

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН АКУШЕРЛИК ВА
ГИНЕКОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН АКУШЕРЛИК ВА
ГИНЕКОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ИЛЪЯСОВ АЗИЗБЕК БАХТИЯРОВИЧ

**ҲОМИЛАДА ХРОМОСОМ ВА ГЕНЕТИК КАСАЛЛИКЛАРНИ
ИНВАЗИВ ПРЕНАТАЛ УСУЛ БИЛАН АНИҚЛАШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Ильясов Азизбек Бахтиярович

Ҳомилада хромосом ва генетик касалликларни инвазив пренатал
усул билан аниқлаш 3

Ильясов Азизбек Бахтиярович

Применение инвазивных методов пренатальной диагностики для
выявления хромосомных и генных заболеваний у плода 27

Pyasov Azizbek Bahtiyarovich

The use of invasive prenatal diagnostic methods for the detection of
chromosomal and gene diseases in the fetus 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 55

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН АКУШЕРЛИК ВА
ГИНЕКОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН АКУШЕРЛИК ВА
ГИНЕКОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

ИЛЪЯСОВ АЗИЗБЕК БАХТИЯРОВИЧ

**ҲОМИЛАДА ХРОМОСОМ ВА ГЕНЕТИК КАСАЛЛИКЛАРНИ
ИНВАЗИВ ПРЕНАТАЛ УСУЛ БИЛАН АНИҚЛАШ**

14.00.01 – Акушерлик ва гинекология

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

ТОШКЕНТ – 2021

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.2.PhD/Tib610 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасининг www.akusherstvo.uz ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталининг www.ziyounet.uz манзилларига жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Юсупбаев Рустем Базарбаевич
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Ешимбетова Гульсара Закировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Джаббаров Улугбек Узакович
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент Педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «_____» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100124, Тошкент шаҳар Мирзо Улуғбек тумани Мирзо Улуғбек кўчаси 132А-уй. Тел./факс: (+99871) 263-84-83; e-mail: info@uzaig.uz).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100124, Тошкент шаҳар Мирзо Улуғбек тумани Мирзо Улуғбек кўчаси 132А-уй. Тел./факс: (+99871) 263-84-83.

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

Д.А.Алиева

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

М.М.Файзирахманова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, биология фанлари номзоди

Ф.М.Аюпова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнгги йилларда бутун дунёда болалардаги туғма ва ирсий касалликлар тобора жиддий тиббий-ижтимоий аҳамият касб этиб, генетик касалликларни туғруққа қадар ташхислаш пренатал скрининг олдида турган асосий вазифалардан бирига айланмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маҳлумотларига кўра «...ҳар йили тахминан 300000 нафар янги туғилган чақалоқ ҳаётининг биринчи ойида туғма нуқсонлар туфайли вафот этади»¹. Шунингдек, «...бутун дунёда ҳар йили 3,3 млн бола 5 ёшгача бўлган даврда вафот этади, 3,2 млн болада эса ногиронликнинг у ёки бу даражаси қайд этилади»². Перинатал ўлим ҳолатининг юқорилиги, ўз навбатида, ҳомилада хромосом ва генетик касалликларни антенатал ташхислаш усуллариани такомиллаштириш, ҳомилада туғма патология мавжудлигини аниқлашга қаратилган замонавий ёндашувларни ишлаб чиқиш ҳамда замонавий пренатал технологияларни жорий этишни тақозо этмоқда.

Жаҳонда ҳомилада генетик касалликларни перинатал ташхислашнинг ноинвазив усулларианидан фойдаланган ҳолда перинатал ўлим ҳолатларини камайтириш, ҳомилада туғма патология мавжудлигини ўз вақтида аниқлашда юқори самарадорликка эришишга йўналтирилган қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада ҳомиладорларни эрта муддатларда мажбурий пренатал скринингдан ўтказиш заруратини асослаш; ҳомиланинг курсоқ ичи ривожланиши ва ҳолатини баҳолаш; ҳомилада биологик материални трансабдоминал усулда йиғиш техникасини такомиллаштириш бугунги куннинг долзарб муаммоларианидан бири бўлиб ҳисобланади.

Мамлакатимизда айна дамда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш ва аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикалаш борасида кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. Бу борада аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш, оналар ва болаларнинг сифатли тиббий хизматдан фойдаланишни кенгайтириш, уларга ихтисослашган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, чақалоқлар ва болалар ўлимини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни кенгроқ амалга ошириш»³ каби муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда туғма ирсий касалликларни эрта пренатал ташхислаш ҳамда ҳомиланинг инкурабел патологиялар билан туғилиши олдини олиш ва

¹ Отчёт Всемирной Организации Здравоохранения, 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>; Врожденные аномалии. www.who.int

² Отчет регионального обзорного совещания. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/204361/>; Неонатально-перинатальная база данных и наблюдение за врожденными дефектами.

³ 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармон // www.lex.uz.

шу орқали перинатал ўлим кўрсаткичларини камайтириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ–4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу 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 йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ирсий ва туғма патологияларнинг олдини олиш ҳамда оғоҳлантириш бўйича чора-тадбирлар комплексида оғир, тўғрилаб бўлмас даражадаги нуқсонлар, ижтимоий аҳамиятли ҳамда ҳалокатли ген ва хромосом касалликлар билан болалар туғилишини бартараф этиш имконини берувчи инвазив пренатал диагностика тиббий-ташкилий нуқтаи назардан ҳал қилувчи роль ўйнайди. Акушерлик амалиётида текширишнинг ультратовуш усуллари кенг тарқалганлиги, биокимёвий скрининг таҳлил усули қўлланилишига қарамадан хромосом аномалиялар ва генетик касалликлар билан туғилган болаларнинг умумий сони камайганича йўқ (Nicolaides К.Н., 2014; Баранов В.С., 2014). Турли мамлакатларда олиб борилган кўп сонли тадқиқотлар, ҳомилада учровчи генетик касалликларни антенатал ташхислашда қўлга киритилган ютуқларга қарамадан перинатал касалланиш, ўлим ва болаликдан ногиронлик кўрсаткичларининг барқарор юқори даражаси сақланиб қолмоқда (Kagan К.О., 2017; Щепин О.П.; Тишук Е.А., 2015; Барашнев Ю.И., 2014). Аҳолининг ирсий касалликлар тўғрисида етарлича ахборотга эга эмаслиги ва тиббий ходимларнинг компетентсизлиги ультратовуш ва скрининг натижаларидан кейин ҳомиладорликнинг асосланилмаган тўхтатилиши хавфини оширади (Benn Р., 2013; Фролова О.Г., 2012; Симаходский А.С., 2017). Пренатал диагностика ривожда инвазив аралашув усуллариини такомиллаштириш ҳамда операциядан кейинги асоратлар частотасини камайтириш долзарб йўналишлардан бири ҳисобланади. Генетик касалликларни эрта ташхислаш учун хорион туклари, ҳомилада киндик қони ва амнион суюқликни йиғишнинг трансабдоминал аспирацияси тактикасини такомиллаштириш келгусида қўшимча изланишлар олиб борилишини талаб этади (Novelli А., Cavalli Р., 2013; Баранов В.С., Коротеев А., 2018; Гонтарь Ю. В., 2014; Оразмурадов А.А., 2010).

Мамлакатимизда генетик касалликларни эрта аниқлаш бўйича Давлат дастурларини амалга ошириш доирасида Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳамда она ва бола саломатлигини муҳофаза қилиш бўйича ҳудудий кўмиталар томонидан ҳомила касалликларини антенатал диагностика қилиш хизматини ривожлантиришга эътибор қаратилаётганига қарамаздан, пренатал диагностика самарадорлиги, умуман олганда, ҳали жуда пастлигича қолмоқда. Айти пайтда Ўзбекистон Республикасида туғилишлар сони ўсиши фонида перинатал касалланиш, ўлим ва болалиқдан ногиронлик кўрсаткичларининг барқарор юқори кўрсаткичлари сақланиб қолиши кузатилмоқда (Маматкулов Б.М., Аvezова Г.С., 2015; Турсунова Д.Т., 2011; Бабаев К.Т., 2008).

Шундан келиб чиққан ҳолда асосий эътиборни ташхислаш усулларининг ўзига хос хусусиятлари ва сезувчанлигини ўрганиш, инвазив усуллар ва цитогенетик текширишларни такомиллаштириш юзасидан бериладиган кўрсатмаларни аниқлашга йўналтириш зарурияти юзага келмоқда. Бундан ташқари келгусида ирсий касалликлар бўйича хавф гуруҳига беморларни саралаш ҳамда ёш ва ҳар бир аёл учун индивидуал хавф омилларини ҳисобга олган ҳолда инвазив аралашувларнинг оптимал усулини танлаш мезонларини яратиш, операциядан кейинги асоратларни камайтириш, лаборатор текширишлар ишончилигини ошириш ҳамда сохта натижалар сонини қисқартириш бўйича оптимал шароитларни таъминлашга йўналтирилган чора-тадбирларни ишлаб чиқиш талаб этилади ва бу ушбу соҳада тадқиқотлар олиб борилишининг илмий-амалий аҳамиятга эгаллигини кўрсатади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази илмий-тадқиқот ишларининг АДСС – 15.2.5 «Хромосом касалликларни пренатал ташхислашнинг скрининг усулларини ишлаб чиқиш (2015–2017)» грант лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ҳомилада хромосом ва ген касалликларини пренатал ташхислаш усулларини оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

хромосом касалликлар хавф предикторларини аниқлаш учун ҳомиладорларда ҳомила биокимёвий, ультратовуш кўрсаткичларининг ретроспектив таҳлилини ўтказиш; хавф гуруҳига киритилган ҳомиладорларда клиник (ёш, анамнез) маълумотларни таҳлил қилиш ҳамда ҳомиланинг биокимёвий, ультратовуш скрининги натижаларини баҳолаш;

ҳомиладорларни инвазив скрининг қилиш орқали ҳомилада хромосома патологиясининг энг муҳим белгиларини ажратиш кўрсатиш ва бириккан қўшма пренатал скрининг кўрсаткичлари комбинацияси ҳамда имкониятларини баҳолаш; пренатал скрининг самарадорлигини оширишда хромосом аномалияларни амниотик сув билан цитогенетик текширишнинг асосий хусусиятларини аниқлаш;

инвазив муолажанинг биологик материални йиғиш техникасини такомиллаштириш; интра- ва операциядан кейинги асоратларни камайтиришда ультратовуш датчиги ва холдерда биопсия насадкасини қўллаш самарадорлигини асослаш;

комплекс пренатал скрининг ўтказиш алгоритмини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида ҳомилада ирсий касалликлар бўйича юқори хавф гуруҳига киритилган ва пренатал диагностиканинг инвазив усуллари йўқлиги учун Республика миқёсидаги даволаш-профилактик тиббий муассасалар (РИАГИАТМ ДМ, РСМ, Гематология ва кон куйиш РИИАТМ, вилоят скрининг марказлари) дан жўнатилган 40 нафар ҳомиладор аёл олинган.

Тадқиқотнинг предмети бўлиб хорион туклари, амниотик суюқлик, ҳомила киндигидан олинган қон ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда функционал, биокимёвий, иммунофермент, цито-, молекуляр-генетик, статистик каби тадқиқот ва таҳлил усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор ирсий касалликлар ривожланиши бўйича ультратовуш, биокимёвий ва анамнестик хавф омилларини аниқлашнинг диагностик мезонлари такомиллаштирилган; ультратовуш ва биокимёвий скрининг орқали хромосом касалликлар билан болалар туғилишини эрта ташхислашнинг прогностик имкониятлари баҳоланган;

илк бор генетик касалликларни туғруққа қадар эрта аниқлашда пренатал диагностика усуллари йўқлиги сезувчанлиги ҳамда специфик жихатлари аниқланган;

илк бор операциядан кейинги асоратлар частотасини камайтириш мақсадида ультратовушли датчик ва холдер учун биопсия насадкасидан фойдаланган ҳолда биологик материални йиғишнинг абдоминал техникаси такомиллаштирилган;

илк бор ҳомилада ирсий генетик патологиялар ривожланишининг юқори хавфи бўлган ҳомиладорларни олиб боришнинг дифференциал ёндашуви ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

хромосом ва ген бузилишларини эрта ташхислашнинг инвазив усуллари такомиллаштирилган;

ҳомилада хромосом ва ген касалликларини ташхислашда яхлит ёндашувни шакллантириш бўйича клиник баённома ишлаб чиқилган;

инвазив пренатал диагностика ўтказиш учун ҳомиладорликнинг оптимал муддатларини аниқлаш бўйича услубий тавсиянома ишлаб чиқилган;

ультратовуш, биокимёвий ва анамнестик хавф омиллари, уларнинг комбинацияси ва диагностик аҳамиятини аниқлаш мезонлари такомиллаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.

Тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги,

назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, ҳомиладорлар сонининг етарлилиги, инструментал, функционал, статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларининг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ёш, анамнез, хромосом патологияларнинг биокимёвий ва ультратовушли маркерлари, ҳомиладорлик муддати ҳамда аёлнинг психологик ҳолатини ҳисобга олган ҳолда пренатал диагностика қилишнинг инвазив усулларини амалга ошириш заруратининг илмий асосланганлиги, махсус тутқич ва ультратовушли датчикда биопсия насадқасини қўллаш орқали аралашувнинг оптимал усули танланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти гестация муддати, ҳомиладорнинг психологик ҳолатини ҳисобга олган ҳолда инвазив аралашувларда таклиф этилган оператив усулни танлаш мезонлари, ёндашувлар ҳамда цитогенетик лаборатория имкониятларидан ҳомиланинг хромосом ва ген касалликларини эрта аниқлаш мақсадида республика скрининг марказлари, перинатал марказлар, республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий марказларида фойдаланилганда инкурабел ҳолатлар билан болалар туғилишининг олдини олишга хизмат қилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Генетик патологияларнинг антенатал диагностикасини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Гестациянинг эрта муддатларида ҳомилада ирсий касалликларни курсоқ ичида диагностика қилиш усулини такомиллаштириш натижасида «Гестациянинг эрта муддатларида ҳомилада ирсий касалликларни курсоқ ичида диагностика қилиш алгоритми» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 23 ноябрдаги 8н-р/456-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ҳомиладорликнинг эрта муддатларида хромосом ва ген аномалияларини пренатал аниқлаш ҳамда даволаб бўлмайдиган жиддий нуқсонлар билан болалар туғилишининг олдини олиш орқали популяциянинг генетик юқини енгиллатиш имконини берган;

инвазив пренатал диагностика усулларини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Ўзбекистон Республикаси Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий акушерлик ва гинекология тиббиёт маркази, Тошкент вилояти перинатал маркази, Қибрай туманидаги туман тиббиёт бирлашмаси клиник амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 15 январдаги 8н-д/13-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга тадбиқ

этилиши ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини ошириш, ирсий патологиялар билан туғилган шахсларнинг ҳаётини таъминлаш ва қўллаб-қувватлаш учун давлат томонидан ажратиладиган молиявий харажатлар ҳамда бундай шахсларнинг оилалари томонидан қилинадиган сарф-харажатларни 18% га камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 1 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 10 илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 9 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

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 «**Фетал тиббиёт: илмий тадқиқотлар йўналиши, эришилган ютуқлар, ривожланиш истиқболлари ва муаммолари**» деб номланган биринчи бобида ҳомиланинг хромосом ва ген касалликлари диагностикаси бўйича адабиётлар маълумотлари чуқур таҳлил қилинган, муаммонинг бугунги кундаги ҳолати танқидий баҳоланган, инвазив аралашувларда оператив усулни танлаш мезонлари, ёндашувлар ҳақидаги замонавий қарашларнинг назарий жиҳатлари таҳлил қилинган ҳамда тизимлаштирилган. Ҳомиланинг хромосом ва ген касалликларига доир бугунги кунга қадар ўз ечимини топмаган жиҳатларга тўхталиб ўтилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқотнинг клиник материали ва методлари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг клиник материали ва методларининг умумий тавсифи батафсил баён этилган. 2017–2020 йилларда перинатал скринингни амалга ошириш учун РИАГИАТМга мурожаат қилган ва 579 ҳолатда ҳомилада хромосом ва ген касалликлари ривожланишининг юқори хавфи аниқланган жами 1613 нафар аёл тадқиқотнинг илмий материали бўлиб хизмат қилди.

Тадқиқот натижаларини тўғри баҳолаш учун юқори хавф гуруҳидаги 40 нафар кўнгилли аёл кейинги инвазив ташхислашларни ўтказиш учун танлаб олинди. Қуйидагилар асосий гуруҳга қамраб олиш мезонлари бўлиб ҳисобланди:

- хромосом аномалияларнинг УТ ва/ёки БК маркерлари мавжудлиги;
- аёлнинг аёши 35 ёш ва ундан катталиги;
- оилада хромосом касаликка чалинган боланинг мавжудлиги ёки олдинги ҳомиладорликда шундай ҳомиланинг аниқланганлиги;
- ота-оналарда кариотип аномалиялари;
- Х-боғланган ва/ёки ген касалликлар мавжуд бўлганда ҳомиланинг жинсини аниқлаш;
- қариндошлар никоҳи;
- ҳомиладор аёлнинг тадқиқотда иштирок этишга розилиги.

Қуйидагилар истисно этиш мезонлари бўлиб ҳисобланди:

- аёлнинг инвазив пренатал диагностикага 22 ҳафтадан катта муддатда мурожаат этиши;
- аёлнинг тадқиқотда иштирок этишдан бош тортиши;
- гестациянинг 8 ҳафтагача бўлган муддатидаги ҳомиладорлар;
- думғазадан бошнинг тепа қисмигача бўлган ўлчамнинг 43–45 мм дан камлиги, аёл жинсий аъзоларида ўткир юқумли-яллиғланишли жараёнларнинг мавжудлиги, ҳомиладорликни тўхтатиш хавфи, ОИВ ташувчилари.

Ҳомиладорларда гестация муддатлари Ўзбекистон Республикаси Ҳомиладорларга перинатал ёрдам кўрсатишнинг Миллий стандартлари асосида белгиланди (Тошкент, 2020).

Асосий гуруҳдаги 40 нафар ҳомиладор иккита кичик тадқиқот гуруҳларига ажратилди. Биринчи кичик гуруҳга 35 нафар (87,5%) УТ скринингдан ўтказилган, хромосом аберрация маркерлари мавжуд ҳомиладорлар ва/ёки (биргаликда) зардоб маркерларининг меъёрий кўрсаткичларида оғишлар мавжуд, хромосом патологиялар ривожланишида юқори ёш хавфи, оилада хромосом касаликка чалинган бола бўлган ёки олдинги ҳомиладорликларда шундай патологияли ҳомила аниқланган, оғирлашган оилавий анамнезли ҳомиладорлар киритилди. Иккинчи кичик гуруҳни ҳомилада ген касалликлари ривожланиш хавфи бўлган 5 нафар (12,5%) ҳомиладор ташкил этди.

Ҳомиладорлар яшаш жойи бўйича оилавий поликлиникада ва РИАГИАТМ давлат муассасининг «Оила ва никоҳ» илмий-консультатив поликлиникасида кўриқдан (Алиева Д.А.) ҳамда инвазив аралашувларга тайёргарликдан ўтказилди.

Лаборатор текширишларнинг стандарт спектридан фойдаланилди: қоннинг умумий таҳлили, сийдикнинг умумий таҳлили, қин флорасининг характери ҳамда қон гуруҳи ва резус-факторни аниқлаш. Инфекциялар – сифилис, одам иммунитет танқислигит вируси, В ва С гепатитларни истисно этиш учун тест ўтказилди.

Ҳомиладорларга тиббий-генетик консултация маркази бўлим мудирини (Исхакова Г.Б.), Республика скрининг маркази генетики (Пак А.А.), Гематология ва қон қуйиш РИИАТМ молекуляр-генетик лабораторияси бўлим мудирини (профессор Бабаев К.Т.) каби генетиклар томонидан консултация берилди. Зарурат бўлганда бошқа аралаш мутахассислар маслаҳати ҳам олинди.

Аёллар инвазив пренатал диагностика ўтказилишининг зарурати, муайян усулдан фойдаланиш ва операцияга киришнинг мақсадга мувофиқлиги, интра-ва операциядан кейинги эҳтимолий асоратлар тўғрисида маълумот берилди. Барча ҳолатларда муолажалар учун ёзма розилик олинди.

Ультратовуш белгилари ва биокимёвий скрининг кўрсаткичлари таҳлил қилинди, биокимёвий скрининг ҳамда ультратовуш кўрсаткичларида ҳомилада хромосом аномалиялар ва ген касалликлари аниқланган аёллардаги патологик ўзгаришлар ўртасида коррелятив алоқа мавжудлиги аниқланди.

Фетал гормонлар даражасини аниқлашлар РИАГИАТМ давлат муассасасининг иммунология бўлимида (Файзирахманова М.М.) амалга оширилди, ҳомиладорликнинг 11–13,6 ҳафталик муддатида РАРР – А ва β – ОХГ зардоб оксилларининг даражаси, шунингдек, 16–19,6 ҳафталик муддатда АФП, ОХГ ва эркин эстриол (ЭЭ) аниқланди. АФП, ОХГ концентрацияси ва боғланмаган эстриол «ИФТ–АФП» ва «Гонадотропин ИФТ–ОХГ» («Нитон» МЧЖ, Германия) тест-тизимидан фойдаланиб қаттиқ фазада иммунофермент усулда аниқланди. Ҳомиладорлик билан плазмали асоциирланган А оксигени (РАРР – А) ни аниқлаш ҳам «Алкор Био» МЧЖ (Санкт-Петербург) ёрдамида ИФТ усулида амалга оширилди. Автоматик дастурдан фойдаланган ҳолда стандарт калибрли қийшиқ бўйича ОХГ, РАРР – А ва ЭЭ, АФП концентрациялари аниқланди. Маркерларнинг даражалари ўлчанган аҳамиятни ҳомиладорликнинг ушбу муддатидаги медианага бўлиш орқали МоМ бирликларида ифодаланди. Д.Отта номидаги акушерлик ва гинекология институти ва «АлкорБио» МЧЖ (Санкт-Петербург) томонидан ишлаб чиқилган «Исида» дастури ёрдамида Даун, Эдвардс ва Патау синдромлари бўйича индивидуал хавф ҳисоблаб чиқилди.

Ультратовуш текширишлари марказ мутахассислари (Матчанова А.Т., Таджиддинов Э.Э.) томонидан «Mindray 8» (КХДР, 2017) ва «Samsung UGEO H-60» (КХДР, 2017) фирмаларининг ультратовуш аппаратларидан фойдаланиб ўтказилди. Ультратовушли скрининг амалий қўлланмаларда (Фозилова А.А., 2012) тавсия этилган меъёрлардан фойдаланиб амалга оширилди.

Ҳомиладорларда, асосан, пренатал диагностиканинг кейинчалик биологик материални цитогенетик ва молекуляр-генетик текширишлар билан кордоцентез (13 нафар, 32,5%), амниоцентез (21 нафар, 52,5%) ва хорион тукларининг трансабдоминал аспирацияси (6 нафар, 15%) каби инвазив усуллари ўтказилди.

Инвазив манипуляциялар QUINKE қирқимли мандренли биопсия игналари (18G 160 mm; 22G 200 mm), эхоген учлик, чуқурликни силлик

чеклагич, сантиметрли белгилар ва шприцни бириктириш учун коннектор (Италия, Medax medical devices) дан фойдаланган ҳолда УТ назорат (Philips 2008, Нидерландия, 5 МГц ли секторли датчик) остида ўтказилди.

Цитогенетик текширишлар «Sigma» (АҚШ, 2019) ва «ПАНЕКО» (Россия, 2019) фирмаларининг реактивларидан фойдаланиб амалга оширилди.

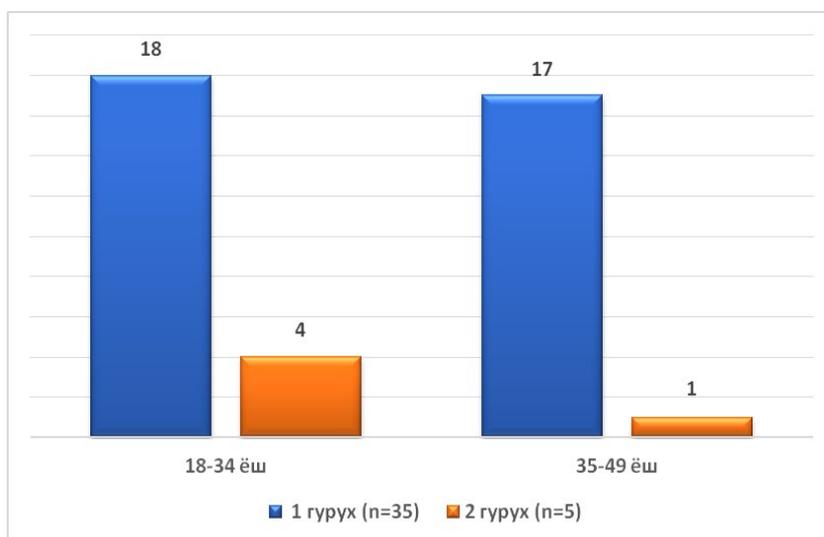
Хромосом таҳлил стандарт хромосомли микроматрицали таҳлил (Genechip scanner 3000 7G system) ёрдамида ўтказилди. Юқори зичликка эга 750 минг маркерларни сақловчи, геномнинг барча клиник аҳамиятли учаткаларини қопловчи ўртача зичликдаги микроматрицадан фойдаланилди.

Ген касалликларини пренатал диагностика қилиш учун асосий ДНК-диагностика усули – полимераз занжирли реакция усули қўлланди.

Олинган маълумотларга тиббий ва биологик тадқиқотлар учун умумий тавсияларга амал қилинган ҳолда Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corp., АҚШ) ва Statistica 6.0 for Windows (Stat Soft Inc., АҚШ) стандарт амалий дастурлар пакетидан фойдаланиб статистик ишлов берилди.

Ҳомилада аномалияларни аниқлашга нисбатан усулнинг самарадорлигини баҳолаш учун сезувчанлик, спецификлик, ижобий прогностик аҳамият, салбий прогностик аҳамият, усулнинг диагностик аниқлиги ҳисоблаб чиқилди (Altman D.G., Bland J.M. Diagnostic tests 2: predictive values, 1994; Anders Albom, Stephan Norrel, 1996).

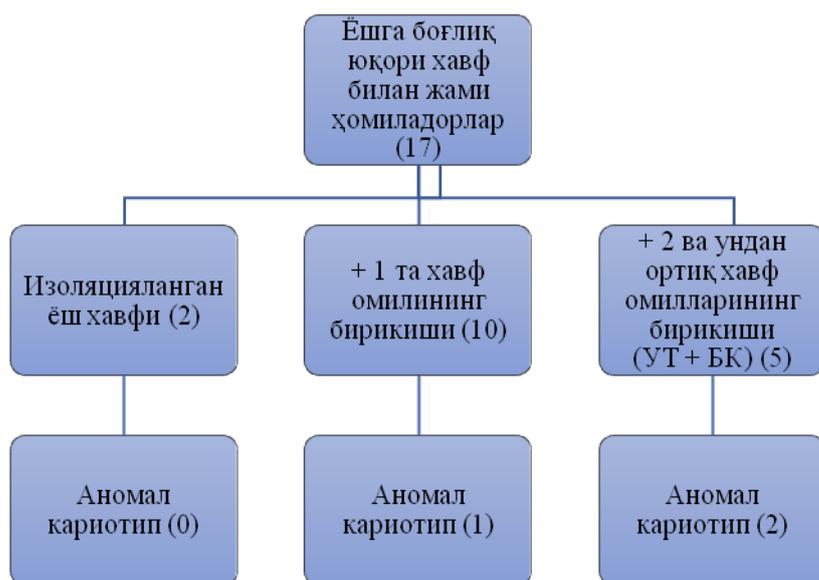
Диссертациянинг «**Генетик касалликлар билан болалар туғилишининг юқори хавфи бўлган аёлларда скрининг кўрсаткичлари тавсифи**» деб номланган учинчи бобида генетик патологиялар ривожланиш хавф омиллари таҳлили келтирилган ва унда ирсий (генетик) патология ҳар қандай ёш тоифасида тенг даражада учраши мумкинлиги ва бу ёшидан қатъи назар (хавф гуруҳида 35 ёшгача бўлган ҳомиладорлар ҳам, ундан катта ёшдаги ҳомиладорлар ҳам тенг миқдорда бўлди), ҳар бир ҳомиладорни чуқур комбинацияланган пренатал скринингдан ўтказиш зарурлигидан далолат бериши асосланган (1-расм).



1-расм. Кўриқдан ўтказилган аёлларнинг ёш хусусиятлари таҳлили.

Текширишдан олинган натижалар асосида белгиландики, ёш хавфи мавжуд шахсларда ташxisланган анеуплоидия ҳолати 3 нафар (17,6%) беморда қайд этилди. Ёш омили бўлмаган шахсларда 7 та ҳолатда (38,9%) ҳомилада хромосом патологиялар ташxisланди. Бинобарин, қайд этиш жоизки, пренатал скринингни ҳомиладор аёлларнинг барча ёш тоифаларида ўтказиш зарур.

Изоляцияланган ёш омили хавфини ўрганишдан олинган натижалар таҳлилига кўра айтиш мумкинки, 35 ёш ва ундан катта ёшли 17 нафар ҳомиладорлардан фақат 2 нафари (11,8%) дагина ёшга боғлиқ хавф (патологиясиз кариотип) аниқланди.

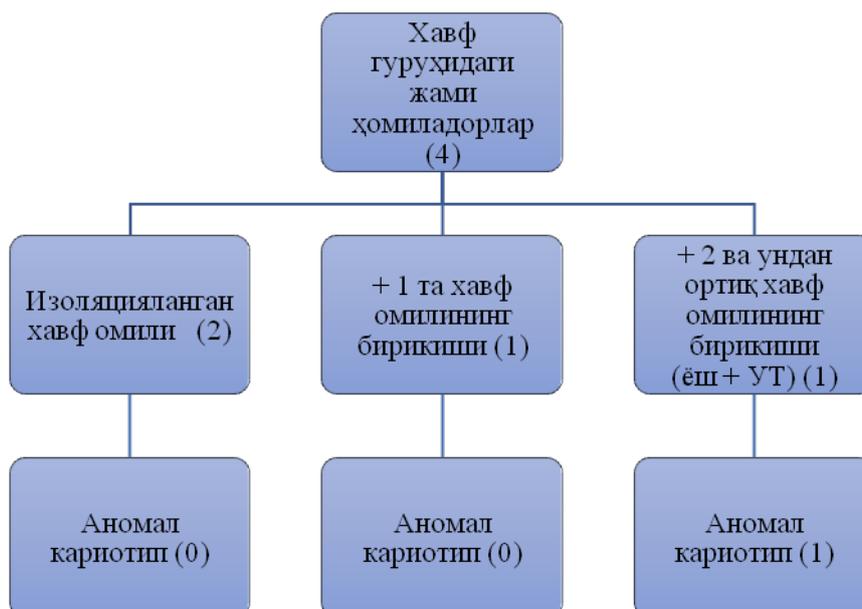


2-расм. Ёшга боғлиқ хавф омилни ўрганишдан олинган натижалар таҳлили.

1 (битта) қўшимча хавф омили мавжуд 10 нафар (58,8%) ҳомиладорда битта ҳолатда ҳомиланинг аномал кариотиби содир бўлди (10%). 2 ва ундан ортиқ хавф омили мавжуд бўлган 5 нафар (29,4%) ёшга боғлиқ ҳомиладорларда 2 нафар ҳомилада аномал кариотип қайд этилди (40%) (2-расм). Бинобарин, ўтказилаётган пренатал скринингнинг сезувчанлиги ва спецификлигини ошириш мақсадида ёш омили бошқа хавф омиллари билан бирлаштирилиши керак.

Анамнез (ота-оналарда транслокация, оилада болаларнинг анеуплоидия билан туғилиш ёки яқин қариндошларда хромосом патологиялар мавжудлиги факти) ни ўрганиш натижаларига кўра хавф омили сифатида уни бошқа инвазив бўлмаган тестлар билан бирлаштириш ва зарурат туғилганда ташxisни цитогенетик таҳлил орқали текшириш зарурлиги аниқланди, бу эса, ўз навбатида, ўтказилаётган пренатал скринингнинг сезувчанлиги ва спецификлигини оширади.

Оғирлашган анамнез мавжуд 4 нафар ҳомиладордан 1 нафари (25%) да хавф омили сифатида анеуплоидия тасдиқланди. Текширишдан ўтказилган қолган 3 нафар (75%) ҳомиладорда ҳомиланинг хромосом аномалияси истисно этилди (3-расм).



3-расм. Ирсий хавф омилини ўрганишдан олинган натижалар таҳлили.

Ирсий омил бўйича изоляцияланган хавф бўлган 2 нафар (50%) ҳомиладорда ҳомиланинг патологиясиз кариотиби қайд этилди. Ушбу хавф омилини ҳисобга олишнинг спецификлиги ва сезувчанлигини ошириш мақсадида оғирлашган анамнез бўлган ҳомиладорда (1 нафар ҳомиладор, 25%) битта қўшимча хавф омили (зардоб оксили даражасининг ўзгариши) мавжуд бўлганда ҳомила кариотиби ўрганилди. Хромосом патология истисно этилди.

2 ва ундан ортиқ хавф омили (ёшга боғлиқ хавф, ультратовушли маркерлар) мавжуд бўлган 1 нафар ҳомиладорда (25%) ҳомилада 14-жуфт хромосоманинг узун елка микродупликацияси аниқланди, бу сифатли хромосома бузилиши ҳисобланади. Ушбу омил, шубҳасиз, муҳим аҳамият касб этади ва бундай ҳолатларда ҳомиланинг генетик патологиялар билан туғилиш хавфи жуда юқори бўлади. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, ушбу босқич хавф гуруҳида ҳомиладорлар доирасини торайтириш ва техник жиҳатдан қийин муолажалар сонини камайтириш имконини беради.

Туғруққача бўлган босқичда хромосом патологияларни аниқлашга нисбатан ультратовуш скрининг самарадорлигини аниқлаш учун нафақат изоляцияланган белги, балки бошқа хавф омиллари ва фетал гормонлар даражасининг меъёрий кўрсаткичлардан оғиши билан бирикишига кўра ажратилган эхомаркерлар билан ҳомиладор аёллар гуруҳи таҳлил қилинди. УТТ хулосаларида тавсифланган хромосом аномалияларнинг энг кўп учровчи эхомаркерлари сифатида қуйидагилар кўрсатилди: ёқа бўшлиғи қалинлигининг катталаниши (бўйин бурмаси кенлиги (ББК), бўйиннинг кистали гиромаси) – 16 нафар (45,72%); бурун суяги (БС)нинг гипо-/аплазияси (ҳомилада силлиқланган профил) – 11 нафар (31,43%); юракда гиперэхоген фокус – 6 нафар (17,14%); гиперэхоген ичак, х/а сувларга

киритилиши (кўп сувлилик, кам сувлилик), плацентация (бачадон бўйнига нисбатан йўлдошнинг пастда, четда, тўлиқ жойлашуви) – 4 (11,43%).

Инвазив муолажалардан кейин цитогенетик текширишларда 11 та ҳолатда (31,43%) ҳомилада хромосом патология аниқланди. Ҳомила УТТси 9 нафар (81,82%) ҳомилада – ёқа бўшлиғи қалинлиги (ЁБК)нинг катталашishi (бўйин бурмаси кенглиги, бўйиннинг кистали гигромаси); 6 та ҳолатда (54,55%) – БСнинг гипо-/аплазияси (ҳомилада силлиқланган профил); 18,18% ҳолатда – х/а сув хусусиятлари ва микдоридаги ўзгаришлар (кўпсувлилик, кам сувлилик); 18,18% ҳолатда – вентрикуломегалия (тасдиқланган ҳолатлар сонидан келиб чиққан ҳолда) каби эхомаркерлар билан биргаликда кузатилди (1-жадвал).

1-жадвал

Хромосом аномалия ташхисланган ҳомиладорларда эҳтимолий эхомаркерларни ўрганиш натижалари таҳлили, %

Т / Р	Ҳомиланинг ХАси УТ маркери	Даун синдроми (n=7)	Клайнфельтер синдроми (n=1)	Хромосоманинг 9- жуфти трисомияси (n=1)	13-жуфтнинг микро- дупликацияси (n=1)	14-жуфтнинг микро- дупликацияси (n=1)
1	ЁБКнинг катталашishi (ББК, ҳомила бўйнида кистали гигрома)	+	+	-	+	+
2	Бурун суяги гипо-/аплазияси (ҳомилада силлиқланган профил)	+	+	+	+	+
3	Кўп сувлилик	-	+	-	-	+
4	Вентрикуломегалия	+	+	-	-	-
5	Ҳомила истисқоси (асцит)	+	+	-	-	-
6	Пиелоктазия	-	-	-	+	-
7	Хориоид чирмашиш кистаси	-	-	+	-	-
8	Қон оқимининг бузилиши	-	-	-	-	+
9	Жами эхомаркерлар	4	5	2	3	4

Ёқа бўшлиғи қалинлигининг катталашishi (бўйин бурмаси кенглиги, бўйиннинг кистали гигромаси) изоляцияланган белги сифатида 5 нафар (31,25%) ҳомилада қайд этилди. 3 та ҳолатда (60%) хромосомали аномалия – Даун синдроми аниқланди. Ушбу эхомаркернинг бошқа УТ маркерлар билан бирикиши 11 нафар (68,75%) ҳомилада кузатилди ва улардан 6 нафариди (54,55%) хромосом патология аниқланди. Даун синдромли 3 нафар (50%) ҳомилада бурун суякларининг катталашishi, гидроторакс, ҳомила истисқоси қайд этилди. Клайнфельтер синдроми бўлган 1 та (16,67%) ҳолатда бурун суякларининг катталашishi, вентрикуломегалия ва асцит кузатилди. 1 нафар (16,67%) ҳомилада 13 ва 14-жуфт хромосома узун елка қисмида бурун суяги

гипоплазияси, силлиқланган профил, кўп сувлилик ва қон оқимининг бузилиши (салбий веноз томир – патологик А тўлқин) билан бириккан микродупликация аниқланди.

Шундай қилиб, ЁБҚнинг катталашини бошқа эхомаркерлар билан биргаликда генетик патологиянинг прогностик жиҳатдан аҳамиятли ультратовуш маркери ҳисобланади.

11 нафар (31,43%) ҳомилада бурун суяқларининг калталашини қайд этилди. 6 та ҳолатда (54,5%) бошқа эхомаркерлар билан бирикиши кузатилди.

2 нафар (33,3%) ҳомилада Даун синдроми, 1 нафар (16,7%) ҳомилада Клайнфельтер синдроми ва 2 нафар ҳомилада (33,3%) 13 ва 14-жуфт хромосомалар узун елка қисмида микродупликацияли участка аниқланди. Ҳомилада 9-жуфт хромосома трисомияси бўлган 1 ҳолатда (16,7%) бурун суяги гипоплазияси томир туташмалари кистаси комбинацияси билан биргаликда кечди.

Қон оқимининг бузилиши 2 ҳолатда (5,7%) кузатилди ва бошқа эхомаркерлар билан биргаликда кечди. 1 нафар (50%) ҳомилада 14-жуфт хромосома узун қисми микродупликацияси аниқланди. 2 та ҳолатда ҳомилада қон оқимининг бузилишида генетик патология истисно этилди.

Брахицефалия изоляцияланган эхобелги сифатида 1 та (2,9%) ҳолатда учради. Ҳомиладорда хромосомали патологиянинг биокимёвий маркерлари ва юқори ёш хавфи мавжуд. Цитогенетик текширишларда анеуплоидия истисно этилди.

Хориоид туташмалар кисталари 2 нафар (5,7%) ҳомилада учради. 1 нафар (50%) ҳомилада бурун суяги гипоплазияси билан комбинацияси – 14-жуфт хромосоманинг узун қисмида микродупликация аниқланди. Бўйиннинг кистали гигромаси билан комбинацияси бўлган иккинчи ҳомилада генетик патология истисно этилди.

Ҳомила вентрикуломегалияси юқори хавф гуруҳидаги 3 нафар (8,6%) ҳомиладорда аниқланди. вентрикуломегалияли биринчи ҳомилада (33,3%) изоляцияланган ягона белги сифатида Даун синдроми ташхисланди. Клайнфельтер синдроми бўлган иккинчи ҳомилада (33,3%) вентрикуломегалия бўйиннинг кистали гигромаси ва бурун суягининг калталашини билан комбинацияланган ҳолда кечди. Бундан келиб чиққан ҳолда айтиш мумкинки, ҳомиланинг вентрикуломегалияси аниқланган ҳомиладорларни ҳам изоляцияланган белги билан, ҳам бошқа эхомаркерлар билан бириккан ҳолда хромосом патологиялар бўйича хавф гуруҳига киритиш зарур.

Миокардда гиперэхоген фокус 6 нафар (17,1%) ҳомилада аниқланди. Битта ҳолатда (16,7%) – изоляцияланган белги, 5 та ҳолатда (83,3%) – гиперэхоген ичак, пиелоектазия, ҳомила атрофи суви киритилиши билан бирикди. Тадқиқот натижаларига кўра бирорта ҳам ҳолатда хромосомали аномалия аниқланмади. Бинобарин, миокардда гиперэхоген фокус,

тадқиқотдан олинган маълумотларга кўра анеуплодияга нисбатан диагностик аҳамиятга эга бўлмади.

Гиперэхоген ичак 4 та ҳолатда (11,4%) ҳомила атрофи суви киритилиши, пиелоэктазия, миокардда гиперэхоген фокус комбинацияси билан бирга кечди, кариотип аномалия аниқланмади.

Нормал кариотибли 1 нафар (2,9%) ҳомилада омфалоцеле аниқланди. Асцит 2 ҳолатда (5,7%) бўйиннинг кистали гигромаси, ҳомила истисқоси, бурун суяги гипоплазияси, вентрикуломегалия билан биргаликда кузатилди. Ҳар иккала ҳолатда ҳам кариотип аномалияси ташхисланди. Икки томонлама пиелоэктазия 3 нафар (8,5%) ҳомилада ёқа бўшлиғи қалинлигининг катталашиси, ҳомилада силлиқланган профил билан комбинацияда учради. Битта ҳолатда (33,3%) 13-жуфт хромосома микродупликацияси тасдиқланди. Қолган ҳолатларда пиелоэктазиянинг миокардда гиперэхоген фокус билан бирикишида генетик патология аниқланмади.

Ҳомила атрофи сувининг аномал миқдори 4 нафар (11,4%) ҳомиладорда ёқа бўшлиғининг қалинлиги катталашиси, ҳомилада бўйиннинг кистали гигромаси, бурун суяги гипоплазияси, вентрикуломегалия, қон оқимининг бузилиши билан бириккан ҳолда ва фақат кўп сувлилик кўринишида қайд этилди. 2 ҳолатда (50%) ҳомила кариотиби аномалияси (Клайнфельтер синдроми ва 14-жуфт хромосома узун елка қисми микродупликацияси) ташхисланди. Шундай қилиб, кўп сувлиликнинг диагностик аҳамияти хромосом патологиянинг бошқа маркерлари билан бирикканда ўсиб боради.

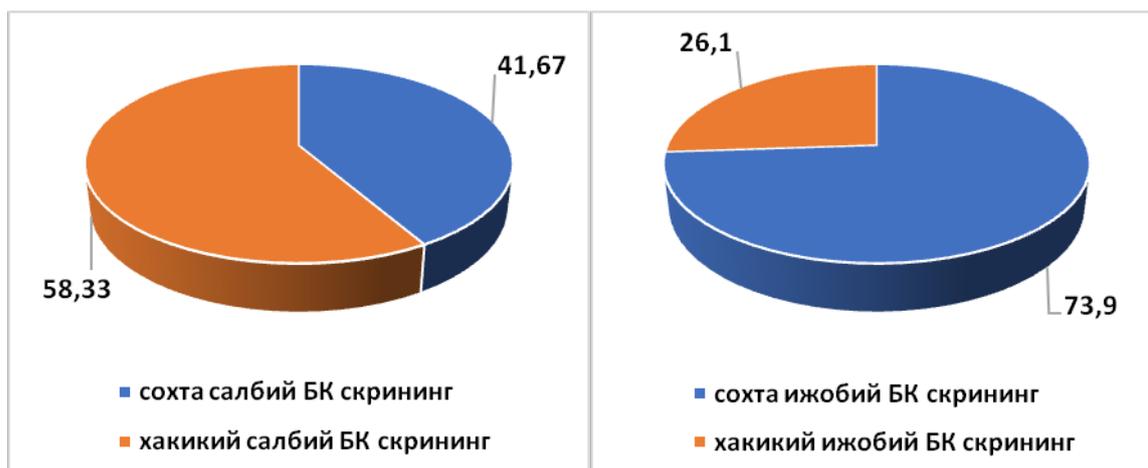
1-жадвалда келтирилган маълумотларга кўра ЁБҚнинг катталашиси 5 та нозологиядан 4 тасида учрайди. Бурун суягининг гипо-/аплазияси барча нозологияларда кузатилди. Бу ушбу эхомаркернинг хромосом патологияга нисбатан жуда катта аҳамиятга эгалигидан далолат беради.

Турли хромосом аномалияларга нисбатан УТТ усулининг сезувчанлиги – 90,91%, спецификлиги – 54,17%, салбий прогностик аҳамияти – 92,86%, ижобий прогностик аҳамияти – 47,62%, усулнинг диагностик аниқлиги – 65,72% ни ташкил этди.

Шундай қилиб, УТ ва БК скрининг усулларида аниқланган аёлларда мавжуд хавф омиллари инвазив пренатал диагностикага кўрсатмалар шаклланишида муҳим аҳамият касб этади, шунинг учун пренатал кариотиплашни ўтказиш тўғрисидаги масалани ҳал этишда уларнинг ҳеч бирини эътибордан четда қолдириб бўлмайди. Яна шуни қайд этиш жоизки, ёқа бўшлиғи қалинлигининг катталашиси, бурун суяги гипо-/аплазияси каби эҳтимолий эхомаркер аниқланганда инвазив пренатал диагностикани амалга ошириш керак бўлади. Ўтказилган таҳлиллардан кўриш мумкинки, юқорида кўрсатилган эхомаркер ҳар бир цитогенетик тасдиқланган хромосомали патологияда учради.

Зардоб оқсиллари даражаси текширилганда 35 нафар кўриқдан ўтказилаёт ҳомиладорлардан фақат 23 нафар (65,7%)ида биокимёвий маркерлар кўрсаткичларининг специфик оғишлари кузатилди. 6 ҳолатда

(26,1%) цитогенетик текширишларда ҳомилада хромосомали патология аниқланди. Қолган 17 ҳолатда (73,9%) ҳомиланинг хромосом жамланмаси – эуплоид аниқланди. Зардоб оқили даражасининг меъёрий кўрсаткичлари бўлган, бироқ бошқа хавф омиллари мавжуд 12 нафар (34,3%) ҳомиладордан 5 нафари (41,7%) да ҳомиланинг генетик патологияси ташхисланди. Қолган 7 ҳолатда (58,3%) ҳомила кариотиби патологиясиз бўлди (4-расм). Изоляцияланган биокимёвий хавф омили мавжуд 9 нафар (39,1%) ҳомиладорда хромосомали патология истисно этилди.



4-расм. Зардоб оқили даражаси оғишида хромосомали аномалияларнинг учраш частотаси.

Ҳомилада Даун синдроми бўлган ҳомиладорларнинг биокимёвий скрининги натижалари ўрганилди.



5-расм. Ҳомилада Даун синдроми бўлган ҳомиладорларнинг биокимёвий скринингидан олинган натижалар.

7 ҳолатда (63,6%) Даун синдроми, 5 нафарида (71,43%) зардоб оқиллари даражасининг специфик оғиши аҳамиятли бўлди. 2 нафар ҳомилада (28,57%) биокимёвий скрининг кўрсаткичлари ўзгаришларсиз бўлди (5-расм).

Ҳомиладорлар қон зардобининг ИФТ усули сезувчанлиги хромосом аномалия (ХА)га нисбатан – 54,55%, спецификлиги – 29,17%, ижобий прогностик аҳамият – 26,09%, салбий прогностик аҳамият – 58,33%, усулнинг диагностик аниқлиги – 37,14% ни ташкил этди.

Шундай қилиб, биокимёвий скрининг натижалари ҳомилада хромосомали аномалиялар бўйича юқори хавф гуруҳини шакллантиришда муҳим аҳамият касб этади, шунингдек, биокимёвий скрининг натижаларининг ижобий прогностик аҳамияти паст ҳисобланади, бу келгусида комплекс тадқиқотлар олиб борилишини талаб этади.

Аниқланган хавф омиллари, уларнинг комбинацияси ва пренатал кариотиплашга кўрсатма билан ўзаро алоқаси таҳлил қилинди.

2-жадвал

Пренатал кариотиплаш кўрсатмасига боғлиқ ҳолда аниқланган хромосомали аномалиялар сони (n=35), %

Кўрсатма	Ҳолатлар сони		Хромосомали аномалия	
	N	%	n	%
Ёшнинг 35 ёш ва ундан катталиги	2	5,71	–	–
Олдинги болалардаги ХА	2	5,71	–	–
Ота-оналар транслокацияси	–	–	–	–
Эхография маълумотлари	4	11,43	3	27,3
Қоннинг зардоб маркерлари оғиши	1	2,86	–	–
Кўрсатмаларнинг бирикиши	26	74,29	8	72,7
Олдинги муолажаларнинг муваффақиятсизлиги	–	–	–	–
Жами	35	100	11	100

Аниқланган хавф омилларининг бирикиши инвазив пренатал диагностикани ўтказишга энг кўп кўрсатма бўлиб ҳисобланди – 26 та ҳолат (74,29%). Тадқиқотни амалга ошириш жараёнида пренатал кариотиплаш билан 11 ҳолатда (31,4%) ҳомиланинг хромосомали аномалияси ташхисланди. 29 ҳолатда (68,6%) – генетик патология истисно этилди.

Бириккан кўрсатмалар бўлган ҳомиладорлар гуруҳида 8 ҳолатда (72,7%) аниқланган аномалияларнинг аксарияти ҳисобланган хромосомали патология ташхисланди. Улардан: 1 ҳолат (12,5%) ҳомиладорликнинг I триместрида хорион тукларининг трансабдоминал аспирацияси орқали, 4 ҳолат (50%) – киндик қонини текшириш орқали ва 3 ҳолат (37,5%) – амниотик суюқлик таҳлили асосида белгиланди. 3 ҳолатда (27,3%) – хромосом патологиянинг ультратовушли маркерлари кўрсатма бўлиб хизмат

қилди. Ҳомиладорликнинг II триместрида текширишлар ҳомиланинг киндик қони бўйича ўтказилди.

Инвазив пренатал диагностикага кўрсатма бўлиб ҳисобланган бириккан хавф омиллари таҳлили шуни кўрсатдики, эхография маълумотлари комбинацияси ва зардоб маркерлари ўзгаришлари прогностик жиҳатдан энг ноқулай бўлиб чиқди ва 5 ҳолатда (62,5%) аниқланди. Қолган хавф омилларининг энг эҳтимолий комбинациясида 1 тадан ҳолат ташхисланди (12,5%) (3-жадвал).

3-жадвал

Пренатал кариотиплаш кўрсатмаси бирикишига боғлиқ ҳолда ХАнинг аниқланиш частотаси, %

Кўрсатма	ХА миқдори (n=8)	%
Эхография маълумотлари + зардоб маркерлари даражасининг ўзгариши	5	62,5
Эхография маълумотлари + ёш	1	12,5
Эхография маълумотлари + ёш + зардоб маркерлари даражасининг ўзгариши	1	12,5
Ёш + зардоб маркерлари даражасининг ўзгариши	–	–
зардоб маркерлари даражасининг ўзгариши + олдинги болалардаги ХА	–	–
Эхография маълумотлари + ёш + олдинги болалардаги ХА	1	12,5

Шундай қилиб, таҳлил натижалари ҳомиладорликнинг I триместрида ҳам, II триместрида ҳам барча хавф омилларини ҳисобга олган ҳолда комбинацияланган скринингнинг ўтказилиши зарурлиги ҳамда муҳим аҳамиятга эгаллигини кўрсатмоқда.

Амалга оширилган манипуляцияларнинг умумий сонига нисбатан аниқланган/истисно этилган генетик патология тўғрисидаги миқдорий маълумотлар билан инвазив пренатал диагностика усулларини таҳлил қилиш натижалари 6-расмда келтирилган.



6-расм. Инвазив пренатал диагностика усулидан олинган натижалар таҳлили.

21 нафар (52,5%) ҳомиладорда амниоцентез ўтказилди ва бу ўтказилган муолажаларнинг катта қисмини ташкил этади.

Амниотик суюқликни хромосом микроматрицали таҳлил усули билан цитогенетик текширишнинг афзалликлари хромосомаларда микродупликацион ва микроделецион ўзгаришларни ташхислаш билан белгиланади.

2 ҳолатда (18,2%) хромосом микроматрицали таҳлил усулида 13 ва 14-жуфт хромосомалар узун елка қисми микродупликацияси ташхисланди. 1 ҳолатда (9,1%) Даун синдроми ташхисланди. Қолган 18 нафар (85,7%) ҳомиладорда ҳомиланинг хромосомали патологияси истисно этилди.

Тадқиқот натижаларига мувофиқ амниоцентез – ҳомиладорликнинг II триместрида биологик материални йиғишнинг энг хавфсиз, кам жароҳатли, бажарилиш вақти бўйича тез ва техник жиҳатдан қулай усул ҳисобланиши келиб чиқади.

Хромосомали касалликларга нисбатан хромосом матрицали таҳлилнинг сезувчанлиги – 66,67%, спецификлиги – 100%, салбий прогностик аҳамияти – 94,4%, ижобий прогностик аҳамияти – 100%, усулнинг диагностик аниқлиги – 95% ни ташкил этади.

Бинобарин, хромосом матрицали таҳлил орқали ҳомила атрофидаги сувни текшириш усулини анеуплодияга нисбатан лаборатор текширишларнинг устувор усулларидан бири бўлиб ҳисобланиши керак.

Инвазив муолажалар ўтказилганидан кейин ҳомиладорлик натижалари ўрганилди. 28 ҳолатда (70%) – ҳомиладорлик соғлом ҳомиланинг туғилиши билан яқунланди. 9 ҳолатда (22,5%) – ҳомиладорлик цитогенетик таҳлил натижалари ва генетик хулосаси олингандан кейин тўхтатилди. 2 ҳолатда (5%) хромосом патологиялари ташхисланганда ҳомиладорликнинг тўхтатилиши рад этилди ва ҳомила генетик аномалия билан туғилди. Лаборатор таҳлилнинг салбий натижалари мавжуд бўлган 1 ҳолатда (2,5%) ҳомила Даун синдроми билан туғилди (4-жадвал).

4-жадвал

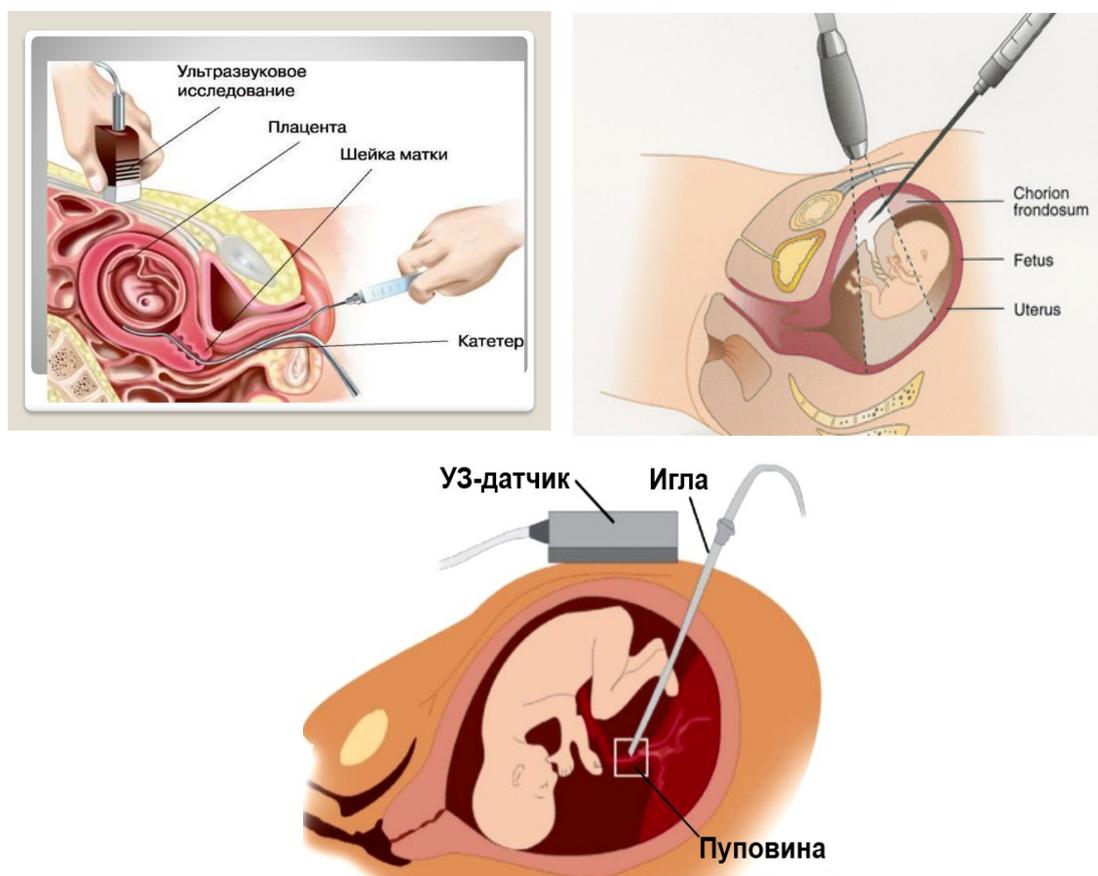
Инвазив муолажалардан кейинги ҳомиладорлик натижалари, %

Натижалар	Инвазиялар сони (n=40)	%
Соғлом ҳомилали туғруқлар	28	70
Тиббий кўрсатмалар бўйича ҳомиладорликнинг тўхтатилиши	9	22,5
Инвазив муолажадан кейин 3 ҳафтадан бошлаб перинатал йўқотишлар	0	0
Инвазив муолажадан кейин 2-ҳафта давомида перинатал йўқотишлар	0	0
Генетик патология мавжуд бўлгани ҳолда ҳомиладорлик тўхтатилишининг рад этилиши (пренатал ташхислаш усулида тасдиқланган)	2	5,0
Истисно этилган лаборатор таҳлилда генетик касалликлар билан туғруқлар	1	2,5

Инвазив пренатал диагностиканинг сезувчанлиги – 90,91%, спецификлиги – 100%, салбий прогностик аҳамият – 96,67%, ижобий прогностик аҳамият – 100%, диагностик аниқлик – 97,5% ни ташкил этди.

Шундай қилиб, кейинчалик цитогенетик текширишлар билан инвазив диагностика юқори хавф гуруҳидаги ҳомиладор аёлларда ҳомиладаги генетик патологияларни аниқлашда пренатал скринингда яқунловчи ва ишончли усул бўлиб ҳисобланади.

Биологик материални трансабдоминал йиғишда инвазив усулларнинг интра- ва операциядан кейинги асоратларини камайтириш мақсадида биологик материални йиғишнинг стандарт техникасидан фойдаланиш (7-расм) борасидаги адабиётлар манбаларидаги маълумотлар билан таққосланган ҳолда ультратовуш датчик учун биопсия насадкасини ва махсус тутқич-холдер қўллаш самарадорлиги ўрганилди (8-расм).



7-расм. Биологик муҳитни йиғишнинг стандарт техникаси.

Ҳомилада биологик материални йиғишнинг такомиллаштирилган техникаси қўлланилиши натижасида интра- ва операциядан кейинги асоратлар қайд этилмади. Бинобарин, ушбу техника перинатал скринингда энг хавфсиз ва амалий такомиллаштирилган техника ҳисобланилиши керак.



© www.baltmed.ru



8-расм. Биологик муҳитни йиғишнинг такомиллаштирилган техникаси.

Ушбу техниканинг ўзига хослиги шундаки, ультратовушли датчикка боғлаб қўйилувчи биопсия насадкасида 2 та илова нуқтаси бўлган махсус игна новдаси мавжуд бўлиб, игнанинг бир томонга йўналтирилган юришини амалга оширади. Ушбу техника ҳомила киндигига яқин жойлашганда игнанинг кўриш майдонидан чиқиб кетишига йўл қўймаган ҳолда игна билан ўтказилаётган манёврларни назорат қилиш имконини беради. Шунингдек, юқорида кўрсатилган усул игна эхоген учининг доимий визуализацияси, визуал манзара йўқотилган вақтда ҳомила, йўлдош ва киндикнинг жароҳатланишидан қочиш имконини беради. Қон олиш учун тешиш режалаштирилган киндик ичакчасидаги бўш ҳалқанинг кўринадиган майдони силжиганда ультратовушли датчикнинг параллел нишабликлар билан ва бунда бир вақтнинг ўзида игнанинг эхоген ўтқирлигини назорат қилган ҳолда визуализацияни тиклаш имконияти мавжуд.

Игнанинг санчиш учун тўғриланган бурчаги 30–45° га тенг, бу агар ультратовуш монитори пастки кутби марказида ҳомиланинг киндигидаги эркин ҳалқанинг кўринадиган майдонида визуализацияланганда игнани санчишнинг ишончли нуқтасини аниқлашнинг ажойиб имкониятини тақдим этади. Танланган бурчак ҳомила киндигига биопсия игнасини юмшоқ ва хавфсиз киритиш имконини беради, она хужайралари, ҳомила атрофи суви билан аралашиб кетишига тўсқинлик қилади ҳамда инъекция ўрнидан қоннинг кўп чиқмаслигига ёрдам беради.

Махсус тутқич ва биопсия насадкасини қўллаган ҳолда хорион тукларининг трансабдоминал аспирациясини ўтказиш она хужайраларига

аралашиб кетмаган ҳолда энг кам асоратлар билан муолажани амалга ошириш имконини беради, игнанинг бир томонга йўналтирилган юриши эса амнионнинг тешилиши ва ҳомиланинг жароҳатланишига тўсқинлик қилган ҳолда биологик материални йиғишда хорион қатламида қолишнинг ягона имконини тақдим этади.

Шунингдек, хорион тукларини трансцервикал йиғиш усулига нисбатан трансабдоминал усулда йиғиш техникаси қўлланганда хорион ҳар қандай ҳолатда жойлашганда ҳам биологик материални асоратсиз йиғиш имкони бўлади. Ушбу техникадан фойдаланилганда биологик материални сифат ва миқдор жиҳатидан керакли ва етарли даражада олиш имконининг яратилиши муҳим аҳамиятга эга, бу муолажани биринчи уринишдаёқ амалга ошириш ҳамда такрорий аралашувларни баратараф этиш имконини беради ва шу орқали асоратлар хавфини сезиларли даражада камайтиради. Ҳомиланинг жароҳатланиши, киндикнинг тешилиши, инъекция ўрнидан узоқ муддат давомида қон келиб туриши, қўшни ва яқин жойлашган аъзолар жароҳатланиши каби асоратлар хавфини камайтиради, ҳомиланинг тушиб қолиши ёки ўлиши, муолажа муваффақиятсиз бажарилишининг олдини олади.

Шундай қилиб, гестациянинг эрта муддатларида кўриқдан ўтказишнинг барча босқичлари (ультратовушли диагностика, биокимёвий таҳлил, инвазив усул) ни ўз ичига олган комплекс пренатал скрининг ўтказилиши ҳомиладорликнинг асосланилмаган тўхтатилишлари, шунингдек, ҳомиланинг туғма ва ирсий касалликлар билан туғилишлари сонини қисқартириш имконини беради ва бу, ўз навбатида, мамлакат популяцияси ҳамда генетик юкламасида акс этади.

ХУЛОСА

1. Ультратовуш скринингида хромосома касалликларнинг энг муҳим башорат килувчи омилларидан бу БКК (11,25%), бурун суягининг гипо-/аплазияси (9,27%), хориоид чирмашиш кистаси - 7,75%, вентрикуломегалия ва ЮТК ультратовуш белгилари - 6,23%; шунингдек, ҳомиладорликнинг I триместрида PAPP зардоб оксилени (26,1%) ва II триметрида ОХГ (60,9%) даражасини узгаришлари.

Ёш хавфи булган ҳомиладор аёллар гуруҳида 17% ҳолларда ҳомилада генетик касаллик аниқланган, ёшга боғлиқ хавф мавжуд булмаган ҳомиладор аёлларда эса 38% ҳолларда генетик касалликлари аниқланган. Шунинг учун ҳар бир ҳомиладор аёл, ёшидан катъий назар, чуқур, тулик бирлаштирилган пренатал скринингдан утиш заруриятини изохлайди.

2. Инвазив пренатал скрининг натижаларини таҳлил қилиш асосида ультратовуш хавф омилларидан - буйин кавати калинлигини узгариши (81,82%), бурун суяги гипоплазияси (54,55%) юкори маълумотга эгаллигини тасдиқлайди.

Инвазив пренатал муолажани утказишда кўрсатмаларнинг бирикиши (74%) энг сезгир ва специфик булиб чикди. Ультратовуш ва биокимёвий белгиларнинг комбинацияси скринингда энг мухим хисобланади (62,5%).

Амниотик сувидан цитогенетик тадкикотлар самарадорлиги 95% ни ташкил килади ва хомила кариотипидаги нафакат микдорий узгаришларни, балки структуравий бузилишларни хам аниклашга имкон беради. Сезувчанлик 66,67%, спецификлиги 100%, усулнинг диагностика аниклиги - 95%.

3. Ультратовуш датчик учун биопсия насадкасини ва махсус тутқич-холдерини қўллаш ёрдамида хомиланинг биологик материални трансабдоминал усули билан олиш техникаси такомиллаштирилди (70% да соғлом булган хомилани асоссиз олдирилишини имконияти булди), муолажа асоратларини 15% гача кискартирилди.

4. Хомиладорликнинг I ва II триместрида тиббий генетик маслахатини, ультратовуш ва биокимёвий скринингини ва инвазив усулларини уз ичига олган боскичма-боскич пренатал скрининг алгоритми ёрдамида хомилада тугма ирсий ва генетик касалликларни эрта аниклаш имконияти яратилади хамда ахолида генетик юкни камайишига асос булади. Бундан ташкари, давлат бюджетидан молиявий харажатлар 18% га кискаради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ**

ИЛЬЯСОВ АЗИЗБЕК БАХТИЯРОВИЧ

**ПРИМЕНЕНИЕ ИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ПРЕНАТАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ХРОМОСОМНЫХ
И ГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПЛОДА**

14.00.01 – Акушерство и гинекология

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

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2020.2. PhD/Tib610

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре акушерства гинекологии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.tashpmi.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyo.net.

Научный руководитель: **Юсупбаев Рустем Базарбаевич**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Ешимбетова Гульсара Закировна**
доктор медицинских наук, профессор

Джаббаров Улугбек Узакович
доктор медицинских наук

Ведущая организация: **Ташкентский Педиатрический медицинский институт**

Защита диссертации состоится «___» _____ Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре акушерства и гинекологии. По адресу: 100124, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, улица Мирзо-Улугбека, дом 132А. (Тел./факс: (+998) 71-263-84-83; e-mail: info@uzaig.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии. (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100140, Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, улица Мирзо-Улугбека, дом 132А. (Тел./факс: (+998) 71-263-84-83; e-mail: info@uzaig.uz).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2021 года.

(реестр протокола рассылки № ____ от _____ 2021 года.

Д.А. Алиева

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор

М.М. Файзирахманова

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, к.б.н.

Ф.М. Аюпова

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день врожденные и наследственные заболевания у детей представляют серьезную медицинскую и социальную проблему во всем мире, которая остается весьма актуальной. Дородовая диагностика генетических заболеваний остается одной из основных задач пренатального скрининга. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, «... ежегодно примерно 300 000 новорожденных умирают в течении первого месяца жизни от врожденных пороков развития»¹. Также отмечено, что «... в возрасте до 5 лет во всем мире ежегодно погибает 3,3 млн детей, а еще 3,2 млн выживших имеют ту или иную степень инвалидизации»². Высокий уровень перинатальной смертности, в свою очередь, требует разработки методов антенатальной диагностики хромосомных и генетических заболеваний плода, разработки современных подходов к выявлению наличия врожденной патологии у плода и внедрения современных пренатальных технологий.

В мире проводится ряд исследований по снижению перинатальной смертности с использованием неинвазивных методов перинатальной диагностики генетических заболеваний плода, для достижения высокой эффективности при своевременном выявлении врожденной патологии у плода. В связи с этим обосновать необходимость обязательного пренатального скрининга беременных на раннем этапе; оценка внутриутробного развития и состояния плода; совершенствование техники трансабдоминального забора биологического материала у плода - одна из актуальных проблем.

В настоящее время в нашей стране проводится масштабная работа по совершенствованию системы здравоохранения и социальной защиты, приведению системы здравоохранения в соответствие с мировыми стандартами, повышению качества медицинских услуг, оказываемых населению страны, особенно по ранней диагностике, лечению и профилактике заболеваний репродуктивного возраста. В связи с этим, комплекс мер по кардинальному совершенствованию системы здравоохранения включает «...реализация мер по укреплению здоровья семьи, защиту материнства и детства, расширению доступа к качественной медицинской помощи для матери и ребенка, оказанию им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, снижению детской смертности»³. Поэтому важно поднять качество медицинских услуг на новый уровень, особенно в ранней пренатальной диагностике врожденных наследственных заболеваний и профилактике

¹ Отчёт Всемирной Организации Здравоохранения, 2016
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>; Врожденные аномалии. www.who.int

² Отчет регионального обзорного совещания.
<http://apps.who.int/iris/handle/10665/204361/>; Неонатально-перинатальная база данных и наблюдение за врожденными дефектами.

³ Указах Президента Республики Узбекистан УП № -4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»// www.lex.uz.

рождения плода с инкурабельными патологиями, тем самым снижая перинатальную смертность и генетический груз популяции.

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует реализации задач, поставленных в Указах Президента Республики Узбекистан № - 5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Указ Президента № - 4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» и № ПП-3071 от 20 июня 2017 г. «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистанна 2017-2021 гг.», а также № ПП-4891 от 12 ноября 2020 г. «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья, путём дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также других нормативных актах, касающихся этой проблемы.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. С медико-организационной точки зрения решающая роль в комплексе мероприятий по профилактике и предупреждению наследственной и врожденной патологии принадлежит инвазивной пренатальной диагностике, позволяющей предотвратить рождение детей с тяжелыми, некорректируемыми пороками развития, с социально значимыми и смертельными генными и хромосомными болезнями.

Несмотря на широкое распространение ультразвуковых методов исследования в акушерской практике, применение анализа биохимического скрининга - количество детей, родившихся с хромосомными аномалиями и генетическими заболеваниями в целом, не уменьшается (Nicolaidis K.H.; 2014; Баранов В.С., 2014).

Несмотря на многочисленные исследования, проводимые в разных странах мира, несмотря на успехи в антенатальной диагностике различных генетических заболеваний у плода - отмечаются стабильно высокие показатели перинатальной заболеваемости, смертности и инвалидов с детства (Kagan K.O., 2017; Щепин О.П.; Тишук Е.А., 2015 г; Барашнев Ю.И., 2014). Неинформированность населения и некомпетентность медицинских работников увеличивают риск необоснованного прерывания беременности после результатов ультразвукового и биохимического скрининга (Benn P., 2013; Фролова О.Г., 2012; Симаходский А.С., 2017).

Актуальными направлениями в развитии пренатальной диагностики является совершенствование методов инвазивных вмешательств и снижение частоты послеоперационных осложнений. Совершенствование тактики трансабдоминальной аспирации ворсин хориона, пуповинной крови у плода

и забор околоплодных вод для ранней диагностики генетических заболеваний требуют дальнейшего изучения (Novelli A., Cavalli P.; 2013; Баранов В.С.; Коротеев А. 2018; Гонтарь Ю. В., 2014; Оразмурадов А.А., 2010).

Несмотря на внимание, которое уделяется развитию службы антенатальной диагностики страданий плода в Узбекистане со стороны Министерства Здравоохранения и региональных Комитетов по охране здоровья матери и ребенка в рамках реализации Государственных программ раннего выявления генетических заболеваний - эффективность пренатальной диагностики в целом по стране все еще остается весьма низкой.

В настоящее время, в Республике Узбекистан, сложилась ситуация, когда на фоне роста рождаемости, отмечаются стабильно высокие показатели перинатальной заболеваемости, смертности и инвалидов с детства (Маматкулов Б.М., Авезова Г.С.; 2015; Турсунова Д.Т., 2011; Бабаев К.Т.; 2008).

Основные усилия исследований должны быть направлены на изучение специфичности и чувствительности методов диагностики, определение показаний к совершенствованию инвазивных методов и цитогенетических исследований.

Кроме того, необходима дальнейшая разработка критериев отбора больных в группу риска по наследственным заболеваниям и выбора оптимального метода инвазивного вмешательства с учетом возраста, факторов риска индивидуально для каждой беременной женщины. Требуют дальнейшей разработки мероприятия, направленные на обеспечение оптимальных условий по снижению послеоперационных осложнений, повышению достоверности лабораторного исследования и уменьшению числа ложных результатов, что указывает на научно-практическую значимость исследований в этой области.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа входит в план НИР Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Акушерства и Гинекологии и выполнена в рамках грантового проекта: АДСС-15.2.5 «Разработка скрининговых методов пренатальной диагностики хромосомных заболеваний» (2015-2017 гг.).

Целью исследования является оптимизация методов пренатальной диагностики хромосомных и генных заболеваний у плода.

Задачи исследования:

провести ретроспективный анализ биохимических, ультразвуковых показателей плода у беременных для выявления предикторов риска хромосомных заболеваний; провести анализ клинических (возраст, анамнез) данных и оценку результатов биохимического, ультразвукового скрининга плода у беременных в группе риска.

выделить наиболее значимые ультразвуковые признаки хромосомной

патологии плода путем их верификации инвазивным скринингом беременных, а также оценить возможности и комбинацию показателей сочетанного пренатального скрининга, установить основные характеристики цитогенетического исследования хромосомных аномалий с амниотических вод в повышении эффективности пренатального скрининга.

усовершенствовать технику забора биологического материала инвазивной процедуры; обосновать эффективность применения биопсийной насадки на ультразвуковой датчик и холдера в снижении интра- и послеоперационных осложнений.

разработать алгоритм проведения комплексного пренатального скрининга.

Объект исследования. Объектом исследования стали 40 беременных женщин, направленные из лечебно-профилактических медицинских учреждений республики Узбекистан (ГУ РСНПМЦАиГ, РСЦ, РСНПМЦ гематологии и ПК, областные скрининг центры), включенные в группу высокого риска по наследственному заболеванию у плода, для проведения инвазивных методов пренатальной диагностики.

Предмет исследования: в качестве предмета исследования взят биологический материал – ворсины хориона, амниотическая жидкость, кровь из пуповины плода.

Методы исследования: были использованы современные функциональные, биохимические, иммуноферментные, цито-, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна:

впервые усовершенствованы ультразвуковые, биохимические и анамнестические критерии выделения рисков по развитию наследственных заболеваний; проведена оценка прогностических возможностей ультразвукового и биохимического скрининга в ранней диагностике рождения детей с хромосомными заболеваниями.

впервые определена чувствительность и специфичность методов пренатальной диагностики в раннем дородовом выявлении генетических заболеваний.

впервые усовершенствована абдоминальная техника забора биологического материала с использованием биопсийной насадки для ультразвукового датчика и холдера с целью снижения частоты послеоперационных осложнений.

впервые разработан дифференцированный подход к ведению беременных женщин с высоким риском развития наследственной генетической патологии у плода.

Практические результаты исследования отражены в следующем:

усовершенствован метод ранней инвазивной диагностики хромосомных и генных нарушений.

разработан клинический протокол по формированию целостного подхода в диагностике хромосомных и генных заболеваний у плода.

разработана методическая рекомендация по определению оптимальных сроков беременности для проведения инвазивной пренатальной диагностики.

усовершенствованы ультразвуковые, биохимические и анамнестические критерии определения факторов риска, их комбинация и диагностическая значимость.

Достоверность результатов исследования определяется применением апробированных теоретических и практических подходов и методов, достаточным объемом выборки беременных, достоверность результатов подтверждена использованием современных методов инструментальных, функциональных и статистических методов исследования. Сопоставление полученных данных с зарубежными и отечественными исследованиями, показывает, что выводы вытекают из собственных результатов, обоснованы и подтверждают достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Заключается в научном обосновании необходимости проведения инвазивных методов пренатальной диагностики с учетом возраста, анамнеза, биохимических и ультразвуковых маркеров хромосомной патологии, срока беременности и психологического настроения женщины, выбором оптимального способа вмешательства с применением биопсийной насадки на ультразвуковой датчик и специального держателя.

Предлагаемые подходы, критерии выбора оперативного метода при инвазивных вмешательствах с учетом срока гестации, психологического настроения беременной и возможности цитогенетической лаборатории могут быть использованы для ранней антенатальной диагностики хромосомных и генных заболеваний у плода в скрининговых центрах республики, перинатальных центрах и республиканском специализированном научно-практическом центре акушерства и гинекологии с целью предотвращения рождения детей с инкурабельными состояниями.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по оптимизации антенатальной диагностики генетических патологий:

Выпущена методическая рекомендация: «Алгоритм внутриутробной диагностики наследственных заболеваний у плода на ранних сроках гестации» (справка Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/456 от 23/11/2020 г). Данные методической рекомендации способствуют проведению комплексной пренатальной диагностики хромосомных и генных аномалий на ранних сроках беременности и дает возможность предотвратить рождение детей с тяжелыми некорректируемыми пороками развития, уменьшая тем самым генетический груз популяции.

Методы инвазивной пренатальной диагностики внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре акушерства и гинекологии. Разработанный алгоритм внедрен в Ташкентском Областном

перинатальном центре, РМО Кибрайского района (справка Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан – 8н-д/13 от 15.01.2021 г).

Экономическая эффективность внедрения результатов исследования обусловлена: снижением финансовых затрат на 18%, как со стороны бюджета государства, выделяемые на обеспечение и поддержание жизни лиц с наследственной патологией, так и со стороны семьи; значительным улучшением качества оказания специализированной медицинской помощи.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 3-х научно-практических конференциях, в том числе 1 международной и 2 республиканских.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них: 9 журнальных статей, в том числе 4 в республиканских и 5 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из оглавления, введения, основной части (четырёх глав), заключения, списка использованной литературы, список условных обозначений и терминов, а также приложения. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практическое здравоохранение, по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Фетальная медицина: направления научных исследований, достигнутые успехи, проблемы и перспективы развития»** диссертации проведен тщательный анализ, критическая оценка, обобщение и систематизация научной информации по проблеме диагностики хромосомных и генных заболеваний плода, рассмотрены известные факторы риска развития этих патологий, возможные осложнения после процедуры при различных вариантах диагностики, а также генетических позиций. Изучены актуальные вопросы, требующие своего дальнейшего решения. В результате проведенного анализа литературы определены нерешенные задачи по данной проблеме.

Во второй главе **«Клинический материал и методы исследования»** диссертации рассмотрены общая характеристика клинического материала и методов исследования. Материалом исследования послужили 1613 беременных женщин, за период 2017-2020 года, обратившихся в РСНПМЦ

АиГ для проведения пренатального скрининга, из которых в 579 случаях выявлен высокий риск развития хромосомной и генной патологии у плода.

Для правильной оценки результатов исследования были отобраны 40 беременных женщин добровольцев в группе высокого риска для проведения дальнейшей инвазивной пренатальной диагностики.

Критерии включения для основной группы:

- наличие УЗ и/или БХ маркеров хромосомной аномалии;
- возраст женщины 35 лет и старше;
- наличие в семье ребёнка или выявление при предыдущих беременностях плода с хромосомными болезнями;
- аномалии кариотипа у родителей;
- определение пола плода при наличии X-сцепленных и/или генных заболеваний
- родственный брак
- согласие пациентки на участие в исследовании.

Критериями исключения были:

- обращение женщина на инвазивную пренатальную диагностику в сроке более 22 недель
- отказ женщины от участия в исследовании.
- беременные женщина со сроком гестации до 8 недель
- КТР менее 43-45 мм, наличие острого инфекционно-воспалительного процесса женских половых органов, угрозы прерывания беременности, носители ВИЧ.

Срок гестации у беременных устанавливался на основании Национальных стандартов оказания перинатальной помощи беременным Республики Узбекистана (Ташкент, 2020).

Из основной группы 40 человек выделены 2 подгруппы исследуемых. Первая подгруппа $n=35$ (87,5%) — это беременные имеющие маркеры хромосомных aberrаций, прошедшие УЗ скрининг, и/или (в сочетании) с имеющимися отклонениями нормативных показателей сывороточных маркеров, высоким возрастным риском на развитие хромосомной патологии, с наличием в семье ребёнка или выявление при предыдущих беременностях плода с хромосомными болезнями, отягощенный семейный анамнез.

Вторая подгруппа $n=5$ (12,5%) - беременные с риском развития у плода генных заболеваний.

Беременные проходили обследование и подготовку к инвазивному вмешательству в научно-консультативной поликлинике «Семья и Брак» ГУ РСНПМЦ АиГ (Алиева Д.А.), в семейной поликлинике по месту жительства.

Использован стандартный спектр лабораторных исследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, характер флоры влагалища и определение групповой принадлежности и резус-фактора. Проводили тесты для исключения инфекций: сифилиса, вируса иммунодефицита человека, вирусных гепатитов В и С.

Беременные консультированы генетиком, заведующей отдела медико-генетической консультации центра (Исхакова Г.Б.), генетиком РЦС (Пак А.А.), заведующим отдела молекулярно-генетической лаборатории РСНПМЦ гематологии и ПК (профессор Бабаев К.Т.). При необходимости осуществлялись консультации других смежных специалистов.

Женщины информированы о необходимости проведения инвазивной пренатальной диагностики, целесообразности использования того или иного метода и доступа операции, возможных интра- и послеоперационных осложнениях. Все всех случаях получено письменное согласие на процедуру.

Проанализированы ультразвуковые признаки и показатели биохимического скрининга, выявлена коррелятивная связь между патологическими изменениями показателей биохимического скрининга и ультразвуковыми показателями, выявленные у женщин с хромосомными аномалиями и генными нарушениями плода.

Определение уровня фетальных гормонов проводилось в отделении иммунологии (Файзырахманова М.М.) ГУ РСНПМЦ АиГ, определялись уровни сывороточных белков РАРР и β ХГЧ в сроке 11-13,6 недель, а также АФП/ХГЧ и НЭ с 16-20,6 неделю беременности. Концентрацию АФП, ХГЧ и несвязанного эстриола определяли твердофазным иммуноферментным методом с использованием тест-систем «ИФА-АФП» и «Гонадотропин ИФА-ХГЧ», (ООО «Нитон», Германия). Определение плазменного ассоциированного с беременностью белка А (РАРР-А) осуществляли также методом ИФА с помощью ООО «Алкор Био» (Санкт-Петербург). Определение концентрации ХГЧ, РАРР-А и НЭ, АФП по стандартной калибровочной кривой проводили с использованием автоматической программы. Уровни маркеров выражали в единицах МоМ путем деления измеренного значения на медиану для данного срока беременности. Расчёт индивидуального риска по синдрому Дауна, Эдвардса и Патау проводился с помощью программы “Исида” разработанный Институтом акушерства и гинекологии им. Д. Отга и ООО «АлкорБио» (Санкт-Петербург).

Ультразвуковое исследование проводилось на ультразвуковых аппаратах фирмы «Mindray 8» (КНДР, 2017), и «Samsung UGEO H-60» (КНДР, 2017) специалистами центра (Матчанова А.Т., Таджиддинов Э.Э.).

Ультразвуковой скрининг проводился с использованием нормативов, рекомендованных в практическом руководстве (Фазылова А.А., 2012 г).

Беременным в основной проведены инвазивные методы пренатальной диагностики, кордоцентез $n=13$ (32,5%), амниоцентез $n=21$ (52,5%) и трансабдоминальная аспирация ворсин хориона $n=6$ (15%) с последующим цитогенетическим и молекулярно-генетическим исследованием биологического материала.

Инвазивных манипуляций проведены с применением биопсийных игл с мандреном (18G 160mm; 22G 200mm), имеющий срез QUINKE, экзогенный наконечник, скользящий ограничитель глубины, сантиметровые метки и

коннектор для присоединения шприца (Италия, Medax medical devices), под УЗ контролем (Philips 2008 г, Нидерланды, секторного датчика 5 МГц).

Цитогенетические исследования проводились с использованием реактивов фирм «Sigma» (США, 2019) и «ПАНЕКО» (Россия, 2019).

Хромосомный анализ проводился с помощью стандартного хромосомного микроматричного анализа (Genechip scanner 3000 7G system). Использована микроматрица средней плотности, которая содержит 750 тыс. маркеров с высокой плотностью, покрывающих все клинически значимые участки генома.

Для пренатальной диагностики генных болезней применялся основной метод ДНК-диагностики – полимеразная цепная реакция.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corp., США) и Statistica 6.0 for Windows (Stat Soft Inc., США) с соблюдением общих рекомендаций для медицинских и биологических исследований.

Для оценки эффективности метода в отношении выявления аномалий плода рассчитывались чувствительность, специфичность, положительное прогностическое значение, отрицательное прогностическое значение, диагностическая точность метода (Altman D.G., Bland J.M. Diagnostic tests 2: predictive values, 1994; Anders Albom, Stephan Norrel, 1996).

В третьей главе «**Характеристика скрининговых показателей у женщин с высоким риском рождения детей с генетическими заболеваниями**» диссертации сделан анализ факторов риска развития генетической патологии, который показал, что наследственная (генетическая) патология может встречаться в любой возрастной категории в равной степени, что говорит о необходимости проведения тщательного комбинированного пренатального скрининга каждой беременной независимо от возраста (в группе риска оказались беременные как в возрасте до 35 лет, так и старше, в равной степени (рис. №1).

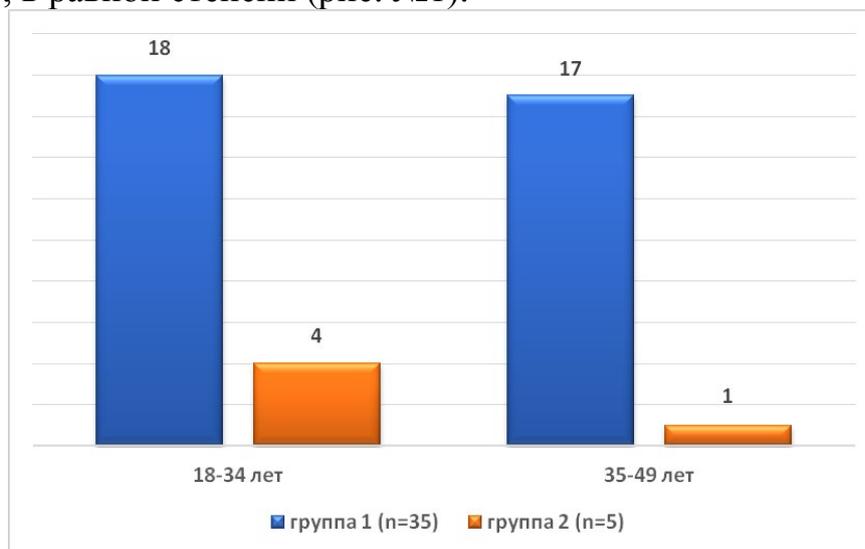


Рис. 1. Анализ возрастной характеристики обследованных женщин.

По результатам исследования установлено, что у лиц с имеющимся возрастным риском, имело место 3 (17,6%) случая диагностированных анеуплоидий. У лиц без имеющегося возрастного фактора – 7 случаев (38,9%) диагностированных хромосомных патологий у плода.

Следовательно, важно отметить, что пренатальный скрининг необходимо проводить во всех возрастных категориях беременных женщин.

По анализам изучения изолированного возрастного фактора риска стоит отметить, что из 17 беременных в возрасте 35 лет и более, у 2-х (11,8%) женщин имел место только лишь возрастной риск (кариотип без патологий).

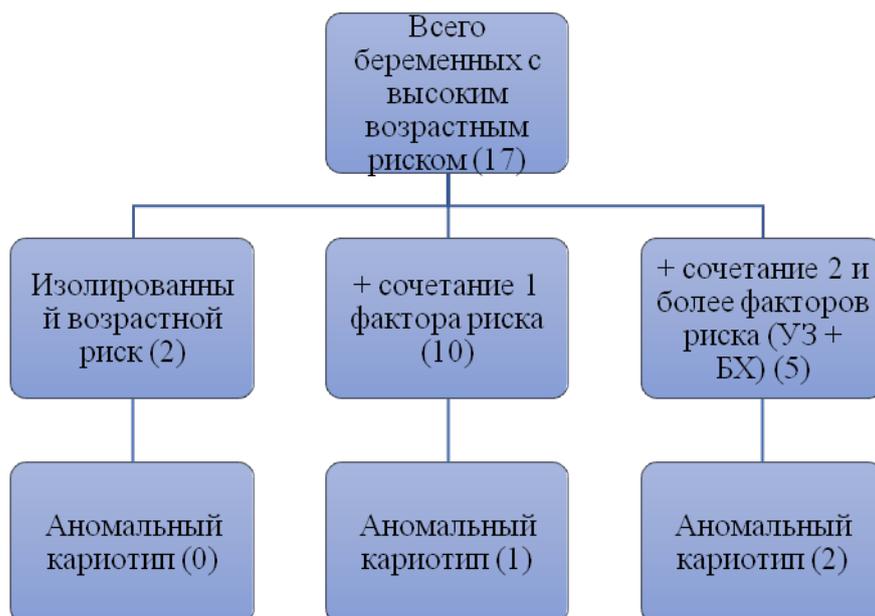


Рис. 2. Анализ изучения возрастного фактора риска.

У 10 (58,8%) беременных с имеющимся 1 (одним) дополнительным фактором риска - аномальный кариотип плода имел место в 1 случае (10%).

У 5-ти возрастных беременных (29,4%) с наличием 2 и более факторов риска - аномальный кариотип имели 2 плода (40%) (рис. №2).

Следовательно, с целью повышения чувствительности и специфичности проводимого пренатального скрининга, возрастной фактор необходимо сочетать с другими факторами риска.

По результатам изучения анамнеза (транслокаций у родителей, наличие факта рождения детей с анеуплоидией в семье или хромосомной патологией у близких родственников), как фактора риска, установлено, что необходимо сочетать его с другими неинвазивными тестами, и при необходимости верифицировать диагноз цитогенетическим анализом, что в свою очередь повышает чувствительность и специфичность проводимого пренатального скрининга.

Из 4-х беременных с наличием отягощенного анамнеза, как фактор риска, в 1 случае (25%) анеуплоидия подтверждена.

У остальных 3-х (75%) исследованных беременных - хромосомная аномалия плода исключена (рис. №3).

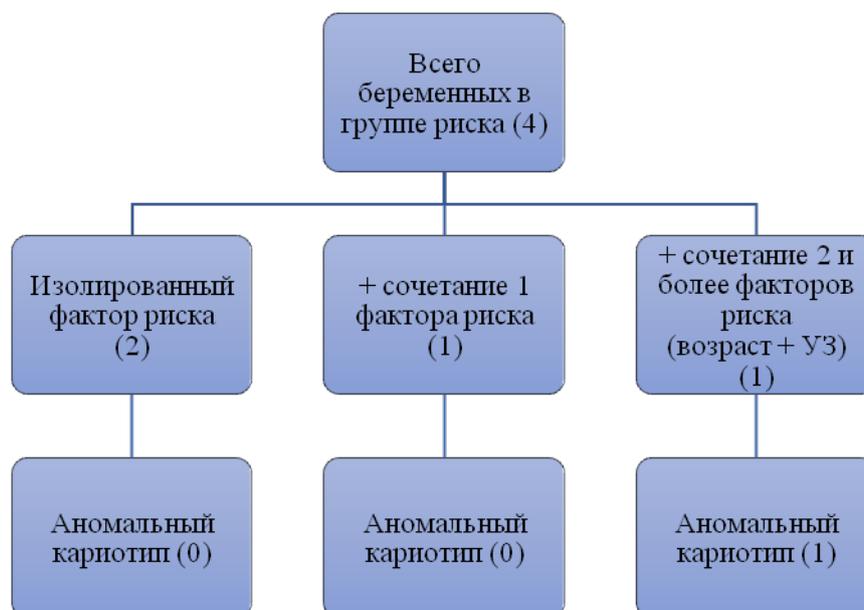


Рис. 3. Анализ изучения наследственного фактора риска.

У 2-х (50%) беременных с изолированным риском по наследственному фактору – кариотип плода без патологии.

С целью повышения специфичности и чувствительности учета данного фактора риска, изучен кариотип плода у беременной с отягощенным анамнезом (1 беременная – 25%) при наличии одного дополнительного фактора риска (изменения уровня сывороточного белка). Хромосомная патология исключена.

У 1 беременной (25%) с наличием 2-х и более факторов риска (возрастной риск, ультразвуковые маркеры) – выявлена микродупликация длинного плеча 14 пары хромосомы у плода, что является качественной хромосомной поломкой.

Несомненно, данный фактор риска имеет немаловажное значение, и в таких случаях риск рождения плода с генетической патологией очень высок. Результаты исследования показывают, что данный этап помогает нам сузить круг беременных в группе риска и снизить число тяжелых, в техническом аспекте, инвазивных процедур.

Для определения эффективности ультразвукового скрининга в отношении выявления хромосомных патологий на дородовом этапе была проанализирована группа беременных женщин с эхомаркерами, которые были выделены не только как изолированный признак, но и в сочетании с другими факторами риска и отклонениями уровня фетальных гормонов от нормативных показателей.

Наиболее часто встречаемыми эхомаркерами хромосомной аномалии, описанные в заключениях УЗД, являются: увеличение толщины воротникового пространства (ШШС, кистозная гигрома шеи) – 16 (45,72%); гипо-/аплазия НК (сглаженный профиль у плода) – 11 (31,43%); гиперэхогенный фокус в сердце – 6 (17,14%); гиперэхогенный кишечник,

включения в о/п водах (многоводие, маловодие), плацентация (низкая плацентация, краевое, полное предлежание плаценты) – 4 (11,43%).

Цитогенетическим исследованием, после инвазивной процедуры, в 11 случаях (31,43%) выявлена хромосомная патология у плода. УЗИ плода сопровождалось такими эхомаркерами как: увеличение ТВП (ширина шейной складки, кистозная гигрома шеи) у 9 плодов – 81,82%, гипо-/аплазия НК (сглаженный профиль у плода) в 6 случаях – 54,55%; изменениями в характере и количестве о/п вод (многоводие, маловодие) – 18,18%, вентрикуломегалия – 18,18% (из числа подтвержденных случаев)(табл. №1).

Таблица №1.

Анализ изучения вероятных эхо маркеров, диагностированных ХА, %

№	УЗ маркер ХА плода	С-м Дауна (n=7)	С-м Клайнфельтер а (n=1)	Трисомия 9-й пары хромосомы (n=1)	Микро- дупликация 13-й пары (n=1)	Микро- дупликация 14-й пары (n=1)
1	Увеличение ТВП (ШШС, кистозная гигрома шеи плода)	+	+	-	+	+
2	Гипо-/аплазия носовой кости (сглаженный профиль плода)	+	+	+	+	+
3	Многоводие	-	+	-	-	+
4	Вентрикуломегалия	+	+	-	-	-
5	Водянка плода (асцит)	+	+	-	-	-
6	Пиелюктазия	-	-	-	+	-
7	Кисты хориоидного сплетения	-	-	+	-	-
8	Нарушение кровотока	-	-	-	-	+
9	Всего эхо маркеров	4	5	2	3	4

Увеличение толщины воротникового пространства (ширина шейной складки, кистозная гигрома шеи), как изолированный признак, встречалось у 5 плодов (31,25%). В 3-х случаях (60%) выявлена хромосомная аномалия – синдром Дауна.

В сочетании с другими УЗ маркерами данный эхомаркер определялся у 11 плодов (68,75%), из которых в 6 случаях (54,55%) выявлена хромосомная патология. У 3-х плодов (50%) с синдромом Дауна отмечалось сочетание с такими маркерами, как укорочение костей носа, гидроторакс, водянка плода. В 1-м (16,67%) случае с синдромом Клайнфельтера - укорочение носовой кости, вентрикуломегалия и асцит. Микродупликация участка длинного плеча 13 и 14 пары хромосомы у плода, которая обнаружена по 1 случаю (16,67%), имелось сочетание с гипоплазией носовой кости, сглаженный профилем, многоводием и нарушением кровотока (отрицательный венозный проток – патологическая А волна).

Таким образом, увеличение ТВП является прогностически значимым ультразвуковым маркером генетической патологии, как в случае его изолированного выявления, так и в сочетании с другими эхомаркерами.

Укорочение костей носа встречалось у 11 (31,43%) плодов. В 6 случаях (54,5%) имелось сочетание с другими эхомаркерами. У 2-х (33,3%) выявлен виндом Дауна, 1 плод (16,7%) с синдромом Клайнфельтера и 2 плода (33,3%) с микродупликацией участка длинного плеча 13 и 14 пары хромосомы. В 1-м случае (16,7%) с трисомией 9 пары хромосомы у плода гипоплазия носовой кости шла в комбинации с кистами сосудистых сплетений.

Нарушение кровотока встречалось в 2-х (5,7%) случаях и сопровождалось в сочетании с другими эхомаркерами. У 1 плода (50%) выявлена микродупликация длинного участка 14 пары хромосомы. Во 2-м случае нарушения кровотока у плода генетическая патология исключена.

Брахицефалия, как изолированный эхопризнак, встречалась в 1-м случае (2,9%). У беременной имелись биохимические маркеры хромосомной патологии и высокий возрастной риск. Цитогенетическим исследованием анеуплоидия исключена.

Кисты хориоидного сплетения встречались у 2-х плодов (5,7%). У 1 плода (50%) имелась комбинация с гипоплазией носовой кости – обнаружена микродупликация длинного участка 14 пары хромосомы. У второго плода, где имелась комбинация с кистозной гигромой шеи, генетическая патология исключена.

Вентрикуломегалия плода имелась у 3-х (8,6%) беременных в группе высокого риска. У первого плода (33,3%) с вентрикуломегалией, как единственный изолированный признак, диагностирован синдром Дауна. У второго плода (33,3%), с синдромом Клайнфельтера, вентрикуломегалия шла в комбинации с кистозной гигромой шеи и укорочение носовой кости. Отсюда следует, что беременных, с выявленной вентрикуломегалией плода, как изолированный признак, так и в сочетании с другими эхомаркерами, следует отнести к группе риска по хромосомным патологиям.

Гиперэхогенный фокус в миокарде выявлен у 6 плодов (17,1%). В 1-м (16,7%) случае - изолированный признак, в 5 (83,3%) случаях – сочетался с гиперэхогенным кишечником, пиелюктазией, включениями в околоплодных водах. По результатам исследования, ни в одном случае хромосомная аномалия не обнаружена. Следовательно, гиперэхогенный фокус в миокарде, по данным исследования, не имел диагностической значимости в отношении анеуплоидий.

Гиперэхогенный кишечник в 4-х случаях (11,4%) шел в комбинации с включениями в околоплодных водах, пиелюктазией, гиперэхогенным фокусом в миокарде – аномалия кариотипа не обнаружено.

Омфалоцеле выявлен у 1 плода (2,9%) с нормальным кариотипом.

Асцит в 2-х (5,7%) случаях встречался в сочетании с кистозной гигромой шеи, водянкой плода, гипоплазией носовой кости,

вентрикуломегалией. В обоих случаях диагностированы аномалии кариотипа.

Двусторонняя пиелоэктазия встречалась у 3-х плодов (8,5%) в комбинации с увеличением толщины воротникового пространства, сглаженным профилем у плода. В одном случае (33,3%) подтверждена микродупликация длинного плеча 13 пары хромосомы. В остальных случаях сочетания пиелоэктазии с гиперэхогенным фокусом в миокарде генетическая патология не выявлена.

Аномальное количество околоплодных вод встречалось у 4-х (11,4%) беременных, в сочетании с увеличением толщины воротникового пространства, кистозной гигромой шеи у плода, гипоплазией носовой кости, вентрикуломегалией, нарушением кровотока, и только в виде многоводия. В 2-х (50%) случаях диагностированы аномалии кариотипа плода (синдром Клайнфельтера и микродупликация участка длинного плеча 14 пары хромосомы). Таким образом, диагностическая значимость многоводия возрастает при сочетании с другими маркерами хромосомной патологии.

По данным таблицы №1 видно, что увеличение ТВП встречается в 4 нозологиях из 5. Гипо-/аплазия носовой кости – во всех нозологиях. Это свидетельствует о наибольшей значимости данного эхомаркера в отношении хромосомной патологии.

Чувствительность метода УЗД в отношении различных хромосомных аномалий составила 90,91%, специфичность 54,17%, отрицательное прогностическое значение 92,86%, положительное прогностическое значение 47,62%, диагностическая точность метода составила 65,72%.

Таким образом, каждый фактор риска, имеющийся у женщины, выявленный методами УЗ и БХ скрининга, вносит свой вклад в формирование показаний к инвазивной пренатальной диагностике, поэтому ни одним из них нельзя пренебрегать при решении вопроса о проведении пренатального кариотипирования. Также следует отметить, что есть необходимость проведения инвазивной пренатальной диагностики при выявлении вероятного эхо маркера, например, увеличение толщины воротникового пространства, гипо-/аплазия носовой кости. Как видно из проведенного анализа, вышеуказанный эхомаркер встречался при каждой, цитогенетически подтвержденной, хромосомной патологии.

Исследование уровня сывороточных белков, установило, что из 35-ти обследуемых только у 23 беременных (65,7%) имелись специфические отклонение показателей биохимических маркеров.

В 6 (26,1%) случаях цитогенетическим исследованием выявлена хромосомная патология у плода. В остальных 17-ти случаях (73,9%) - хромосомный набор плода – эуплоидный.

Из 12 беременных (34,3%) с нормальными показателем уровня сывороточного белка, но имеющие другие факторы риска, у 5 (41,7%) диагностирована генетическая патология плода. В остальных 7 случаях (58,3%) кариотип плода без патологий (рис. №4).

У 9 беременных (39,1%) с наличием изолированного биохимического фактора риска – хромосомная патология исключена.



Рис 4. Частота хромосомной аномалии при отклонениях уровня сывороточного белка.

Изучены результаты биохимического скрининга беременных с синдромом Дауна у плода.



Рис 5. Результаты биохимического скрининга беременных с СД у плода.

Из 7 (63,6%) случаев с синдромом Дауна, у 5-ти (71,43%) имели место специфические отклонения уровня сывороточных белков. У 2-х (28,57%) – показатели биохимического скрининга без изменений (рис. №5).

Чувствительность метода ИФА сыворотки крови беременных в отношении ХА составила 54,55%, специфичность 29,17%, положительное прогностическое значение 26,09%, отрицательное 58,33%, диагностическая точность метода составила 37,14%.

Таким образом, результат биохимического скрининга вносит свой характерный вклад при формировании группы высокого риска по хромосомным аномалиям у плода, в то же время положительное прогностическое значение результата биохимического скрининга является низким, что требует дальнейших комплексных исследований.

Проведён анализ выявленных факторов риска, их комбинация и взаимосвязь показаний к пренатальному кариотипированию.

Таблица 2.

Количество выявленных ХА в зависимости от показаний к пренатальному кариотипированию (n=35), %.

Показания	Количество случаев		Хромосомная аномалия	
	n	%	n	%
Возраст 35 лет и более	2	5,71	-	-
ХА у предыдущих детей	2	5,71	-	-
Транслокация у родителей	-	-	-	-
Данные эхографии	4	11,43	3	27,3
Отклонение сывороточных маркеров крови	1	2,86	-	-
Сочетание показаний	26	74,29	8	72,7
Безуспешность предыдущей процедуры	-	-	-	-
Всего	35	100	11	100

Наиболее частым показанием к проведению инвазивной пренатальной диагностики явилось сочетание выявленных факторов риска – 26 случаев (74,29%).

В ходе работы, пренатальным кариотипированием диагностировано 11 случаев (31,4%) хромосомной аномалии плода. В 29 случаях (68,6%) - генетическая патология исключена.

В группе беременных с сочетанными показаниями диагностировано 8 (72,7%) случаев хромосомной патологии, что является большинством выявленных аномалий. Из них: 1 случай установлен в I триместре путем трансабдоминальной аспирации ворсин хориона (12,5%), 4 случая (50%) - путем исследования пуповинной крови и 3 случая (37,5%) - анализа амниотической жидкости.

В 3 (27,3%) случаях – показаниями послужили ультразвуковые маркеры хромосомной патологии. Исследование проведено во II триместре беременности по пуповинной крови плода.

Анализ сочетанных факторов риска, являющиеся показанием к инвазивной пренатальной диагностике, установил, что самым прогностически неблагоприятным оказалась комбинация данных эхографии и изменение сывороточных маркеров. Выявлено 5 случаев (62,5%).

В остальных наиболее вероятных комбинациях факторов риска диагностировано по 1 случаю (12,5%) (табл. №3).

Таблица 3.

Частота выявления ХА в зависимости от сочетания показаний к пренатальному кариотипированию, %.

Показания	Количество ХА (n=8)	%
Данные эхографии + изменение уровня сывороточных маркеров	5	62,5
Данные эхографии + возраст	1	12,5
Данные эхографии + возраст + изменение уровня СМ	1	12,5
Возраст + изменение уровня СМ	-	-
Изменения СМ + ХА у предыдущих детей	-	-
Данные эхографии + возраст + ХА у предыдущих детей	1	12,5

Таким образом, результаты анализа указывают на важность и необходимость проведения комбинированного скрининга, с учетом всех факторов риска, как в I триместре, так и во II триместре беременности.

Представлены результаты анализа методов инвазивной пренатальной диагностики с количественными данными о выявленной/исключенной генетической патологии в соотношении к общему числу проведенных манипуляций (рисунок №6).



Рис. 6. Результаты анализа методов инвазивной пренатальной диагностики.

Амниоцентез проведен у 21 беременной (52,5%), что составляет большую часть проведенных процедур.

К превосходящим возможностям цитогенетического исследования амниотической жидкости методом хромосомного микроматричного анализа определить является диагностика микродупликационных и микроделеционных изменений в хромосомах.

В 2 случаях (18,2%) методом хромосомного микроматричного анализа диагностирована микродупликация участка длинного плеча 13 и 14 пары хромосомы. В 1 случае (9,1%) диагностирован синдром Дауна. У остальных 18 беременных (85,7%) – хромосомная патология плода исключена.

Согласно результатам исследования вытекает, что амниоцентез - является предпочтительным методом забора биологического материала во II триместре беременности, как наиболее безопасный, менее травматичный, быстрый по времени выполнения и технически доступный способ.

Чувствительность хромосомного микроматричного анализа в отношении хромосомных заболеваний - 66,67%, специфичность 100%, отрицательное прогностическое значение - 94,4%, положительное прогностическое значение 100%, диагностическая точность метода - 95%.

Следовательно, исследование околоплодных вод путем хромосомного микроматричного анализа необходимо считать одним из приоритетных методов лабораторного исследования в отношении анеуплоидий.

Изучен исход беременности после проведенных инвазивных процедур. В 28-ми случаях (70%) – беременность завершилась родами здоровым плодом. В 9-ти случаях (22,5%) – беременность прервана после получения результатов цитогенетического анализа и заключения генетика.

В 2-х случаях (5%) отказа от прерывания при диагностированной хромосомной патологии – роды, плодом с генетической аномалией.

В 1-м (2,5%) случае родился плод с синдромом Дауна, при имеющемся отрицательном результате лабораторного анализа (табл. №4)

Таблица 4.

Исходы беременности после инвазивных процедур, %.

Исходы	Количество инвазий (n=40)	%
Роды здоровым плодом	28	70
Прерывание беременности по медицинским показаниям	9	22,5
Перинатальные потери от 3-х недель после ИД	0	0
Перинатальные потери в течение 2-х недель после ИД	0	0
Отказ от прерывания при имеющейся генетической патологии (подтвержденной ПД)	2	5,0
Роды с генетическим заболеванием при исключенном лабораторном анализе	1	2,5

Чувствительность инвазивной пренатальной диагностики составила 90,91%, специфичность 100%, отрицательное прогностическое значение 96,67%, положительное прогностическое значение 100%, диагностическая точность 97,5%.

Таким образом, инвазивная диагностика, с последующим цитогенетическим исследованием, является завершающим и достоверным методом пренатального скрининга с целью выявления генетических патологий плода у беременных женщин в группе высокого риска.

С целью снижения интра- и послеоперационных осложнений инвазивных методов при трансабдоминальном заборе биологического материала – изучена эффективность применения биопсийной насадки для ультразвукового датчика и специального держателя-холдера (рис. №7), в сравнении с данными литературных источников использования стандартной техники забора (рис. №8).



Рис. 7. Усовершенствованная техника забора биологических сред.

В результате применения усовершенствованной техники забора биологического материала плода - интра и после операционных осложнений не отмечалось. Следовательно, данную технику следует считать как наиболее безопасную и практически усовершенствованную в пренатальном скрининге.

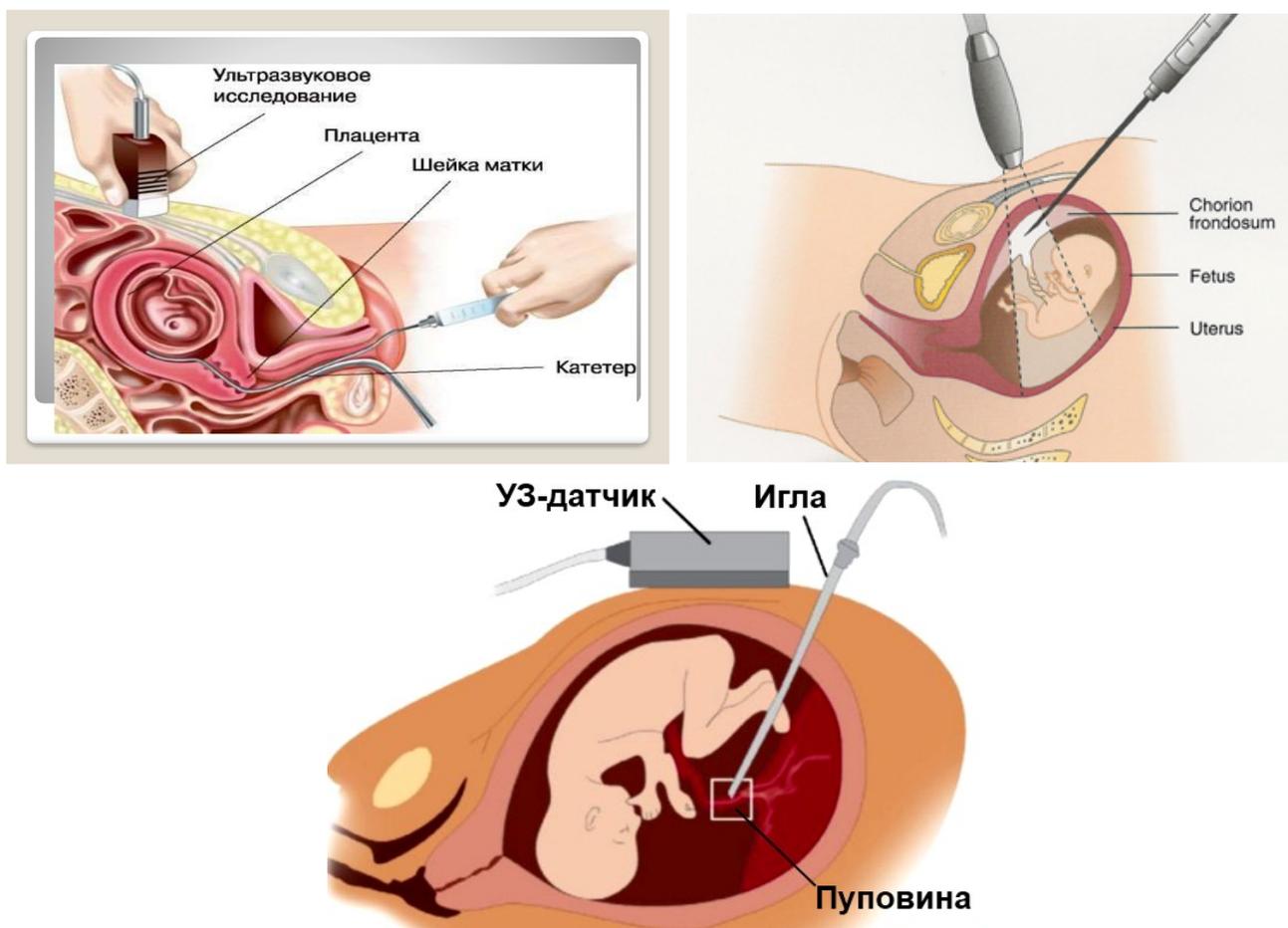


Рис. 8. Стандартная техника забора биологических сред.

Уникальность данной техники основано на том, что на биопсийной насадке, привязываемой к ультразвуковому датчику, имеется специальный игловодитель, с 2-мя точками приложения, благодаря которой осуществляется однонаправленный ход иглы. Данная техника дает возможность контролировать проводимые манёвры с иглой при близлежащей пуповине плода, препятствуя смещению иглы из поля зрения. Также, вышеуказанный метод даёт возможность постоянной визуализации экзогенного кончика иглы, дабы избежать травмы плода, плаценты и пуповины во время потери визуальной картины. При смещении видимого участка свободной петли пуповины, прокол которой планируется для забора крови, параллельными наклонами ультразвукового датчика имеется возможность восстановить визуализацию, и при этом одновременно контролирую экзогенное остриё иглы.

Настраиваемый угол вкола иглы равен $30-45^\circ$, что даёт уникальную возможность определить надёжную точку вкола в случае, если видимый участок свободной петли пуповины плода визуализировать в центре нижнего полюся УЗ монитора. Выбранный угол даёт возможность более мягкому и безопасному входу биопсийной иглы в пуповину плода, препятствует контаминации крови с материнскими клетками, околоплодными водами и способствует меньшей кровоточивости из места инъекции.

Проведение трансабдоминальной аспирации ворсин хориона с применением специального держателя и биопсийной насадки дает возможность выполнения процедуры с наименьшим риском осложнений, контаминации материнскими клетками, а однонаправленный ход иглы даёт уникальную возможность оставаться в толще хориона при заборе материала, препятствуя проколу амниона и травмы плода.

Также при выполнении техники забора ТААВХ имеется возможность неосложненного забора биологического материала при любом расположении хориона, нежели при трансцервикальном доступе.

Немаловажное значение имеет то, что данная техника дает возможность необходимого и достаточного забора биологического материала в качественном и количественном плане, что дает возможность провести процедуру с первой попытки и ликвидировать проведение повторных вмешательств, тем самым существенно снизить риск осложнений.

Снижается риск таких осложнений как травма плода, прокол пуповины, длительное кровотечение из места инъекции, гематома пуповины из места инъекции, травма соседних и близлежащих органов, снижает риск угрозы выкидыша и гибели плода, неудачная выполненная процедура.

Таким образом, проведение комплексного пренатального скрининга на ранних сроках гестации, включающего в себя все этапы обследования (ультразвуковая диагностика, биохимический анализ, инвазивный метод), способствует уменьшению количества необоснованных прерываний беременности, а также диагностике врожденных и наследственных заболеваний плода, что в свою очередь непосредственно отразится на генетическом грузе и популяции страны.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее важными УЗ предикторами риска хромосомных заболеваний служат увеличение ТВП (11,25%), гипо-/аплазия носовой кости (9,27%), кисты сосудистых сплетений – 7,75%, венрикуломегалия и эхопризнаки ВПС – 6,23%; а также изменения уровня сывороточного белка РАРР (26,1%) в I триместре беременности и ХГЧ (60,9%) во II триместре.

В группе возрастных беременных в 17% случаев выявлена генетическая патология у плода, тогда как у беременных без имеющегося возрастного риска патология плода наблюдалась в 38%, что говорит о необходимости проведения глубокого, полноценного комбинированного пренатального скрининга у каждой беременной, независимо от возраста.

2. Анализ результатов проведенного инвазивного пренатального скрининга беременным в группе риска подтвердил высокую информативность увеличения толщины воротникового пространства плода по данным ультразвукового скрининга - 81,82%, а также

гипоплазии носовой кости – 54,55%., которая проводится в сочетании эхомаркеров с другими факторами риска.

Результаты изучения анализа факторов риска генетической патологии у плода свидетельствуют о том, что наиболее чувствительным и специфичным оказались сочетанные показания (74%) к пренатальному кариотипированию. Сочетаниями УЗ и БХ маркеров являются наиболее значимыми в проводимом скрининге (62,5 %).

Эффективность цитогенетического исследования из амниотических вод составляет 95% и позволяет определить не только количественные изменения в кариотипе плода, но и структурные поломки. Чувствительность 66,67%, специфичность 100%, диагностическая точность метода - 95%.

3. Усовершенствована техника трансабдоминального забора биологического материала плода (предотвратило необоснованное прерывание беременности здоровым плодом 70%), для цито- и молекулярно-генетического исследования, с применением биопсийной насадки на ультразвуковой датчик и специального держателя – холдера, способствующие более безопасному и надёжному проведению манипуляции (снижает осложнения до 15%), а также повышению качества и количества забора биологических сред у плода.
4. Алгоритм поэтапного пренатального скрининга, включающий в себя обязательное проведение медико-генетической консультации, ультразвуковой и биохимический скрининг как в I так и во II триместре беременности, с применением инвазивных методов пренатальной диагностики врожденных наследственных и генетических заболеваний у плода, позволит снизить генетический груз популяции, снижением финансовых затрат со стороны бюджета государства на 18%.

**SCIENTIFIC COUNCIL PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED
SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER FOR OBSTETRICS
AND GYNECOLOGY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER FOR OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

ILYASOV AZIZBEK BAKHTIYAROVICH

**USING INVASIVE METHODS OF PRENATAL DIAGNOSTICS FOR THE
DETECTION OF CHROMOSOMAL AND GENETIC DISEASES IN THE
FETUS**

14.00.01 – Obstetrics and gynecology

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

TASHKENT – 2021

The theme of the doctoral (PhD) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No.B2020.2.PhD/Tib610.

The doctoral (PhD) dissertation was carried out at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology.

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” Informational and Educational Portal at www.ziynet.uz.

Scientific supervisor: **Yusupbaev Rustem Bazarbaevich**
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents:

Doctor of Medicine, Professor

.....
Doctor of Biological Sciences

Leading organization:

The defence of the doctoral dissertation will be held on “___” _____ 2021, at _____ at the meeting of the Scientific Council PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology (Address: 132A Mirzo Ulugbek str., 100124, Mirzo Ulugbek district, Tashkent city. Tel./Fax: (+998) 71-263-84-83; e-mail: info@uzaig.uz).

The doctoral dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology (registered under No.____). Address: 132A Mirzo Ulugbek str., 100124, Mirzo Ulugbek district, Tashkent city. Tel./Fax: (+998) 71-263-84-83; e-mail: info@uzaig.uz.

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

D.A. Alieva
Chairwoman of the Scientific Council
on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

M.M. Fayzirakhmanova
Scientific Secretary of the Scientific Council
on Award of Scientific Degrees,
Candidate of Biological Sciences

F.M. Ayupova
Chairwoman of the Scientific Seminar of the
Scientific Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (annotation of the PhD dissertation)

The aim of the research is to optimize the methods of prenatal diagnostics for the detection of chromosomal and genetic diseases in the fetus.

The tasks of the research are:

carrying out a retrospective analysis of biochemical and ultrasound markers of the fetus in pregnant women to identify risk predictors of chromosomal diseases; analyzing clinical (age, anamnesis) data and assessing the results of biochemical and ultrasound screenings of the fetus in pregnant women in the risk group;

distinguishing the most significant ultrasound signs of chromosomal pathology of the fetus by verifying them through the invasive screening of pregnant women; studying the possibilities and combination of combined prenatal screening indicators; studying the main characteristics of the cytogenetic research of chromosomal abnormalities in the amniotic fluid to increase the effectiveness of prenatal screening;

improving the technique of sampling biological material through an invasive procedure; studying the effectiveness of using a biopsy attachment for an ultrasound probe and a holder to reduce intra- and postoperative complications;

developing an algorithm for conducting a comprehensive prenatal screening.

The object of the research were 40 pregnant women included in the high-risk group for hereditary diseases in the fetus and sent from treatment-preventive medical institutions of the Republic of Uzbekistan (Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology, Republican Screening Center, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Hematology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Regional Screening Centers) to carry out invasive methods of prenatal diagnostics.

Scientific novelty of the research consists of the following:

for the first time, the criteria have been improved for identifying risks of development of hereditary diseases, and the prognostic capabilities of ultrasound and biochemical screenings in the early diagnosis of the birth of children with chromosomal diseases have been studied;

for the first time, the sensitivity and specificity of prenatal diagnostic methods in the early prenatal detection of genetic diseases have been studied;

for the first time, the technique of sampling biological material using a biopsy attachment for an ultrasound probe and a holder has been improved to reduce the incidence of postoperative complications;

for the first time, a differentiated approach has been worked out to the management of pregnant women with a high risk of development of hereditary genetic pathology in the fetus.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on optimization of antenatal diagnostics of genetic pathologies:

a methodological recommendation entitled “An algorithm for intrauterine diagnostics of hereditary diseases in the fetus in the early stages of gestation” has been published (Certificate No.8n-r/456 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan as of 23 November 2020). This methodological recommendation contributes to carry out a complex prenatal diagnosis of chromosomal and genetic abnormalities in early pregnancy terms, and makes it possible to prevent the birth of children with severe uncorrectable malformations, thereby reducing the genetic burden of the population;

the invasive methods of prenatal diagnostics have been introduced into the practical healthcare, in particular, into the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Obstetrics and Gynecology. The developed algorithm has been introduced into Tashkent Regional Perinatal Center and Kibray Regional Medical Association (Certificate No.8n-d/13 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan as of 15 January 2021).

The economic efficiency of the introduction of the research results is determined by a decrease in financial costs to 18% both of the family and the state budget allocated for the provision and maintenance of the life of people with hereditary pathology, and significant improvement in the quality of rendering specialized medical care.

Publication of the research results. On the theme of the dissertation, a total of 10 scientific works were published. Of these, 9 articles were published in the scientific journals recommended by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing the main scientific results of doctoral dissertations including 4 articles in republican and 5 articles in foreign journals.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation was presented on 125 pages consisting of contents, an introduction, the main part (four chapters), conclusions, a list of used literature, a list of conventional signs and terms, as well as appendixes.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (Часть I; Part I)

1. Ильясов А.Б., Юсупбаев Р.Б. Применение инвазивных методов пренатальной диагностики в I–II триместре беременности в группе риска для выявления хромосомных и генных заболеваний // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2018. №3–4. – С. 16–19 (14.00.00; №14)

2. Ильясов А.Б. Совершенствование пренатальной диагностики ВПР плода. Вопросы прогнозирования // Тиббиётда янги кун. – Ташкент, 2020. №4(34). – С. 61–64 (14.00.00; №13).

3. Ильясов А.Б., Юсупбаев Р.Б., Файзырахманова М.М. Потребность инвазивных методов пренатальной диагностики на основании ретроспективного анализа у женщин в группе высокого риска // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2018. №3–4. – С. 19–21 (14.00.00; №14)

4. Ильясов А.Б. Приоритет проведения комплексного пренатального скрининга в диагностике анеуплоидий // Тиббиётда янги кун. – Ташкент, 2021. №3(35/1). – С. 291–297 (14.00.00; №13).

5. Ильясов А.Б., Дюгай С.Ю. Antenatal diagnostic of aneuploidy in high-risk group // Евразийский вестник педиатрии. – Ташкент, 2020. №4(7). – С. 81–89 (№268/7 от 30 августа 2019).

II бўлим (Часть II; Part II)

6. Ильясов А.Б. Потребность инвазивных методов пренатальной диагностики у беременных женщин в группе высокого риска // XII региональный научно-образовательный форум. Пленум правления Российского общества акушеров гинекологов. Журнал «Мать и Дитя». – Сочи, 26–28.06.2019. – С. 16–18.

7. Ильясов А.Б. Пренатальная диагностика – залог будущего здорового поколения // Danish Scientific Journal, Дания № 38/ 2020 г. ISSN 3375/2389. – С. 30–34.

8. Ильясов А.Б., Юсупбаев Р.Б. Допплерометрические исследования кровотока в средней мозговой артерии у плода при резус-иммунизации // XIV Международный конгресс по репродуктивной медицине. – Москва, 21–24 января 2020 г. – С. 96–97.

9. Ильясов А.Б. Результативность вычисления скорости кровотока СМА у плода при резус конфликте // ЛОГО`Е Сборник научных трудов. – Венгрия, Будапешт, 2020. – С. 101–105.

10. Ильясов А.Б., Юсупбаев Р.Б. Алгоритм внутриутробной диагностики наследственных заболеваний у плода на ранних сроках гестации // Методическая рекомендация. – Ташкент, 2020. – 21 с.