза реже, чем в группе женщин с иммунизацией по фактору Rh. Следует отметить, что данные показатели в группе контроля были не в достоверно значимых пределах от значений группы с Rh -иммунизацией. Среди осложнений второй половины беременности наиболее частыми у женщин с Rh-иммунизацией были преждевременные роды, которые составили 65,3%, что в 6,7 раза чаще, чем в группе женщин без Rh -иммунизации и в 16 раз чаще группы контроля. Заслуживает особого внимания высокая частота перинатальных потерь, которая составила 39,7%, что в 3,5 раза чаще, чем в группе без Rh -иммунизации и в 4,2 чаще, чем в группе контроля. Одним из показателей перинатальных потерь является антенатальная гибель плода, которая была отмечена в анамнезе в группе женщин с Rh -иммунизацией у 19,2% и не наблюдалась в группе контроля.

Таким образом, у 79,5% женщин с Rh -иммунизацией наблюдались неблагоприятные исходы предыдущих беременностей.

Исследование титра резус-АТ до проведения терапии у 78 женщин основной группы показало, что низкие значения титра 1/4 и 1/8 были выявлены только в 1 подгруппе женщин с резус-иммунизацией. Уровень титра 1/32

встречался во 2й группе 1,5 раза, а титр антител 1/128 в 2,7 раза чаще чем в первой группе и был достоверно статистически выше. Высокие показатели титра АТ от 1/64 до 1/512 наблюдались почти в равных количествах у беременных обеих подгрупп.

Всего родилось 660 детей, из них в первой группе - 78, во второй группе – 429 детей и в третьей группе у женщин с Rh- отрицательными плодами - 153 детей. Большее количество детей в группах женщин без сенсбилизации и с резус-отрицательными плодами объясняется наличием в группе без Rh – иммунизации 6 двоен и 1 тройни и в контроле - 2 двойни и 1 тройни. По весовой категории новорожденных наиболее значимые различия между группами наблюдались в категории очень низкой массой тела и низкой массой тела. Так, в группе беременных с Rh–иммунизацией дети весом от 1000 до 1499г рождались в 7,8 раза чаще, чем в группе контроля. Точно такая же ситуация в весовой категории от 1500 до 2499г, где новорожденные в группе резус-иммунизации рождались чаще в 5,4 раза чем в группе контроля.

Тогда как в группе беременных с резус-отрицательными плодами количество новорожденных весом более 2500 грамм было почти в 2 раза больше, чем в группе с Rh–иммунизацией. Наличие в группе беременных без иммунизации и в группе контроля детей весом менее 999 г и весом 1000-1499г, возможно связано с наличием двойни и тройни в этих группах.

В структуре патологических состояний у плода в исследуемых группах лидирующее место занимали асфиксия – 4,7 %, ГБПиН – 11,8%, ВПР – 1,2% (табл. 1).

Таблица 1

Патологические состояния новорожденных в сравниваемых группах

Патология новорожденности	Группа с Rh - иммунизацией (n=78)		Группа без Rh иммунизации (n=429)		Группа с Rh (-) плодом (n=153) контроль	
	абс	%	Абс	%	абс	%
Асфиксия	31	39,74±5,54* [▲]	12	2,80±0,8	3	1,96±1,12
ВПР	-	-	6	1,4	2	1,31±0,92
ГБПиН	78	100	-	-	-	-

Примечание * - достоверное различие относительно значений группы контроля (P<0,05).

[▲] - достоверное различие относительно группы без иммунизации (P<0,05).

При рассмотрении этих причин в разрезе исследуемых групп мы наблюдали, что в группе женщин с Rh-иммунизации наиболее частой патологией была асфиксия. Также нужно отметить, что в группе женщин с резус-иммунизацией (n=78) после родов у всех детей отмечалась гемолитическая болезнь новорожденного (ГБН). Интересным было, что у 11 женщин (14,1%), как не парадоксально, в антенатальном периоде не было отмечено нарастание титра резус-антител. В группе контроля и в группе женщин с резус-положительными плодами асфиксия и ВПР встречались в малых значениях (2,8/1,96% и 1,4/1,3%).

Как было выше отмечено, у всех 78 новорожденных от женщин с Rh-иммунизацией развились различные формы гемолитической болезни ново-

рожденных (ГБН). Из них у 32 детей (41,0%) диагностирована желтушная форма ГБН, у 25 детей (32,0%) - анемичная форма ГБН, у остальных 21 новорожденных (26,9%) развилась отечная форма ГБН. После рождения 30 (40,0%) детей получали стационарное лечение в отделении реанимации новорожденных, остальные 45 (60,0%) получали лечение в палате интенсивной терапии детского отделения РПЦ. Антенатальная гибель плода у беременных с резус-сенсibilизацией развилась за счет иммунной водянки. Следует также отметить, что наиболее часто дети умирали в раннем неонатальном периоде. Перинатальная смертность у женщин с резус-сенсibilизацией составила 205,1‰.

В главе IV «**Особенности изменений клинико-функциональных и лабораторных показателей при гемолитической болезни плода**» дана оценка ультразвуковых и доплерометрических показателей плода при гемолитической болезни и их прогностическая значимость, приводятся лабораторные показатели крови пуповины плода с гемолитической болезнью, полученных путем трансабдоминального кордоцентеза.

Нами проведено ультразвуковое доплерометрическое исследование плодов у 102 повторно беременных с резус отрицательной кровью в Республиканском Перинатальном Центре. В зависимости от наличия сенсibilизации все женщины были разделены на 3 группы:

- 1 группу (n=21) составили 20,6% женщин, родивших детей с резус-отрицательной принадлежностью крови;
- 2-группу (n=35) составили 34,3% беременные без иммунизации, родившие детей с резус-положительной принадлежностью крови;
- 3-группу составили 46 (45,1%) женщин с резус-иммунизацией, родившие детей с ГБПиН.

Изучение показателей доплерометрии мозгового кровотока у плодов (табл. 2) показало различие в показателях пиковой систолической скорости СМА и ИАЖ. Так, в группе беременных без резус-сенсibilизации пиковая систолическая скорость (ПСС) в СМА (СМА) у плодов составила $39,58 \pm 9,11$ см/с и $37,89 \pm 7,28$ см/с. Тогда как в группе беременных с резус-сенсibilизацией данный показатель составил в среднем $71,24 \pm 13,64$ см/с. Анализ мозгового кровотока показал достоверное увеличение пиковой систолической скорости (ПСС) в СМА (СМА) у плодов женщин с резус-иммунизацией, которое превышало данное значение в группе беременных с Rh (-) плодами в 1,9 раза и данных беременных с Rh (+) плодами без иммунизации в 1,8 раза.

Таблица 2

Оценка исходного состояния плода по ультразвуковым параметрам

Параметры	1 группа (n=21)	2 группа (n=35)	3 группа (n=46)	Коэффициент корреляции (Spearman)
Срок гестации (нед)	$28,16 \pm 0,8$	$29,13 \pm 0,5$	$28,03 \pm 0,4$	
Среднее значение V_{ps} СМА, см/с	$37,89 \pm 7,28^*$	$39,58 \pm 9,11^*$	$71,24 \pm 13,64$	0,86
Среднее значение КФИ	$0,56 \pm 0,01^*$	$0,58 \pm 0,02^*$	$0,74 \pm 0,01$	0,62
Среднее значение ИАЖ, %	$11,92 \pm 0,6$	$12,03 \pm 0,8$	$13,6 \pm 0,5$	0,22

Примечание: * - значимое различие показателей ($p < 0,05$) по t-критерию относительно группы женщин 3-группы с резус-иммунизацией.

В то же время достоверных отличий между данными беременных с Rh – плодами и беременных с Rh (+) плодами без иммунизации не было.

Показатель кардиофеморального индекса (КФИ) также был различным в исследуемых группах. Так, более высокие показатели были в группе женщин с резус-сенсibilизацией ($0,74 \pm 0,01$), что превышало показатели групп женщин без сенсibilизации в среднем в 1,3 раза. Показатель индекса амниотической жидкости был различным в исследуемых группах, но не имел статистически значимых различий по группам.

Таким образом, при антенатальном измерении средней пиковой систолической скорости кровотока в среднемозговой артерии плодов (V_{ps} СМА) и кардиофеморального индекса (КФИ), отмечены достоверно более высокие показатели этих параметров у беременных с резус-иммунизацией и ГБП.

Использование показателя пиковой скорости кровотока в СМА плода и КФИ позволяет значительно снизить необходимость применения инвазивных внутриматочных диагностических вмешательств в целях получения крови плода.

Исследование МРТ головного мозга плодов проведено у 37 беременных основной группы женщин с резус-сенсibilизацией и у 10 беременных без резус-иммунизации (группа сравнения). При МРТ головного мозга плодов исследуемых пациенток с резус-иммунизацией и ГБП у всех выявлены очаговые ишемические повреждения структур головного мозга (100%), с преимущественным расположением в теменной доле (54,0%), причем в 32,4% случаев ишемические очаги встречались как в теменной, так и в лобной доле одновременно. У пациенток группы сравнения очаги ишемии встречались только в 20,0% случаев, что в 5 раз реже, чем у беременных с ГБП.

Изучение локализации патологических очагов в желудочковой системе мозга показало наиболее частое их расположение в перивентрикулярной зоне, которая в группе беременных с резус-сенсibilизацией и ГБП наблюдалась у 18,9%, тогда как в группе без ГБП частота патологических участков в данной локализации наблюдалась у 10,0%, что в 1,9 раза реже ($P < 0,05$).

Корреляционный анализ показал высокую степень корреляции между ГБП и очаговыми ишемическими поражениями структур головного мозга плода, а именно между количеством и объемом ишемических очагов (коэффициенты корреляции 0,69 и 0,76). Аналогично, почти такая же высокая степень корреляции отмечена при анализе количества и объема патологических очагов в перивентрикулярной области головного мозга плода (коэффициент корреляции 0,51 и 0,56).

Проведенный нами корреляционный анализ выявил высокую степень корреляции ГБП с V_{ps} СМА, общим количеством и объемом ишемических очагов, особенно в теменной доле. Полученные нами данные подтверждаются источниками зарубежной литературы.

Исследования гематологических показателей у плодов с ГБ позволяют нам разделить их по степени тяжести заболевания. Так, ГБП ане-

мичная форма средней степени отмечалась у 5 плодов (12,5%), анемичная форма тяжелой степени – у 18 плодов (45%), ГБП отечная форма отмечалась у 17 плодов, что составило 42,5%.

В подгруппах с различной степенью тяжести ГБ отмечались различные показатели. Так, при тяжелой степени анемичной формы ГБП концентрация гемоглобина и гематокрита были достоверно ниже, чем при ГБП средней степени. Самые низкие патологические показатели гемоглобина и гематокрита выявлены при отечной форме ГБП и составили в среднем 53,9г/л и 19,18%. Противоположная тенденция отмечена при анализе биохимических показателей. Так, уровень общего и непрямого билирубина в венозной крови плодов были достоверно выше нормативных значений при тяжелой анемичной форме ГБП и отечной форме ГБП. Тогда как, при средней степени ГБП показатели билирубина были выше значений нормы в недостоверно значимых пределах.

Таблица 3

Гематологические и биохимические показатели венозной крови плодов с при различной степени тяжести гемолитической болезни.

Исследуемый показатель	ГБП анемичная форма средней степени (n=5)	ГБП анемичная форма тяжелой степени (n=18)	ГБ отечная форма (n=17)
Гемоглобин, г\л	102,51±1,69	72,35±1,79*	53,90±2,03*
Гематокрит, %	34,52±3,84	26,42±3,28*	19,18±3,13*
Общий билирубин, ммоль\л	23,42±1,13	61,76±1,55*	64,42±2,25*
Непрямой билирубин, ммоль\л	23,01±1,11	45,76±1,42*	53,34±2,79*

Примечание: * - различие показателей группы плодов с ГБП анемичная форма средней степени от показателей группы с ГБП тяжелой и отечной формы ГБП (p<0,05).

Таким образом, уровень гемоглобина и гематокрита у плода в группе женщин с резус-иммунизацией зависел от степени тяжести и формы ГБП и имел обратную связь, т.е. при нарастании степени тяжести параллельно снижаются показатели гемоглобина и гематокрита. Тогда как, уровень общего и прямого билирубина имеет прямую связь с тяжестью ГБП.

Нами изучен газовый состав крови, кислотность крови (рН) и элементы крови (уровень калия) у 17 плодов с ГБП. Результаты исследования показали, что среднее парциальное давление РСО₂ у плодов составило 22,15±7,99 мм.рт.ст., тогда как нормативные значения 52,0±6,0 мм.рт.ст., что 2,3 раза ниже показателей нормы. В свою очередь анализ РО₂ показал, что среднее парциальное давление у плода составил 65,08±2,62 мм.рт.ст., что в 1,6 раз выше нормы (39,5 ± 2,5 мм.рт.ст.). По уровню натрия (Na⁺) и кальция (Ca⁺) в крови пуповины плода с гемолитической болезнью не было статистически различий по сравнению с нормативными данными.

Интересные значения были отмечены в содержании уровня ионов калия (K⁺) в крови у плода. Среднее содержание калия у плодов с гемо-

литической болезнью было $2,32 \pm 5,34$ ммоль/л, тогда как нормативные значения намного выше и составляет $3,95 \pm 0,55$ ммоль/л. Отмечено, что содержание калия у плодов с ГБП по сравнению с нормативными данными 1,7 раза ниже.

Сравнительный анализ показателей МРТ в зависимости от степени анемии у плодов женщин с резус-сенсibilизацией показал высокую прямую корреляционную связь количества патологических участков в головном мозге ($r=0,69$), особенно в теменной области ($r=0,74$) и объемом повреждений ($r=0,72$) со степенью тяжести анемии у них. Следует отметить, что количество и объем поражения в перивентрикулярной области имели среднюю прямую корреляционную связь со степенью тяжести анемии.

Таким образом, при обнаружении резус-антител в крови у резус-иммунизированной беременной необходимо проведение в сроке 22 недели и выше доплерометрию с измерением пиковой систолической скорости в СМА (V_{ps} СМА) плода и МРТ для диагностики степени тяжести гемолитической болезни и объема поражения головного мозга у них.

Использование доплерометрии с измерением пиковой систолической скорости в СМА (V_{ps} СМА) и МРТ с определением количества и объема патологических очагов ишемии в головном мозге плода позволяет значительно снизить необходимость применения инвазивных внутриматочных диагностических вмешательств.

В главе V «Оценка нарушений системы гуморального иммунитета при гемолитической болезни плода» показаны результаты иммунологических исследований при ГБП.

Среднее содержание иммуноглобулина G было достоверно повышено в сыворотке пуповинной крови плода. Так, средняя концентрация иммуноглобулина G составила $12,98 \pm 1,87$ г/л у плода с резус-сенсibilизацией, когда в норме этот показатель соответствует $8,04 \pm 0,12$ г/л в пуповинной крови плода (табл. 4)

Таблица 4

Основные сывороточные иммуноглобулины плодов с гемолитической болезнью, $M \pm m$, г/л

Значения	Группа плодов с ГБ (n-19). значения, г/л	Нормативные значения, г/л
Иммуноглобулин G	$12,98 \pm 1,87^*$	$8,04 \pm 0,12$
Иммуноглобулин A	$0,87 \pm 0,46^*$	$1,21 \pm 0,16$
Иммуноглобулин M	$1,01 \pm 0,4$	$1,08 \pm 0,12$
ЦИК 3%, у.е.	$10,41 \pm 1,04^*$	$6,2 \pm 1,12$
ЦИК 4%, у.е.	$20,76 \pm 2,02^*$	$11,5 \pm 1,6$

Примечание: * - значимое различие ($p < 0,05$) по t-критерию по отношению к норме

При этом, содержание иммуноглобулина G в крови у плода повышено в 1,63 раза по сравнению с нормативными данными. Важно отметить, что максимальное значение иммуноглобулина G в группе составило 26,67 г/л, а минимальное - 3,86 г/л, как видно, достаточно большой размах значений в группе, что очевидно связано с индивидуальными

иммунореактивными особенностями иммунной системы плода. Причем, из 19 исследуемых проб, у 15 наблюдались значения иммуноглобулина G выше нормативных. Что еще раз указывает на существенное участие компонентов иммунной системы в патологическом процессе.

Среднее содержание иммуноглобулина M было незначительно и недостоверно отличается при сравнении с данными контрольной группы. Так, средняя концентрация иммуноглобулина M составила $1,01 \pm 0,4$ г/л у плода с резус-сенсibilизацией по сравнению с данными контрольной группы, где данный показатель составил $1,08 \pm 0,12$ г/л в пуповинной крови плода. Как видно, достоверных различий не выявлено. Исходя из данных литературы, мы можем судить о том, что в группе практически отсутствовали женщины с внутриматочными инфекциями, с острыми инфекциями во время беременности. Но при тщательном анализе, выявлено, что максимальное значение иммуноглобулина M в группе составило 6,01 г/л, а минимальное – 0,26 г/л, и было высоким нормативных значений только в двух пробах. Полученные данные подтверждают научный потенциал исследований, и диктуют нам необходимость проведения дальнейших более углубленных исследований в данном направлении.

Далее изучена сывороточная концентрация иммуноглобулина A. Анализ показал, что среднее содержание иммуноглобулина A, было достоверно снижено в сыворотке пуповинной крови плода. Так, средняя концентрация иммуноглобулина A составила $0,87 \pm 0,46$ г/л у плода с резус-сенсibilизацией по сравнению с данными контрольной группы, где данный показатель составил $1,37 \pm 0,16$ г/л. При этом, среднее содержание иммуноглобулина A в крови плода снижено в 1,57 раз при сравнении с данными. Важно отметить, что максимальное значение иммуноглобулина A в группе составило 4,96 г/л, а минимальное – 0,013 г/л, выявлен достаточно большой размах значений внутри группы, что видимо свидетельствует об индивидуальных особенностях иммунной системы плода, которая развивается в данных условиях. Из 19 исследуемых проб, только у 3х наблюдались значения иммуноглобулина A выше нормативных, в основном они были подавлены, за счет чего и среднее содержание иммуноглобулина A в данной группе достоверно снижено. Таким образом, сниженные значения иммуноглобулина A свидетельствуют о наличии дефицита одного из звеньев гуморальных факторов иммунитета плода, что очевидно вызвано иммунологическим конфликтом, решение которого будет способствовать улучшению гуморального иммунитета плода.

Нами изучены циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) крупных и мелких размеров. Каждый из них имеет важное диагностическое и прогностическое значение. Показано, что в опытной группе среднее содержание ЦИК крупных величин составило $10,41 \pm 1,04$ у.е., тогда как в контрольной группе - $6,2 \pm 1,12$ у.е., что достоверно было повышено в опытной группе при сравнении с данными контрольной группы. При этом, содержание ЦИК крупных величин повышены в крови плода в 1,7

раза при сравнении с данными контрольной группы. Также, следует отметить, что максимальное значение ЦИК крупных величин в группе составило 20 у.е., а минимальное – 4 у.е., и при этом, у 11 выявлены повышенные значения.

В основной группе среднее содержание ЦИК мелких величин составило $20,76 \pm 2,02$ у.е., тогда как в контрольной группе - $11,5 \pm 1,6$ у.е., что достоверно также было повышено в 1,8 раз в основной группе при сравнении с данными контрольной группы. Как видно, результаты оказались достаточно диагностическими, что может в дальнейшем послужит созданию алгоритмов и протоколов иммунодиагностики тяжести и прогноза иммунологического реус-конфликта. Также, следует отметить, что максимальное значение ЦИК мелких величин в группе составило 34 у.е., а минимальное – 10 у.е., и при этом, в 14 пробах выявлены повышенные значения. Таким образом, высокие показатели ЦИК как крупных, так и мелких величин являются доказательством того, что в организме плода имеется избыток антигенов, которые проникли в их организм во внутриутробном периоде, на которые разыгрывается иммунологическая реакция, как было сказано выше цитотоксический тип иммунного ответа.

Анализ ИЛ-1 β показал, что средняя концентрация у плода составила $14,65 \pm 2,91$ пг/мл, тогда как в контрольной группе - $3,35 \pm 0,12$ пг/мл, различия достоверны. Видно, что средняя концентрация ИЛ-1 β был повышен в 4,4 раза. Если проанализировать максимальные значения, которые были в группе, можно обратить внимание, что максимальное значение было 44,15 пг/мл, а минимальное 3,29 пг/мл, что свидетельствует о наличии в группе проб с повышенными значениями, которые естественно повлияли на среднюю концентрацию (табл. 5).

Таблица 5

Основные сывороточные цитокины плодов с гемолитической болезнью, М \pm m, пг/л

Значения	Группа плодов с ГБ (n-19). значения, пг/л	Нормативные значения, пг/л
Интерлейкин-1 β	$14,65 \pm 2,91^*$	$3,35 \pm 0,12$
Интерлейкин-8	$37,30 \pm 7,03^*$	$62,4 \pm 2,12$

Примечание: * - значимое различие ($p < 0,05$) по t-критерию по отношению к норме

Повышенные значения ИЛ-1 β выявлены в 15 пробах из 19, что говорит о наличии иммунной реакции, сформированной в ответ на антиген.

В свою очередь анализ ИЛ-8 показал, что средняя концентрация у плодов составила $37,30 \pm 5,03$ пг/мл, при сравнении с данными контрольной группы - $62,4 \pm 2,12$ пг/мл, как видно, разница в значениях достаточно достоверна. И при этом, нами выявлено достоверное подавление продукции ИЛ-8 в 1,7 раз, который является мощным хемокиновым цитокинов, способствующим формированию адаптационных механизмов плода после рождения.

Таким образом, впервые проанализированы основные цитокины иммунной системы плода, исследование которых имеет важное

диагностическое значение. Следовательно, изучение внутриутробно сыровоточных иммуноглобулинов способствует ранней перинатальной диагностике первичных иммунодефицитов.

В VI главе «**Прогнозирование и современная тактика ведения беременности с резус-иммунизацией**» приводится Разработка метода прогнозирования тяжелых форм гемолитической болезни плода у беременных с резус-иммунизацией и оценка эффективности разработанного алгоритма ведения данных беременных.

На основании результатов исследования, нами проведен регрессионный анализ (множественная регрессия) с целью выявления наиболее значимой совокупности признаков, обеспечивающих прогнозирование степени возможных ишемических повреждений головного мозга плода при гемолитической болезни. На основании данного анализа совместно со специалистом информационных технологий мы разработали формулу, которая отражает связь ультразвуковых данных и данных МРТ с тяжестью ГБП, что позволит определить показание к антенатальной терапии патологии. Была выделена группа информативных показателей, на основании которых были выведены правила прогноза возникновения тяжелых форм гемолитической болезни плода у женщин с резус-иммунизацией.

В формуле информативные признаки обозначены следующим образом: $c1$ – критерий пиковой систолической скорости в СМА (см/с) ($V_{ps}СМА$), $c2$ – критерий количества участков ишемии головного мозга, $c3$ – критерий общего объема участков ишемии головного мозга ($мм^3$), $c4$ – критерий количества участков ишемии в теменной доле ГМ, $c5$ – критерий общего объема участков ишемии в теменной доле ($мм^3$).

$$Z = c1*a1 - c2*a2 + c3*a3 + c4*a4 + c5*a5 + const$$

Где: $a1 = 0,01$; $a2 = -0,02$; $a3 = 0,04$; $a4 = 0,28$; $a5 = 0,06$; $const = -0,26$

Предлагаемый способ дает вероятность правильного прогноза в 98% случаев при уровне значимости $f < 0,005$; при $Z \geq 0,8$, у данной пациентки идет развитие тяжелой формы ГБП и требует специальной антенатальной терапии.

Так, расчет Z показал критическое значение равное 0,8, то есть при Z больше 0,8 прогнозируется высокая степень повреждения плода и показано проведение антенатальной терапии. При Z менее 0,8 – прогноз поражения ЦНС плода низкий и можно ограничиться наблюдением в динамике гестации. Чувствительность (98%) и специфичность (86%) метода прогнозирования поражения ЦНС у плода высокая и может служить показанием для проведения антенатальной терапии ГБП.

Мы предполагаем, что комплексное ведение беременных с резус-иммунизацией – диагностика+внутриутробная гемотрансфузия при тяжелых формах ГБП, а также превентивная терапия у беременных с резус-отрицательной кровью без резус-сенсibilизации - приведет к снижению тяжелых форм ГБП и Н, что в свою очередь снизит показатели возможных акушерских и перинатальных осложнений, в том числе

перинатальную смертность. Не исключено и отсутствие ГБП у беременных с резус-сенсibilизацией.

Опираясь на полученные собственные результаты исследования беременных с резус-иммунизацией и вышеизложенные теоретические предпосылки, нами предложен поэтапный алгоритм ведения беременных с резус-иммунизацией и гемолитической болезнью плода. Алгоритм ведения беременных с резус-отрицательной принадлежностью крови состоит из нескольких этапов (рис. 1.).

На первом этапе алгоритма проводят: пренатальное неинвазивное определение Rh-статуса плода. Если статус плода по резус фактору отрицательный, то беременная женщина выходит из группы риска по резус конфликту и ведется обычный антенатальный уход.

В случае подтверждения статуса плода положительным, определяют титр неполных резус антител (обычно их определяют в динамике каждые 4-недели до 28-недель беременности у беременных с резус-отрицательной кровью).

При отсутствии резус-иммунизации у матери в сроке 28-недель беременности необходимо проведение антенатальной иммунопрофилактики - внутримышечное введение одной дозы анти-Rh (D)-иммуноглобулина (1500МЕ, 300мкг).

На втором этапе алгоритма при выявлении резус-сенсibilизации (определении резус-антител) необходимо проведение УЗИ-доплерометрии с изучением пиковой систолической скорости кровотока в СМА (V_{ps} СМА) с МРТ исследованием головного мозга плода (1,5Т) для подтверждения средней или тяжелой степени ГБП у беременных с резус-иммунизацией.

- при V_{ps} СМА ниже 1,5 МоМ см/с необходимо продолжить наблюдение в динамике гестации и проведение превентивной иммунопрофилактики;

- при V_{ps} СМА выше 1,5 МоМ см/с подтверждается средняя или тяжелая степень ГБП и решается вопрос о проведении МРТ исследования.

При выявлении на МРТ-снимке головного мозга плода патологических очагов ишемии необходимо измерить объем очагов в общем и объем очагов в теменной области. Кроме того, необходимо подсчитать количество очагов в теменной доле отдельно, а также их общее количество.

После чего, данные V_{ps} СМА и МРТ головного мозга плода вводят в разработанную нами формулу:

$$Z = c1*a1 - c2*a2 + c3*a3 + c4*a4 + c5*a5 + const.$$

При значении $Z \geq 0,8$ подтверждается тяжелая форма ГБП и рекомендуется проведение внутриутробной гемотрансфузии.

При значении $Z < 0,8$ исключается тяжелая форма ГБП и необходимо продолжить наблюдение в динамике гестации и проведение превентивной профилактики.



Эффективность данного алгоритма ведения беременных с резус-отрицательной кровью была доказана нами в ходе клинических наблюдений, проведенных у 99 беременных с резус-отрицательной кровью, из них: 78 беременных с резус-иммунизацией, 21 – беременная без резус-иммунизации. В зависимости от метода ведения, 78 беременных с иммунизацией были разделены на 2 группы:

- 1 группу составили 33 женщины с резус-иммунизацией, которых вели по усовершенствованному алгоритму с использованием фетальных технологий;
- 2 группу составили 45 женщин с резус-иммунизацией, которых вели традиционно с использованием ЗПК.

Группу контроля составила 21 беременная с резус-отрицательной кровью без резус-иммунизации.

Данные возрастной характеристики исследуемых женщин был в достоверно значимых пределах (табл. 6) и показал, что женщины сравниваемых групп находились преимущественно в возрастном интервале 20-34 лет, характеризующимся как активный репродуктивный возраст.

Таблица 6

Возрастные категории беременных в сравниваемых группах

Возраст женщин, лет.	Группа 1 (n=45)		Группа 2 (n=33)		Контроль (n=21)	
	n	%	n	%	n	%
Менее 20	2	4,44±3,07	1	3,03±2,98	1	4,76±4,65
20-34	39	86,67±5,07	29	87,88±5,68	19	90,48±6,41
34 и более	4	8,89±4,24	3	9,09±5,0	1	4,76±4,65

Примечание: * - достоверное отличие значений женщин с резус-иммунизацией от значений группы контроля ($p \leq 0,5$).

При анализе паритета родов обращает на себя внимание тот факт, что в группах у женщин с резус-иммунизацией повторнородящие наблюдались почти в равных количествах, тогда как в группе контроля почти каждая третья была первобеременной.

На I этапе нами проведено ультразвуковое доплерометрическое исследование мозгового кровотока у плодов 99 беременных с резус отрицательной кровью в РПЦ (табл. 7).

Таблица 7

Оценка исходного состояния плода по ультразвуковым параметрам

Параметры	Контрольная группа (n=21)	1 группа (n=33)	2 группа (n=45)
Срок гестации (нед)	29,16±0,8	28,03±0,4	29,13±0,5
Среднее значение Vps СМА, см/с	37,89±7,28*	69,18±5,22	70,42±8,14*
Среднее значение КФИ	0,51±0,08*	0,74±0,02*	0,78±0,06*
Среднее значение ИАЖ, %	12,29±0,4*	19,04±0,6*	21,05±0,9*

Примечание: * - значимое различие (p<0,05) по t-критерию по отношению к контрольной группе.

Изучение показателей доплерометрии мозгового кровотока у плодов женщин с резус-сенсibilизацией показал высокие показатели пиковой систолической скорости СМА- 69,18±5,22 и 70,42±8,14 см/с, что было выше нормативного показателя (1,5 МоМ). Согласно выявленному критерию границы нормы, показатели Vps СМА женщин с резус-сенсibilизацией указывали на развитие тяжелых форм ГБП. Тогда как в группе контроля показатель Vps СМА составил 37,89±7,28* см/с.

При определении высоких показателей Vps СМА, согласно алгоритму, на II этапе мы провели МРТ исследование головного мозга плодов у женщин с резус-сенсibilизацией для подтверждения тяжелой степени гемолитической болезни плода (табл. 8).

Таблица 8

Характеристика поражений головного мозга плода при гемолитической болезни в антенатальном периоде.

Показатели	1 группа (n=13)	2 группа (n=18)
Срок гестации (недели)	28,05±0,4	29,13±0,6
Частота патологических участков в ГМ (%)	100	100
Кол-во очагов поражения	2,65±0,35	2,34±0,18
Средний объем повреждения (мм ³)	2,21±0,23	2,78±0,14*
В теменной доле	52,8±2,17	58,4±2,35
Кол-во очагов поражения	1,85±0,23	1,76±0,15
Средний объем повреждения (мм ³)	1,55±0,25	2,08±0,14*

Примечание: * - значимое различие (p<0,05) по t-критерию по отношению к 1-группе.

При МРТ головного мозга плодов исследуемых пациенток с резус-иммунизацией и ГБП у всех выявлены очаговые ишемические повреждения структур головного мозга (100%), с преимущественным расположением в теменной доле. При выявлении на МРТ-снимке головного

мозга плода патологических очагов ишемии мы измерили объем очагов в общем и объем очагов в теменной области. Также было подсчитано количество очагов в теменной доле отдельно, а также их общее количество.

На III этапе исследования проведена операция трансабдоминального кордоцентеза с целью подтверждения тяжести ГБП путем определения гематологических показателей, и в зависимости от степени тяжести ГБП проведения внутриутробной гемотрансфузии плоду. Проведенные исследование уровня гемоглобина и гематокрита в обеих группах подтвердили наличие тяжелых форм ГБП у исследуемых женщин обеих групп.

В группе беременных, традиционным ведением (группа сравнения), гемолитической анемия средней степени выявлены у 28,5%. Большой процент составили беременные с ГБП тяжелой степени (42,8%). В основной группе беременных с ведёным согласно разработанному алгоритму, тяжелая степень анемичной формы и отечная форма ГБП у плода встречалась почти в равных количествах (45,4% и 48,4%). Меньшую группу составили анемии средней степени (6,0%).

Кратность гемотрансфузий зависела от степени тяжести гемолитической болезни плода. В основной группе 33 беременным было проведено 38 внутриутробных гемотрансфузий, из них 5 беременным (15,1%) ВВВПК проведено дважды. Объём гемотрансфузий составил от 30,0 до 100,0 мл, в среднем $64,94 \pm 3,31$ мл. Всем женщинам до проведения внутриутробной гемотрансфузии проведена профилактика РДС-синдрома.

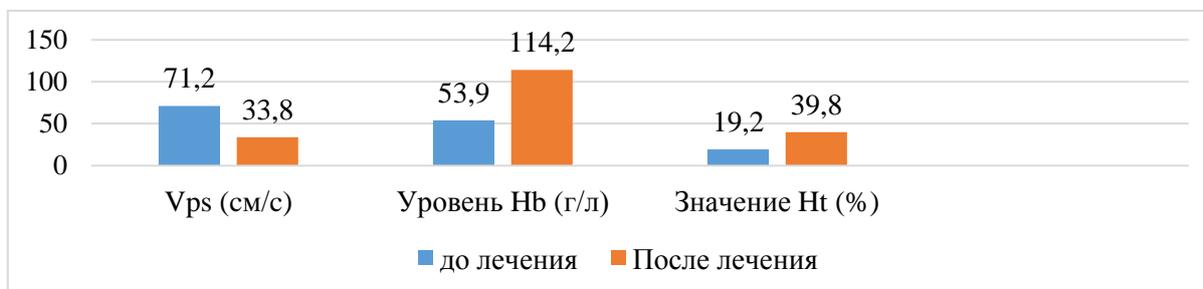


Рис. 2. Показатели плодов женщин с реус-иммунизацией в динамике лечения с использованием фетальных технологий.

Нами исследован исходный уровень гемоглобина и гематокрита у плодов до проведения гемотрансфузий и в динамике гестации.

При оценке Vps СМА и гематологических показателей у плодов в динамике антенатального лечения статистически значимо снизились патологически высокие показатели Vsp СМА и повысились значения гематологических показателей более чем в 2 раза.

Таблица 9

Особенности течения беременности и родов у женщин с резус-иммунизацией в зависимости от метода ведения, (M±m, %).

Течение и исход беременности	Основная группа, (n=33)		Сравнительная группа, (n=45)	
	абс.	%	абс.	%
Угроза прерывания беременности	10	30,30±8,0	21	46,67±7,44
- в II триместре	4	12,12±5,68	6	13,33±5,07
- в III триместре	6	18,18±6,71	15	33,33±7,03
Преэклампсия	3	9,09±5,0	10	22,22±6,2
Плацентарная дисфункция	7	21,21±7,12	17	37,78±7,23
СОРП	2	6,06±4,15	5	11,11±4,68
Своевременные роды	24	72,73±7,75*	17	37,78±7,23
Преждевременные роды	9	27,27±7,75*	28	62,22±7,23
Оперативные роды	22	66,67±8,21	23	51,11±7,45
Живорожденные	31	93,94±4,15	43	95,56±3,07
Мертворожденные	2	6,06±4,15	1	2,22±2,2
Перинатальные потери	7	21,21±7,12	10	22,22±6,2
Асфиксия новорожденного	10	33,03±8,0	21	46,67±7,44
Асфиксия легкой степени	3	9,09±5,0	1	2,22±2,2
Асфиксия тяжелой степени	7	21,21±7,12*	20	44,44±7,41

Следует также отметить низкое количество осложнений при проведении ВВПК плоду. В основном при проведении данной операции наблюдались такие осложнения, как гематома пуповины в 2-х случаях (5,2%), транзиторная брадикардия в 3-х случаях (7,9%), тромбоз сосудов пуповины в 1 случае (2,6%), 2 (5,2%) антенатальные гибели плода и в 4х (10,5%) случаях преждевременные роды.

Таким образом, проведенные исследования доказывают положительное влияние внутриутробных внутрисосудистых гемотрансфузий на гематологические показатели и состояние ЦНС плодов при ГБП как тяжелой, так и средней степени тяжести.

Эффективность алгоритма ведения беременных с резус-иммунизацией мы также оценили по следующим важным критериям: особенности течения и исход беременности, состояние новорожденных, частота перинатальных осложнений (табл. 9). Анализ течения беременности женщин с резус-иммунизацией и ГБП показал, что в группе беременных, с предложенным алгоритмом и получивших ВВПКП, отмечалось более благоприятное течение беременности, о чем свидетельствовало меньшее число осложнений беременности, чем в группе сравнения. Так, угроза прерывания в основной группе наблюдалась у 30,3% беременных, что в 1,5 раза реже, чем в группе беременных, не наблюдавших согласно алгоритму, у которых этот показатель составил 46,7%. Следует отметить, что угроза прерывания беременности достоверно чаще наблюдалась в III триместре в обеих группах.

Одной из причин неудовлетворительного состояния плода и развития преждевременных родов явилась плацентарная дисфункция, которая

наблюдалась в 1,8 раза чаще в группе беременных, не наблюдавшихся согласно алгоритму, и составила 37,7%.

Анализ исходов беременности в группах больных показал, что средняя продолжительность беременности и частота своевременных родов были достоверно выше 1,9 раз в группе женщин, получавших предложенную нами терапию, в то время как частота преждевременных родов была достоверно меньше в 2,3 раза.

Анализируя особенности течения родов в сравниваемых группах, следует отметить, что осложнения родового акта, такие как преждевременное излитие вод (15,2% и 33,3%), слабость родовой деятельности (6,1% и 11,1%); преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (3,03% и 6,7%) у женщин, получавших предложенную нами терапию, встречались в 2 раза реже.

Более благоприятное течение беременности и родов отразилось на состоянии новорожденных. Так, массо-ростовые показатели доношенных новорожденных в группе женщин, получавших терапию с использованием фетальных технологий (3180,0±183,0 г и 53,4±2,47 см; (p<0,05), были достоверно выше, чем в группе женщин сравнимой группы (2750,0±133,0 г и 47,5±2,14см).

Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар составила соответственно 7,3±0,1 и 5,6±0,2 (p<0,05). Следует отметить, что общая частота асфиксии была разной в недостоверно значимых пределах (p>0,05). Тогда как, в группе новорожденных от матерей, у которых применяли фетальные технологии, частота асфиксии тяжелой степени наблюдалась в 2 раза реже, чем в группе сравнения. И наоборот, частота асфиксии легкой степени почти в 4 раза чаще встречалась в основной группе новорожденных.

Ранний неонатальный период у новорожденных наших пациенток значимо отличался в зависимости от метода ведения. У всех новорожденных обеих групп развилась гемолитическая болезнь, но различной степени тяжести и формы (табл. 10).

Таблица 10

Частота развития различных форм гемолитической болезни новорожденного, в зависимости от метода ведения

Формы ГБН	Основная группа (n=31)		Группа сравнения (n=43)	
	абс	%	абс	%
Анемичная форма	15	48,39±8,98*	8	18,60±5,93
Желтушная форма	12	38,71±8,75	20	46,51±7,61
Отечная форма	4	12,90±6,02*	15	34,88±7,27

Примечание: * - достоверное отличие значений от значений группы сравнения (P<0,05).

Так, в группе беременных, с традиционным подходом, из 43 новорожденных у 8 (18,6%) развилась анемичная форма ГБН, у 20 (46,5%) – желтушная форма и почти у 1/3 (34,9%) – отечная тяжелая форма ГБН. Тогда как, в группе женщин, с применением фетальных технологий и ВВПК, частота развития анемичной формы ГБН составила 48,4%, что в 2,6 чаще группы сравнения. При ведении пациенток по разработанному

алгоритму отечная форма ГБН в группе составила 12,9%, что в 2,7 раза реже, чем у женщин традиционным введением. Желтушная форма ГБН встречалась почти в равных количествах. Это еще раз доказывает, что антенатальная терапия ГБП способствовала снижению частоты перинатальных осложнений, в том числе и асфиксии, и тяжелых форм гемолитической болезни плода и новорожденного ($P < 0,05$).

При развитии ГБН, большинство новорожденным в постнатальном периоде по показаниям проведено ЗПК.

В группе женщин, получавших антенатальную терапию ГБП, в ЗПК не нуждались 22,6% новорожденных, но в группе женщин, с традиционным введением в ЗПК не нуждался только 1 новорожденный (2,3%). Противоположная картина наблюдалась в отношении новорожденных, которым была необходима операция ЗПК. В группе женщин с общепринятым ведением, данная процедура проведена у 79,0 %, необходимость повторного проведения ЗПК была у 18,6% новорожденных. В группе новорожденных от матерей, получавших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови плоду, в повторном ЗПК нуждались только 3 детей (9,6%), что в 1,9 раз реже.

Анализ течения и исходов беременности, в зависимости от сроков начала и количества курсов фетальной терапии, выявил более благоприятное течение и исход беременности у 30 из 33 женщин основной группы, которые наблюдались согласно разработанному алгоритму и получали комплексную терапию. В результате наблюдения беременных согласно алгоритму и проведения антенатальной терапии беременность закончилась большим рождением живых детей (93,9%).

Использование заявленного метода ведения беременных с резус-отрицательной кровью позволило снизить частоту тяжелых форм гемолитической болезни плода, а в последующем и новорожденного более, чем на 20%. Своевременная комплексная диагностика и терапия позволяют увеличить удельный вес рождения здоровых новорожденных, значительно снизить степень тяжести гипоксического поражения ЦНС и частоту ГБН в раннем неонатальном периоде.

Применение внутриутробной гемотрансфузии плоду у беременных с резус-иммунизацией с целью лечения анемии-гипоксии и соответственно профилактики тяжелых форм ГБП, акушерских и перинатальных осложнений, повышает резистентность плода к гипоксии, возможно, стимулирует защитные механизмы различных клеток и систем органов, повышая общую биологическую устойчивость организма как целостной саморегулирующей системы.

В 2 раза снизилась продолжительность пребывания новорожденного в стационаре у женщин, получавших внутриутробные гемотрансфузии.

Медико-экономический эффект проведенного комплексного лечения составил 16 754 785 сум в расчете на 1 пациентку. Своевременная диагностика тяжелых форм ГБП и проведение ВВПКП имело более благоприятные исходы. Показателями эффективности

разработанного алгоритма были: снижение тяжелых форм ГБП в 2,7 раза после внутриутробного внутрисосудистого переливания крови плоду (ВВПК) у беременных с резус-сенсibilизацией; уровень преждевременных родов и патология периода новорожденности снизились в 2,3 и 2 раза, соответственно; удельный вес здоровых новорожденных возросло более чем в 1,9 раз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Среди беременных с резус-отрицательной кровью 23% женщин родили детей с Rh (-) кровью, 77% женщин родили детей с Rh (+) кровью, из которых у 12% женщин наблюдалась резус-иммунизация с развитием ГБПиН. На развитие резус-сенсibilизации во время беременности значительное влияние имели наличие в анамнезе репродуктивных потерь, как самопроизвольные выкидыши (14,1%), антенатальная гибель плода (19,2%), преждевременные роды (65,4%), перинатальные потери (39,7%), а также высокие показатели соматической патологии аутоиммунного характера, такие как хронический тонзиллит (48,7%) и ревматические заболевания (15,4%), что служило неблагоприятным фоном для физиологического течения гестации;
2. Измерение пиковой систолической скорости в СМА (V_{ps} СМА) плода является неинвазивным, пренатальным и высокоинформативным методом диагностики тяжелых форм ГБП у беременных с резус-иммунизацией;
3. МРТ головного мозга плодов с ГБ у женщин с резус-иммунизацией выявил очаговые ишемические повреждения структур головного мозга в 100% случаев, с преимущественным расположением в теменной доле (54,0%). Выявлена высокая степень корреляции между ГБП и количеством и объемом ишемических очагов (коэффициенты корреляции 0,69 и 0,76);
4. При резус-конфликте увеличивается синтез иммуноглобулинов плодом, прежде всего, за счет IgG, что способствует увеличению ЦИК, как мелких, так и крупных которые являются результатом иммунологического ответа плода. Сниженные значения IgA у плода свидетельствуют о наличии дефицита одного из звеньев гуморальных факторов иммунитета;
5. У плодов с гемолитической болезнью выявлены высокие значения ИЛ-1 β , что свидетельствует о активации провоспалительного каскада цитокинов, а двукратное ингибирование продукции ИЛ-8, свидетельствует о подавлении процессов созревания и активации нейтрофилов, апоптоза и миграции нейтрофильных лейкоцитов, а также о гипоксии у плода;
6. Применение алгоритма ведения беременных с резус-сенсibilизацией и ГБП (прогнозирование/диагностика тяжелых форм ГБП и проведение ВВПК плоду) способствовало более благоприятному течению и исходу беременности, за счет снижения тяжелых форм ГБПиН в 2,7 раза, что

обусловило сокращение частоты преждевременных родов и патологии периода новорожденности в 2,3 и 2 раза, в том числе перинатальной смертности. Медико-экономический эффект проведенного комплексного лечения составил 16 754 785 сум в расчете на 1 пациентку.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL
INSTITUTE**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

JABBOROV ULUGBEK UZOKOVICH

**IMPROVEMENT OF PERINATAL CARE FOR WOMEN WITH
RH-CONFLICT PREGNANCIES**

14.00.01-Obstetrics and gynecology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF SCIENCE (DSc)
OF MEDICINE**

TASHKENT – 2021

The topic of the doctoral dissertation is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for B2020.2.DSc/Tib404

The doctoral (DSc) dissertation was carried out at the Tashkent pediatric medical institute
The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tashpmi.uz and on the website of “ZiyoNet” Information and Educational Portal at www.ziynet.uz.

Scientific supervisor: **Rasul-Zade Yulduz Gulyamovna**
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents: **Pakhomova Djanna Evgenevna**
Doctor of Medicine, Professor

Karimov Zaur Djavdatovich
Doctor of Medicine, Professor

Aripova Tamara Uktamovna
Doctor of Medicine, Professor, Academic AS RUz

Leading organization:

The defence of the doctoral dissertation will be held on “____” _____ 2021, at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city. Tel./Fax: (+998) 71-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

The doctoral dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No.____). Address: 223Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city;Tel./fax: (+998) 71-262-33-14.

The abstract of the dissertation was distributed on “____” _____ 2021year.
(Registry record No. _____ dated “____” _____ 2021year)

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

K.N. Khaitov
Scientific Secretary of the Scientific
Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine,

D.I. Axmedova
Cochairman of the Scientific Seminar of the
Scientific Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The aim of the research Improve perinatal outcomes in women with rhesus-immunization by improving antenatal diagnosis and treatment of fetal hemolytic disease using high-tech operations in the field of fetal surgery.

The object of the research Analysis of 10,640 labor histories of pregnant women hospitalized at the Republican Perinatal Center between 2019 and 2020, of which 650 pregnant women with Rh-negative blood were identified.

The scientific novelty of the research consists of the following:

For the first time, fetal maximal systolic velocity Doppler measurements were used in the noninvasive diagnosis of severe fetal hypertension. The values of peak systolic velocity in the fetal SMA had a strong correlation with the fetal hematocrit and hemoglobin levels;

Magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla was used for the first time to diagnose ischemic fetal cerebral injury in hemolytic disease in Rh-conflict pregnant women as an objective method to evaluate the condition of the fetal CNS;

For the first time, the correlation between pathological changes in preplethrometry and MRI studies with the development of severe forms of GBP was determined;

Acid-base status of the blood in hemolytic fetal disease in pregnant women with Rh immunization was assessed for the first time;

Immunologic abnormalities in the fetus were found to play a significant role in the mechanism of severe course of GBP in pregnant women with rhesus-immunization, which leads to increased synthesis of class G and A immunoglobulins and contributes to an increase in CICs. The first high values of IL-1 beta in fetuses with hemolytic disease have been determined, which indicates the presence of a pronounced immune response in the fetus with activation of the proinflammatory cytokine cascade;

The correlation between hematological and biochemical parameters of fetal blood and fetal brain MRI was established in HBP

Implementation of research results.

Based on the scientific results obtained to improve perinatal outcomes in women with rhesus-immunization by improving prenatal diagnosis and treatment of fetal hemolytic disease using high-tech operations in the field of fetal surgery, we developed and implemented

Methodological recommendations "Algorithm of prenatal diagnosis of fetal hemolytic disease in pregnant women with rhesus-immunization" (conclusion of the Ministry of Health No. 8n-r/221 of July 09, 2020). These guidelines help to improve the outcomes of pregnancy and preserve the health of children;

Methodological recommendations "Treatment algorithm of hemolytic fetal disease in pregnant women with rhesus-immunization" (conclusion of the Ministry of Health, #8n-r/222, July 9, 2020). These guidelines help to improve the course of pregnancy and reduce the number of complications;

a patent for a useful model "Method for determination of severity of fetal hemolytic disease in rhesus-conflict pregnancy" (FAP 01456 of 15.10.2019) was received;

Utility model patent "Method for intrauterine treatment of fetal hemolytic disease" was obtained (FAP 01457 dated October 21, 2019).

The obtained results of the study aimed at improving perinatal outcomes in women with rhesus-immunization were implemented in practical health care, including in the practice of the department of pathology of pregnant women and consultative polyclinic of the Republican Perinatal Center, RSSPMCO&G, Tashkent City Perinatal Center (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan №8 Н-Д/41 of 28.01.2021). Implementation of the study results reduced the incidence of severe forms of GBV by 2.7 times, the number of preterm births and pathology of the neonatal period by 2.3 and 2 times.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of introduction, 6 chapters, conclusion, list of used literature. The volume of the dissertation is 170 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Жабборов У.У., Любчич А.С. Опыт использования кордоцентеза для антенатальной диагностики гемолитической болезни плода //Журнал теоретической и клинической медицины, 2019-№5 – С. 45-47. (14.00.00. № 21)
2. Жабборов У.У., Любчич А.С. Инновационное внутриутробное лечение гемолитической болезни плода //Журнал теоретической и клинической медицины, 2019-№5– С. 150-152. (14.00.00. № 21)
3. Жабборов У.У., Расуль-Заде Ю.Г. Анализ исходов беременности у женщин с резус отрицательной кровью. // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана 2020-№1– С. 60-62. (14.00.00. № 17)
4. Жабборов У.У., Расуль-Заде Ю.Г. Перинатальные исходы родов у женщин с резус отрицательной кровью //Педиатрия.- 2020, №1– С. 103-107. (14.00.00. № 16)
5. Жабборов У.У., Расуль-Заде Ю.Г. Новый взгляд на проблему резус-иммунизации в Республики Узбекистан // Медицинские новости. 2020, №4 Республика Беларусь - С. 83-86. (14.00.00. № 82)
6. Jabborov U.U., Rasul-Zade Yu.G. Antenatal diagnostics and treatment of fetal hemolytic disease in rhesus-conflict pregnancy //American Journal of Medicine and Medical Sciences. USA., 2020. - Vol. 10, (5). - P. 329-332. (14.00.00. № 2)
7. Жабборов У.У., Расуль-Заде Ю.Г. Допплерометрия средней мозговой артерии как ранний индикатор диагностики резус-иммунизации у беременных //Вестник Ташкентской Медицинской Академии, 2020, №2– С. 107-109. (14.00.00. № 13)
8. Жабборов У.У., Расуль-Заде Ю.Г. Особенности кислотно-щелочного состояния у плода с гемолитической болезнью при резус-иммунизации матери // Педиатрия. 2020, №3– С. 63-66. (14.00.00. № 16)
9. Жабборов У.У., Расуль-Заде Ю.Г., Исмаилова А.А. Иммуноглобулины и циркулирующие иммунные комплексы у плода с гемолитической болезнью при резус-иммунизации //Инфекция, иммунитет, фармакология 2020, №4– С. 59-65. (14.00.00. № 15)
10. Жабборов У.У., Расуль-Заде Ю.Г., Исмаилова А.А. Цитокиновый статус у плода с гемолитической болезнью при резус-иммунизации матери //Инфекция, иммунитет, фармакология 2020, №4– С. 65-70. (14.00.00. № 15)

11. Jabborov U.U., Rasul-Zade Yu.G. Early ultrasound diagnosis of fetal anemia during Rh-immunization //Тиббиетда янги кун. – Бухара, 2020, №4 (32)–С. 377-379. (14.00.00. № 22)
12. Жабборов У.У., Расуль-Заде Ю.Г., Исмаилова А.А. Гуморальные факторы иммунитета у плода с гемолитической болезнью при резус-иммунизации матери. //Журнал теоретической и клинической медицины, 2020-№4– С. 121-124. (14.00.00. № 21)
13. Жабборов У.У., Расуль-Заде Ю.Г. Современное внутриутробное лечение гемолитической болезни плода при резус-конфликтной беременности //Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2021. - №1. – С. 95-97. (14.00.00. № 19)
14. Jabborov U.U., Rasul-Zade Yu.G. Immunological changes in a fetus with hemolytic disease during rhesus-immunization of the mother //European Journal of Molecular and Clinical Medicine 2020. Vol-7, Issue-3, P. 1548-1558.
15. Jabborov U.U., Rasul-Zade Yu.G. Perinatal obstetric outcomes in women with rhesus-negative blood //PalArch's Journal of Archaeology of Egypt 2020 №6, Vol.17 13872-13877

II бўлим (II часть; II part)

16. Жабборов У.У., Расуль-Заде Ю.Г. Алгоритм пренатальной диагностики гемолитической болезни плода у беременных с резус-иммунизацией: Методические рекомендации. - Ташкент, 2020. – 19 с.
17. Жабборов У.У., Расуль-Заде Ю.Г. Алгоритм лечения гемолитической болезни плода у беременных с резус-иммунизацией: Методические рекомендации. Ташкент, 2020. – 20 с.
18. Жабборов У.У.. Способ определения степени тяжести гемолитической болезни плода при резус-конфликтной беременности: Патент на полезную модель № FAP 01456.
19. Жабборов У.У. Способ внутриутробного лечения гемолитической болезни плода //Патент на полезную модель № FAP 01457
20. Jabborov U.U. A method of determining rhesus-immunization by fetal head by midbrain arterial dopplerometry //International scientific and practical conference «Cutting-edge science 2020», October 2020. Shawnee, USA. P. 42-44
21. Jabborov U.U. Cytokine status of fetal with hemolytic disease during rhesus-immunization of the mother // International conference «Europe, Science and We», October 2020. Praha, Czech Republic. P. 24-26
22. Jabborov U.U. Immunological changes in a fetus with hemolytic disease during rhesus-immunization of the mother //International scientific and practical conference «Integration into the world and connection of sciences», October 2020. Baku, Azerbaijan Republic. P. 44-45.

23. Jabborov U.U. Features of violation of the acid-base state in the fetus with hemolytic disease // Международная научно-практическая конференция“Современные научные решения актуальных проблем”. - г.Ростов на Дону октябрь 2020г. стр. 31-32.

24. Жабборов У.У. Статистический анализ заболеваемости гемолитической болезнью плода и новорожденного в республике при резус-иммунизации //Международная научно-практическая конференция «Здоровье женщины-здоровье нации” г.Самарканд, январь 2021г стр. 418-419.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»
журнали тахририятида тахрирдан ўтказилди
(26.06.2021 йил).

Босишга рухсат этилди: 28.06.2021 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табағи 4.5. Адади 100. Буюртма № 68

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

