

**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**

**ПУЛАТОВА ГУЛРУХ АЛИШЕР ҚИЗИ**

**ҲОМИЛАДА ШИШ СИНДРОМИНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ  
УСУЛЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

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

**ТОШКЕНТ–2023**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**  
**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Пулатова Гулрух Алишер қизи**

Ҳомилада шиш синдромини ташхислаш ва даволаш усулларини  
такомиллаштириш..... 3

**Пулатова Гулрух Алишер қизи**

Оптимизация диагностики и лечения водянки плода..... 25

**Pulatova Gulrukh Alisher qizi**

Improving the methods of diagnosis and treatment of hydrops fetalis..... 45

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 48

**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**

**ПУЛАТОВА ГУЛРУХ АЛИШЕР ҚИЗИ**

**ҲОМИЛАДА ШИШ СИНДРОМИНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ  
УСУЛЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

**14.00.01 – Акушерлик ва гинекология**

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

**ТОШКЕНТ–2023**

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси **Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.2.PhD/Tib1854** рақам билан рўйхатга олинган.

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

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.uzaig.uz](http://www.uzaig.uz)) ҳамда «Ziyounet» Ахборот-таълим порталида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

<b>Илмий раҳбар:</b>	<b>Юсупбаев Рустем Базарбаевич</b> тиббиёт фанлари доктори
<b>Расмий оппонентлар:</b>	<b>Джаббаров Улуғбек Узакович</b> тиббиёт фанлари доктори <b>Ихтиярова Гулчехра Акмаловна</b> тиббиёт фанлари доктори
<b>Етакчи ташкилот:</b>	<b>Тошкент тиббиёт академияси</b>

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги илмий даражалар берувчи PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил:100140, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек кўчаси, 132 уй. Тел./факс: (371) 263-84-83, (371) 263-47-50 E-mail: [info@uzaig.uz](mailto:info@uzaig.uz)).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин ( \_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган (Манзил: 100140, Тошкент ш., Мирзо Улуғбек тумани, Мирзо Улуғбек кўчаси, 132 уй. Тел./факс: (371) 263-84-83, (371) 263-47-50)

Диссертация автореферати 2023 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2023 йил \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

  
**Д.А.Алиева**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

  
**М.М.Файзырахманова**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
раиси, биология фанлари номзоди

**У.Ю.Юсупов**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
қўшидаги Илмий семинар раиси,  
тиббиёт фанлари доктори





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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Перинатал даврдаги касалликларни ташхислаш ва даволашда эришилаётган кўплаб ютуқларга қарамасдан ноиммун ҳомила шиши ҳозирги кунда ҳам долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда ва перинатал касалланиш ва ўлим тузилмасида аҳамиятли рол ўйнайди. Ноиммун ҳомила шиши (НХШ) бир қатор ҳомила ичи касалликларининг охириги босқичи ҳисобланади ва юқори леталлик билан характерланади. Ҳозирги вақтда резус-иммунизация профилактикасининг кенг қўлланилиши туфайли иммун ҳомила шиши билан касалланиш камайганлигини ҳисобга олсак, ноиммун ҳомила шиши ҳомила шишларининг доминант шаклига айланди. Фетал тиббиёт тадқиқотларига кўра «...ҳомила шишларининг барча турлари орасида ноиммун ҳомила шиши 90% ни ташкил қилиб, учраш частотаси 1:2000-3000 туғруқни ташкил қилади»<sup>1</sup>. Шу сабабли биз ушбу тадқиқот ишини ноиммун ҳомила шишларини ўрганиш учун бағишладик.

Жаҳонда перинатал даврдаги ҳомила касалликларини аниқлаш, эрта босқичда ташхислаш, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада ноиммун ҳомила шиши мавжуд аёлларда касаллик этиологиясини тўлиқ аниқлаш, шу асосида ҳомиладорликни олиб бориш тактикасини танлаш, ҳомила ичи даволаш имкониятлари ва истиқболларини белгилаш бугунги куннинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб ҳисобланади.

Мамлакатимизда айни дамда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш ва аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, касалликларни эрта ташхислаш, даволаш 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»<sup>2</sup> каби муҳим вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда ноиммун ҳомила шиши кузатилган аёлларда касалликни тўғри ташхислаш ва даволаш орқали перинатал касалланиш ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлар тўғрисида»ги Фармони, 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сон «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий ёрдам сифатини ошириш ва кўламини янада

<sup>1</sup>Fetal medicine foundation, 2021

<sup>2</sup>2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармон // [www.lex.uz](http://www.lex.uz).

кенгайтириш тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-216-сон «2022 — 2026 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муаян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур илмий тадқиқот республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг VI “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналиши доирасида бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** PubMed маълумотларига кўра, ҳозирги кунга қадар ноиммун ҳомила шиши (НХШ) бўйича 40000 га яқин илмий тадқиқотлар аниқланган, лекин шунга қарамай ноиммун ҳомила шиши синдромини бошқариш бўйича рандомизацияланган назорат остидаги синовлар (РНОС), мета-таҳлил маълумотлари ва далиллар базаси жуда кам ва шу сабабли ушбу тоифадаги беморларни ташҳислашни оптимал алгоритми ва даволаш учун даволаш стандартлари ишлаб чиқилмаган.

Муаян бир сабабни аниқлаш учун кўплаб диагностик тестлар қўлланилаётганига қарамасдан, тахминан 18% ҳолатларда бу касаллик идиопатик бўлиб қолмоқда (Beth M. Kline-Fath et al.,2015). Bellini ва ҳаммуаллифлари томонидан 2009 ва 2015 йилларда олиб борилган тадқиқот натижаларида идиопатик НХШ 17.8% ва 19.8% ҳолатларда учради. Муаллифларнинг фикрича, бу натижалар ирсий метаболик касалликлар гуруҳига кирувчи касалликларнинг етарлича ташхисланмаганлиги сабабли юзага келган бўлиши мумкин (Bellini C, Hennekam RC, Fulcheri E, et al.,2009; Bellini C, Donarini G, Paladini D, et al., 2015).

Мамлакатимиз ҳудудида бугунги кунгача ноиммун ҳомила шиши бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмагани сабабли НХШнинг республика ҳудудидаги учраш частотаси ва этиологияларининг учраш нисбати ҳақидаги маълумотлар мавжуд эмас.

Hartge ва ҳаммуаллифлари ва Laterre ва ҳаммуаллифлари олиб борган тадқиқотларда энг кўп учраган НХШ этиологияси хромосома аномалиялари бўлса (32% ва 39%), Bellini ва ҳаммуаллифлари олиб борган тадқиқотда энг кўп учраган сабаб юрак қон-томир патологиялари бўлди (20.1%) (Hartge D.R.et al.,2015; Laterre M. et al.,2018; Bellini C.et al.,2015). Бу фарқ қуйидагича изоҳланади, Bellini ва ҳаммуаллифлари юрак нуқсонларини кариотипдан қатъий назар юрак қон-томир патологияларига киритишган, Hartge ва ҳаммуаллифлари ва Laterre ва ҳаммуаллифлари эса юрак нуқсонларига олиб келадиган асосий сабаб сифатида кариотипларга эътибор қаратишган. Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда ноиммун ҳомила шиши сабабларини тизимлаштиришда ягона фикр мавжуд эмаслигини кўришимиз мумкин, бу эса кейинги изланишларни талаб қилади.

Бугунги кунда НХШда суюқлик тўпланиш соҳаси касаллик оқибатига таъсири тўғрисида якуний хулосага келинмаган ва томонлар ўртасида номутаносибликлар мавжуд. Баъзи тадқиқотчилар плеврал ва перикардиал шишларни паст яшаб қолиш кўрсаткичи билан боғлашган бўлса, бошқа тадқиқотчилар ўз тадқиқотларида бу боғлиқликни аниқлашмаган (Liu C.A., Huang H.C., Chou Y.Y., 2002; Nakayama H., Kukita J., Hikino S., Nakano H., Hara T., 1999; Smoleniec J., James D., 1995; Kadyrberdieva F.Z., Shmakov R.G., Bokeria E.L., 2019). Бу хулосалардаги номутаносиблик, афтидан, НХШда асосийси суюқлик тўпланган бўшлиқлар эмас балки, касаллик этиологияси эканлигини билдиради. Бироқ, кузатувлар сонининг камлиги, ҳолатларнинг сабаблар тоифаси бўйича нотекис тақсимланиши сабабли, биз фақат ушбу омиллар перинатал натижаларга салбий таъсир кўрсатишини тахмин қилишимиз мумкин ва бу кейинги кенгроқ ва узокроқ ўрганишларни талаб этади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази фетал тиббиёт йўналиши бўйича илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ амалга оширилди.

**Тадқиқотнинг мақсади** минтақада перинатал кўрсаткичларни яхшилаш мақсадида турли хил этиологияли ноиммун ҳомила шиши учун ҳомиладорликни олиб бориш, ташхислаш ва даволаш чора-тадбирларини такомиллаштиришдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

ноиммун ҳомила шиши мавжуд аёлларда ҳомиладорликни кечиши ва оқибатини ретро- ва проспектив таҳлил қилиш орқали касаликка энг кўп олиб келувчи сабаблар, учраш частотаси, ноиммун ҳомила шиши кузатилган аёлларда ҳомиладорлик кечиши хусусиятлари ва ҳомиладорлик оқибатлари таҳлилини ўтказиш;

ноинвазив ва инвазив маркерлар ёрдамида ноиммун ҳомила шиши синдромини келтириб чиқарувчи асосий этиопатогенетик омилларни аниқлаш ва натижаларни баҳолаш орқали мазкур текширув усуллари самарадорлигини асослаш;

ноиммун ҳомила шишларини даволашда иммуноглобулин терапиясининг самарадорлигини ўрганиш орқали даволаш усули учун кўрсатма ва мезонларни ишлаб чиқиш, беморларда учрайдиган хос мезонлар асосида даво препаратининг ижобий таъсир кўрсатувчи энг зарарсиз ва минимал дозасини аниқлаш;

ноиммун ҳомила шишларида кам инвазив фетал жарроҳлик амалиётларини қўллаш учун зарур ҳомила ҳолатларини аниқлаш ва фетал жарроҳлик амалиётлари натижаларини баҳолаш орқали кам инвазив даво усуллари самарадорлигини ўрганиб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2020-2022 йилларда Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази

(стационар ва амбулатор даволаш) назоратида бўлган ноиммун ҳомила шиши мавжуд 51 нафар ҳомиладор аёллар олинди.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида ноиммун ҳомила шиши мавжуд ҳомиладор аёллар, ноиммун шиш мавжуд ҳомила, эркин суюқлик тўпланган сероз бўшлиқлар ҳисобланади.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда умумклиник, клинικο-анамнестик, лаборатор, инструментал, инвазив, патоморфологик ва статистик усуллардан фойдаланилди.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор ҳомила юрак аритмиялари ва ҳомила юрак етишмовчилиги билан кечувчи ноиммун ҳомила шишларида трансплацентар антиаритмик ва кардиотоник давонинг кенгайтирилган қадамба қадам алгоритмлар кетма кетлиги ишлаб чиқилган;

илк бор ноиммун ҳомила шишларида иммуноглобулин терапиясининг самарадорлиги ўрганилган, тадқиқот натижаларига асосланиб даво препаратининг ижобий таъсир кўрсатувчи энг хавфсиз минимал терапевтик дозасини танлаш орқали ушбу даволаш усули учун оптимал схема, кўрсатма ва қарши кўрсатмалар шакллантирилган;

илк бор intraabdominal vesico-allantoic ураҳус оқмаси сабабли юзага келган ноиммун ҳомила шиши аниқланган;

ноиммун ҳомила шиши мавжуд ҳомиладорларда касалликни эрта ташхислаш имконини берувчи ва касаллик этиологиясидан келиб чиққан ҳолда даволаш усулларига дифференциал ёндашувни қўллаш орқали ҳомиладорликни олиб бориш алгоритми ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

ноиммун ҳомила шиши мавжуд аёлларда касалликни ташхислаш ва даволашда яхлит ёндашувни шакллантириш бўйича клиник баённома ишлаб чиқилган;

ноиммун ҳомила шишларида касалликни ташхислашнинг инвазив ва ноинвазив усуллари такомиллаштирилган;

ноиммун ҳомила шиши мавжуд аёлларда касалликни этиологияси ва кечишига боғлиқ ҳолда ҳомиладорликни олиб бориш бўйича услубий тавсиянома ишлаб чиқилган;

юрак аритмиялари сабабли ва инфекциялар сабабли келиб чиққан ноиммун ҳомила шишларида даволаш усуллари такомиллаштирилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, ўтказилган тестларнинг аниқлиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, клиник, инструментал, морфологик, статистик усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ноиммун ҳомила шиши кузатилган аёлларда ҳомиладорлик оқибатларини касаллик этиологияси ва касаллик намоён бўлган муддат билан узвий боғлиқлигини аниқланганлиги, инвазив ва ноинвазив фетал даволаш усулларини амалга ошириш заруратининг илмий асосланганлиги, танланган фаол тактиканинг ҳомиладорлик оқибатига бевосита таъсири намоён бўлганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти турли хил этиологияли ноиммун ҳомила шишларида касалликни келтириб чиқарувчи сабаб ва муайян ҳомила ҳолатига боғлиқ ҳолда фетал терапия ва фетал жарроҳлик усулларини қўллаш орқали перинатал касалланиш ва ўлим сонини камайтириш, ноиммун ҳомила шиши билан боғлиқ ҳомиладорликни тўхтатишларни олдини олишга хизмат қилиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий амалий тиббиёт маркази экспертлар кенгаши хулосаси (05.08.2023й. № 8 д-и/4) асосида тасдиқланган:

*биринчи илмий янгилик:* ноиммун ҳомила шишларида ҳомила юрак аритмиялари ва ҳомила юрак етишмовчилигини трансплацентар даволашнинг кенгайтирилган алгоритми ишлаб чиқиши Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази бўйича буйруқ (2023 йил 12 июндаги № 8 и-и/3-сон) билан марказ, Тошкент вилояти Қибрай ТТБ ва Тошкент вилояти Бўка ТТБ клиник амалиётига жорий қилинди. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: • таклиф этилган алгоритмдан фойдаланиш даволаш олиб борилаётган вақтда юзага келиши мумкин бўлган асоратлар ва ножўя таъсирлар сонини минималлаштиради; • ноиммун ҳомила шишлари билан кечувчи ҳомила юрак аритмиялари ва ҳомила юрак етишмовчилиги кузатилган аёлларни олиб боришда ҳар бир ҳолатга алоҳида ёндашув кейинги даволаш натижаларини яхшилади; • перинатал асоратлар ва ўлим сонини камайтиришга хизмат қилади. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: • ноиммун ҳомила шишлари билан кечувчи ҳомила юрак аритмиялари ва ҳомила юрак етишмовчилиги кузатилган аёлларни амбулатор шароитда олиб бориш ҳисобига иқтисод қилинган; • ҳомиладорликни ўртача 27 кунга амбулатор шароитда чўзиш имконини берган ва касалхонага ётмаслик ҳисобига иқтисод қилинган: шифохонада 1 кун қолиш тўлов миқдори – 223 500 сўм; (умумий иқтисодий самарадорлик 1 бемор учун 6 034 500 сўмни ташкил қилди). **Хулоса:** ноиммун ҳомила шишлари билан кечувчи ҳомила юрак аритмиялари ва ҳомила юрак етишмовчилиги кузатилган аёлларни даволашда таклиф қилинган алгоритмдан фойдаланиш орқали бир нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 12 069 000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 6 034 500 сўмга иқтисод қилиш имконини берди.

*иккинчи илмий янгилик:* ноиммун ҳомила шишларида биринчи марта иммуноглобулин терапиясининг самарадорлиги ўрганилди, ушбу даволаш

усули учун оптимал схема, кўрсатма ва қарши кўрсатмалар шакллантирилди ва Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази бўйича буйруқ (2023 йил 12 июндаги № 8 и-и/3-сон) билан марказ, Тошкент вилояти Қибрай ТТБ ва Тошкент вилояти Бўка ТТБ клиник амалиётига жорий қилинди. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: • инфекция оқибатида келиб чиққан ноиммун ҳомила шишларида муддатдан олдинги туғруқлар сонини, антенатал ва неонатал ҳомила ўлимлари сонини камайтиради; • туғилган чақалоқларда кейинги реабилитация сифатини оширади; • перинатал асоратлар ва ўлим сонини камайтиришга хизмат қилади. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: • инфекция оқибатида келиб чиққан ноиммун ҳомила шишларида муддатдан олдинги туғруқлар ва чақалоқлар касалланиши сонини камайтириши ҳисобига чақалоқлар реанимацияси ва интенсив даволаш бўлимида шифохонада қолиш муддатини ўртача 15 кунга қисқартириб, шифохонада қолиш тўлов миқдори 17 175 000 минг сўмгача камайтирганлиги ҳисобига иқтисод қилинган (РИАГИАТМ нинг прејскурантига кўра шифохонада чақалоқлар реанимацияси ва интенсив даволаш бўлимида 1 кун қолиш 1 145 000 сўмни ташкил қилади); • шифохонада бўлиш даврининг бир неча кунга қисқартирилиши ҳисобига дори-дармон 22 500 000 сўмга кам талаб этилган (1 кунга ўртача 1 500 000 сўм дори воситалари сарфланади). **Хулоса:** инфекция оқибатида келиб чиққан ноиммун ҳомила шишларини иммуноглобулин терапия билан даволаш натижасида, чақалоқларни жонлатириш ва интенсив даволаш бўлимларидаги ётоқ кунларини қисқартириш билан бир нафар чақалоқ ҳисобига бюджет маблағларини 5 290 000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 2 645 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берди.

**учинчи илмий янгилик:** тадқиқот давомида биринчи бор intraabdominal vesico-allantoic ураҳус оқмаси сабабли келиб чиққан ноиммун ҳомила шиши аниқланди ва Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази бўйича буйруқ (2023 йил 12 июндаги № 8 и-и/3-сон) билан марказ, Тошкент вилояти Қибрай ТТБ ва Тошкент вилояти Бўка ТТБ клиник амалиётига жорий қилинди. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: • ноиммун ҳомила шишига олиб келувчи ушбу сабабнинг аниқланиши касалликнинг ноаниқ этиологияли турлари учрашини камайтиради; • касалликни ташхислаш сифатини оширади; кейинги текширувлар учун кетадиган харажатлар ҳажмини камайтиради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: ноиммун ҳомила шишига олиб келувчи ушбу сабабнинг аниқланиши ноаниқ этиологияли ҳомила шишларида касаллик сабабини аниқлаш учун талаб этиладиган кейинги текширувларга сарфланадиган харажатлар ҳажмини ўртача 1 291 000 минг сўмга камайтирди (РИАГИАТМ нинг прејскурантига кўра ноиммун ҳомила шишига олиб келувчи асосий TORCH инфекцияларига ПЗР текширувлар ўртача нархи 720 000 сўмни, кариотиплаш тешируви 420 000 сўмни ташкил қилади). **Хулоса:** intraabdominal vesico-allantoic ураҳус оқмаси сабабли келиб чиққан ноиммун

ҳомила шиши аниқланиши билан ноаниқ этиологияли ҳомила шишларида касалликни сабабини аниқлашга қаратилган бир қатор текширувларга сарфланадиган харажатлар ҳажми ўртача 1 291 000 минг сўмга камайтирилди.

*тўртинчи илмий янгилик:* ноиммун ҳомила шишида ҳомиладорликни бошқариш алгоритми ишлаб чиқилди ва Республика ихтисослаштирилган акушерлик ва гинекология илмий-амалий тиббиёт маркази бўйича буйруқ (2023 йил 12 июндаги № 8 и-и/3-сон) билан марказ, Тошкент вилояти Қибрай ТТБ ва Тошкент вилояти Бўка ТТБ клиник амалиётига жорий қилинди. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: • ушбу алгоритм ҳомиланинг морфологик ва функционал ҳолатини батафсилроқ баҳолаш имконини беради; • ноиммун ҳомила шиши билан асоратланган ҳомиладорларда касалликни ташхислаш ва даволаш сифатини оширади; • фетал терапия ва фетал жарроҳлик усуллари кўллаш орқали перинатал касалланиш ва ўлим сонини камайтиради; • ҳомиладорликни тўлиқ муддатгача узайтириш имконини беради; • ҳомиладорликларни асосиз тўхтатилиш сонларини камайтиради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги** қуйидагилардан иборат: • ноиммун ҳомила шиши билан касалланган эрта туғилган чақалоқларни даволаш ва парвариш қилиш учун тўғридан-тўғри сарфланадиган тиббий харажатлар камайган, неонатал интенсив терапия ва чақалоқлар жонлантириш бўлимларида ўтказиладиган ётоқ кунлари сони ўртача 15 кунга қисқариб, шифохонада қолиш тўлов миқдори 17 175 000 минг сўмгача камайтирилганлиги ҳисобига иқтисод қилинган (РИАГИАТМ нинг прејскурантига кўра шифохонада чақалоқлар реанимацияси ва интенсив даволаш бўлимида 1 кун қолиш 1 145 000 сўмни ташкил қилади); • шифохонада бўлиш даврининг бир неча кунга қисқартирилиши ҳисобига дори-дармон 22 500 000 сўмга кам талаб этилган (1 кунга ўртача 1 500 000 сўм дори воситалари сарфланади). **Хулоса:** ноиммун ҳомила шиши мавжуд аёлларни тўғри текшириш ва даволаш билан чақалоқларни жонлатириш ва интенсив даволаш бўлимларидаги ётоқ кунларини қисқартириш натижасида бир нафар чақалоқ ҳисобига бюджет маблағларини 5 290 000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларни 2 645 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берди.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Ушбу тадқиқот натижалари 1 та халқаро конгресс ва 2 та халқаро республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинди ва муҳокама қилинди.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация иши мавзуси бўйича жами 13 та илмий ишлар чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларни чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 9 та илмий мақола, жумладан 7 та республика, 2 та хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертация ишининг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Ишнинг умумий ҳажми 120 саҳифадан иборат.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Ноиммун ҳомила шиши муаммосига замонавий ёндашув (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобда дунё миқёсида ноиммун ҳомила шиши муаммоси, эпидемиологияси, перинатал кўрсаткичларга бўлган таъсири, келиб чиқиш сабаблари, патогенези, замонавий диагностика усуллари, даволаш усуллари ва касаллик оқибатлари батафсил ёритилган. Бир қатор хориж олимларининг ноиммун ҳомила шиши бўйича олиб борган тадқиқотлари кўриб чиқилиб, натижалар таҳлил қилинган. Йирик хорижий тадқиқотлар натижалари бир бири билан таққосланган.

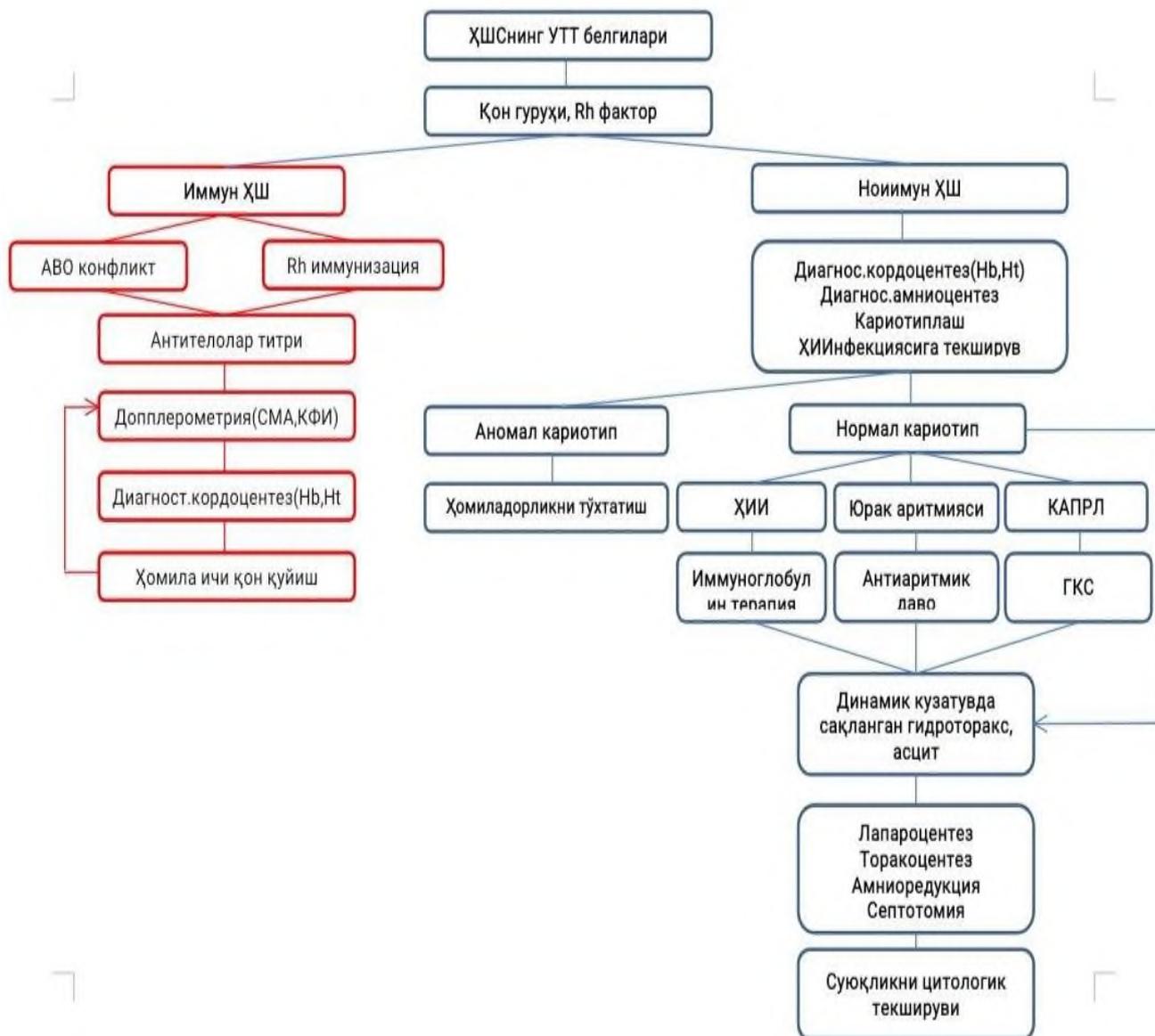
Диссертациянинг «**Тадқиқот усуллари ва материаллари**» деб номланган иккинчи бобда текширилган беморларнинг умумий тавсифи ва текширув усуллари баён қилинган.

Тадқиқот 201 нафар ҳомиладор аёлни ўз ичига олади. Тадқиқотимиз 2 босқичда амалга оширилди. 1- босқич ретроспектив таҳлилдан иборат бўлиб, 2017-2019-йиллар давомида Республика «Она ва бола скрининги» марказига мурожаат этган ва ноиммун ҳомила шиши ташхиси қўйилган 150 нафар ҳомиладорларни ўз ичига олади. Улардан 40 нафари 2017-йилда, 49 нафари 2018-йилда, 61 нафари 2019-йилда қайд этилган. 2-босқич проспектив таҳлил натижаларидан иборат бўлиб, 2020-2022-йиллар давомида РИАГИАТМ марказига ноиммун ҳомила шиши ташхиси билан мурожаат этган 51 нафар ҳомиладор аёллардан иборат бўлди, улардан 9 нафарида ҳомиладорликнинг 1-триместрида хромосома аномалиялари аниқланганлиги туфайли ҳомиладорлик тўхтатилган ва бу ҳомиладорлар тадқиқотнинг кейинги босқичларидан чиқарилган. Қолган 42 нафар ҳомиладор аёллар НХШда ҳомиладорликни олиб боришни кутиш ёки фаол тактикасини танлаганлиги асосида 2 гуруҳга бўлиб ўрганилди. 1- гуруҳни (асосий) 20 нафар НХШда фаол тактика олиб борилган аёллар ташкил этди, 2 – гуруҳни (солиштирма) эса 22 нафар фаол тактикадан бош тортган ва НХШда ҳомиладорликни кутиш тактикасидан фойдаланилган аёллар ташкил этди. Тадқиқот гуруҳларидаги аёлларнинг ёши 18 ёшдан 43 ёшгача бўлган ораликни ташкил қилиб, ўртача ёш медианаси 28 (24; 31) ёшни ташкил этди.

Проспектив тадқиқотда иштирок этган барча аёлларда ҳомиланинг эксперт ультратовуш текшируви ўтказилди ва қуйидаги кўрсаткичлар баҳоланди: ҳомиланинг структуравий патологиясининг мавжудлиги ва тури,

суяқлик мавжуд сероз бўшлиқлар сони, суяқлик ҳажми, ўпка гипоплазиясининг мавжудлиги ва даражаси, юрак компрессияси, ҳомила юмшоқ тўқималарининг шишиши мавжудлиги, қалинлиги ва даражаси, шунингдек, ҳомила олди сувлари миқдори ва плацента қалинлиги.

Ҳомиланинг эхокардиографияси юрак, клапанлар ва магистрал томирларнинг структуравий ёки функционал патологиясини, перикард бўшлиғида суяқлик мавжудлигини ва унинг ҳажмини, шунингдек, ҳомила юрагининг функционал ҳолатини баҳоловчи бир қатор параметрларини аниқлаш учун ўтказилди.



**1-расм. Ноиммун ҳомила шишида текширувлар алгоритми**

Етакчи жаҳон ҳамжамиятларининг НХШ мавжуд ҳомиладор аёлларда ҳомиладорликни олиб бориш бўйича тавсиялари асосидава шунингдек, РИАГИАТМ давлат муассасасининг клиник диагностика имкониятлари доирасида НХШ мавжуд ҳомиладор аёлларда ҳомиладорликни олиб бориш учун ички протокол ишлаб чиқилди ва 2020 йилда амалиётга жорий этилди

(1-расм). 1- гуруҳдаги беморларда ҳомиладорлик шу протокол асосида олиб борилди.

Ҳомиладорликнинг эрта муддатларида ва хромосома аномалиялари УТТ белгилари мавжуд ҳолатларда диагностик амниоцентез ёки кордоцентез амалиёти билан кариотиплаш текшируви ўтказилди. Аномал кариотип аниқланган тақдирда ҳомиладорлар танлови асосида ҳомиладорлик тўхтатилди ва бу аёллар тадқиқотнинг кейинги босқичларидан чиқарилди. Ҳомила ичи инфекцияси УТТ белгилари мавжуд ҳомиладорларда инфекцион омиллар учун текширувлар ўтказилди. Инфекцияларга текширув –биоматериаллардан (она ва ҳомила қони, ҳомила олди сувлари, сероз бўшлиқдан олинган суюқлик) цитомегаловирус, парвовирус Б19, герпес симплекс вируси, токсоплазма, қизилча вируси, Ковид 19 вируси ДНКсини ИФА ва ПЗР орқали аниқлаш билан амалга оширилди. Юрак қон томир патологиялари ва юрак аритмиялари аниқланган ҳолатларда ҳомила ЭхоКГ текшируви ўтказилди ва юрак қон томир тизими функционал ва органик ҳолати баҳоланди. НХШ этиологияларига боғлиқ ҳолда бирламчи этиопатогенетик ва симптоматик консерватив даво муолажалари олиб борилди. Консерватив даво муолажаларидан сўнг ҳам динамикада ортган ёки сақланган гидроторакс, асцит ва кўпсувлилик аниқланган тақдирда кейинги босқичда ҳомилада лапароцентез, торакоцентез ва амниоредукция амалиётлари ўтказилди. Кўрсатма бўйича сероз бўшлиқлар пункцияси ва декомпрессияси ўтказилгандан сўнг, олинган суюқликлардан клиник ва биохимик таҳлиллар амалга оширилди.

2-гуруҳда (солиштирма) антенатал кам инвазив диагностик ва ҳомила ичи даволаш амалиётлари ўтказилмаган, туғруқдан кейинги даврда эса текширувлар кўрсатмалар бўйича индивидуал равишда ўтказилди. Кўплаб мальформациялар ва дисэмбриогенез белгилари бўлган вақтда, генетик мутахассиси кўриги ўтказилди.

НХШ мавжуд ҳомиладорларда антенатал даврда қўлланган текширув ва даволаш алгоритмининг самарадорлиги баҳоланди, кутиш ва фаол тактикалар натижалари бир бири билан солиштирилди.

Кейинчалик ижобий натижали (касалхонадан тирик ҳолда чиқарилган, n=14) ва салбий натижали (антенатал ҳомила ўлими, неонатал ўлим, n=28) ҳолатлар таҳлил қилинди.

Олинган маълумотларга статистик ишлов бериш Statistical package for the social sciences ва StatTech дастурлари ёрдамида амалга оширилди. Миқдорий маълумотларни тавсифлаш учун медиана ва кваттиллариаро диапазон (Me, (Q1; Q3)) баҳоланди. Гуруҳлардаги миқдорий фарқларни баҳолаш учун параметрик бўлмаган статистик усуллар қўлланилган (Wilcoxon rank-sum test). Икки қиймат ўртасидаги фарқларнинг статистик аҳамияти р-қиймати билан баҳоланди. Р қиймати  $\leq 0,05$  да фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли деб қабул қилинди.

Диссертациянинг «**Ноиммун ҳомила шиши мавжуд аёлларда олиб борилган илмий тадқиқот натижалари**» деб номланган учинчи бобида

ноиммун ҳомила шишида аниқланган сабаб ва оқибатларнинг ретроспектив ва проспектив таҳлил натижалари, ҳомиладорлик кечиши хусусиятлари, қўлланилган даволаш усуллари самарадорлиги натижалари, ноиммун ҳомила шиши мавжуд аёлларда фаол ва нофаол олиб борилган ҳомиладорлик оқибатларининг қиёсий таҳлили, ҳомила патологоанатомия текшируви хулосалари келтирилган.

Клиник белгилар, клиник-лаборатор ва инструментал тадқиқот натижаларига кўра барча НХШ ҳолатлари Bellini ва ҳаммуаллифлари (2015) томонидан таклиф қилинган касалликнинг 14 тоифасидан бирига киритилди ва хорижий кенг кўламли тадқиқотлар билан солиштирилди.

Ретроспектив гуруҳда НХШга олиб келган энг кўп сабаблар: юрак-қон томир патологиялари-19% (19/100), синдромал патологиялар-10% (10/100), кўкрак қафаси аномалиялари-9% (9/100) бўлди. 41% (41/100) ҳолатда НХШнинг сабаби ноаниқ яъни идиопатик деб топилди. Ретроспектив гуруҳдаги 85% (85/100) аёлларда ҳомиладорлик УТТ маълумотларига асосланган тиббий кўрсатма асосида тўхтатилган, 15% (15/100) ҳолатда эса аёллар ҳомиладорликни тўхтатишдан бош тортган ва ҳомиладорлик давом эттирилган. Ҳомиладорлик давом эттирилган 15 нафар аёлда ҳомиладорлик оқибатлари таҳлил қилинди: аёллардан 7 тасида ривожланмаган ҳомиладорлик кузатилди, 3 нафар беморда соғлом бола билан муддатдаги туғруқ содир бўлди, 3 нафар беморда антенатал ҳомила ўлими, 1 нафар беморда интранатал ҳомила ўлими ва 1 та беморда неонатал ҳомила ўлими кузатилди. Ретроспектив гуруҳда перинатал кўрсаткич 3% (3/100) ҳолатда ижобий ва 97% (97/100) ҳолатда салбий натижа билан яқунланди.

Проспектив гуруҳда НХШ этиологияси 86,2% (44/51) ҳолларда аниқланди. Сабабларнинг тузилишини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, НХШнинг ривожланишига олиб келган энг кўп сабаблар: хромосома аномалиялари – 17,6% (9/51), инфекциялар – 27,4% (14/51), юрак-қон томир патологиялари – 13,7% (7/51) бўлди. НХШнинг 13,7% (7/51) идиопатик деб топилди.

Кейинги босқичда тадқиқотимиз маълумотлари кенг кўламли хорижий тадқиқотлар маълумотлари билан солиштирилди. Бизнинг тадқиқотимизда аниқланган НХШ сабабларининг тузилиши хорижий муаллифларнинг маълумотлари билан солиштирилганда ўхшаш тенденцияга эга эканлиги аниқланди. Хромосома аномалиялари ичида энг кўп Трисомия 21 66,6% (6/9) аниқланди. 11,1% (1/9) ҳолатда Трисомия 9, 11,1% (1/9) ҳолатда синдром ХХУ, 11,1% (1/9) ҳолатда 13-хромосома узун елкаси микродупликацияси учради. Барча ҳолатда анеуплоидиялар антенатал даврда аниқланган - 100% (9/9). 2% (1/51) ҳолатда туғруқдан кейинги даврда бутун геномли секвенирлаш усули орқали 11-Х хромосомага боғланган ген касаллиги - Aarskog-Scott синдроми аниқланди.

## НХШ мавжуд ҳомиладорликнинг оқибатлари

Сабаб тоифалари	Оқибат			
	Бемор ҳошишига кўра ҳомиладорликнинг тўхатиш, abs. (%)	Ривожланмаган ҳомиладорлик, abs. (%)	Ҳомила антенатал ўлими, abs. (%)	Тирик туғилиш, abs. (%)
Хромосома аномалиялари	9 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Лимфа тизими патологиялари	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Юрак қон-томир тизими патологиялари	0 (0)	0 (0)	3 (42,8)	4 (57,1)
Синдромал патологиялар	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	2 (66,6)
Инфекциялар	0 (0)	1 (7,1)	4 (28,5)	9 (64,3)
Торакал аномалиялар	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)
ФФТС	0(0)	0(0)	2(100)	0 (0)
Сийдик ажратиш тизими патологиялари	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)
Плацента аномалиялари	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Ген касалликлари	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Ошқозон ичак тракти аномалиялари	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
Идиопатик ноиммун ҳомила шиши	0 (0)	1 (14,2)	3 (42,8)	3 (42,8)
<b>Жами</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>15</b>	<b>25</b>

Юрак-қон томир тизими патологияларидан НХШ га олиб келувчи энг кўп сабаблар - юрак ритми бузилишлари бўлди – 71,4% (5/7), шундан 14,2% (1/7) ҳолатда брадиаритмия ва 57,1% (4/7) ҳолатда тахиаритмия кузатилди. Юракнинг структуравий патологияси 28,5% (2/7) ҳолатда НХШ га сабаб бўлган.

НХШ га олиб келувчи сабаблар ичида инфекция агентлар 27,4% (14/51) ҳолатларда аниқланди: ЦМВ – 14,2% (2/14), SARS-CoV-2- 35,7% (5/14), парвовирус В19 – 7,1% (1/14), Herpes simplex вируси – 28,5% (4/14) ва коинфекция – 14,2% (2/14).

Ҳомиланинг структуравий нуқсонлари 17,6% (9/51) ҳолларда НХШ га сабаб бўлган - уларнинг аксарияти синдромал патологиялар сифатида таснифланган – 33,3% (3/9).

Бошқа тоифадаги сабаблар билан солиштирганда, НХШ эрта намоён бўлиши хромосома аномалияларида ривожланди. НХШ энг эрта намоён бўлган ҳомиладорлик муддати хромосома аномалияларига - 13,4 ҳафта (12; 15), энг кеч намоён бўлган ҳомиладорлик муддати ошқозон ичак тракти патологияларига - 30,5 ҳафта (29; 32) тўғри келди ва статистик аҳамиятга эга бўлди ( $p < 0,001$ ).

42 нафар ҳомиладорлик давом эттирилган аёллардан 57,1% (24/42)да тирик ҳомила туғилиши кузатилди, аммо ҳолатларнинг 16,6% (4/24)да интранатал ҳомила ўлими ва 25% (6/24)да неонатал ўлим содир бўлди – 16,6 фоизида (4/24) эрта неонатал ўлим, 8,3 фоизда (2/24) кечки неонатал ўлим кузатилди (1-жадвал).

## 2- жадвал

### Тирик туғилган болалардаги оқибатлар

Сабаб тоифалари	Тирик туғилган болалардаги оқибатлар		
	Эрта неонатал ўлим, abs. (%)	Кечки неонатал ўлим, abs. (%)	Тирик қолган чақалоқлар, abs. (%)
Юрак қон-томир тизими патологиялари	0(0)	0(0)	4(100)
Инфекциялар	2(22,2)	0(0)	7(77,7)
Торакал аномалиялар	0(0)	0(0)	1(100)
Ошқозон ичак тракти патологиялари	0(0)	1(50)	1(50)
Плацента аномалиялари	0 (0)	1 (100)	0(0)
Ген касалликлари	0(0)	0(0)	1(100)
Идиопатик ноиммун ҳомила шиши	2(100)	0 (0)	0(0)
<b>Жами</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>14</b>

Ҳомиладорликни узайтирган 42 нафар аёлнинг 33,3 фоизи (14/42) тирик болаларга эга бўлган. Энг яхши тирик қолиш даражаси инфекцияларда – 50% (7/14), юрак-қон томир патологиялари тоифасида – 28,5% (4/14) кузатилди. Тирик туғилган болалардаги оқибатлар 2- жадвалда келтирилган.

Хорижий адабиётларда тақдим этилган барча консерватив фетал даволаш усуллари ва жаррохлик аралашувлари умумлаштирилиб, НХШнинг этиопатогенези ва клиник кўринишларига таъсирига қараб гуруҳларга ажратилди:

1. Этиопатогенетик даво: антиаритмик даво, вирусга қарши даво, иммуноглобулин билан даволаш, антибиотиклар билан даво.

2. Симптоматик даво: амниоредукция, торакоцентез, лапароцентез, торако-амниотик шунтлаш, юрак гликозидларини юбориш, кортикостероидларни юбориш.

1-гуруҳ (асосий) аёлларида ўтказилган даво усуллари қуйидагилардан иборат бўлди: энг кўп қўлланилган даволаш усули этиопатогенетик консерватив даво (85%) бўлиб ўз ичига иммуноглобулин терапия, антиаритмик даво, вирусга қарши ва антибактериал даво муолажаларини ўз ичига олади.

Этиопатогенетик давони имкони йўқ ёки самарадорлиги кам бўлган вазиятларда давога қўшимча сифатида симптоматик фетал жаррохлик усулларида (55%) фойдаланилди.

1-гуруҳда 45% (9/20) ҳолатда амниоредукция, 25% (5/20) ҳолатда лапароцентез, 10% (2/20) ҳолатда торакоцентез, 5% (1/20) ҳолатда септотомия ва 85% (17/20) ҳолатда консерватив даводан фойдаланилди (2-расм).



**2-расм. Бемор Д. Ҳомила лапароцентези амалиётдан аввалги (чап томонда) ва амалиётдан кейинги (ўнг томонда) ҳолат**

Мазкур тадқиқотда биринчи марта НХШ мавжуд ҳомиладорларда иммуноглобулин терапия самарадорлиги ўрганилиб, иммуноглобулин билан даволаш схемаси ишлаб чиқилди.

НХШда иммуноглобулин терапия учун кўрсатма сифатида қуйидагилар қабул қилинди:

Асосий кўрсатмалар:

- TORCH инфекция мусбат натижалари (ПЗР, ИФА)
- Яллиғланиш олди медиаторлари юқори титрлари (ИЛ-6, прокальцитонин, С-реактив оқсил)

Қўшимча кўрсатмалар:

- Касаллик клиник кўринишлари (анамнез)
- Ҳомилада инфекция УТТ белгилари (гиперэхоген ичаклар, вентрикуломегалия, плацентит, кардиопатия, гепатоспленомегалия, паренхиматоз органларда кальциноз ва гиперэхоген соҳалар, кўпсувлилик)

Даво самарадорлиги УТТ ҳомиладаги яллиғланиш белгилари ва яллиғланиш олди медиаторлари миқдориға кўра баҳоланди. Ушбу тадқиқотдаги барча иммуноглобулин қўлланилган ҳолатда яллиғланиш маркерлари даводан сўнг камайганини кузатдик (3-жадвал).

1-гурухда интерлейкин 6 миқдори даводан аввал ўртача  $33,6 \pm 12,9$  пг/мл ни ташкил қилган бўлса, даволашдан кейин такрорий текширувда бу кўрсаткич  $6,9 \pm 3,64$  пк/мл ни ташкил қилди. Шу билан бирга 2-гурухда ги беморларда интерлейкин 6 миқдори аввалги ва кейинги текширувларда ҳам бирдек юқорилигича қолаверди.

Иммуноглобулин терапия ўтказилган жами 9 та ҳолатдан 2 тасида (22,2%) даво самарасиз яқунланди. Қолган 7 та ҳолатда (77,7%) эса даво самарадорлиги билан ҳомиладорлик оқибати ижобий яқунланди ( $p < 0,001$ ).

### 3- жадвал

#### Текширилаётган гуруҳларда иммуноглобулин терапияси самарадорлик натижалари

Тадқиқот гуруҳлари	Интерлейкин 6 пг/мл		Прокальцитонин нг/мл		С-реактив оқсил мг/л	
	даводан аввал	даводан кейин	даводан аввал	даводан кейин	даводан аввал	даводан кейин
1-гурух	$33,6 \pm 12,9$	$6,9 \pm 3,64$	$0,35 \pm 0,16$	$0,10 \pm 0,06$	$8,66 \pm 2,59$	$5,22 \pm 0,83$
2-гурух	$32,4 \pm 17,5$	$25 \pm 6$	$0,32 \pm 0,07$	$0,21 \pm 0,04$	$9,4 \pm 3,8$	$7,1 \pm 0,83$

Фетал аритмиялар умумий 10% ҳолатда, қоринчалар усти тахикардияси эса 40-50% ҳолатда НХШ га сабаб бўлади (Donofrio M.T., Moon-Grady A.J., Hornberger L.K., et al., 2014). Трансплацентар антиаритмик даво ҳомила шиши мавжуд бўлмаган ҳолатларда даво усули, ҳомила шиши мавжуд беморларда эса биринчи рақамли танлов усули ҳисобланади.

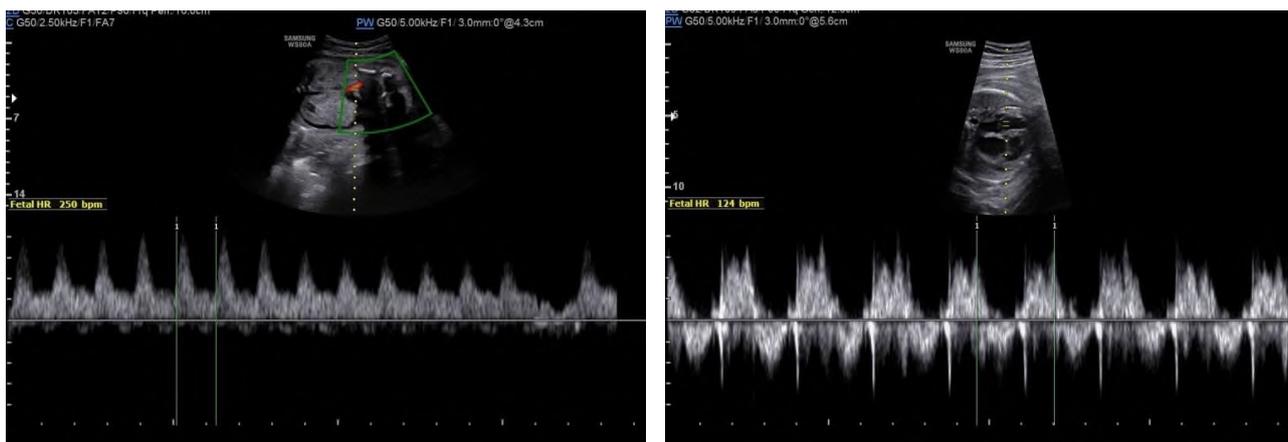
Барча халқаро алгоритмлар ва тавсияларни ўрганган ҳолда биз ўз беморларимиз учун НХШда учрайдиган ҳомила аритмиялари ва юрак

етишмовчилигида кўпроқ хавфсиз ва қадамба қадам алгоритмлар кетма кетлигини ишлаб чиқдик.

Трансплацентар антиаритмик даво ва ҳомиладаги қон айланиш етишмовчилигининг трансплацентар кардиотоник терапияси учун дигоксин дори воситасидан фойдаландик. Даво дигоксин билан калий препаратларини бир вақтда қўллаш орқали бошланди. Талаб қилинадиган минимал дастлабки текширувлар аёлнинг ЭКГ ва ЭхоКГ сани ўз ичига олади. Ҳомиладор аёл ЭКГси, ҳомила доплерометрияси ва ЭхоКГ текширувлари ҳар 3 кунда амалга оширилди. Антиаритмик даво самарадорлиги ҳомила ультратовуш ва эхокардиография текширувларида ритм тикланиши ва НХШ белгилари камайиши билан, кардиотоник даво самарадорлиги эса юрак етишмовчилиги белгилари камайиши, учтабақали клапан етишмовчилигининг камайиши, кардиоторакал ва кардиофеморал индекснинг пасайиши ва НХШ белгилари камайиши билан баҳоланди.

Бизнинг тадқиқотимизда 4 та ҳолатда ҳомила тахиаритмиялари учради. 11 та беморда юрак гликозидлари ҳомила юрак етишмовчилиги белгиларини бартараф этиш учун қўлланилди. Барча ҳомила артимияси учраган ҳолларда Дигоксин билан даво самарали якунланди ва шунинг учун бошқа гуруҳ антиаритмик фойдаланишга эҳтиёж қолмади (3-расм). Юрак етишмовчилиги кузатилган 11 та ҳолатдан 3 тасида (27,3%) даволашга қарамасдан антенатал, интранатал ва кечки неонатал ҳомила ўлимлари содир бўлди.

Оптимал схема ва фетал аралашувлар сонини танлаш касаллик этиологияси, НХШ клиник кўринишларига, ҳомиладорлик муддати ва даво самарадорлигига қараб индивидуал равишда танланди. Фетал амалиётлар ўтказилганда ҳомиладор аёл ва ҳомиланинг ҳолати стационар шароитда кузатиб турилди.



**3-расм. Бемор М. чап томонда ҳомиладорлик 25,3 ҳафта, ҳомила пароксизмал тахикардияси (даволашдан олдин, ЮҚС-250та дақиқасига). Ўнг томонда ҳомиладорлик 31 ҳафта, тикланган нормал синус ритм (даволашдан кейин, ЮҚС-124 та дақиқасига)**

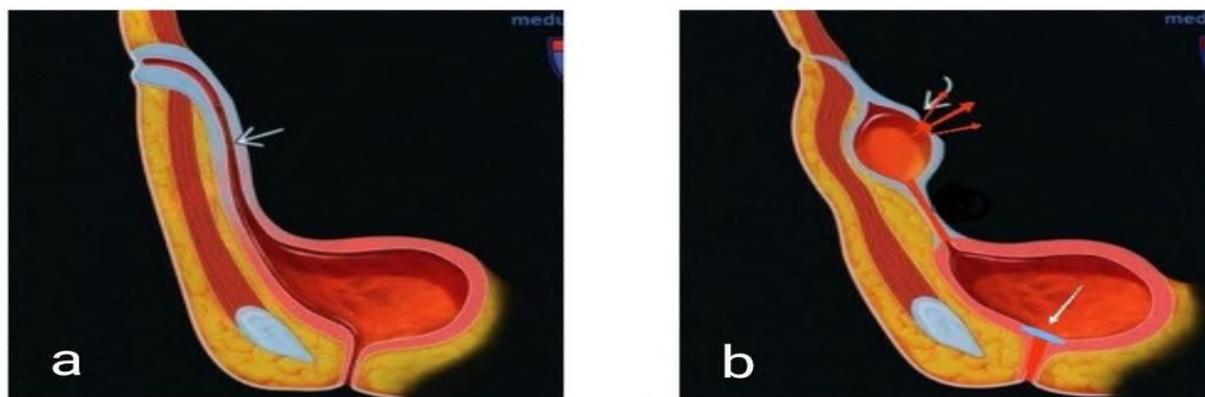
Барча кам инвазив фетал жарроҳлик амалиётлари давомида тадқиқотимизда асоратлар кузатилмади, амалиётлар омадли яқунланди. Олинган сероз суюқликлар биохимик ва инфекция агентлар (ПЗР, ИФА) учун текширувга юборилди. Шу билан бир қаторда, патологик суюқликларда яллиғланиш олди медиаторлари (ИЛ-6, прокальцитонин) миқдори текширилди ва шу асосида даволаш тактикаси танланди.

2-гуруҳдаги ҳомиладор аёллар НХШда олиб бориладиган фаол тактика яъни ўтказиладиган кенг қамровли ташхислаш ва даволаш усулларида бош тортишди. Бу аёлларда ҳомиладорлик динамикада кузатилди ва туғруқ оқибатлари таҳлил қилинди. Баъзи ҳолларда НХШ этиологиясини излаш учун текширувларни туғруқдан кейинги даврда ўтказишга тўғри келди.

Ушбу тадқиқот давомида биринчи бор *intraabdominal vesico-allantoic* ураҳус оқмаси сабабли келиб чиққан НХШ аниқланди. Мазкур ҳолат хорижий адабиётларда учрамаган бўлиб, ушбу тадқиқот давомида биринчи бор кузатилди ва касалликка фақатгина туғруқдан кейинги паталогоанатомик текширув жараёнида ташхис қўйишга эришилди.

Туғруқдан кейинги паталогоанатомик текширув жараёнида, ҳомилада пастки сийдик йўллари аномалияси – уретра атрезияси, сийдик пуфаги гипертрофиясива ураҳус юқори 1/3 қисми кистаси оқмаси аниқланди. Асцитик суюқлик таркиби ўрганилганда сийдик таркиби билан ўхшашлиги кузатилди.

Тадқиқотимизда учраган мазкур клиник ҳолатда, ҳомилада ураҳус фаолияти тўхтагунга қадар ҳомила сийдик чиқариш тизими билан муаммолар кузатилмаган. Фақатгина ҳомиладаги сийдик йўли (ураҳус) физиологик облитерацияси кузатилгандан сўнг пастки сийдик йўллари нуқсони уретра атрезияси туфайли сийдик, ураҳус оқмаси орқали ҳомила қорин бўшлиғига асцитик суюқлик сифатида йиғила бошлаган (4-расм).



**4-расм. а-нормал ураҳус, б-ураҳус кистаси оқмаси**

Шу сабабли ҳомилада олигидроамнион кузатила бошлаган. Сийдик пуфаги фибростик гиперплазияси сабабли мегацистис кузатилмаган. Ҳомиладорликнинг 19-25 ҳафта оралиғидаги УТТ маълумотлари йўқлиги сабабли касалликнинг бошланғич давларида пиелоектазия ва уретрогидронефроз белгилари кузатилганми, йўқми бу бизга номаълум.

Энди эса даволаш муолажалари қўлланган 1-гурӯх (асосий) ва даволаш муолажаларидан бош тортган 2-гурӯхда (таққослама) ҳомиладорлик оқибатлари таҳлили билан танишиб чиқамиз.

Жадвалдан кўриниб турибдики, 32-36 ҳафталик муддатда 1-гурӯхда туғруқ содир бўлиши 2-гурӯхга нисбатан кўпроқ кузатилган – мос равишда 30% (6/20) ва 22,7% (5/22). 37-41ҳафтадаги муддатдаги туғруқлар 1-гурӯхда 45% (9/20) ташкил қилган бўлса, 2-гурӯхда муддатдаги туғруқлар умуман кузатилмади ( $p < 0,001$ ) (4-жадвал).

#### 4-жадвал

#### 1-гурӯх (асосий) ва 2-гурӯх (таққослама)ларда туғруқ муддатлари

Туғруқ муддатлари	1 гуруҳ, n=20(%)	2 гуруҳ, n=22(%)
22-26 ҳафта	1(5)	6(27,2)
27-31 ҳафта	4(20)	11(50)
32-36 ҳафта	6(30)	5(22,7)
37-41 ҳафта	9(45)	0

Тадқиқот гуруҳларидаги ҳомиладорлик оқибатлари таҳлил натижалари 5-жадвалда келтирилган. Жадвалдан кўриниб турибдики антенатал ҳомила ўлими 2-гурӯхда 1-гурӯхга нисбатан кўпроқ кузатилди ( $p < 0,001$ ), интранатал ҳомила ўлими эса 1-гурӯхда кўпроқ содир бўлди. Тирик қолганлар кўрсаткичи 1-гурӯхда 70 % (14/20) ни ташкил қилиб, 2-гурӯхда тирик қолганлар афсуски учрамади ( $p < 0,001$ ).

#### 5-жадвал

#### 1-гурӯх (асосий) ва 2-гурӯх (таққослама)ларда ҳомиладорлик оқибатлари

Ҳомиладорлик оқибатлари	1 гуруҳ, n=20(%)	2гуруҳ, n=22(%)
Ривожланмаган ҳомиладорлик	0	2(9,1)
Антенатал ҳомила ўлими	3(15)	13(59,1)
Интранатал ҳомила ўлими	2(10)	2(9,1)
Эрта неонатал ўлим	0	4(18,1)
Кечки неонатал ўлим	1(5)	1(4,5)
Тирик қолганлар	14(70)	0

Ретроспектив ва проспектив даволаш олиб борилган гуруҳларимиздаги перинатал кўрсаткичларни солиштирсак, ретроспектив гуруҳимизда тирик қолиш кўрсаткичи 3 % (3/100) ни ташкил қилган бўлса, даволаш олиб борилган 1-гуруҳда (асосий) бу кўрсаткич 70 % (14/20)ни ташкил қилди ( $p < 0,001$ ).

Аntenатал, интранатал ва неонатал ҳомила ўлими кузатилган ва туғруқ РИАГИАТМ марказида қабул қилинган 11 нафар ҳолатда касаллик ва ўлимнинг бирламчи сабабини аниқлаш мақсадида паталогоанатомик аутопсия ва гистологик преапаратларнинг микроскопик текшируви ўтказилди. Барча ҳолатларда НХШ ташхиси тасдиқланди, бироқ, баъзи ҳолларда тўқималарни ажратиш жараёнида бўшлиқлардаги суюқликни сизиб чиқиши ва оқиб кетиши натижасида суюқликнинг аниқ ҳажмини аниқлашнинг имкони бўлмади.

Текширув жараёнида энг кўп аниқланган белгилар бу гепато спленомегалия, кардиомегалия ва юрак қоринчалар дилатацияси, ўпканинг иккиламчи гипоплазияси бўлди.

Плацентанинг гистологик текшируви натижасида энг кўп аниқланган белгилар плацентар етишмовчилик – 72%, базал децидуит – 90% ва плацента ишемик инфаркти – 27,3% бўлди. Натижалар 3-диаграммада тақдим этилган.

Шундай қилиб, паталогоанатомия ва гистология текширув натижалари таҳлил қилинди ва антенатал текширув хулосалари билан солиштирилди.

Диссертациянинг «**Илмий тадқиқот натижалари муҳокамаси**» деб номланган тўртинчи бобида тадқиқот давомида олинган натижалар муҳокама қилинди. Диссертациянинг асосий қисмлари ва энг муҳим натижалари тақдим этилди.

## ХУЛОСА

1. Ретроспектив ва проспектив тадқиқот натижаларига кўра НХШ этиологияси ретроспектив тадқиқотда – 59% ҳолатда, проспектив тадқиқотда 86,2% ҳолатда аниқланди. Ретроспектив гуруҳдаги 85% аёлларда ҳомиладорлик асоссиз тўхтатилган.

2. Проспектив тадқиқот натижаларига шуни кўрсатдики, НХШга энг кўп олиб келувчи сабаблар: хромосома аномалиялари – 17,6%, инфекциялар - 27,4% ва юрак-қон томир патологиялари – 13,7% бўлди. НХШнинг энг эрта намоён бўлган ҳомиладорлик муддати медианаси хромосома аномалияларига - 13,4 ҳафта (12; 15) ва энг кеч намоён бўлиши ошқозон ичак тракти патологияларига тўғри келди - 30,5 ҳафта (29; 32) ва статистик аҳамиятга эга бўлди ( $p < 0,001$ ).

3. НХШ мавжуд ҳомиладорларда Иммуноглобулин терапия самарадорлиги ўрганилди, ишлаб чиқилган даволаш схемасига кўра 77,7% ҳолатда даво самарадорлиги билан ҳомиладорлик оқибати ижобий яқунланди.

4. Ишлаб чиқилган алгоритмга кўра фаол тактика олиб борилган гуруҳ беморларида ҳомила ичи даволаш усулларига дифференциал ёндашув қўлланилди: фетал консерватив терапия – 85% ҳолатда, кам инвазив фетал жарроҳлик амалиётлари 55% ҳолатда амалга оширилди. Фаол тактика олиб борилган гуруҳда тирик қолиш кўрсаткичи 70%ни ташкил қилиб, энг яхши тирик қолиш даражаси инфекцияларга – 50% (7/14) ва юрак-қон томир патологиялари тоифасига – 28,5% (4/14) тўғри келди. Ҳомила ичи даволаш муолажалари перинатал кўрсаткичларни яхшилади.

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

---

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

**ПУЛАТОВА ГУЛРУХ АЛИШЕР ҚИЗИ**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВОДЯНКИ ПЛОДА**

**14.00.01 – Акушерство и гинекология**

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

**ТАШКЕНТ–2023**

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № В2021.2.PhD/Tib1854

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

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www. uzaig.uz](http://www.uzaig.uz)) и Информационно-образовательном портале "ZiyoNet" ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

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

**Официальные оппоненты:** Джаббаров Улугбек Узакович  
доктор медицинских наук

Ихтиярова Гулчехра Акмаловна  
доктор медицинских наук

**Ведущая организация:** Ташкентская медицинская академия

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_ час. на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней. PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 при Республиканском специализированном научно-практическом центре акушерства и гинекологии (Адрес: 100124, г. Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбека 132а, Тел/факс: (371) 263-84-83(371) 263-47-50, E-mail: [info@uzaig.uz](mailto:info@uzaig.uz))

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического центра акушерства и гинекологии (зарегистрирована за № \_\_\_), (Адрес: 100140, г. Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбека 132а, Тел/факс: (371) 263-84-83, (371) 263-47-50)

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 год.  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2023 года).

  
Д.А.Алиева  
Председатель научного совета по присуждению  
ученых степеней, доктор медицинских наук,  
профессор

  
М.М.Файзырахманова  
Ученый секретарь научного совета по присуждению  
ученых степеней, кандидат биологических наук

  
У.Ю.Юсупов  
Председатель научного семинара при научном  
совете по присуждению ученых степеней,  
доктор медицинских наук



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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Несмотря на многочисленные достижения в диагностике и лечении заболеваний в перинатальном периоде, неиммунная водянка плода в настоящее время остается актуальной и играет значительную роль в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. Неиммунная водянка плода является последней стадией для ряда внутриутробных заболеваний и характеризуется высокой летальностью. В настоящее время учитывая, что частота иммунной водянки плода снизилась в связи с широким распространением профилактики резус-сенсбилизации, неиммунная водянка плода (НВП) стала доминирующей формой водянки плода. По данным фетальной медицины, «... среди всех случаев водянок плода неиммунная водянка составляет до 90 %, а частота встречаемости колеблется между 1:2000-1:3000 родов»<sup>1</sup>. В связи с этим, данную исследовательскую работу мы посвятили изучению неиммунной водянки плода.

В мире особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на совершенствование методов выявления, ранней диагностики, лечения и профилактики заболеваний плода в перинатальном периоде. В связи с этим определение этиологии неиммунной водянки плода, выбор на основе этого тактики ведения беременности, а также определение возможностей и перспектив внутриутробного лечения являются одной из актуальных проблем, с которыми сталкиваются специалисты в данной области.

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»<sup>2</sup>. При реализации этих задач важно снизить перинатальную заболеваемость и смертность за счет правильной диагностики и лечения неиммунной водянки плода.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-4513 от 8 ноября 2019 г. «О повышении качества и объема медицинской помощи, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным женщинам и

---

<sup>1</sup>Fetal medicine foundation, 2021

<sup>2</sup>Указ Президента Республики Узбекистан УП № -4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» // [www.lex.uz](http://www.lex.uz).

детям» и № ПП-4891 от 12 ноября 2020 г. «Дополнение по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего повышения эффективности лечебно-профилактической работы» и № ПП-216 от 25 апреля 2022 г. «Об усилении охраны материнства и детства в 2022-2026 годах», а также других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

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

**Степень изученности проблемы.** По данным PubMed, на сегодняшний день выявлено около 40 000 научных исследований неиммунной водянки плода. Несмотря на множество исследований, проведенных во всем мире, рандомизированные контролируемые исследования, данные метаанализа и доказательная база по ведению неиммунных водянок плода встречаются очень редко, в связи с чем не существует оптимального диагностического алгоритма для данной категории пациенток и стандартов лечения.

Несмотря на повышение доступности диагностических тестов для конкретные причины, около 18% случаев остаются идиопатическими (Beth M. Kline-Fath et al., 2015). В исследованиях Bellini и соавторов в 2009 и 2015 гг. частота идиопатической неиммунной водянки плода составила 17,8% и 19,8% соответственно. Авторы полагают, что такие результаты могут быть связаны с гиподиагностикой заболеваний из группы наследственных болезней обмена веществ (Bellini C, Hennekam RC, Fulcheri E, et al., 2009; Bellini C, Donarini G, Paladini D, et al., 2015).

По причине недостаточности проведенных исследований по данному заболеванию в нашей стране, сведения о частоте встречаемости и соотношении этиологий неиммунных водянок плода на территории республики отсутствуют.

В исследовании Hartge et al. и Laterre et al. наиболее частой причиной неиммунной водянки плода были хромосомные аномалии (32% и 39% соответственно), в то время как Bellini et al. - сердечно-сосудистая патология (20,1%) (Hartge D.R. et al., 2015; Laterre M. et al., 2018; Bellini C. et al., 2015). Это различие объясняется тем, что Bellini et al. классифицировали случаи пороков сердца как сердечно-сосудистую патологию независимо от кариотипа плода, а Hartge et al. и Laterre et al. основное внимание уделялось кариотипу как первопричине, ведущей к формированию пороков сердца. Принимая во внимание вышеизложенное, мы видим, что единого мнения в систематизации причин неиммунной водянки плода не имеется, что требует дальнейших исследований.

На сегодняшний день влияние топики скопления жидкости на исход заболевания при неиммунной водянке плода неоднозначно, и между сторонами существуют противоречия. Тогда как некоторые исследователи связывают гидроторакс и гидроперикард с низкой выживаемостью, другие не обнаружили такой связи в своих исследованиях (Liu C.A., Huang H.C., Chou Y.Y., 2002; Nakayama H., Kukita J., Hikino S., Nakano H., Hara T., 1999; Smoleniec J., James D., 1995; Kadyrberdieva F.Z., Shmakov R.G., Bokeria E.L., 2019).

Непоследовательность в этих выводах, по-видимому, указывает на то, что скорее этиология заболевания, а не пространства, в которых скапливается жидкость, играет центральную роль в неиммунной водянке плода. Однако в связи с малочисленностью наблюдений, неравномерностью распределения случаев по категориям причин можно лишь предположить, что эти факторы негативно влияют на перинатальные исходы, а это требует дальнейших более масштабных и продолжительных исследований.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии по направлению фетальной медицины.

**Целью настоящего исследования** является совершенствование диагностики и ведения беременности у женщин с неиммунной водянкой плода различной этиологии для улучшения перинатальных исходов.

**Задачи исследования:**

ретро- и проспективный анализ течения и исхода беременности у женщин с неиммунной водянкой плода, проанализировать наиболее частые причины заболевания, частоту встречаемости, особенности течения беременности при данной патологии;

выявить основные этиопатогенетические факторы, вызывающие синдром неиммунной водянки плода, с помощью неинвазивных и инвазивных маркеров и оценить результаты;

изучить эффективность иммуноглобулиновой терапии при лечении неиммунной водянки плода, разработать показания и критерии к данному методу лечения, определить безопасную и минимальную терапевтическую дозу препарата на основании диагностических критериев;

оценить эффективность и результаты малоинвазивных фетальных хирургических вмешательств при неиммунной водянке плода.

**Объектом исследования** являлись 51 беременная женщина с диагнозом «Неиммунная водянка плода», находившиеся под наблюдением в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре акушерства и гинекологии (стационарное и амбулаторное лечение) в 2020-2022г.

**Предметом исследования** являются беременные с диагнозом неиммунной водянкой плода, плод с неиммунной водянкой, серозные полости со скоплением свободной жидкости.

**Методы исследования:** общеклинические, клиничко-анамнестические, лабораторные, инструментальные, инвазивные, патоморфологические и статистическая обработка клинических параметров с применением методов доказательной медицины.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

разработан расширенный алгоритм трансплацентарного лечения нарушений ритма сердца и сердечной недостаточности плода при неиммунной водянке плода;

впервые изучена эффективность иммуноглобулиновой терапии при неиммунной водянке плода, сформированы оптимальная схема, показания и противопоказания к данному методу лечения;

впервые выявлена неиммунная водянка плода, обусловленная внутрибрюшным пузырно-аллантаисным свищом урахуса;

разработан алгоритм ведения беременности при неиммунной водянке плода, позволяющий провести раннюю диагностику заболевания и дифференцированный подход к методам лечения с учетом этиологии заболевания.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

разработан клинический протокол по формированию целостного подхода в диагностике неиммунной водянки плода;

усовершенствован метод инвазивной и неинвазивной диагностики неиммунной водянки плода;

разработана методическая рекомендация по ведению беременности при неиммунной водянке плода в зависимости от этиологии и течения заболевания;

усовершенствованы методы лечения неиммунных водянок плода, вызванных фетальными аритмиями и инфекциями.

**Достоверность результатов исследования** обосновывается правильностью примененного теоретического подхода и методов, точностью проведенных проверок, достаточностью количества больных, статистическими методами исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными исследованиями; заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что исход беременности при неиммунной водянке плода связан с этиологией заболевания и сроком манифестации заболевания, научно обоснована необходимость инвазивной и неинвазивной терапии плода, влияние выбранной активной тактики на исход беременности.

Практическая значимость исследования обусловлена снижением перинатальной заболеваемости и смертности за счет применения фетальной терапии и методов фетальной хирургии при неиммунной водянке плода, а также снижением числа аборт, связанных с неиммунной водянкой плода.

**Внедрение результатов исследования.** На основании заключения экспертного совета Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии (№ 8 д-и/4 от 05.08.2023г) утверждено:

*первая научная новизна:* разработан расширенный алгоритм трансплацентарного лечения нарушений сердечного ритма и сердечной недостаточности плода при неиммунной водянке плода и по приказу Республиканского специализированного научно-практического медицинского

центра акушерства и гинекологии (№ 8 и-и/3 от 12.06.2023г.) внедрена в клиническую практику центра, Кибрайского РМО и Букинского РМО Ташкентской области. **Социальная эффективность научной новизны** заключается в следующем: • использование предложенного алгоритма минимизирует количество возможных осложнений и побочных эффектов при лечении; • индивидуальный подход к каждому случаю улучшает результаты дальнейшего лечения при ведении женщин с неиммунной водянкой плода, сопровождающейся нарушениями сердечного ритма и сердечной недостаточностью плода; • служит для снижения числа перинатальных осложнений и летальности. **Экономическая эффективность научной новизны** состоит в следующем: • затраты на госпитализацию были сэкономлены за счет возможности амбулаторного лечения женщин с неиммунной водянкой плода, сопровождающейся нарушениями сердечного ритма и сердечной недостаточностью плода, в среднем пролонгировали беременность до 27 дней в амбулаторных условиях и сэкономили средства на госпитализации: сумма оплаты 1 дня пребывания в стационаре составляет 223 500 сум; (общая экономическая эффективность составила 6 034 500 сум на 1 больного). **Заключение:** при использовании предложенного алгоритма при лечении женщин с неиммунной водянкой плода, сопровождающейся нарушениями сердечного ритма и сердечной недостаточностью плода позволило сэкономить бюджетных средств на 12 069 000 сум и внебюджетных средств на 6 034 500 сум на одну пациентку.

**вторая научная новизна:** впервые изучена эффективность иммуноглобулиновой терапии при неиммунной водянке плода, сформулированы оптимальная схема, показания и противопоказания к данному методу лечения, а также по приказу Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии (№ 8 и-и/3 от 12.06.2023г.) внедрена в клиническую практику центра, Кибрайского РМО и Букинского РМО Ташкентской области. **Социальная эффективность научной новизны** заключается в следующем: • снижается количество преждевременных родов, антенатальной и неонатальной гибели плода при неиммунных водянках плода, вызванных инфекцией; • повышает качество последующей реабилитации новорожденных; • способствует снижению числа перинатальных осложнений и летальности. **Экономическая эффективность научной новизны** состоит в следующем: • за счет снижения числа преждевременных родов и случаев рождения детей с неиммунной водянкой плода инфекционной этиологии срок пребывания детей в отделении реанимации и интенсивной терапии сократился в среднем на 15 дней, а стоимость пребывания в стационаре снижена до 17 175 000 сумов (Согласно прейскуранту РСНПМЦАГ, 1 день пребывания в реанимации новорожденных в стационаре составляет 1 145 000 сумов); В связи с сокращением пребывания в стационаре на несколько дней, лекарств потребовалось на 22 500 000 сумов меньше (в среднем расходуется 1 500 000 сумов лекарств в день). **Заключение:** в результате лечения неиммунных водянок плода инфекционной этиологии с помощью иммуноглобулиновой терапии привело к сокращению числа коек-сутки в отделении реанимации и интенсивной

терапии новорожденных и удалось сохранить бюджетных средств на 5 290 000 сумов и внебюджетных средств на 2 645 000 сумов на одного ребенка.

*третья научная новизна:* в ходе исследования впервые выявлена неиммунная водянка плода, обусловленная внутрибрюшной пузырно-аллантаисный свищом урахуса, и по приказу Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии (№ 8 и-и/3 от 12.06.2023г.) внедрена в клиническую практику центра, Кибрайского РМО и Букинского РМО Ташкентской области. **Социальная эффективность научной новизны** заключается в следующем: • выявление данной причины, приводящей к неиммунной водянке плода, снижает частоту возникновения заболевания неясной этиологией; • повышает качество диагностики заболеваний; • снижает затраты на дополнительных видов диагностики. **Экономическая эффективность научной новизны** заключается в следующем: • выявление данной причины неиммунной водянки плода позволило снизить затраты в среднем на 1 291 000 тыс. сум на проведение дополнительных исследований, необходимых для установления причины заболевания (по прейскурунту РНПМЦАГ средняя цена ПЦР-тестов на основные TORCH-инфекции, приводящие к неиммунной водянке плода, составляет 720 000 сум, кариотипирование – 420 000 сум). **Заключение:** в связи с выявлением неиммунной водянки плода, обусловленной внутрибрюшным пузырно-аллантаисным свищом урахуса, затраты на серию исследований, направленных на установление причины заболевания, уменьшились в среднем на 1 291 000 тыс.сум.

*четвертая научная новизна:* разработан алгоритм ведения беременности при неиммунной водянке плода и по приказу Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра акушерства и гинекологии (№ 8 и-и/3 от 12.06.2023г.) внедрена в клиническую практику центра, Кибрайского РМО и Букинского РМО Ташкентской области. **Социальная эффективность научной новизны** заключается в следующем: • данный алгоритм позволяет более детально оценить морфофункциональное состояние плода; • повышает качество диагностики и лечения заболевания у беременных, осложненного неиммунной водянке плода; • использование методов фетальной терапии и фетальной хирургии снижает перинатальную заболеваемость и смертность; • позволяет пролонгировать беременность до доношенного срока; • снижает количество необоснованных прерываний беременности. **Экономическая эффективность научной новизны** состоит в следующем. • экономия средств за счет того, что уменьшились прямые медицинские затраты на лечение и уход за недоношенными детьми с неиммунной водянкой плода, количество койко-дней, проведенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных уменьшилось в среднем на 15 дней, а сумма пребывания в стационаре уменьшилась до 17 175 000 тыс. сумов (согласно прейскурунту РСНПМЦАГ, 1 день пребывания в реанимации новорожденных составляет 1 145 000 сумов); Лекарств потребовалось на 22 500 000 сумов меньше в связи с сокращением пребывания в стационаре на несколько дней (в среднем расходуется 1 500 000 сумов на суточные медикаменты).

**Заключение:** за счет своевременного обследования и лечения женщин с неиммунной водянкой плода удалось сэкономить бюджетные средства на 5 290 000 сум и внебюджетные средств на 2 645 000 сумов на одного ребенка, в результате сокращения койко-дней в отделениях интенсивной терапии и реанимации новорожденных.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования доложены и обсуждены на 1 международной и на 2 республиканской научно-практических конференциях с международным участием.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 9 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций доктора философии (PhD), в том числе 7 – в республиканских и 2 в зарубежных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Объем текстового материала составляет 120 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Во **введении** обоснованы актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель, задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан, изложены научная новизна и научно-практическая значимость результатов, обоснована достоверность полученных результатов. Также приводятся сведения о внедрении в практику результатов исследования, апробации и публикации результатов работы, структуры диссертации.

В первой главе «**Современный подход к проблеме неиммунной водянки плода. Обзор литературы**» подробно освещена проблема неиммунной водянки плода, ее эпидемиология, влияние на перинатальные показатели, причины, патогенез, современные методы диагностики, методы лечения и последствия заболевания. Были рассмотрены исследования ряда зарубежных ученых по неиммунной водянке плода и проанализированы результаты.

Во второй главе «**Материал и методы исследования**» диссертации приводится методологический подход при проведении исследования. В главе приведены общая характеристика обследованных больных и методы обследования.

В исследование включена 201 беременная женщина. Наше исследование проводилось в 2 этапа. 1-й этап состоит из ретроспективного анализа и включает 150 беременных, обратившихся в Республиканский центр «Скрининг матери и ребенка» в течение 2017-2019 гг. с диагнозом «неиммунная водянка плода». 40 из них были зарегистрированы в 2017 году, 49 — в 2018 году и 61 — в 2019 году. На втором этапе проведено проспективное исследование и включена 51 беременная, обратившиеся в центр РСНПМЦАГ в течение 2020-2022 гг. с диагнозом «неиммунная водянка плода», у 9 из них было проведено прерывание

беременности по медицинским показаниям в связи с выявлением хромосомные аномалии на ранних сроках беременности. Остальные 42 беременные были разделены на 2 группы в зависимости от выбора ими выжидательной или активной тактики ведения беременности при неиммунной водянке плода. В 1-ю группу вошли 20 женщин, применявших активную тактику, во 2-ю группу вошли 22 женщины, отказавшиеся от активной тактики и применявшие выжидательную тактику. Возраст женщин в исследуемых группах колебался от 18 до 43 лет, медиана возраста 28 (24; 31) лет.

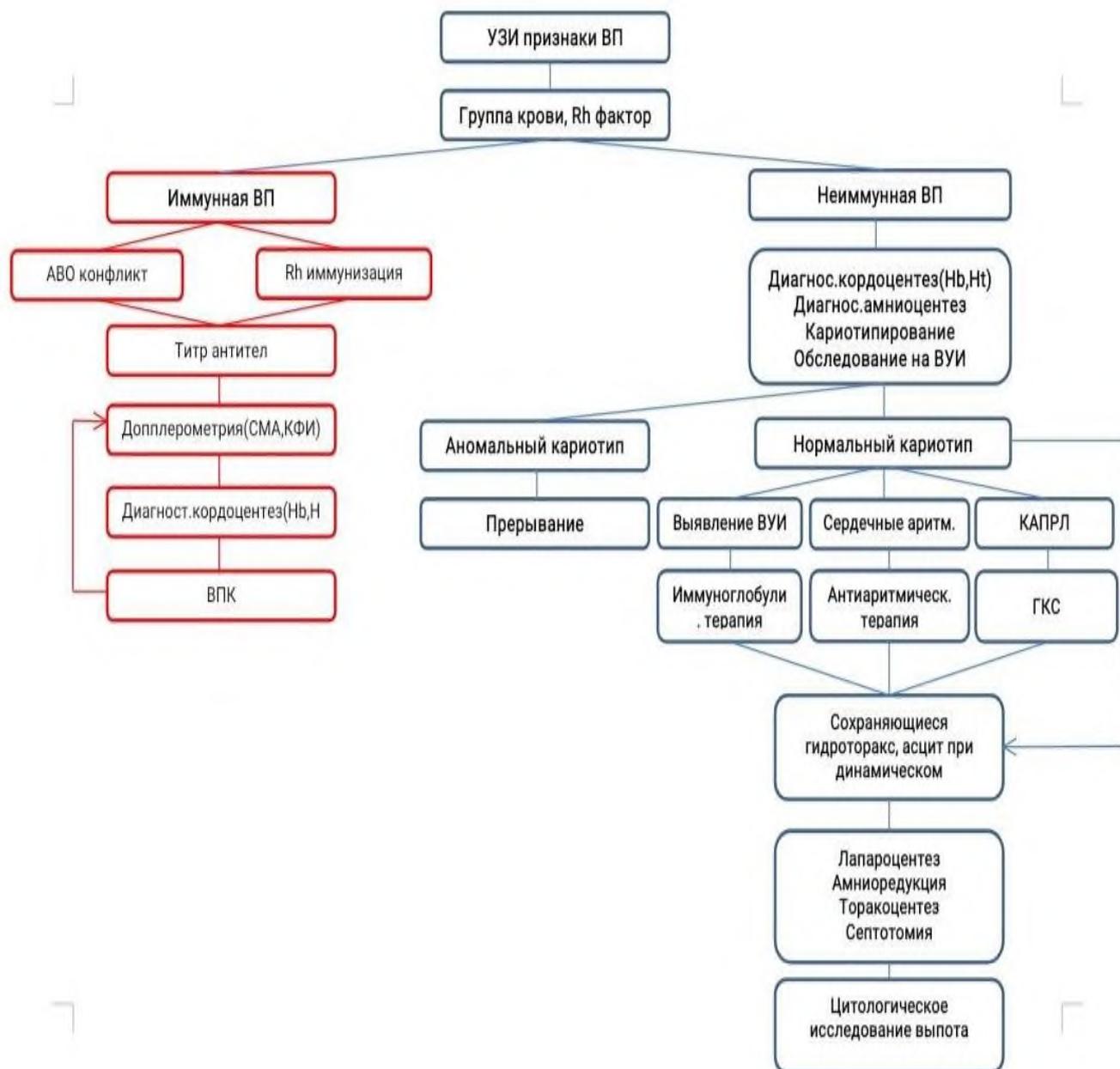
Всем женщинам, участвовавшим в проспективном исследовании, проводилось экспертное ультразвуковое исследование плода и оценивались следующие показатели: наличие и вид структурной патологии плода, количество серозных полостей с жидкостью, объем жидкости, наличие и степень гипоплазии легких, компрессии сердца, наличие, толщину и степень отека мягких тканей плода, а также количество околоплодных вод и толщину плаценты.

Эхокардиографию плода проводили для определения структурной или функциональной патологии сердца, клапанов и магистральных сосудов, наличия жидкости в полости перикарда и ее объема, а также ряда параметров, оценивающих функциональное состояние сердца плода.

На основании рекомендаций по ведению беременных с неиммунной водянкой плода ведущих мировых сообществ а также клинико-диагностических возможностей ГУ РСНПМЦАГ был сформирован внутренний протокол обследования беременных женщин с данной патологией плода и внедрен в клиническую практику с 2020 года (Рисунок 1). Беременность у пациенток 1-й группы велась на основании данного протокола.

На ранних сроках беременности и при ультразвуковых признаках хромосомных аномалий проводили кариотипирование с помощью диагностического амниоцентеза, хорионбиопсии или кордоцентеза. При выявлении аномального кариотипа беременность прерывалась по выбору беременной, и такие женщины исключались из дальнейших этапов исследования. Беременных с ультразвуковыми признаками внутриутробной инфекции обследовали на наличие инфекционных факторов. Обследование на инфекции проводили путем выявления ДНК цитомегаловируса, парвовируса В19, вируса простого герпеса, токсоплазмы, вируса краснухи и Ковид 19 из биоматериалов (кровь матери и плода, амниотическая жидкость, жидкость из серозной полости) методами ИФА и ПЦР. При выявлении сердечно-сосудистых патологий и сердечных аритмий проводили эхокардиографию плода и оценивали функциональное и органическое состояние сердечно-сосудистой системы. В зависимости от этиологии неиммунной водянки плода проводилось первичное этиопатогенетическое и симптоматическое консервативное лечение. При гидротораксе, асците и многоводии, которые нарастали или оставались в динамике даже после консервативного лечения, на следующем этапе у плода выполняли внутриутробные оперативные вмешательства, такие как лапароцентез, торакоцентез, амниоредукцию. После пункции серозной полости и

декомпрессии, согласно инструкции, был проведен клинико-биохимический анализ полученной жидкости.



**Рисунок 1. Протокол обследования при неиммунной водянке плода**

Во 2-й группе антенатальное обследование и внутриутробное лечение не проводились, а постнатальное обследование проводилось индивидуально по показаниям. В случае множественных пороков развития и признаков дизэмбриогенеза по заключению врача генетика постнатально проводилось генетическое исследование.

Оценивалась эффективность применения алгоритма обследования на антенатальном этапе при неиммунной водянке плода и сравнивались исходы по выжидательной и активной тактике ведения беременности с неиммунной водянкой плода.

В дальнейшем были проанализированы случаи с благополучным исходом (выписались из стационара живыми, n=14) случаи с неблагоприятным исходом (антенатальная гибель плода, неонатальная смертность, n=28).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Statistical package for the social sciences и StatTech. Для количественного описания данных рассчитывали медиану и межквартильный размах (Me, (Q1; Q3)). Для оценки количественных различий между группами использовали непараметрические статистические методы (Wilcoxon rank-sum test). Статистическую значимость различий между двумя величинами оценивали по значению p-value. При величине p-value  $\leq 0,05$  отличие принимали за статистически значимое.

В третьей главе диссертации **«Результаты научных исследований, проведенных у женщин с неиммунной водянкой плода»**, приведены результаты ретроспективного и проспективного анализа причин и последствий неиммунной водянки плода, особенности течения беременности, результаты эффективности применяемых методов лечения, сравнительный анализ активной и выжидательной тактики ведения беременности с неиммунной водянкой плода, результаты патологоанатомического исследования плода.

Все случаи, в зависимости от клинических признаков, данных клинико-лабораторных и инструментальных исследований, согласно критериям распределения Bellini et al. (2015) были отнесены к одной из 14 категорий заболеваний и сопоставлены с данными зарубежных масштабных исследований.

При ретроспективном анализе этиология НВП была установлена в 59% (59/100) случаев. Наиболее частыми причинами, приводящими к НВП, были: сердечно-сосудистые патологии - 19% (19/100), синдромальные патологии - 10% (10/100), инфекции - 9% (9/100). В 41% (41/100) случаев причина НВП оказалась идиопатической.

В ретроспективной группе у 85% (85/100) беременность была прервана по медицинским показаниям на основании данных УЗИ, а 15% (15/100) женщин отказались от прерывания беременности и беременность была пролонгирована. Исходы беременности проанализированы у 15 женщин с пролонгированной беременностью: у 7 женщин была неразвивающаяся беременность, у 3 пациенток – произошли срочные роды здоровым ребенком, у 3 - антенатальная гибель плода, у 1 - интранатальная гибель плода, у 1 пациентки была неонатальная гибель плода. В ретроспективной группе перинатальный исход был положительным в 3% (3/100) случаев и отрицательным в 97% (97/100) случаев.

В проспективной группе этиология НВП была установлена в 86,2% (44/51) случаев. Анализ структуры причин показал, что наиболее частые причины, приводящие к развитию НВП были: хромосомные аномалии - 17,6% (9/51), инфекции - 27,4% (14/51), сердечно-сосудистые патологии - 13,7% (7/51). 51). 13,7% (7/51) НВП оказались идиопатическими.

На следующем этапе данные нашего исследования были сопоставлены с данными крупномасштабных зарубежных исследований. При этом было установлено, что структура причин неиммунной водянки плода, выявленная в нашем исследовании, сопоставима с данными зарубежных авторов и имеет аналогичную тенденцию. Наиболее распространенными хромосомными аномалиями были трисомии 21 (66,6% (6/9)). Трисомия 9 обнаружена у 11,1% (1/9), синдром XXУ у 11,1% (1/9), микродупликация длинного плеча хромосомы 13 у 11,1% (1/9).

**Таблица 1**

**Исходы беременностей с неиммунной водянкой плода**

<b>Категории Причины</b>	<b>Исход</b>			
	<b>Прерывание беременност и по желанию, абс. (%)</b>	<b>Неразвивающ аяся беременность, абс. (%)</b>	<b>Аntenаталь ная гибель плода, абс. (%)</b>	<b>Живорожд ение, абс. (%)</b>
Хромосомные аномалии	9 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Патология лимфатической системы	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Сердечно-сосудистая патология	0 (0)	0 (0)	3 (42,8)	4 (57,1)
Синдромальная патология	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	2 (66,6)
Инфекции	0 (0)	1 (7,1)	4 (28,5)	9 (64,3)
Торакальные аномалии	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)
ФФТС	0(0)	0(0)	2(100)	0 (0)
Патология мочевыводящей системы	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)
Плацентарные аномалии	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Генные болезни	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Патология желудочно-кишечного тракта	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
Идиопатическая неиммунная водянка плода	0 (0)	1 (14,2)	3 (42,8)	3 (42,8)
<b>Итого</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>15</b>	<b>25</b>

Во всех случаях анеуплоидия выявлена в антенатальном периоде - 100% (9/9). В 2% (1/51) случаев методом полногеномного секвенирования в послеродовом периоде выявлено генное заболевание, сцепленное с 11-Х хромосомой - синдром Аарскога-Скотта.

Среди патологий сердечно-сосудистой системы наиболее частыми причинами, приводящими к НВП, были нарушения ритма сердца - 71,4% (5/7), из них брадиаритмия наблюдалась в 14,2% (1/7) случаев и тахиаритмия в 57,1% случаев. Структурная патология сердца привела к неиммунной водянке плода в 28,5% (2/7) случаев.

Инфекционные агенты выявлены в 27,4% (14/51) причин НВП: ЦМВ - 14,2% (2/14), SARS-CoV-2 - 35,7% (5/14), парвовирус В19 - 7,1% (1/14), вирус простого герпеса – 28,5% (4/14) и сочетанные инфекции – 14,2% (2/14).

Структурные пороки развития плода явились причиной НВП в 17,6% (9/51) случаев - большая их часть была отнесена к синдромальной патологии - 33,3% (3/9).

По сравнению с другими категориями причин раннее проявление НВП развивалось при хромосомных аномалиях. Самый ранний срок беременности, проявляющийся НВП, соответствовал хромосомным аномалиям - 13,4 нед (12; 15), самый поздний срок беременности, проявляющийся патологией желудочно-кишечного тракта, - 30,5 нед (29; 32) и стал статистически значимым ( $p < 0,001$ ).

Из 42 женщин с пролонгированной беременностью у 57,1% (24/42) родились живые дети, но интранатальная гибель плода произошла в 16,6% (4/24) случаев, а неонатальная смертность — в 25% (6/24): ранняя неонатальная смертность наблюдалась у 16,6% (4/24) и поздняя неонатальная смертность у 8,3% (2/24) (Таблица 1). У 33,3% (14/42) из 42 женщин с пролонгированной беременностью родились живые дети. Наилучшая выживаемость отмечена при инфекциях - 50% (7/14) и в категории сердечно-сосудистых патологий - 28,5% (4/14). Исходы для живорождений представлены в таблице 2.

Были обобщены все представленные в зарубежной литературе возможные методы фетальной терапии и хирургических вмешательств и сгруппированы в зависимости от воздействия на этиопатогенез и клинические проявления неиммунной водянки плода:

1. Этиопатогенетическая терапия: антиаритмическая терапия, противовирусная терапия, иммуноглобулиновая терапия, антибиотикотерапия.

2. Симптоматическая терапия: амниоредукция, торакоцентез, лапароцентез, торако-амниотическое шунтирование, введение сердечных гликозидов, введение кортикостероидов.

Методы лечения, проведенные у женщин 1-й (основной) группы, были следующими: наиболее применяемым методом лечения было этиопатогенетическое консервативное лечение (85%), включающее иммуноглобулиновую терапию, антиаритмическое лечение, противовирусное и антибактериальное лечение.

## Исходы у детей, родившихся живыми

Категории причины	Исходы у детей, родившихся живыми		
	Ранняя неонатальная смерть, абс. (%)	Поздняя неонатальная смерть, абс. (%)	Выжившие младенцы, абс. (%)
Сердечно-сосудистая патология	0(0)	0(0)	4(100)
Инфекции	2(22,2)	0(0)	7(77,7)
Торакальные аномалии	0(0)	0(0)	1(100)
Патология желудочно-кишечного тракта	0(0)	1(50)	1(50)
Плацентарные аномалии	0(0)	1(100)	0(0)
Генные болезни	0(0)	0(0)	1(100)
Идиопатическая неиммунная водянка плода	2(100)	0(0)	0(0)
<b>Итого</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>14</b>

Симптоматические фетальные хирургические методы (55%) применялись как дополнение к лечению в случаях, когда этиопатогенетическое лечение было невозможным или неэффективным.

В 1-й группе амниоредукцию применяли в 45% (9/20) случаев, лапароцентез в 25% (5/20) случаев, торакоцентез в 10% (2/20) случаев, септотомию в 5% (1/20) случаев, консервативное лечение в 85% (17/20) случаев (Рисунок 2).

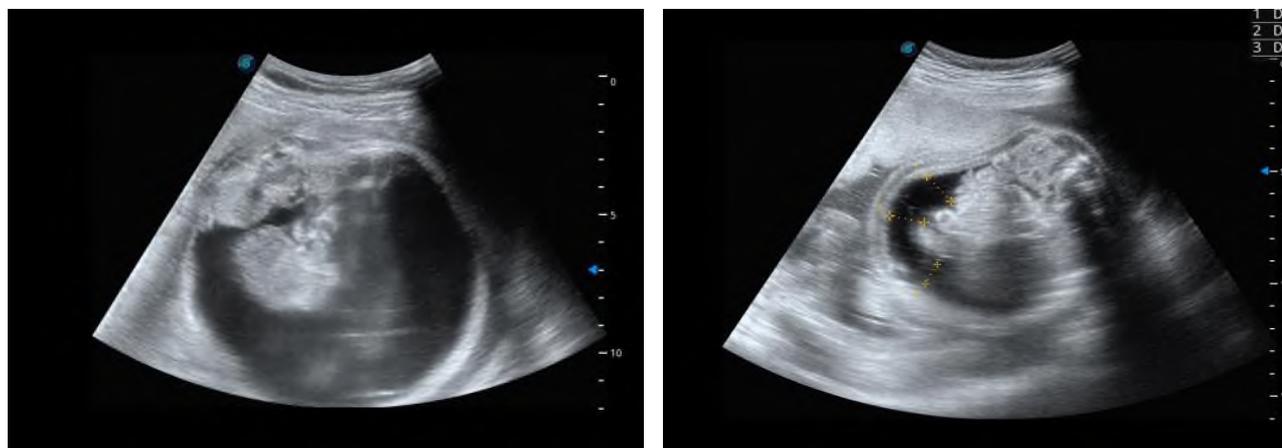


Рисунок 2. Пациент Д. Лапароцентез плода до (слева) и после (справа).

В данном исследовании впервые изучена эффективность иммуноглобулиновой терапии у беременных с НВП и разработана схема лечения иммуноглобулином.

Следующие показания были приняты в качестве показаний к иммуноглобулиновой терапии при неиммунной водянке плода:

Основные показания:

- положительные результаты TORCH-инфекции (ПЦР, ИФА)
- высокие титры провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, прокальцитонин, С-реактивный белок)

Дополнительные показания:

- Клинические проявления заболевания (анамнез)
- УЗИ признаки инфекции у плода (гиперэхогенный кишечник, венрикуломегалия, плацентит, кардиопатия, гепатоспленомегалия, кальциноз и гиперэхогенные участки в паренхиматозных органах, многоводие)

Эффективность лечения оценивали по количеству ультразвуковых признаков воспаления у плода и провоспалительных медиаторов. Мы наблюдали, что маркеры воспаления уменьшались после лечения во всех случаях лечения иммуноглобулином в этом исследовании (Таблица 3). В 1-й группе количество интерлейкина 6 до лечения составило в среднем  $33,6 \pm 12,9$  пг/мл, а при повторном обследовании после лечения этот показатель составил  $6,9 \pm 3,64$  пг/мл. В то же время количество интерлейкина 6 у больных 2-й группы оставалось одинаково высоким как при предыдущем, так и при последующем обследовании.

**Таблица 3**

**Результаты эффективности иммуноглобулиновой терапии в исследуемых группах**

Группы	Интерлейкин 6 пг/мл		Прокальцитонин нг/мл		С-реактивный белок мг/л	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
1 группа	$33,6 \pm 12,9$	$6,9 \pm 3,64$	$0,35 \pm 0,16$	$0,10 \pm 0,06$	$8,66 \pm 2,59$	$5,22 \pm 0,83$
2 группа	$32,4 \pm 17,5$	$25 \pm 6$	$0,32 \pm 0,07$	$0,21 \pm 0,04$	$9,4 \pm 3,8$	$7,1 \pm 0,83$

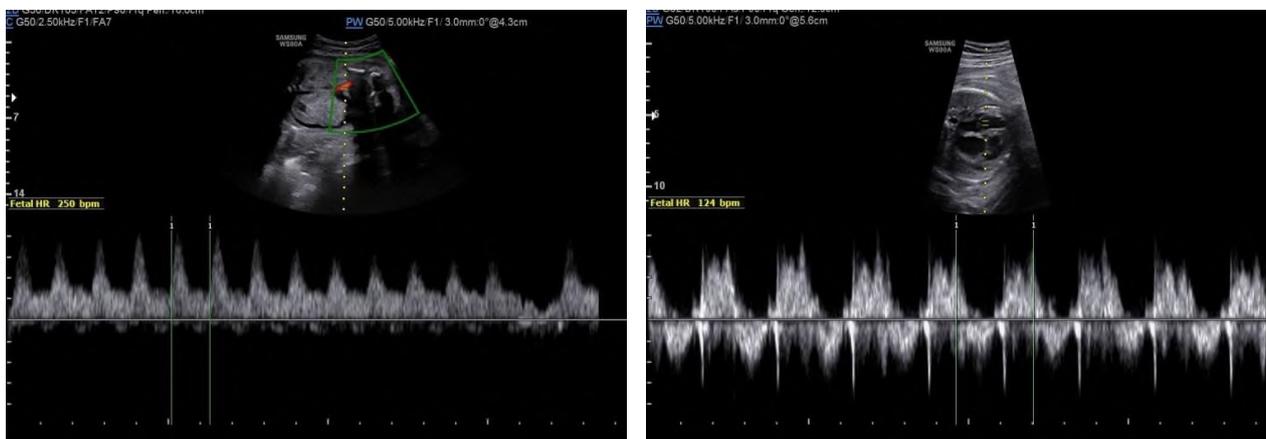
В 2 из 9 случаев (22,2%) лечение закончилось неэффективно. В остальных 7 случаях (77,7%) исход беременности был положительным ( $p < 0,001$ ).

Аритмии плода в 10% случаев и наджелудочковая тахикардия в 40-50% случаев вызывают неиммунную водянку плода (Donofrio M.T., Moon-Grady A.J., Hornberger L.K., et al., 2014). Трансплацентарная антиаритмическая терапия дигоксинном является вариантом лечения при отсутствии водянки плода и препаратами первого выбора у пациенток с водянкой плода.

Изучив все международные алгоритмы и рекомендации, мы разработали более безопасную и пошаговую последовательность алгоритмов для наших пациенток с аритмиями плода и сердечной недостаточностью при НВП.

Мы использовали препарат дигоксин для трансплацентарного антиаритмического лечения и трансплацентарной кардиотонической терапии сердечной недостаточности плода. Начато трансплацентарное антиаритмическое и/или кардиотоническое лечение с одновременного применения препаратов калия с дигоксином. Минимальные необходимые первоначальные исследования включают ЭКГ и ЭхоКГ женщины. ЭКГ беременной, доплерометрию и ЭхоКГ плода проводили каждые 3 дня. Эффективность антиаритмического лечения оценивали по восстановлению ритма и уменьшению симптомов НВП при УЗИ и ЭхоКГ плода, а эффективность кардиотонического лечения оценивали по уменьшению симптомов сердечной недостаточности, недостаточности трехстворчатого клапана, снижению кардиоторакального и кардиофemorального индексов, уменьшению симптомов НВП.

В нашем исследовании фетальные тахиаритмии были обнаружены в 4 случаях. У 11 пациенток для купирования симптомов сердечной недостаточности плода применяли сердечные гликозиды. Во всех случаях фетальной тахиаритмии лечение дигоксином было успешно завершено, в связи с чем не было необходимости в применении другой группы антиаритмических препаратов (Рисунок 3). В 3 из 11 случаев (27,3%) с сердечной недостаточностью плода, несмотря на проводимое лечение, имела место антенатальная, интранатальная и поздняя неонатальная гибель плода.



**Рисунок 3. Пациент М. Слева, беременность 25,3 нед, пароксизмальная тахикардия плода (до лечения ЧСС-250 в минуту). Справа, 31 неделя беременности, восстановился нормальный синусовый ритм у плода (после лечения ЧСС-124 уд/мин)**

Выбор оптимальной схемы и кратности фетальных вмешательств подбирались индивидуально, в зависимости от этиологии, клинических проявлений неиммунной водянки плода, срока беременности, и ответа на терапию. После проведения фетальных вмешательств динамическое

наблюдение за состоянием женщины и плода проводилось в условиях стационара.

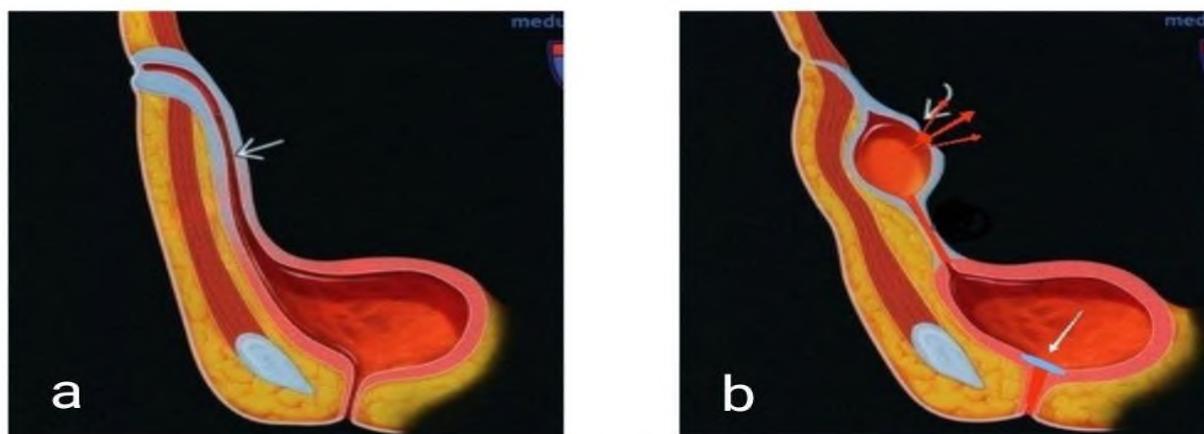
При проведении всех малоинвазивных фетальных хирургических вмешательств осложнений в нашем исследовании не наблюдалось, операции были выполнены успешно. Полученную серозную жидкость отправили на биохимическое и инфекционное исследование. Кроме того, проверяли количество провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, прокальцитонин) в патологических жидкостях и исходя из этого выбирали лечебную тактику.

Беременные 2-й группы отказались от активной тактики, т.е. от передовых методов диагностики и лечения неиммунных водянок плода. Наблюдалась динамика течения беременности у этих женщин и анализировались исходы родов. В ряде случаев приходилось проводить исследования в послеродовом периоде для поиска этиологии неиммунной водянки плода.

В ходе данного исследования впервые выявлена НВП, обусловленная внутрибрюшным пузырно-аллантаисным свищом урахуса. Этот случай в зарубежной литературе не встречался, он наблюдался впервые в ходе данного исследования, и диагноз заболевания был установлен только в процессе постнатального патологоанатомического исследования.

При послеродовом патологоанатомическом исследовании выявлена аномалия нижних мочевыводящих путей - атрезия уретры, гипертрофия мочевого пузыря и свищ верхней 1/3 урахуса. Был изучен состав асцитической жидкости, и было обнаружено, что он близок к составу мочи.

В данном клиническом случае, встретившемся в нашем исследовании, до прекращения функции урахуса у плода проблем с мочевыводящей системой не наблюдалось. Только после того, как у плода наблюдалась физиологическая облитерация урахуса, вследствие дефекта нижних мочевыводящих путей, вследствие атрезии уретры, моча стала собираться в брюшной полости плода в виде асцитической жидкости через свищ урахуса (Рисунок 4).



**Рисунок 4. а-нормальный урахус, б-свищ кисты урахуса**

Из-за этого у беременной стало наблюдаться олигогидроамнион. Вследствие фиброзно-кистозной гиперплазии мочевого пузыря мегацистис

плода не наблюдался. Из-за отсутствия ультразвуковых данных между 19-25 неделями беременности мы не знаем, наблюдались ли симптомы пиелозктазии и уретрогидронефроза у плода на ранних стадиях заболевания. Теперь ознакомимся с результатом исходов беременности в группе 1, получившей лечение (основная), и группе 2, отказавшейся от лечения (сравнение).

**Таблица 4**

**Сроки родов в 1-й и 2-й группах**

<b>Сроки родов</b>	<b>1 группа, n=20(%)</b>	<b>2 группа, n=22(%)</b>
22-26 нед.	1(5)	6(27,2)
27-31 нед.	4(20)	11(50)
32-36 нед.	6(30)	5(22,7)
37-41 нед.	9(45)	0

Как видно из таблицы, в сроке 32-36 недель встречаемость родов в 1-й группе наблюдалась больше, чем во 2-й - 30% (6/20) и 22,7% (5/22) соответственно. Роды в срок 37-41 нед составили 45% (9/20) в 1-й группе, тогда как во 2-й группе срочные роды вообще не наблюдались ( $p < 0,001$ ) (Таблица 4).

**Таблица 5**

**Исходы беременности в исследуемых группах**

<b>Исходы беременности</b>	<b>1 группа, n=20(%)</b>	<b>2 группа, n=22(%)</b>
Неразвивающаяся беременность	0	2(9,1)
Аntenатальная гибель плода	3(15)	13(59,1)
Интранатальная гибель плода	2(10)	2(9,1)
Ранняя неонатальная смертность	0	4(18,1)
Поздняя неонатальная смертность	1(5)	1(4,5)
Выжившие	14(70)	0

Как видно из таблицы, антенатальная гибель плода чаще наблюдалась во 2-й группе по сравнению с 1-й ( $p < 0,001$ ), а интранатальная гибель плода чаще встречалась в 1-й группе. Выживаемость составила 70% (14/20) в 1-й группе и ни одного выжившего во 2-й группе ( $p < 0,001$ ) (Таблица 5).

Перинатальные исходы сравнивали между ретроспективной группой и проспективной группой, применявшей активную тактику, выживаемость составила 3% (3/100) в ретроспективной группе и 70% (14/20) в проспективной группе ( $p < 0,001$ ).

В 11 случаях антенатальной, интранатальной и неонатальной гибели плода, произошедших в центре РСНПМЦАГ, с целью установления

первопричины заболевания и смерти проведены патологоанатомические вскрытия плодов и микроскопическое исследование гистологических препаратов. Во всех случаях диагноз НВП подтвердился, но в ряде случаев точный объем жидкости определить не удалось из-за подтекания и истечения жидкости из полостей при рассечение тканей.

При обследовании наиболее частыми признаками были гепатоспленомегалия, кардиомегалия и дилатация желудочков сердца, вторичная гипоплазия легких.

В результате гистологического исследования плаценты наиболее частыми признаками были плацентарная недостаточность - 72%, базальный децидуит - 90% и ишемический инфаркт плаценты - 27,3%.

Таким образом, результаты патологоанатомического и гистологического исследования были проанализированы и сопоставлены с данными антенатального обследования.

В четвертой главе диссертации, озаглавленной **«Обсуждение результатов научных исследований»**, обсуждались результаты, полученные в ходе исследования. Представлены основные моменты диссертации и наиболее заметные результаты.

## **ВЫВОДЫ**

1. По результатам ретроспективного и проспективного исследования этиология НВП установлена в 59% случаев при ретроспективном исследовании и в 86,2% случаев при проспективном исследовании. У 85% женщин ретроспективной группы было необоснованное прерывание беременности.

2. По результатам проспективного исследования наиболее частыми причинами НВП были: хромосомные аномалии - 17,6%, инфекции - 27,4% и сердечно-сосудистые патологии - 13,7%. Медиана гестационного возраста самого раннего проявления НВП соответствовала хромосомным аномалиям — 13,4 недели (12; 15), а самого позднего — патологии желудочно-кишечного тракта — 30,5 недели (29; 32) и стала статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

3. Изучена эффективность иммуноглобулиновой терапии при неиммунной водянке плода, согласно разработанной схеме лечение с иммуноглобулином было эффективным в 77,7% случаев.

4. Согласно разработанному алгоритму, в группе с активной тактикой применялся дифференцированный подход к внутриутробным методам лечения: фетальная консервативная терапия - в 85% случаев, малоинвазивные фетальные оперативные вмешательства выполнены в 55% случаев. В группе с активной тактикой выживаемость составила 70%, лучшие показатели выживаемости были при инфекциях - 50% (7/14) и сердечно-сосудистых патологиях - 28,5% (4/14). Внутриутробное лечение улучшило перинатальные исходы.

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

---

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL  
CENTRE OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

**PULATOVA GULRUKH ALISHER QIZI**

**IMPROVING DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HYDROPS FETALIS**

**14.00.01 - Obstetrics and Gynecology**

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

**TASHKENT – 2023**

The theme of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) is registered by the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher of Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under № B2021.2.PHD/Tib1854

The dissertation was completed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the website of the Scientific Council ([www.uzaig.uz](http://www.uzaig.uz)) and the information and educational portal "ZiyoNet" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific adviser:** **Yusuphaev Rustem Bazarbaevich**  
doctor of medical sciences

**Official opponents:** **Djabbarov Ulugbek Uzakovich**  
doctor of medical sciences

**Ikhtiyarova Gulchekhra Akmalovna**  
doctor of medical sciences

**Leading organization:** **Tashkent medical academy**

The dissertation will be defended on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 at « \_\_\_\_ » at hours at a meeting of the Scientific Council for awarding PhD.04/05.06.2020.Tib.114.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Obstetrics and Gynecology (Address: 100124, Tashkent, Mirzo Ulugbek st. 123 a, Tel./fax: (371) 263-84-83), (371) 263-47-50 e-mail: E-mail: [info@uzaig.uz](mailto:info@uzaig.uz)

The dissertation can be found in the information resource center of the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Obstetrics and Gynecology (registered under No. \_\_\_\_), (Address: 1001124, Mirzo Ulugbek st.123 a, 223. Tel./fax: (371) 263-84-83), (371) 263-47-50).

Abstract of the dissertation sent out on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 y.

(Mailing report number \_\_\_\_ on « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 y).



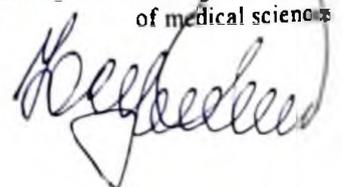
**D.A. Alieva**  
Vice-Chairman of the Award Scientific Council  
degrees, doctor of medical sciences, professor



**M.M. Fayzirakhmanova**  
Secretary of the scientific council awarding  
degrees, candidate of biological sciences



**U.Y. Yusupov**  
Chairman of the academic seminar under the  
award scientific degrees, doctor  
of medical sciences



## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the research work** is to improve the diagnosis and management of pregnancy in women with non-immune hydrops fetalis of various etiologies in order to improve perinatal outcomes.

**The aim of the research work** was 51 pregnant women with non-immune hydrops fetalis, who were under observation at the RSSPMCOG (inpatient and outpatient treatment) in 2020-2022.

**The scientific novelty of the research:**

developed an advanced algorithm for transplacental treatment of cardiac arrhythmias and fetal heart failure in non-immune hydrops fetalis;

for the first time the effectiveness of immunoglobulin therapy in non-immune hydrops fetalis was studied, the optimal scheme, indications and contraindications for this method of treatment were formed;

for the first time, non-immune hydrops fetalis was revealed, caused by intra-abdominal vesico-allantoic fistula of urachus, which was not found in foreign literature;

an algorithm for managing pregnancy in non-immune hydrops fetalis has been developed.

**Implementation of the research results.** Based on the obtained scientific results for the development of a pregnancy management plan for nonimmune hydrops fetalis:

the scientific results obtained on the development of a pregnancy management plan for nonimmune hydrops fetalis were introduced into healthcare practice, in particular, into the clinical practice of the Kibray RMA and the Buka RMA of the Tashkent region (order of the RSSPMCOG №8 И-И/3 dated June 12, 2023);

the introduction of scientific results into clinical practice has served to improve the quality of diagnosis and treatment of the disease in women with nonimmune hydrops fetalis, the prevention of unreasonable abortions in non-immune hydrops fetalis and the improvement of perinatal parameters in this disease.

**Structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, practical recommendations and a list of cited literature. The volume of the text material is 120 pages.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Пулатова Г.А., Юсупбаев Р.Б. Роль парвовируса В19 в развитии неиммунной водянки плода // Новый день в медицине. – Ташкент, 2020. - №1(29), - С. 316-321. (14.00.00; №22).

2. Пулатова Г.А., Юсупбаев Р.Б., Бабаханова А.М., Мухамедова Ш.С., Даулетова М.Ж. Фетал тиббиётнинг перинатал касалланиш ва ўлим кўрсаткичларига бўлган таъсири. Тиббиётда янги кун. – Ташкент, 2021. -№3 (35/1), -24-26-б. (14.00.00; №22).

3. Пулатова Г.А., Юсупбаев Р.Б., Даулетова М.Ж. Внутриутробные малоинвазивные методы терапии при лечении водянки плода // Новый день в медицине. – Ташкент, 2021. - №3 (35/1), - С.302-304. (14.00.00; №22).

4. Пулатова Г.А., Юсупбаев Р.Б. Fetal interventions for hydrops fetalis // Назарий ва клиник тиббиёт. – Тошкент, 2021. -№1/6, - 128-129-б. (14.00.00; №3).

5. Ахмедова М.А., Юсупбаев Р.Б., Пулатова Г.А. Use of immunoglobulin drug in intrauterine infections during pregnancy // Новый день в медицине. – Ташкент, 2022. - №8 (46), - С.51-56. (14.00.00; №22).

6. Пулатова Г.А., Юсупбаев Р.Б., Игамбердиева Д.У., Ахмедова М.А., Рахимбаев Т.С. Diagnostic algorithm for non-immune hydrops fetalis // Новый день в медицине. – Ташкент, 2022. - №8 (46), - С.64-68. (14.00.00; №22).

7. Ахмедова М.А., Юсупбаев Р.Б., Пулатова Г.А. Ҳомиладорлик давридаги бачадон инфекцияларида иммуноглобулин препаратини қўллаш// Eurasian journal of medical and natural sciences, 2022, -№2(7), -P.130-136. (14.00.00; (12) Index Copernicus).

8. Pulatova G.A., Yusupbaev R.B. Diagnosis, Management and Outcomes of Non-Immune Hydrops Fetalis in Uzbekistan // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2023, №13(2), -P.170-175. (14.00.00; №2).

9. Ахмедова М.А., Юсупбаев Р.Б., Пулатова Г.А. Применение иммуноглобулина при внутриутробных инфекциях во время беременности// International Scientific Journal. Science and Innovation. –Tashkent, 2022. - №1(4), -P.74-81. (14.00.00; (12) Index Copernicus).

**II бўлим (II часть; part II)**

10. Pulatova G.A., Yusupbaev R.B., Abdullajonova K.N. Non-immune hydrops fetalis - is currently the predominant form of hydrops fetalis // Tendenze attuali della moderna ricerca scientifica. Stuttgart 2020, - №3, - P.27-28.

11. Pulatova G.A., Yusupbaev R.B. Intrauterine blood transfusion in the management of hydrops fetalis // Korszerű módszerek és algoritmusai tapasztalati és elméleti tudományos kutatási. Budapest, 2020, №2, -P.90-92.

12. Пулатова Г.А., Юсупбаев Р.Б. Hydrops fetalis and fetal medicine// Тиббиётда янги кун. Тошкент, 2021, 3(35/1), - 409-б.

13. Пулатова Г.А., Юсупбаев Р.Б. Ноиммун ҳомила шишида ҳомиладорликни олиб бориш. Услубий тавсиянома. – Тошкент, 2023. - 32 б.

Avtoreferat “Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi” jurnali tahririyatida tahrirdan o‘tkazilib, o‘zbek, rus va ingliz tillaridagi matnlar o‘zaro muvofiqlashtirildi.

Bosishga ruxsat etildi: 04.10.2023  
Bichimi: 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub> «Times New Roman»  
Garniturada 14 raqamli bosma usulda bosildi.  
Shartli bosma tabog‘i 3. Adadi: 100. Buyurtma: № 107

100060, Toshkent, Y. G‘ulomov ko‘chasi, 74.  
Tel.: +998 90 9722279, [www.tiraj.uz](http://www.tiraj.uz)

«TOP IMAGE MEDIA»  
bosmaxonasida chop etildi.