

БОЛАЛАР ОНКОЛОГИЯСИ, ГЕМАТОЛОГИЯСИ ВА ИММУНОЛОГИЯСИ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.06/2025.27.12.Tib.06.01. РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ

АҲМЕДОВА ШИРИН НУСРАТОВНА

ХРОМОСОМА АНОМАЛИЯЛАРИ БИЛАН БОҒЛИҚ БЎЛГАН ҲОМИЛА
РИВОЖЛАНИШ НУҚСОНЛАРИНИНГ МУЛЬТИПАРАМЕТРИК
УЛЬТРАТОВУШ СКРИНИНГИ

14.00.19 - Клиник радиология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ-2026

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

Аҳмедова Ширин Нусратовна

Хромосома аномалиялари билан боғлиқ бўлган ҳомила
ривожланиш нуқсонларининг мультипараметрик ультратовуш
скрининги

3

Ахмедова Ширин Нусратовна

Мультипараметрический ультразвуковой скрининг пороков
развития плода сочетающихся с хромосомными аномалиями
.....

32

Akhmedova Shirin Nusratovna

Multiparametric ultrasound screening of fetal malformations
combined with chromosomal abnormalities
.....

60

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....

66

БОЛАЛАР ОНКОЛОГИЯСИ, ГЕМАТОЛОГИЯСИ ВА ИММУНОЛОГИЯСИ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.06/2025.27.12.Tib.06.01. РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ

АҲМЕДОВА ШИРИН НУСРАТОВНА

ХРОМОСОМА АНОМАЛИЯЛАРИ БИЛАН БОҒЛИҚ БЎЛГАН ҲОМИЛА
РИВОЖЛАНИШ НУҚСОНЛАРИНИНГ МУЛЬТИПАРАМЕТРИК
УЛЬТРАТОВУШ СКРИНИНГИ

14.00.19 - Клиник радиология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ-2026

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2025.3PhD/Tib4940 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (info@bgokim.uz) ва "ZiyoNet" Ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Камалидинова Шахноза Махмудхановна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Юсупалиева Гульнора Акмаловна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Зуфарова Шахноза Алимджановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Бухоро Давлат Тиббиёт Институти

Диссертация ҳимояси Болалар онкологияси, гематологияси ва иммунологияси илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.06/2025.27.12.Tib.06.01. (Ўзбекистон Республикаси, Тошкент шаҳри, Чилонзор тумани, Арнасой кўчаси 17а - уй, телефон +998 71-203-11-03; e-mail: info@bgokim.uz).

Диссертация билан Болалар онкологияси, гематологияси ва иммунологияси илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: Ўзбекистон Республикаси, Тошкент шаҳри, Чилонзор тумани, Арнасой кўчаси 17а - уй, телефон +998 71-203-11-03.

Диссертация автореферати 2026 йил "___" _____ куни тарқатилди.
(2026 йил "___" _____ даги ___ рақамли реэстр баённомаси).

Д.Ш. Полатова

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

Г.Б. Мамедова

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

Н.М. Джураева

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра... дунёда ҳар йили 5 ёшгача бўлган 3,3 миллиондан ортиқ бола туғма ривожланиш нуқсонлари (ТРН) ва хромосома аномалиялари (ХА) дан вафот этади, 3,2 миллион тирик қолганлар эса у ёки бу даражадаги ногиронликка эга. Туғма аномалиялар частотаси турли популяцияларда 2,7% дан 16,3% гача, хромосома аномалиялари эса умумий ҳисобда 1,5% ни ташкил этади." Ҳозирги вақтда пренатал диагностика мунозарали масала бўлиб, унда ультратовуш текширувига, хусусан, ҳомиладорликнинг дастлабки босқичларида эхографик ва биокимёвий предикторларни аниқлашга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Сўнгги йилларда ҳомиланинг ривожланиш нуқсонлари ва хромосома аномалияларининг кенг тарқалиши билан бир қаторда ногиронлик ва болалар ўлими даражаси ҳам ортиб бормоқда.

Дунёда ҳозирги вақтда хромосома аномалиялари ва туғма нуқсонларни пренатал ташхислашнинг асосий усули ультратовуш диагностикаси ҳисобланади, аммо ишлаб чиқилган эхографик маркерларга қарамай, нотўғри салбий натижалар ҳолатлари мавжуд бўлиб, улар инвазив бўлмаган пренатал тест ва биокимёвий скрининг каби қўшимча тадқиқотлар ўтказишни талаб қилади. Бинобарин, ушбу масалаларни умумлаштирган ҳолда ўрганишга қаратилган тадқиқотлар ҳомилада туғма нуқсонлар ва хромосома аномалияларини эрта пренатал ташхислаш натижаларини сезиларли даражада яхшилаш имконини беради.

Ҳомилада туғма нуқсонлар ва хромосома аномалияларини эрта ташхислаш оилада тиббий маданиятни ошириш, аёллар саломатлигини мустаҳкамлаш, соғлом авлодни дунёга келтириш ва тарбиялашнинг устувор йўналишларини амалга оширишга қаратилган асосий вазифалардан бири ҳисобланади. Диссертация иши Ўзбекистон Республикасида ушбу йўналишдаги умумлаштирилган иш бўлиб, ҳомиладорликнинг эрта муддатларида ҳомилада туғма нуқсонлар ва хромосома аномалияларини эрта ташхислаш дастурларини такомиллаштириш, ишлаб чиқиш ва клиник амалиётга татбиқ этишга бағишланган.

Мамлакатимиз соғлиқни сақлаш тизимида ҳозирги вақтда ҳомиладорликнинг дастлабки уч ойида марказий кўп тармоқли туман (шаҳар) поликлиникаларида аёлларни оммавий туғруқдан олдинги ультратовуш текширувидан ўтказиш орқали ҳомиладаги туғма нуқсонлар ва хромосома аномалияларини прогнозлаш ва эрта ташхислашни такомиллаштириш бўйича кенг кўламли мақсадли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Ушбу муаммонинг ечими "оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш,

болалар ва оналарга тиббий ёрдам кўрсатишни кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияли тиббий ёрдам кўрсатиш, чақалоқлар ва болалар ўлимини камайтириш" бўйича комплекс чоратadbирларни қабул қилишга қаратилган 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси билан чамбарчас боғлиқ. Шу муносабат билан аҳолига тиббий ёрдам кўрсатишни, шу жумладан ҳомиладорликнинг биринчи триместрида ультратовуш, биокимёвий скрининг ва НИПТ орқали ташхис қўйиш ва прогнозлашни яхшилаш бўйича тадқиқотларни янги босқичга кўтариш зарур.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон "2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида"ги Фармони, 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сон "Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини яхшилаш ва кенгайтириш тўғрисида"ги ва 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 муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Ушбу тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI "Тиббиёт ва фармакология" устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ҳомиланинг ривожланиш нуқсонлари ва генетик, юқумли ва экологик омиллар ўртасидаги боғлиқликни аниқлашга имкон берган замонавий тиббиётнинг сезиларли ютуқларига қарамай, ривожланиш аномалияларининг 50% дан ортиқ ҳолатларининг сабаблари аниқланмаган. Клиник амалиётга пренатал диагностиканинг замонавий усуллари жорий этиш туфайли хромосома аномалиялари ва ривожланиш нуқсонлари бўлган болалар туғилиш хавфи юқори бўлган беморларни ўз вақтида аниқлаш имконияти пайдо бўлди. Ҳомиланинг туғма нуқсонлари туфайли юзага келадиган неонатал ўлим ва ногиронликнинг юқорилигини ҳисобга олган ҳолда, уларнинг олдини олиш учун пренатал диагностикани такомиллаштириш доимо асосий ва устувор вазифа бўлиб қолмоқда. Oilаларда тиббий маданиятни юксалтириш, аёллар саломатлигини мустаҳкамлаш ва соғлом авлодни шакллантиришга қаратилган асосий вазифалардан бири ҳомила нуқсонларини эрта ташхислаш ва олдини олишдир. Туғма патологияли беморларни даволаш, реабилитация қилиш ва умрбод сақлаш харажатлари пренатал диагностика харажатларидан сезиларли даражада ошиб кетади, бу эса ТПҚК ва СА билан касалланган болалар туғилишининг олдини олишни мамлакатимиз

соғлиқни сақлаш тизимининг энг долзарб муаммоларидан бирига айлантиради. Ҳомила ривожланиш нуқсонлари ва хромосома аномалияларини ташхислаш учун таклиф этилган кўплаб усулларга қарамай, мутахассислар орасида энг самарали стратегияни танлаш бўйича ҳанузгача ягона фикр мавжуд эмас.

Ҳомила ривожланиш нуқсонларининг ультратовуш диагностикаси ҳомиладорликнинг иккинчи триместрида самаралироқ ва кўпроқ маълумот беради. Бунинг сабаби шундаки, ҳомиладорликнинг бу босқичида ҳомила аллақачон етарлича катта бўлиб, органлар ва тизимлар шу даражада ривожланадики, уларни ультратовуш ёрдамида осонгина кўриш мумкин. Масалан, юрак, буйрак, бош мия ва бошқа муҳим тузилмалар анатомиясини баҳолаш мумкин. Ваҳоланки, эрта муддатларда, биринчи триместрда ҳомиланинг кичик ўлчамлари ва тасвирларни талқин қилишдаги қийинчиликлар туфайли ультратовуш текшируви юқори малакали мутахассисларни ва қўшимча усулларни қўллашни талаб қилади. Бу муддатларда эмбрион ва унинг аъзолари ҳажмининг кичиклиги, шунингдек, ўлчовлар ва ҳомиланинг жойлашуви каби ташхис қўйиш учун аниқ маълумотларни аниқлашда қийинчиликлар туфайли талқин қилишда хатолар бўлиши мумкин. Бироқ, иккинчи триместрнинг кечроқ муддатларида ультратовуш текшируви туғма нуқсонларнинг аксариятини аниқлаш, шунингдек, ҳомиланинг ўсиши ва ривожланишини кузатиш имконини беради, бу эса ҳомиладорликни олиб бориш режасидаги оғишларни эрта аниқлаш ва тузатишга ёрдам беради. Постнатал даврда кўпинча жиддий ногиронликка сабаб бўладиган энг кенг тарқалган хромосома аномалияси - Даун синдромини (CD) аниқлаш алоҳида долзарблик касб этади. Тиббий-генетик муассасаларни оммавий ва селектив скрининг тадқиқотларини ўтказиш учун замонавий диагностика ускуналари ва зарур бутловчи қисмлар билан таъминлаш Ўзбекистон Республикаси Президентининг 12.03.2013 йилдаги 1935-сон қарорига иловага мувофиқ "Соғлом авлод учун" жамғармаси кўмагида амалга оширилади. Ҳомила патологиясининг кўплаб билвосита белгиларини статистик таҳлил қилишга асосланган скрининг дастурларининг максимал самарадорлигига имкон қадар кўпроқ ҳомиладорларни қамраб олган ҳолда эришилади. Соғлиқни сақлаш тизими ривожланган мамлакатларда пренатал диагностиканинг асосий усули комбинацияланган скрининг бўлиб, у биринчи триместрнинг ультратовуш маркерларини, шунингдек, биринчи триместрда хорионик гонадотропин (β -ХГ) ва PAPP-A оқсили эркин суббирлиги даражасини, иккинчи триместрда эса альфа-фетопротеин (АФП), конъюгацияланмаган эстриол (ЭЗ) ва β -ХГ даражасини таҳлил қилишни ўз ичига олади. Бу усуллар диагностиканинг сезгирлигини сезиларли даражада оширади ва сохта ижобий натижалар сонини камайтиради. Бироқ, фетоплатсентар етишмовчилик ва бошқа

акушерлик патологияларида биокимёвий маркерлар даражасининг ўзгариши туфайли комбинацияланган скрининг сезгирлиги пасайиши мумкин. Бундай ҳолларда ультратовуш маркерлари ва ноинвазив пренатал тест (НПТ) самаралироқ бўлади, у юқори аниқлиги туфайли, айниқса хромосома аномалияларига нисбатан, она ва бола учун хавф туғдирмасдан хавфларни аниқ ва хавфсиз аниқлаш учун ишончли муқобил ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказининг илмий-тадқиқот ишлари режаси доирасида бажарилган.

Тадқиқот мақсади: комбинацияланган ультратовуш ва биокимёвий скрининг ҳамда ноинвазив пренатал тестни қўллаш орқали ҳомиланинг ривожланиш нуқсонлари ва хромосома аномалияларини ташхислаш самарадорлигини ўрганиш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ҳомиладорликни бошқариш стратегиясини ишлаб чиқиш учун пренатал диагностика белгилари сифатида ҳомила хромосома аномалияларининг ультратовуш предикторларини ва уларнинг туғма нуқсонлар билан бирга келишини аниқлаш;

ҳомиладорликнинг эрта муддатларида ҳомиладорликни тўхтатишни асослаш учун ҳомила ривожланишининг тузатиладиган ва тузатилмайдиган туғма нуқсонларининг ишлаб чиқилган ультратовуш мезонларининг самарадорлигини баҳолаш;

ҳомила ривожланишидаги тузатиладиган туғма нуқсонларнинг прогностик ультратовуш ва биокимёвий маркерларини ишлаб чиқиш;

ҳомила ривожланишининг тузатиладиган туғма нуқсонларида ҳомиладорликни узайтириш тактикаси ва стратегиясини ишлаб чиқиш.

Тадқиқот объекти: режали тартибда скрининг текширувига келган 256 нафар хромосома аномалиялари ва ҳомила ривожланиш нуқсонлари билан туғилиш хавфи юқори бўлган ҳомиладор аёлларнинг комплекс текширув маълумотларини таҳлил қилиш.

Тадқиқот предмети: ҳомиладорликнинг I ва II триместридаги ҳомиладор аёллар, периферик қон.

Тадқиқот усуллари: диссертация ишида ультратовуш, биометрия, фетометрия, доплерометрия, биокимёвий PAPP-A, АФП, β-ХГЧ ва НИПТ аниқлаш усулларидадан фойдаланилган.

Диссертация тадқиқотининг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ҳомиладорликнинг 11+0-+13+6 ҳафталигида пренатал скринингда ХА, ТКҚК ва уларнинг комбинациясини аниқлашнинг ультратовуш предикторлари уларнинг ўзига хослигини ҳисобга олган ҳолда асосланган (ХА - 85,6%-98,5%; ВПР - 85,6% - 90,3% ва ВПР+ХА -

91,3%-65,2%), бу патологияларни эрта ташхислашни 2,5 баравар яхшилайдди;

ультратовушни ҳисобга олган ҳолда (ТВП 95 фоиздан юқори; КТР 5 фоиздан паст; бурун суяги 5 фоиздан паст ва веноз йўлининг ПИ 95 фоиздан юқори; трикурспидал регургитатсия) ва биокимёвий (РАРР-А - $0,35 \pm 0,02$ МоМ (0,2-0,5); ХГЧ - $2,75 \pm 0,1$ МоМ (2 - 3,5МоМ) ҳомила хромосома аномалиялари предикторлари ва уларнинг 1 скринингда туғма нуқсонлар билан бирга келиши ҳомиладорликни чўзиш бўйича адекват қарор қабул қилишга ёрдам берадиган ҳомиладорликни олиб бориш стратегияси ишлаб чиқилган, умуман олганда, ушбу маркерлар скрининг тестининг сезгирлигини 90% га ошириш, ҳомила ривожланишидаги мумкин бўлган оғишларни башорат қилишни яхшилаш имконини берган;

прогностик ультратовуш текширувлари (вентрикуломегалия >95 протсентил, икки томонлама томир чигалининг 10 мм дан ортиқ кўп сонли кисталари; бўйин бурмасининг 6 мм дан ортиқ катталашиши; юрак ўнг қоринчаси соҳасидаги гиперехоген фокус >2 мм; икки томонлама пиелоектазия >7 мм) хромосома аномалиялари скринингининг 2 маркерлари, шунингдек, тузатиладиган туғма ҳомила ривожланиш нуқсонларининг предикторлари (вентрикуломегалия, юз нуқсонлари, туғма юрак нуқсонлари, қадоқсимон тана дисгенезияси, синдактилия, клинодактилия, ошқозон-ичак тракти ривожланиш аномалиялари, ўртача гидронефроз), улар ўзига хослик ва сезувчанликка эга - мос равишда 87,8% ва 92,3%;

ҳомила ривожланиш нуқсонлари ва хромосома аномалияларини ультратовуш, биокимёвий скрининг ва ноинвазив пренатал тестни ҳисобга олган ҳолда ҳомиладорликни узайтириш алгоритмлари ва стратегияси ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ҳомила хромосома аномалияларининг ишлаб чиқилган ультратовуш ва лаборатория башоратчиларининг клиник самарадорлиги ва уларнинг туғма нуқсонлар билан комбинацияси пренатал диагностика белгилари сифатида уларни ўз вақтида ташхислаш ва ҳомиладорликни узайтириш бўйича адекват қарор қабул қилиш имконини бериши асосланган;

ҳомила ривожланиш нуқсонлари ва хромосома аномалияларини ультратовуш, биокимёвий скрининг ва ноинвазив пренатал тестни ҳисобга олган ҳолда ҳомиладорликни узайтириш тактикаси ва стратегияси асосланган ва жорий этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва усулларнинг тўғрилиги, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, текширувда ультратовуш, биокимёвий ва статистик усулларнинг қўлланилганлиги, барча рақамли

маълумотларнинг замонавий компьютер технологиялари ёрдамида қайта ишланганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар кўрсаткичлари билан таққосланганлиги, статистик усулларнинг қўлланилганлиги, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ҳомиланинг хромосома аномалиялари ва туғма нуқсонларини аниқлашда ультратовуш, биокимёвий ва ноинвазив пренатал ташхислаш усулларини комплекс қўллашнинг самарадорлиги илк бор асосланганлиги билан изоҳланади. Тадқиқот ҳомиладорликнинг эрта муддатларида коррекцияланувчи ва коррекцияланмайдиган ривожланиш нуқсонларини фарқлаш имконини берувчи пренатал маркерлар, предикторлар ва мезонлар тўғрисидаги илмий тасаввурларни кенгайтиради. Олинган натижалар патологияларни эрта аниқлаш ва юқори хавfli ҳомиладорликни персоналлаштирилган олиб боришга илмий-услубий ёндашувларни такомиллаштиришга ҳисса қўшади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, ультратовуш, биокимёвий ва ноинвазив пренатал маълумотлар асосида ишлаб чиқилган ташхислаш алгоритмлари ва мезонлари акушер-гинеколог мутахассислари, УТ-диагностика шифокорлари ва тиббий генетикларнинг кундалик клиник амалиётига жорий этилиши билан изоҳланади. Бу ташхиснинг аниқлиги ва ўз вақтидалигини ошириш, ҳомиладорликни узайтириш ёки тўхтатиш масаласини ҳал қилишга асосли ёндашиш, шунингдек, ҳомила аномалиялари аниқланган ҳомиладор аёлларни олиб бориш тактикасини оптималлаштириш, перинатал ёрдам сифатини яхшилаш ва салбий оқибатлар хавфини камайтириш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Олинган илмий натижалар асосида ҳомиланинг хромосома аномалиялари билан бирга учрайдиган ривожланиш нуқсонларини мултипараметрик ультратовуш скрининг усуллари такомиллаштирилди:

биринчи илмий янгилик: ҳомиладорликнинг 11+0-13+6 ҳафталигида пренатал скринингда ХА, ТПҚК ва уларнинг биргаликдаги ҳолатини аниқлашнинг ультратовуш предикторлари уларнинг ўзига хослигини ҳисобга олган ҳолда асосланди (ХА - 85,6%-98,5%; ТПҚК - 85,6% - 90,3% ва ТПҚК+ХА - 91,3%-65,2%). Бу предикторлар ушбу патологияларни эрта ташхислашни 2,5 баравар яхшилади ва Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази томонидан 26.02.2025 йилда тасдиқланган 48-сонли "Ҳомила ривожланиш нуқсонлари ва хромосома аномалияларини пренатал ташхислаш алгоритми" услубий тавсияномасига киритилди. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт

марказларининг Хоразм вилояти (2025 йил 5 майдаги 68-И-сон буйруқ) ва Қорақалпоғистон Республикаси (2025 йил 19 мартдаги 109-Р-сон буйруқ) бўйича буйруқлари билан амалиётга жорий этилди. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** олинган маълумотлар ўз вақтида ташхис қўйиш ва ҳомиладорликни давом эттириш тўғрисида тўғри қарор қабул қилишга ёрдам беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** таклиф этилган алгоритмдан фойдаланганда 1 нафар бола учун 12 ой давомида давлат харажатларини тежаш 6 256 325 сўмни ташкил этади, яъни парваришlash ва ногиронлик нафақаларини тўлаш камаяди. **Хулоса:** ҳомила хромосома аномалияларининг ишлаб чиқилган ультратовуш ва лаборатория предикторларининг клиник самарадорлиги ва уларнинг туғма нуқсонлар билан биргаликдаги ҳолати пренатал диагностика маркерлари сифатида ушбу патологияларни эрта ташхислашни 2,5 баравар яхшилаши исботланди.

иккинчи илмий янгилик: ультратовуш (ТВП 95 просентилдан юқори; КТР 5 просентилдан паст; бурун суяги 5 просентилдан паст ва веноз йўлининг ПИ 95 просентилдан юқори; трикуспидал регургитация) ва биокимёвий (ПАПП-А - $0,35 \pm 0,02$ МоМ (0,2-0,5); ХГЧ - $2,75 \pm 0,1$ МоМ (2 - 3,5 МоМ)) ҳомила хромосома аномалиялари предикторлари ва уларнинг 1-скринингда туғма нуқсонлар билан биргаликдаги ҳолати Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази томонидан 26.02.2025 йилда тасдиқланган 48-сонли "Ҳомила ривожланиш нуқсонлари ва хромосома аномалияларини пренатал ташхислаш алгоритми" услубий тавсияномасига киритилди. Мазкур таклиф Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказларининг Хоразм вилояти (2025 йил 5 майдаги 68-И-сон буйруқ) ва Қорақалпоғистон Республикаси (2025 йил 19 мартдаги 109-Р-сон буйруқ) бўйича буйруқлари билан амалиётга жорий этилди. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** ҳомиладорликни давом эттириш бўйича тўғри қарор қабул қилишга ёрдам берадиган ҳомиладорликни олиб бориш стратегияси ишлаб чиқилди. Умуман олганда, ушбу маркерлар скрининг тестининг сезгирлигини 90% га ошириш ва ҳомила ривожланишидаги мумкин бўлган оғишларни башорат қилишни яхшилаш имконини берди. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** пренатал диагностика самарадорлигини ошириш ижтимоий тўловлар, ногирон болаларни парвариш қилаётган ота-оналарнинг вақтинча меҳнатга лаёқатсизлиги бўйича нафақалар, шунингдек, туғма нуқсонлар ва хромосома аномалиялари бўлган болаларни реабилитация қилиш, ўқитиш ва мослаштириш харажатлари билан боғлиқ билвосита харажатларни камайтиришга ёрдам беради. Давлат учун 12 ой давомида 1 нафар бола учун харажатларни тежаш 6 256 325 сўмни ташкил этади. **Хулоса:** ҳомила хромосома аномалияларининг ультратовуш ва биокимёвий предикторларини биринчи скринингда ҳисобга олиш ва уларнинг туғма нуқсонлар билан биргаликдаги ҳолати ҳомиладорликни олиб бориш стратегиясини ишлаб чиқишга ёрдам беради ва скрининг

тестининг сезгирлигини 90% га оширади.

учинчи илмий янгилик: хромосома аномалияларининг 2-скринингида прогностик ультратовуш маркерлари (вентрикуломегалия >95 протсентил, икки томонлама қон томир чигалининг 10 мм дан ортиқ кўп сонли кисталари; бўйин бурмасининг 6 мм дан ортиқ катталашishi; юрак ўнг қоринчаси соҳасида 2 мм дан ортиқ гиперехоген фокус; икки томонлама 7 мм дан ортиқ пиелоектазия) ҳамда тузатиладиган туғма ҳомила ривожланиш нуқсонлари (вентрикуломегалия, юз нуқсонлари, туғма юрак нуқсонлари, қадоқ тана дисгенезияси, синдактилия, клинодактилия, ошқозон-ичак тракти ривожланиш аномалиялари, ўртача гидронефроз) предикторлари аниқланди. Булар Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази томонидан 2025 йил 26 февралда тасдиқланган 48-сонли "Ҳомила ривожланиш нуқсонлари ва хромосома аномалияларини пренатал ташхислаш алгоритми" услубий тавсияномаси мазмунига киритилди. Ушбу таклиф Хоразм вилояти (2025 йил 5 майдаги 68-И-сон буйруқ) ва Қорақалпоғистон Республикаси (2025 йил 19 мартдаги 109-Р-сон буйруқ) Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказлари буйруқлари билан амалиётга жорий этилди. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** хромосома аномалиялари 2-скринингининг аниқланган маркерлари ҳамда тузатиладиган туғма ҳомила ривожланиш нуқсонлари предикторлари ҳомила ривожланишидаги мумкин бўлган оғишларни башорат қилишни яхшилади, уларнинг ўзига хослиги 87,8% ва сезгирлиги 92,3% ни ташкил этди. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** пренатал диагностика самарадорлигини ошириш ижтимоий тўловлар, ногирон болаларни парвариш қилаётган ота-оналарнинг вақтинча меҳнатга лаёқатсизлиги бўйича нафақалар, шунингдек, туғма нуқсонлар ва хромосома аномалиялари бўлган болаларни реабилитация қилиш, ўқитиш ва мослаштириш харажатлари билан боғлиқ билвосита харажатларни камайтиришга ёрдам беради. Давлат учун 12 ой давомида 1 нафар бола учун харажатларни тежаш 6 256 325 сўмни ташкил этади. **Хулоса:** ҳомила хромосома аномалияларининг ультратовуш ва биокимёвий предикторларини иккинчи скринингда ҳисобга олиш ва уларнинг туғма нуқсонлар билан биргаликда кузатилиши ҳомиладорликни олиб бориш стратегиясини ишлаб чиқишга ёрдам беради, жумладан НИПТ ўтказиш асосланганлигини белгилайди.

тўртинчи илмий янгилик: ҳомила ривожланиш нуқсонлари ва хромосома аномалияларини ультратовуш, биокимёвий скрининг ва ноинвазив пренатал тестни ҳисобга олган ҳолда ҳомиладорликни давом эттириш алгоритмлари ва стратегияси ишлаб чиқилди. Булар Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказининг 2025 йил 26 февралдаги 48-сонли "Ҳомила ривожланиш нуқсонлари ва хромосома аномалияларини пренатал ташхислаш алгоритми" услубий тавсияномаси мазмунига киритилди. Ушбу таклиф Хоразм вилояти (2025 йил 5 майдаги 68-И-сон буйруқ) ва

Қорақалпоғистон Республикаси (2025 йил 19 мартдаги 109-Р-сон буйруқ) Республика ихтисослаштирилган она ва бола саломатлиги илмий-амалий тиббиёт марказлари буйруқлари билан амалиётга жорий этилди. **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** ҳомилада хромосома аномалиялари, туғма нуқсонларни эрта аниқлашда ультратовуш ва лаборатория предикторларининг клиник самарадорлиги асосланди. Уларнинг комбинацияси пренатал ташхислашда ишончли маркерлар сифатида ҳомиладорликни ўз вақтида баҳолаш ва туғри қарор қабул қилишга хизмат қилиши аниқланди. Ҳомила ривожланиш нуқсонлари ва хромосома аномалияларини аниқлаш мақсадида ультратовуш, биокимёвий скрининг ва ноинвазив пренатал тест натижаларини ҳисобга олган ҳолда ҳомиладорликни давом эттиришга тактик-стратегик ёндашув ишлаб чиқилди ва амалиётга жорий этилди. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** пренатал диагностика самарадорлигини ошириш ижтимоий тўловлар, ногирон болаларни парвариш қилаётган ота-оналарнинг вақтинча меҳнатга лаёқатсизлиги бўйича нафақалар, шунингдек, туғма нуқсонлар ва хромосома аномалиялари бўлган болаларни реабилитация қилиш, ўқитиш ва мослаштириш харажатлари билан боғлиқ билвосита харажатларни камайтиришга ёрдам беради. Давлат учун 12 ой давомида 1 нафар бола учун харажатларни тежаш 6 256 325 сўмни ташкил этади. **Хулоса:** ҳомила ривожланиш нуқсонлари ва хромосома аномалияларини ультратовуш, биокимёвий скрининг ва ноинвазив пренатал тестни ҳисобга олган ҳолда ишлаб чиқилган алгоритмлар ва ҳомиладорликни давом эттириш стратегияларидан фойдаланиш ҳомиладорликнинг асоссиз тўхтатилишини олдини олади ва инвазив тиббий аралашувлар сонини камайтириш орқали соғлиқни сақлаш тизимида бюджет харажатларини сезиларли даражада тежайди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та халқаро илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 4таси хорижий журналларда нашр этилган.

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ.

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган,

олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **"Ҳомила ривожланиш нуқсонлари ва хромосома аномалиялари пренатал скринингининг замонавий усуллари (адабиётлар шарҳи) <3>"** деб номланган биринчи бобида ҳомила ривожланиш нуқсонларини ташхислаш ва ҳомиладорликни узайтириш стратегиясини ишлаб чиқиш учун ультратовушли маркерлар, биокимёвий скрининг ва НИПТдан фойдаланишга комбинацияланган ёндашув ҳақидаги замонавий ғоялар таҳлили билан хорижий ва маҳаллий адабиётлар маълумотлари шарҳи келтирилган. Ўтказилган таҳлил натижалари тадқиқотнинг долзарблиги, мақсади ва вазифаларини асослаб берди. Резюмеда ҳомиланинг туғма нуқсонларида ҳомиладорликни узайтиришнинг долзарблиги ва комбинацияланган скринингдан фойдаланган ҳолда ҳомиладор аёлларни текширишни такомиллаштириш ҳақида хулоса чиқарилади.

Диссертациянинг **"Клиник материал ва тадқиқот усуллари умумий тавсифи"** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотга киритилган ва ҳомиланинг ривожланиш нуқсонлари ва хромосома аномалиялари билан туғилиш хавфи юқори бўлган ҳомиладор аёлларнинг хусусиятлари тавсифланган. Комплекс тадқиқот натижалари келтирилган: замонавий технологиялардан фойдаланган ҳолда клиник, лаборатория. Ушбу бобда ўрганилаётган ҳомиладор аёлларнинг умумий хусусиятлари, шунингдек, тадқиқотда қўлланилган усуллар ҳақида маълумот берилган.

Ушбу тадқиқот 2022 йилдан 2024 йилгача бўлган даврда Республика "Она ва бола скрининг" марказида текширувдан ўтган 256 нафар ҳомиладор аёлнинг комбинацияланган скрининги: ультратовуш, биокимёвий ва НИПТ текширувига асосланган.

Тадқиқотга ҳомиладор аёлларни танлаш мезонлари: фертилик ёши (18-49 ёш), 11+0-13+6 (1 триместр) ва 16+6-20+0 (2 триместр) ҳомиладорлик муддатлари, туғруқдан олдинги ҳомиладорлик ва ХА мавжудлиги, биокимёвий скрининг ўтказилиши, НИПТ учун кўрсатмалар.

Истисно мезонлари: 18 ёшдан кичик ва 49 ёшдан катта, гестация муддати 20+6 дан юқори, биокимёвий скрининг ва НИПТдан бош тортиш.

Ушбу ишда комплекс клиник-функционал, ультратовуш, лаборатория текширувлари ўтказилди, жами 832 та тадқиқот ўтказилди, ҳомиладор аёлларда икки марта ультратовуш ва бир марта биокимёвий скрининг ўтказилди: 512 (фетометрик ва доплерометрик), 256 биокимёвий тадқиқотлар ва 64 НИПТ. Гуруҳга 18 ёшдан 44 ёшгача бўлган ҳомиладор аёллар киритилган ва ҳомиладор аёлларнинг ўртача ёши $31,2 \pm 1,2$ ёшни ташкил этган.

Кулранг шкалали, доплерографик ва ҳажмли режимларни ўз ичига олган ҳомиладор аёлларни комплекс ультратовуш текшируви

технологияси тавсифланган. Ультратовуш текшируви Австрияда ишлаб чиқарилган "Voluson P-6" аппаратида, C-1-5-D ҳажм датчиги ёрдамида амалга оширилди.

Биокимёвий скринингда бета-хорионик гонадотропин (бета-ХГ), ҳомиладорлик билан боғлиқ протеин - А (РАРР-А) ва альфа-фетопропротеин (АФП) даражаси таҳлил қилинди.

НИПТ 21-хромосома (Даун синдроми), 18-хромосома (Эдвардс синдроми), 13-хромосома (Патау синдроми) бўйича трисомияни, шунингдек, бошқа генетик оғишларни аниқлашга имкон берадиган молекуляр генетик тест усули билан ҳомиланинг (фетал) эркин ДНК фрагментларини таҳлил қилишга асосланган.

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлаш тиббий статистиканинг стандарт усуллари ёрдамида амалга оширилди: миқдорий кўрсаткичлар учун - ўртача арифметик (М), ўртача хатолик (м) ва Студентнинг т-мезони, сифат кўрсаткичлари учун - Пирсоннинг хи-квадрат мезони ва Фишернинг аниқ мезони. Текширилганларнинг таққосланган гуруҳлари ўртасидаги фарқлар $P \leq 0,05$ да статистик жиҳатдан аҳамиятли деб ҳисобланди.

Диссертациянинг учинчи бобида "Ҳомила хромосома аномалияларининг ультратовуш предикторлари ва уларнинг туғма нуқсонлар билан биргаликда келиши ҳомиладорликни олиб бориш стратегиясини ишлаб чиқиш учун пренатал диагностика белгилари сифатида" биокимёвий, ультратовуш ва НИПТни ўз ичига олган комплекс скрининг натижалари келтирилган.

Тадқиқот биокимёвий ва/ёки ультратовуш текширувининг ижобий натижалари бўлган 256 нафар ҳомиладор аёлда, яъни СА ва ВПР учун хавф гуруҳидаги ҳомиладор аёлларда ўтказилди. Скрининг динамик кузатуви давомида 113 нафар беморда (44,1%) туғма ривожланиш нуқсонлари, 143 ҳолатда эса хромосома аномалиялари аниқланди. Ушбу тадқиқотда Ш.М. Камалидинова (2021) томонидан ишлаб чиқилган меъёрий кўрсаткичларга мувофиқ қилинган.

1-жадвал маълумотларига кўра, ТКҚК аниқланган ҳомиладор аёллар орасида кейинги кузатувларда меъёрнинг 5-фоизига, яъни меъёрнинг қуйи чегарасига мос келадиган КТР ўртача кўрсаткичларининг пасайиши қайд этилган.

1-жадвал

Ҳомиладорликнинг физиологик кечиши (меъёрда), ҳомила ривожланиш нуқсонлари (ХТРН) ва хромосома аномалиялари (ХА) да ҳомиланинг думғаза-тепа ўлчамининг қиёсий тавсифи (мм) 5, 50-, 95-протсентил (мм), n= 256

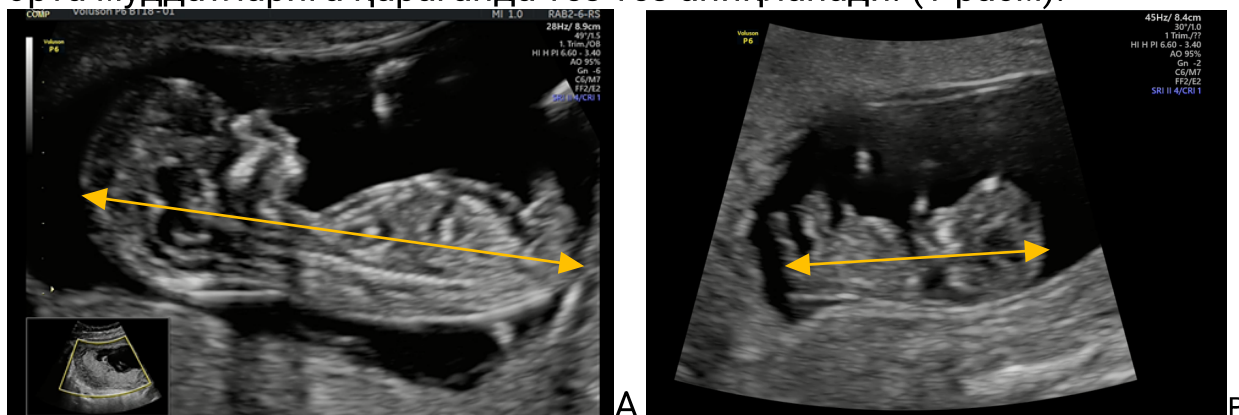
Бер-ти муддати ҳафта/кун	Меъёр			ХА хавфи юқори, n=143	ВПР, n=113
	5-чи	50-чи	95-чи		
11+0-11+6,	42,0	46,2	57,3	38,9±2,9	42,1±2,1
12+0-12+6	50,4	56,9	65,6	46,3±3,0	49,2±2,8
13+0-13+6	60,2	69,1	77,0	54,5±3,2	58,4±3,1

Ҳомилада ХА бўйича юқори хавф ташхиси қўйилганда, КТРнинг ўртача кўрсаткичлари меъёрнинг 5 фоиздан сезиларли даражада паст бўлган.

Ҳомиладорликнинг биринчи триместрида ҳомиладорликнинг 11+0-11+6 ҳафталигида СА учун юқори хавф бўлган 30 нафар ва ТКҚК бўлган 28 нафар аёллар мурожаат қилишди, бу мос равишда 21,0% ва 24,8% ни ташкил этди, 12+0-12+6 да ҳомиладорларнинг 28,0% (143-дан 40 нафари) ва 29,2% (113-дан 33 нафари) мурожаат қилишди. Ҳомиладор аёлларнинг аксарияти ҳомиладорликнинг 13+0-13+6 ҳафталигида мурожаат қилган, бу мос равишда 51,0% ва 36,4% ни ташкил этган.

КТР паст кўрсаткичларининг сифатли таҳлили шуни кўрсатдики, СА да 56,6% ҳолларда (143-дан 81 таси) 5-фоиздан паст кўрсаткичлар қайд этилган, қолган ҳолларда КТР кўрсаткичлари меъёрга мос келган, улардан 24,5% ҳолларда - 5-чи, 11,9% - 50-чи ва 7,0% - 95-чи.

Шуни таъкидлаш керакки, ҳомиладорликнинг 13+0-13+6 ҳафталигида ҳомилада хромосома аномалиялари бўлган аёлларда думғаза-тепа ўлчамининг (ДТЎ) паст қийматлари ҳомиладорликнинг эрта муддатларига қараганда тез-тез аниқланади. (1-расм).

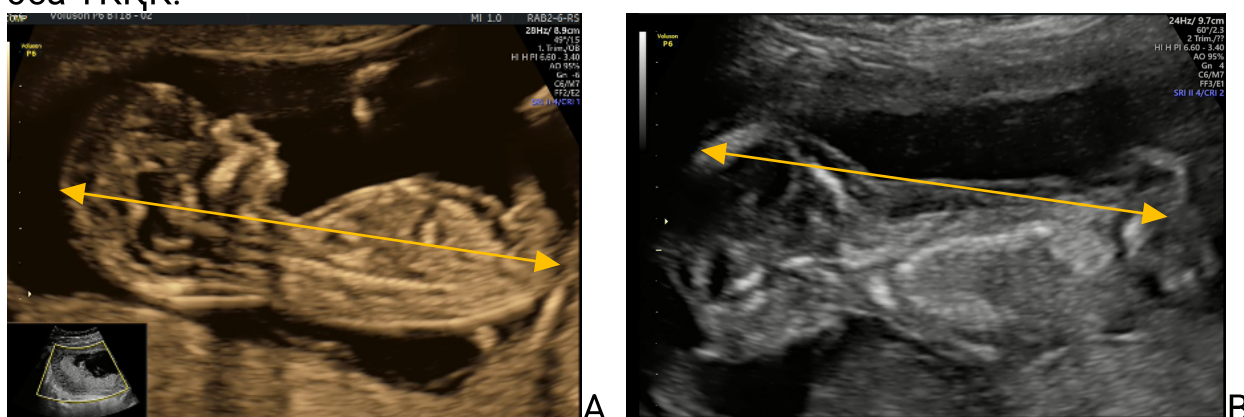


1-расм. Ҳомиланинг ультратовуш текшируви ҳомиладорликнинг 13+2 ҳафтасида: А) стрелкалар билан меъёрда (5-чи) 60 мм бўлган КТР ўлчамлари кўрсатилган; Б) стрелкалар билан ХА (триплоидия) хавфи юқори бўлганда 5-дан паст КТР ўлчамлари кўрсатилган.

ВПРда КТРнинг 5-фоиздан паст кўрсаткичлари 20,4% ҳолларда қайд этилган бўлса, 5-фоизга мос келадиган кўрсаткичлар 26,5%, 50-фоизга мос келадиган кўрсаткичлар 33,6%, 95-фоизга мос келадиган кўрсаткичлар 19,5% ни ташкил этди. Меъёрга мос келмайдиган паст КТР кўрсаткичларини аниқлашнинг энг юқори частотаси 13+0-13+6 ҳафталик муддатда қайд этилди. (2-расм).

Бизнинг натижаларимиз шуни кўрсатдики, СА хавфи юқори бўлган ҳомиладор аёллар гуруҳида 56,6% ва ТКҚКда 20,4% да КТРнинг 5 фоиздан паст пасайиши хромосома аномалиялари билан боғлиқ ($p=0,781$; $p<0,01$). Хусусан, бундай оғишлар Даун синдроми, трисомия

18 (Эдвардс синдроми), триплоидия ва бошқа генетик касалликлар учун хос бўлган. Бизнинг тадқиқотимизда биз ТВПнинг ошиши ҳомилада юзага келиши мумкин бўлган хромосома оғишларининг асосий белгиларидан бири эканлигини тасдиқладик, 32,7% ҳолларда эса ТҚҚК.



2-расм. Ҳомиланинг ультратовуш текшируви 13+6 ҳафталик гестация даврида: А) стрелкалар билан меъёрдаги КТР ўлчамлари кўрсатилган (5-чи); Б) стрелкалар билан ВПР (спина бифида) да 5-дан паст бўлган КТР ўлчамлари кўрсатилган.

ВПРда юқори ТВП (95-фоиздан юқори) кўрсаткичларининг учраши КА хавфи юқори бўлган патологиянинг комбинацияси мавжудлигига шубҳа қилиш учун белги бўлиб хизмат қилиши мумкин (2-жадвал).

2-жадвал

Ҳомила ривожланиш нуқсонлари (ХТРН) ва хромосома аномалиялари (ХА) юқори хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда ТВПнинг солиштирма тавсифи 5-, 50- ва 95-протсентил (мм)

Бер-ти муддати ҳафта/кун	Норма			ХА хавфи юқори	ВПР
	5-чи	50-чи	95-чи		
11+0-11+6	0,7	0,8	1.	3.1±1.5	1,9±1,8
12+0-12+6	0,7	0,9	1,2;	3,6±2,0	2,0±1,6
13+0-13+6	0,8	1,0	1,4	4,2±2,2	2,2±1,4

Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, СА хавфи юқори бўлганда, ҳомиладорликнинг 11+0-11+6 муддатидан 13+0-13+6 муддатгача ТВП кўрсаткичларининг ошиши кузатилади, бунда кўрсаткичлар 95 фоиздан деярли 3 бараварга ошади ($P < 0,001$). Шунинг таъкидлаш кераки, ҳомилада ХҶС мавжуд бўлганда, ҳомиладорликнинг 11+0-11+6 ва 13+0-13+6 ҳафталик муддатларида ТВП кўрсаткичлари ўсиш тенденциясига эга бўлди, аммо уларнинг кўрсаткичлари ҳомилада СА га қараганда сезиларли даражада паст эди.

Сифат кўрсаткичларини таҳлил қилганда, биз аниқладикки, 95 фоиздан ортиқ ТВП кўрсаткичларининг пайдо бўлиш частотаси СА

бўлган ҳомилаларнинг 80,4 фоизида ва ҳомилада туғма преэклампсияда 32,7 фоизида қайд этилган. Шунинг таъкидлаш кераки, ҳомиладорликнинг 13+0-13+6 ҳафтасига келиб, ТВПнинг 95 фоиздан ошиш частотаси ҳомиладорликнинг эрта муддатига нисбатан деярли 2 баравар ошади ва 40,4% ни ташкил қилади. Олинган маълумотлар шундан далолат берадики, ТКҚҚда 32,7% ҳомилада ушбу патологиянинг СА юқори хавфи билан бирга келиши мумкин.

Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, СА хавфи юқори бўлганда ҳомилада НКнинг яққол гипоплозияси кузатилади, унинг узунлиги меъёрнинг 5 фоиздан 2 баравар кам ($P < 0,05$). Шу билан бирга, бу тенденция ҳомиладорликнинг бутун 1 триместри давомида сақланиб қолади. Туғруқдан кейинги туғруқ пайтида ҳомилада ўртача НС кўрсаткичлари меъёр чегарасида бўлган (3-жадвал).

3-жадвал

ТПҚК ва СА юқори хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда СКнинг қиёсий тавсифи 5-, 50- ва 95-протсентил (мм)

Бер-ти муддати ҳафта/кун	Меъёр			ХА юқори хавфи	ВПР
	5-чи	50-чи	95-чи		
11+0-11+6	1,6	2,6	3,2.	0,8±0,2	2,5±1,2
12+0-12+6	2,0	2,9	3.6.	0,9±0,4	2,4±1,3
13+0-13+6	2,5	3,2.	4.	1,1±0,7	2,6±1,1

ХА хавфи юқори бўлган ҳомилада ҳомиладорликнинг 11+0-11+6 ҳафтасида 43,3% ҳолларда НК гипоплазияси қайд этилади, 13+0-13+6 муддатларда эса ушбу аномалияни аниқлаш частотаси деярли 2 баравар ошади. Туғруқдан кейинги ҳомиладорлик даврида бачадон найлари гипоплазияси 22,1% ҳолларда учрайди, бунда энг юқори аниқланиш частотаси ҳомиладорлик даврининг 13+0 - 13+6 ҳафталаарида қайд этилади.

Тақдим этилган маълумотлардан кўриниб турибдики, 11+0-11+6 гестатсион даврда ҳомилада СА хавфи юқори бўлганда венос йўлининг (ВЙ) ПИ ўртача кўрсаткичлари 95 протсентил даражасидан ошади. Шунга ўхшаш манзара ҳомиладорликнинг 12+0-12+6 ҳафталик ва 13+0-13+6 ҳафталик муддатларида ҳам кузатилади. Шу билан бирга, маълумотларнинг ишончлилиги 95 фоизга нисбатан сезиларли даражада юқори (4-жадвал).

4-жадвал

Туғруқдан кейинги преэклампсия ва СА юқори хавфи бўлган ҳомиладор аёлларда PI баҳолашнинг қиёсий тавсифи ВП 5-, 50- ва 95-протсентил

Бер-ти муддати ҳафта/кун	Норма			ХА хавфи юқори	ВПР
	5-чи	50-чи	95-чи		

11+0-11+6	1,15	1,47	1,85	1,9±0,3	1,6±0,4
12+0-12+6	1,05	1,38	1,75	2,2±0,5*	2,1±0,6*
13+0-13+6	0,98	1,3	1,65	2,4±0,7*	3,1±0,9*

Изоҳ: * - 95-фоизли кўрсаткичларга нисбатан маълумотларнинг ишончилиги (P<0,05)

Туғруқдан кейинги ҳомиладорлик даврининг узайиши билан веноз йўлининг ПИ ортади, 13+0-13+6 ҳафтага келиб энг юқори чўққига етади ва 95-протсентил кўрсаткичларидан 1,98 баравар юқори (P<0,01) ва ҳомилада СА хавфи юқори бўлгандаги ўртача кўрсаткичлардан 1,3 баравар юқори (P<0,05).

Сифатли таҳлил шуни кўрсатдики, ҳомилада СА хавфи юқори бўлганда, веноз йўл ПИ 65,0% ҳолларда 95 протсентилдан ошади, ҳомилада ТКҚК бўлганда эса - 54,0% ҳолларда. Веноз йўлининг ПИ ошишини аниқлашнинг энг юқори частотаси ҳомиладорликнинг 13+0-13+6 муддатида қайд этилади (хавф юқори бўлганда СА 84,9% ҳолларда, ТКҚКда эса - 94,2% ҳолларда).

Шундай қилиб, олинган маълумотлар асосида меъёрда, СА ва ЮТН хавфи юқори бўлганда веноз қон оқими тезлигининг ультратовушли доплеромеретрик мезонлари ишлаб чиқилди, улар 5-жадвалда келтирилган.

5-жадвал

Веноз қон оқими тезлигининг ультратовушли доплеромеретрик мезонлари меъёрда, СА ва ВПРда

Параметр	Меъёр	ХА юқори хавфи	ВПР
А-тўлқин	Ижобий	тескари ёки ноль	тескари ёки ноль
PI	Меъёр чегарасида (95 фоизгача) PI - 1,15-1,65	95-фоиздан юқори PI - 1,65-2,4	ТЮНни ҳисобга олмаганда ТЮН - PI - 1,15-1,65; Магистраль томирлар ва юрак клапанлари стенози билан ТЮН - PI > 3,1 Стенозсиз ТЮН - PI < 1,15
ШББЗнинг патологик қон оқими частотаси	Ҳомиладорликнинг 1 триместри учун - 25% гача Ҳомиладорликнинг 2-триместри учун - 5% гача	Ҳомиладорликнинг гестацион муддатига боғлиқ бўлмаган ҳолда -70%	ТЮНни ҳисобга олмаганда - 45% гача; ТЮН учун - 75% дан ортиқ
Максимал систолик тезлик (С)	60 см/с	30 см/с дан паст	ТЮНни ҳисобга олмаганда - 60 см/с; ТЮН >60 см/с бўлганда

Шу билан бирга, СА юқори хавфи учун ПИ 1,65-2,4, ТЮНсиз ТЮН учун - PI 1,15-1,65, магистраль томирлар ва юрак клапанлари стенози бўлган ТЮН учун - PI > 3,1, стенозсиз ТЮН учун эса - PI < 1,15 кўрсаткичлари хосдир.

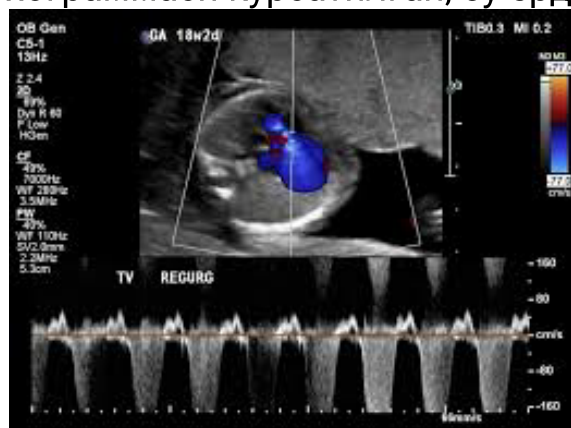
СА хавфи юқори бўлганда, ҳомиладорликнинг гестацион муддатидан қатъий назар, веноз оқимнинг патологик қон оқими частотаси 70% га етади. ТЮН аниқланишини ҳисобга олмаган ҳолда ТПРда - 45% гача, ТЮНда эса 75% дан ортиқ ҳолатларда.

Веноз оқимининг қон оқими тезлигининг ультратовуш доплерометрик мезонлари маълумотларининг ўзига хослиги ва сезгирлигини ҳисоблашда биз СА юқори хавфи учун диагностик ўзига хослик - 91,5%, диагностик самарадорлик - 94,3%, диагностик сезгирлик - 88,6% ни ташкил этишини аниқладик;

Шундай қилиб, веноз йўлнинг ПИ ҳомилада юзага келиши мумкин бўлган бузилишларни эрта аниқлаш учун муҳим восита бўлиб, аниқ ташхис қўйиш учун унинг қийматларини бошқа маркерлар билан биргаликда ҳисобга олиш керак.

Бажарилган иш натижаларига кўра, СА ва ТЮН хавфини ҳисоблашнинг кейинги муҳим ультратовуш белгиси трикуспидал клапан орқали регургитация бўлди. САнинг юқори хавфи билан қон оқимининг тезлашиши ва регургитациянинг мавжудлиги 67,1% (143) ҳолатда ҳомиланинг юрак-қон томир тизимидаги ўзгаришлар билан боғлиқ бўлган. Аниқлик учун ҳомила эхограммаларини - трикуспидал регургитацияни келтираемиз.

3-расмда СА хавфи юқори бўлган ҳомиланинг клиник намунаси келтирилган, унда трикуспидал клапан регургитацияси ва НИПТнинг эхограммаси кўрсатилган, бу ерда 21-трисомия аниқланган.



3-расм. Ҳомиладорлик 14 ҳафта. А - ТР; В - ҳомиладорлик 14 ҳафта ТР; В -НИПТ трисомия 21

РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ			
ТРИСОМИЯ	ИСХОДНЫЙ РИСК	ОЦЕНКА РИСКА	КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
ТРИСОМИЯ 21 (Синдром Дауна)	1 : 51	Более 95%	ВЫСОКИЙ РИСК — РЕКОМЕНДОВАНО ИНВАЗИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ТРИСОМИЯ 18 (Синдром Эдвардса)	1 : 262	Менее 1 : 10,000 (<0.01%)	НИЗКИЙ РИСК
ТРИСОМИЯ 13 (Синдром Пatau)	1 : 826	Менее 1 : 10,000 (<0.01%)	НИЗКИЙ РИСК
Аутосомная анеуплоидия (Все аутосомные хромосомы)	НЕ ОБНАРУЖЕНО		
Результаты по половым хромосомам	XX		
Пол плода	Женский		
Микроделеция		КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА	
1p36		НЕ ОБНАРУЖЕНО	
4p16.3 (Ассоциируется с синдромом Вольфа — Хиршорна)		НЕ ОБНАРУЖЕНО	
5p15 (Ассоциируется с синдромом кошачьего крика)		НЕ ОБНАРУЖЕНО	
15q11-q13 (Ассоциируется с синдромом Прадера — Вилли и Ангельмана)		НЕ ОБНАРУЖЕНО	

Тезликнинг ошиши (> 0,6 м/с) ҳомиланинг юрак-қон томир тизими фаолиятининг бузилиши, хромосома аномалиялари, Даун синдроми (трисомия 21) 67%, Эдвардс синдроми (трисомия 18) 71% да кузатилган. Тезликнинг пасайиши (< 0,3 м/с): 0,3 м/с дан кам тезлик қон оқими билан боғлиқ муаммоларни кўрсатди, масалан: ҳомила ривожланишининг кечикиши, юрак фаолияти билан боғлиқ муаммолар, юрак қисқаришининг заифлиги ва туғруқдан кейинги ҳомиладорлик (ТКХ) (6-жадвал).

6-жадвал

Меъёрда қон оқими тезлигининг қиёсий тавсифи ТК, СА ва ВПР

Параметр	ХА	ВПР
Қон оқими тезлиги ТК (меъёр - $0,45 \pm 0,001$; $0,3-0,6$ м/с)	йўқ	ТЮН ҳисобга олинмаган ТПР $0,48 \pm 0,001$ ($0,3-0,6$ м/с) Стенозсиз ТЮН $0,55 \pm 0,003$ м/с ($0,3-0,7$ м/с)
Қон оқимининг юқори тезлиги ТК ($>0,6$ м/с)	$1,75 \pm 0,03$ ($0,6-2,8$ м/с)	Магистраль қон томирлар ва юрак клапанлари стенози билан ТЮН $1,55 \pm 0,03$ ($0,6-2,5$ м/с)
ТК қон оқимининг пасайган тезлиги ($<0,3$ м/с)	йўқ	Юрак фаолияти билан боғлиқ муаммоларнинг қўшилиши, юрак қисқаришининг заифлиги $0,19 \pm 0,002$ м/с ($0,1 - 0,3$ м/с)

Умуман олганда, ажратилган маркерлар скрининг тестининг сезгирлигини 90% га оширишга имкон берди, бу ҳомила ривожланишидаги мумкин бўлган оғишларни башорат қилишни яхшилади.

ТПМ бўлган 113 нафар ҳомиладан 1 скрининг натижаларига кўра, 38 ҳолатда тузатиб бўлмайдиган ТПМ (33,6%) аниқланган, хусусан: голопрозенсефалия (38 тадан 8 таси; 21,1%), билак суяги аплазияси (38 тадан 1 таси; 2,6%), кистоз гигрома (38 тадан 24 таси; 63,2%), оғир гидронефроз (38 тадан 5 таси; 13,3%). Натижада ҳомиланинг туғма нуқсонлари бўлган 75 нафар ҳомиладор аёл 2 та скрининг текширувидан ўтказилди.

ХА хавфи юқори бўлган 143 нафар ҳомиладорлар орасида 1 скринингдан сўнг 15 нафар ҳомиладор аёлда НИПТ ўтказилди, натижада 6 нафар ҳомиладорда НИПТ ХА бўйича ижобий натижа кўрсатди, шуни таъкидлаш керакки, биокимёвий (РАРР-А - $0,35 \pm 0,02$ МоМ ($0,2-0,5$); ХГЧ - $2,75 \pm 0,1$ МоМ ($2 - 3,5$ МоМ) ва ультратовушли скрининг (ТВП 95 фоиздан юқори; КТР 5 фоиздан паст; бурун суяги 5 фоиздан паст ва веноз йўлининг ПИ 95 фоиздан юқори; трикурспидал регургитатсия) уларда ижобий натижа берди.

Умуман олганда, ХА хавфи юқори бўлган 143 нафар ҳомиладор аёлнинг 1 скринингида ҳомилада ижобий комплекс скрининг (биокимё (+) + ультратовуш (+)) 19,5% ҳолатда қайд этилган, 42,7% да ижобий биокимёвий скрининг ўрнатилган ва 37,8% да ижобий ультратовуш белгилари аниқланган.

Натижада ҳомиланинг ХА хавфи юқори бўлган 128 нафар ҳомиладор аёл 2 та скрининг текширувидан ўтказилди. Ушбу гуруҳ ҳомиладорларида ўтказилган 1 скрининг натижасида 22 ҳолатда УТТ ва биокимёвий маркерлар мусбат, 56 ҳолатда биокимёвий мусбат ва ультратовуш манфий маркерлар, 50 ҳолатда эса УТТ мусбат ва манфий маркерлар кузатилди.

Кейинги босқичда биз VPR ва СА юқори хавфининг асосий ва кичик маркерларини таҳлил қилдик, уларнинг рўйхати 7-жадвалда келтирилган.

7-жадвал

Хромосома аномалияларининг асосий ва кичик маркерлари рўйхати

Органлар системаси	Асосий	Кичик/юмшоқ маркерлар
МНТ	Вентрикуломегалия; Голопрозенсефалия; Микроцефалия (бипариетал диаметр (БПД) < 1 перцентил ва HP/FL < 2,5 перцентил); Қадоқсимон тана дисгенезияси; Орқа мия чуқурчаси аномал комплекси ва Денди-Уокер синдроми	Томир чигали кистаси
Таянч-ҳаракат аппарати	Қўл ва оёқ аномалиялари - синдактилия, клинодактилия, сиқилган мушт, билак суяги аплазияси, маймоқлик ва чайқалиш	найсимон суякларнинг калталашиши
Юз	Танглай ва лаб ёриғи, микрогнатия, макроглоссия, гипо- ва гипертелоризм, паст жойлашган қулоқлар, кичик қулоқ	Бурун суяклари гипоплазияси/аплазияси
Бўйин	Кистоз гигрома	Бўйин бурмасининг қалинлашиши
ССС	Эндокардиал ёстиқча нуқсони, қоринчалараро тўсиқ нуқсони, чап юрак гипоплазияси синдроми, Фалло тетрадаси ва бошқа мураккаб юрак аномалиялари	юракдаги эхоген фокус
Ошқозон-ичак тракти	Қизилўнгач ва ўн икки бармоқли ичак атрезияси, ингичка ичак тутилиши, диафрагма чурраси ва омфалотселе	Эхоген ичак
Сийдик-таносил йўллари	Ўртача ёки оғир гидронефроз, буйракнинг диспластик касаллиги ва буйрак агенезияси	Енгил пиелозектазия
Бошқалар	Иккинчи триместрда ҳомиланинг интраутерин ривожланишининг кечикиши, истисқо	Икки қон томирли киндик артерияси, битта киндик артерияси

Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики (8-жадвал). 13 дан 15 мм гача бўлган ён қоринча ўлчамлари кўрсаткичлари САнинг юқори хавфи учун хос бўлиб, уларнинг учраш частотаси 33,6% ни ташкил қилади, бу ТПРга қараганда 2,4 баравар кўп ($P < 0,01$), 15 мм дан юқори кўрсаткичлар эса ТПРга хос бўлиб, учраш частотаси 13,9 баравар юқори бўлган (мос равишда 32,0% га қарши 2,3%; $P < 0,001$).

8-жадвал

Ҳомиладорликнинг 2-триместрида ҳомиланинг ён қоринчалари ўлчамларининг қиёсий тавсифи меъёр, СА ва ТКҚК юқори хавфи

Ён қоринчалар ўлчами (мм)	СА юқори хавфи, n=128		ВПР, n=75		Маълумотларнинг ишончилиги
Ўртача кўрсаткичлар	8,6±0,41 (8-10)		9,1±0,38 (8-10)		$P < 0,01$
	абс.	%	абс.	%	
≤ 10	55.	43,0	23.	30,7	$P < 0,05$
10-12.	27.	21,1	19.	25,3	$P < 0,05$
13-15.	43.	33,6	9.	12,0	$P < 0,01$
≥ 15	3.	2,3;	24.	32,0	$P < 0,001$

Вентрикуломегалия кўпинча Даун синдроми (11 ҳомила) бошқа ультратовуш аномалиялари билан биргаликда, Эдвардс синдроми (6

ҳомила), Патау синдроми (4 ҳомила) каби ҳолатлар билан боғлиқ бўлган - бунда вентрикуломегалия синдромининг мавжудлиги, айниқса бошқа белгилар билан биргаликда, шунингдек, X моносомияси (2 ҳомила) бўйин бурмасининг катталашиши билан биргаликда белгилардан бири бўлган.

Ҳомиланинг ультратовуш текшируви натижасида биз аниқладикки, кисталарнинг йўқлиги кўпинча ҳомилада туғруқдан олдинги туғруқ пайтида кузатилган - 88,0%, СА хавфи юқори бўлганда эса бу фоиз 80,5% гача камайган (9-жадвал).

9-жадвал

ХА ва ТКҚК бўлган ҳомилада қон томир чигали кистасини талқин қилиш

КСС белгилари	ХА, n=128.		ВПР, n=75		Маълумотларнинг ишончлилиги
	абс.	%	абс.	%	
кисталарнинг йўқлиги	103.	80,5	66.	88,0	P<0,05
Изолятсияланган бир томонлама, ≤ 10 мм	3.	2,3	2.	2,7;	P<0,05
Икки томонлама, бир нечта, ≤ 10 мм	9.	7,0	2.	2,7;	P<0,01
Кисталар ≥ 10 мм, ≥ 28 ҳафта сақланади	8.	6,3	0	0,0	P<0,01
Кисталар + бошқа маркерлар/аномалиялар	5.	3,9	5.	6,7	P<0,05

10 мм дан паст бўлган икки томонлама кўплаб кисталар ҳомилада СА хавфи юқори бўлганда сезиларли даражада тез-тез учради, шу билан бирга ТКҚКда уларнинг учраши деярли 3,0 барабар камайди, бу сезиларли даражада аҳамиятли (P<0,01). САнинг юқори хавфи учун 10 мм дан ортиқ кисталар мавжудлиги хос бўлиб, улар кеч гестатсион даврда (28 ҳафтадан ортиқ) сақланиб қолди. ТПҚК учун бошқа маркерлар/аномалиялар билан бириккан кисталар хос бўлган. Бошқа аномалиялар мавжуд бўлса, хромосома нуқсонлари, одатда трисомия 18 хавфи юқори бўлади. (4-расм).

Ҳомиладорлик муддатига қараб, юрак қисқаришлари сонининг 5-6 мм дан ошиши СА, юрак нуқсонлари ва бошқа патологиялар хавфининг ошиши билан боғлиқ эди (5-расм).

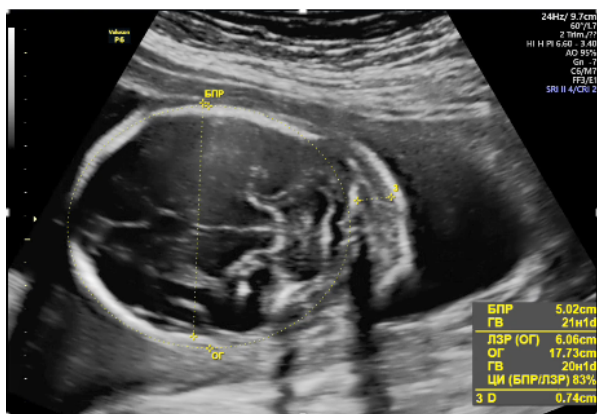


РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ			
ТРИСОМИЯ	ИСХОДНЫЙ РИСК	ОЦЕНКА РИСКА	КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
ТРИСОМИЯ 21 (Синдром Дауна)	1 : 71	Менее 1 : 10,000 (<0.01%)	НИЗКИЙ РИСК
ТРИСОМИЯ 18 (Синдром Эдвардса)	1 : 182	Более 95%	ВЫСОКИЙ РИСК — РЕКОМЕНДОВАНО ИНВАЗИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ТРИСОМИЯ 13 (Синдром Патау)	1 : 569	Менее 1 : 10,000 (<0.01%)	НИЗКИЙ РИСК
Аугосомная анеуплоидия (Все аутосомные хромосомы)	НЕ ОБНАРУЖЕНО		
Результаты по половым хромосомам	XY		
Пол плода	Мужской		
Приблизительная фракция плода	7%		

Supplementary Information: Trisomy 13, 18 and 21 Данное исследование оценивает риск трисомии, определяя относительное содержание хромосом 13, 18 и 21 в плацентарной бесклеточной ДНК (БкДНК), полученной из центральной периферической крови матери, с использованием сканирования всего генома методом дробного нового поколения (NGS). Финальная оптимизированная оценка риска включает как фракцию плода, так и значение исходного риска на момент взятия образца (по умолчанию — материнский возраст). Если используются результаты комбинированного исследования для первого триместра (First Trimester Combined Test), будет отображаться пометка "1" возле значения исходного риска для любых присутствующих результатов трисомии. Высоким риском считается риск, равный или выше 1:50 (2.0%). Эта оценка риска ограничивается на основании предполагаемого преобладания биологических факторов, таких как плацентарная мозаика. Максимальное отображаемое в отчете значение оценки риска — 95%. Это — скрининговое исследование, результаты с высоким риском следует обсудить с работником здравоохранения в контексте другой доступной клинической информации, в частности на предмет необходимости консультации с генетиком и дополнительных диагностических исследований (например, амниоцентеза).

4-расм. Ҳомиладорлик 17 ҳафта, қон томир чигали кистаси; V-НИПТ натижалари: кариотип В -НИПТ трисомия 18

Олинган маълумотларни ўрганишда биз САда ҳомиладорликнинг 17-ҳафтасидан бошлаб 95 фоиздан сезиларли даражада юқори бўлганлигини аниқладик ва 20-ҳафтага келиб энг юқори даражага етди ($6,6 \pm 2,2$ ва $7,0 \pm 2,5$ мм; $P < 0,01$). Туғруқдан олдинги туғруқ пайтида ҳомилада қорин бўшлиғининг қалинлашиши меъёрий кўрсаткичларга мос келди.



PATIENT DETAILS	
Patient ID	164
Patient Name	Жаратова
Patient Age (Years)	23 weeks 4 days
Patient Sex	Female
Obstetric Week	23w0d
Hospital/Clinic Name	Imad Medica Center
Pregnancy Status	Singleton

TRISOMY	BACKGROUND RISK	The ICM® Test RISK SCORE	CLINICAL SUMMARY
TRISOMY 21 (Down's Syndrome)	1 - 7%	Less than 1 - 30,000 (<0.02%)	LOW RISK
TRISOMY 18 (Edwards' Syndrome)	1 - 1%	Less than 1 - 10,000 (<0.01%)	LOW RISK
TRISOMY 13 (Patau's Syndrome)	1 - 0.05%	Less than 1 - 30,000 (<0.02%)	LOW RISK

Subchromosomal Duplications (of autosomal chromosomes)	NOT DETECTED
Sex chromosomal results	XXY
Fetal Sex	Male
Estimated fetal fraction	15%

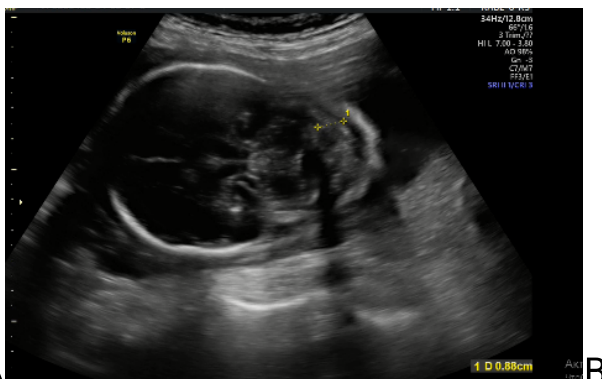
Chromosomal Trisomy	Carrier Frequency
TR11	1:5,000
TR12	1:10,000
TR13	1:10,000
TR14	1:10,000
TR15	1:10,000
TR16	1:10,000
TR17	1:10,000
TR18	1:10,000
TR19	1:10,000
TR20	1:10,000
TR21	1:10,000
TR22	1:10,000

5-расм. Ҳомиладорлик 19 ҳафта, бўйин бурмаси 7,6 мм; Клайнфелтер синдроми

Ҳомилада ШТнинг меъёрий кўрсаткичларидан оғишларни таҳлил қилиб, биз шуни аниқладикки, ҳомиладорликнинг 17-ҳафтасида САнинг юқори хавфи билан 95 протсентилдан юқори кўрсаткичларнинг учраши 88,9% ҳолларда қайд этилган, ТКҚҚда эса 3,1 баравар кам (29,4%), бу сезиларли даражада аҳамиятли характерга эга бўлган ($P < 0,01$). Ушбу тенденция ҳомиладорликнинг 20-ҳафтасигача кузатилади.

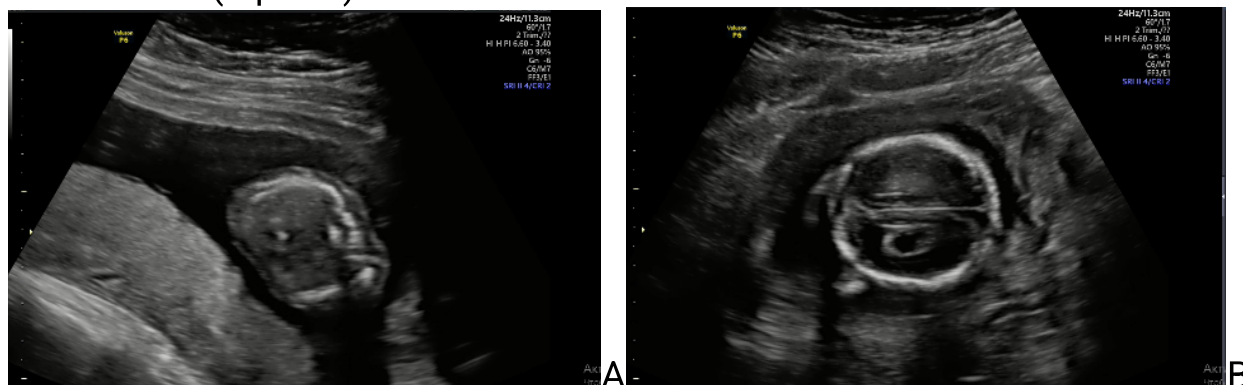
Ҳомила юрак бўшлиғидаги гиперехоген фокус (ГФ) хромосома патологиясининг, биринчи навбатда - трисомия 21 нинг потенциал юмшоқ маркери сифатида қаралади (6-расм).

Шу билан бирга, аксарият ҳолларда гиперехоген фокус изолятсияланган топилма бўлиб, фетал эхокардиографияда бошқа оғишлар билан бирга келмайди ва ҳомила гемодинамикасига таъсир қилмайди.



6-расм. Ҳомиладорлик 18 ҳафта, фокус гиперехоген; 21-хромосома трисомияси

Шуни таъкидлаш керакки, юракдаги гиперехоген фокус пренатал ультратовуш текширувида аниқланиши мумкин бўлган ва хромосома аномалиялари билан боғлиқ бўлиши мумкин бўлган ягона белги эмас (7-расм).



7-расм. 19 ҳафталик ҳомиладорлик, гиперехоген фокус, қон томир чигали кистаси, &TҚЙ&T, &TҚТН&T &TЮН&T

Тадқиқотларимизга кўра, 203 нафар ҳомиладор аёллар орасида 2 триместрда изолятсияланган GF 27,1% (203 тадан 55 тасида), улардан 28,9% (128 тадан 37 тасида) СА юқори хавфи ва 24,0% (75 тадан 18 тасида) ТКҚК билан касалланган.

Иккинчи триместрда 203 нафар ҳомиладор аёллар орасида чап қоринчадаги ГФ бошқа ультратовуш белгилари фонида 10,3% (203 нафардан 21 нафари) да, улардан 7,0% (128 нафардан 9 нафари) да СА юқори хавфи ва 16,0% (75 нафардан 12 нафари) да туғма юрак етишмовчилиги аниқланган.

2-триместрда 203 нафар ҳомиладор аёллар орасида ўнг қоринчадаги GF 16,7% (203 нафардан 34 нафари) да, улардан 21,9% (128 нафардан 28 нафари) да СА хавфи юқори бўлганида ва 8,0% (75 нафардан 6 нафари) да ТПҚК бўлганида кузатилди.

Бизнинг тадқиқотимизда гиперехоген ичак 24,6% (203 тадан 50 тасида) учраган, улардан 28,9% (128 тадан 37 тасида) СА юқори хавфи ва 17,3% (75 тадан 13 тасида) ВПР билан касалланган. Динамик кузатувда 27 та ҳомилада (51,9%) ушбу маркер меъёр варианты бўлган. Қолган ҳолатларда (25) ичакнинг яққол гиперехогенлиги қайд этилган бўлиб, бу, эҳтимол, ҳомила ичи инфекцияси, муковиссидоз, трисомия 21 синдроми, шунингдек, ҳомила ичи гипоперфузияси ёки гипоксия белгилари мавжудлигидан далолат берган. Эхогенлик даражаси қанчалик юқори бўлса, маркернинг диагностик аҳамияти шунчалик юқори бўлади. Аниқланган ичак гиперехогенлиги натижасида ушбу ҳомиладор аёлларни НИПТга юбориш тавсия этилади.

Замонавий тавсияларга кўра, иккинчи триместрда жомнинг

антеро-постериор ўлчами 4 мм дан катта бўлиши пиелоэктазия деб ҳисобланиши керак. Ушбу маркер бизнинг тадқиқотларимизда 18,2% (203 тадан 37 тасида), 23,4% (128 тадан 30 тасида) жоми ўртача 6,1±0,3 мм бўлган СА хавфи юқори бўлган беморларда ва 9,3% (75 тадан 7 тасида) ТПР ўртача 4,9±0,3 мм бўлган беморларда кузатилди.

Натижада, 2- скринингда 75 нафар ҳомиладор аёлдан 11 нафариди ультратовуш текшируви орқали тузатиб бўлмайдиган ҳомила ривожланиш нуқсонлари (14,7%) аниқланди, хусусан: қадоқсимон тана агенезияси (5), Денди Уокер малформатсияси (5) ва ахондроплазия (1).

Скрининг текшируви баённомасига кўра, иккинчи босқич биокимёвий скрининг ҳисобланади. Ҳомиладорликнинг 11+0-13+6 ҳафталигида она қонида РАРР-А ва ХГ миқдори даражаси таҳлил қилинади.

Биринчи скринингнинг биокимёвий кўрсаткичларини таҳлил қилиб, биз аниқладикки, ВПР ўртача бўлганда РАРР-А кўрсаткичлари кўтарилиш тенденциясига эга бўлди ва меъёрнинг юқори чегарасига етди (1,98±0,08), ХГЧ кўрсаткичлари эса меъёрий қийматлардан сезиларли даражада юқори бўлди - 2,51±0,28 (P<0,05). Ҳомиладор аёлларда ХА да РАРР-А нинг ўртача даражаси туғруқдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан деярли 6,2 баравар камайди (P<0,001), ХГХ эса 1,5 баравар (P<0,05) ва унинг ўртача қийматлари меъёрий қийматлар чегарасида эди.

Сифатли таҳлил шуни кўрсатдики, 11+0-13+6 гестатсион даврда РАРР-А кўрсаткичлари 62,9% ҳолларда ХГЧнинг юқори кўрсаткичлари (<2,0 МоМ) фонида САнинг юқори хавфи бўйича ижобий натижа берди (10-жадвал).

10-жадвал

ХА ва ТПМ хавфи юқори бўлган 11+0-13+6 гестатсия муддатида текширилган ҳомиладор аёлларда биокимёвий скринингнинг сифатли таҳлили

Биокимёвий скрининг кўрсаткичлари	ХА хавфи юқори, n=143						ВПР, n=113					
	<0,5 МоМ		0,5-2,0 МоМ		≥2,0 МоМ		<0,5 МоМ		0,5-2,0 МоМ		≥2,0 МоМ	
	н	%	н.	%	н.	%	н.	%	н.	%	н.	%
РАРР-А	90.	62,9	32.	22,4	21.	14,5	20.	17,7	52.	46,0	41.	36,3
ХГЧ	29.	20,3	24.	16,8	90.	62,9	45.	39,8	48.	42,5	20.	17,7

ВПРда РАРР-А кўрсаткичлари 17,7% ҳолатда (113 тадан 20 таси) 0,5МоМ дан паст, ХГ даражаси эса 2,0МоМ дан юқори бўлган, бу эса ушбу ҳолатларда СА хавфи юқори эканлигини кўрсатган.

Иккинчи скринингда ҳомиланинг СА ва ХҶСда АФП ва ХГ кўрсаткичларини ўрганишнинг биокимёвий таҳлили ўтказилди. АФП нинг ўртача кўрсаткичлари ҳомиланинг туғруқдан кейинги ривожланишида ХГЧ нинг 1,8 марта ошиши фонида меъёрнинг юқори чегарасидан 2,2 марта ошди, олинган маълумотлар меъёр

кўрсаткичларидан статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилди ($P < 0,01$). Ҳомиланинг СА хавфи юқори бўлганда, АФП даражасининг меъёрнинг қуйи чегараси кўрсаткичига нисбатан 1,9 баравар ($P < 0,01$) сезиларли даражада пасайиши, ХГЧ кўрсаткичларининг меъёрнинг юқори чегарасидан 1,14 баравар ошиши тенденцияси фонида кузатилди ($P < 0,05$).

Сифатли таҳлил шуни кўрсатдики, ХА хавфи юқори бўлганда, АФП кўрсаткичлари 0,5 МоМ дан паст бўлиши 64,8% ҳолларда юқори ХГЧ кўрсаткичлари ($< 2,0$ МоМ) фонида қайд этилган. Ҳомилада туғруқдан кейинги даврда АФП кўрсаткичлари 0,5 МоМ дан паст бўлиши 13,6% ҳолатда, шунингдек, ХГ даражасининг юқори бўлиши қайд этилди, бу туғруқдан кейинги даврнинг СА юқори хавфи билан бирга келишини кўрсатади.

Шундай қилиб, 2-биокимёвий скринингга кўра, ТПМ бўлган 75 та ҳомиладан 12 тасида (13,6%) СА хавфи юқори эканлиги аниқланди. 2-скрининг СА хавфи юқори бўлган 83 (64,8%) ҳомилаларни аниқлаш имконини берди.

Комбинацияланган скрининг ультратовуш ва биокимёвий скринингни алоҳида қўллашга нисбатан (мос равишда сезувчанлик 68,7%, 61,8% ва ўзига хослик 86,4%, 72,1%) юқори натижаларни кўрсатди (сезувчанлик 89,7%, ўзига хослик 91,5%).

Пренатал скрининг, жумладан, ультратовуш текшируви, биокимёвий таҳлиллар ва НИПТ хромосома аномалияларини аниқлашда юқори самарадорлигини кўрсатди.

Диссертациянинг тўртинчи бобида "Хромосома аномалиялари билан ҳомила ривожланиш нуқсонлари комбинациясида диагностика стратегияси ва ҳомиладорликни узайтириш мезонлари" тузатиладиган ва тузатилмайдиган ривожланиш нуқсонларининг хусусиятлари, шунингдек, усуллар ва клиник стратегияларнинг интеграциясини ҳисобга олган ҳолда ишлаб чиқилган алгоритмнинг самарадорлигини баҳолаш тақдим этилган.

Ҳомиланинг туғма ривожланиш нуқсонлари (ТРН) тузилиши марказий асаб тизими (МАТ) шикастланишларининг яққол устунлиги билан ажралиб туради, улар барча қайд этилган аномалияларнинг 68,1% ни ташкил қилади. Бу пренатал ультратовуш скринингида марказий асаб тизимининг тузилиши ва функциясини баҳолашнинг алоҳида аҳамиятини таъкидлайди. Аниқланиш частотаси бўйича иккинчи ўринда юрак-қон томир тизими (ЮҚТТ) нуқсонлари туради, улар 31% кузатувларда ташхисланган. Юз ва бўйиннинг ривожланиш нуқсонлари 18,6% ни ташкил қилади. Ошқозон-ичак тракти (ОИТ) ва таянч-ҳаракат тизими (ТХТ) аномалиялари бир хил частотада - 16,8% дан учрайди. Сийдик-таносил тизими (СТТ) нуқсонлари 14,2% ни ташкил этади. Тадқиқот давомида биз тузатиладиган ва тузатилмайдиган ТПР таснифини таклиф қилдик (11-жадвал).

49 нафар аёлда тузатиб бўлмайдиган ривожланиш нуқсонлари

аниқланди, бу ушбу гуруҳнинг 43,4% ни ташкил қилади. Бу нуқсонлар, одатда, органлар анатомияси ёки функциясининг оғир бузилишлари билан боғлиқ бўлиб, бу ҳолатлар ҳомила ҳаётига мос келмайди.

11-жадвал

Ҳомила ривожланишининг тузатиладиган ва тузатилмайдиган туғма нуқсонларини уларнинг аниқланиш муддатига қараб таснифлаш

Тузатиладиган ҳомила нуқсонлари	Тузатиб бўлмайдиган ҳомила нуқсонлари
11-13+6 ҳафталик ҳомиладор аёлларнинг ультратовуш текшируви	
юз нуқсонлари, туғма юрак нуқсонлари, ошқозон-ичак тракти ривожланиш аномалиялари, ўртача гидронефроз	Голопрозенсефалия, билак суяги аплазияси, кистоз гигрома, оғир гидронефроз
17-21+6 ҳафталик ҳомиладор аёлларнинг ультратовуш текшируви	
вентрикуломегалия, юз нуқсонлари, туғма юрак нуқсонлари, қадоқсимон тана дисгенезияси, синдактилия, клинодактилия, маймоқлик ва чайқалиш, ошқозон-ичак тракти ривожланиш аномалиялари (қизилўнгач ва ўн икки бармоқли ичак атрезияси, ингичка ичак тутилиши, диафрагма чурраси ва омфалотселе), ўртача гидронефроз	Голопрозенсефалия, билак суяги аплазияси, оғир гидронефроз, микроцефалия (бипариетал диаметр < 1 перцентил ва ХП/ФЛ < 2,5 перцентил), орқа мия чуқурчаси аномал комплекси ва Денди-Уокер синдроми, мураккаб юрак аномалиялари, буйрак диспластик касаллиги ва буйрак агенезияси

Тузатилмайдиган туғруқ олди преэклампсияси бўлган барча ҳомиладор аёлларга тиббий кўрсатмаларга кўра ҳомиладорлик тўхтатилди. Барча туғма нуқсонлар орасида 64 тасида тузатиладиган ҳомила ривожланиш нуқсонлари ташхиси қўйилган, бу 56,6% ни ташкил қилади.

Ҳомиладорликнинг биринчи триместрида биокимёвий скрининг натижалари шуни кўрсатдики, ТКҚК бўлган 64 нафар ҳомила орасида 32,8% (64 нафардан 21 нафари) да PAPPA мусбат натижаси қайд этилган, яъни 0,5 МоМ дан паст кўрсаткичлар (64 нафардан 19 нафари; 29,7%) ва 2,0 МоМ дан юқори (64 тадан 2; 3,1%). ТКҚК бўлган 64 та ҳомиладан 20 тасида (31,3%) free β -hCG бўйича ижобий натижалар олинди, яъни 0,5 МоМ дан паст кўрсаткичлар (64 тадан 9 таси; 14,1%) ва 2,0 МоМ дан юқори (64 тадан 24; 37,5%).

Шундай қилиб, ҳомиладорликнинг биринчи триместрида ТКҚК бўлган 64 нафар ҳомиладорлар орасида ТКҚК бўлган 24 нафар ҳомиладор аёл ХА бўйича юқори хавф гуруҳига кирди, бу 37,5% ни ташкил этди.

17+0-19+6 ҳафталик ҳомиладорлик даврида кейинги кузатувда тузатилган ҳомиланинг туғма преэклампсияси бўлган 43 нафар ҳомиладор аёл биокимёвий скринингдан ўтказилди. ТКҚК бўлган 43 та ҳомиладан 14 тасида (32,6%) АФП бўйича ижобий натижалар олинди, яъни 0,5 МоМ дан паст кўрсаткичлар қайд этилди (43 тадан 10 таси; 23,3%) ва 2,0 МоМ дан юқори (43 тадан 6; 13,9%). АФП нинг

паст кўрсаткичлари тузатилган ҳомила олди туғма нуқсонлари бўлган ҳомиладор аёлларни ХА бўйича хавф гуруҳига киритиш имконини беради, юқори кўрсаткичлар (>2,0 МоМ) эса неврал найча нуқсонлари мавжудлигини кўрсатади. Ультратовуш текшируви пайтида бу аномалия аниқланмади.

Кейинги текширув тактикасида ХА бўйича хавф гуруҳига кирувчи ҳомиланинг туғма нуқсонлари бўлган 38 нафар ҳомиладор аёлга НИПТ ўтказиш тавсия этилди. НИПТ натижалари 23 та ҳолатда СА мавжудлигини аниқлашга имкон берди, 15 та ҳолатда НИПТ салбий натижаларни кўрсатди, бу 39,5% ни ташкил этди.

НИПТ натижаларига кўра, Даун синдроми (трисомия 21) 13 та ҳолатда, Эдвардс синдроми (трисомия 18) 4 та ҳолатда, Патау синдроми (трисомия 13) 3 та ҳолатда ва Ди Жоржи синдроми (22қ11.2 делетсия) 3 та ҳолатда энг кўп аниқланган. Ҳомиланинг туғруқдан кейинги туғма нуқсониди биокимёвий скринингнинг сезгирлиги, ўзига хослиги ва аниқлиги 73,5%, 60,8% ва 63,5% ни ташкил қилади.

Ҳомила ривожланишининг қўшма нуқсонлари ва хромосома аномалияларида ультратовуш ташхисотининг ўзига хос хусусиятларини аниқлаш учун биз 2 гуруҳни ажратдик: 23 нафар ҳомиладор аёл ТКҚК+ТА ва 41 нафар тузатилган ТКҚК бўлган аёллар. Қуйида нуқсонларнинг тизим ва аъзолар бўйича тақсимланиши келтирилган (12-жадвал).

12-жадвал

Туғма нуқсонларнинг тизимлар ва аъзолар бўйича тақсимланиши

Тизимлар ва органлар	ВПР + ХА (n=23)		ВПР (n=41)		Жами (n=64)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
МНТ	18.	78,3	25.	61,0	43.	67,2
Юз ва бўйин	7.	30,4	5.	12,2*	12	18,8
ССС	10.	43,5	10.	24,4	20.	31,3
МИЙ	4.	17,4	7.	17,1	11.	17,2
IPS	3.	13,0	6.	14,6	9.	14,1
ОДС	5.	21,7	6.	14,6	11.	17,2

Изоҳ: * - ВПР+ХА ва ВПРда ўртача кўрсаткичлар орасидаги маълумотларнинг ишончлилиги (P<0,001)

Ҳомила ривожланишида турли хил анатомик нуқсонлар ёки оғишлар аниқланган, аммо хромосома аномалиялари топилмаган аёллар гуруҳига ҳомиладорликни узайтириш таклиф қилинди.

Олиб борилган тадқиқот натижаларига кўра, қўшма ТПР ва САда ультратовуш текширувининг ўзига хос хусусиятлари нуқсонларнинг СА билан одатий комбинациясини ўз ичига олган:

13-жадвал

ВПР ва СА комбинациясини эрта ташхислаш мезонлари

Хромосома аномалияси	Тез-тез учрайдиган ассоциацияланган			
Даун синдроми (Т21)	бурун	суяги	гипоплазияси,	ичак эхогенлиги,

	пиелозктазия, сон қисқариши, 12-ичак атрезияси, вентрикуломегалия
Эдвардс синдроми (Т18)	Омфалотселе, марказий асаб тизими нуқсонлари, микрогнатия, бармоқларни қўйиш, юз нуқсони, қон томир чигали кистаси, вентрикуломегалия
Патау синдроми (Т13)	Голопрозенсефалия, юз ёриқлари, полидактилия
Делетсия 22қ11.2 (Ди Георге)	(Фалло тетрадаси, ПАПА, ПВПВ), тимус гипоплазияси
Тернер синдроми (45,Х)	Бўйиннинг кистоз гигромаси, гидроторакс, аорта коарктатсияси
Триплодия	Мултикистоз, марказий асаб тизими нуқсонлари, ўсишнинг кечикиши
Бошқалар	Кам учрайдиган микроделетсиялар/дупликациялар
ХАсиз, фақат ВПР	ТЮН, юз нуқсонлари, бош мия кисталари, анехоген нуқсонлар

Шундай қилиб, ҳомиланинг туғма нуқсонлари хромосома аномалиялари билан биргаликда комплекс ёндашувни талаб қиладиган жиддий диагностика вазифасини бажаради. Пренатал текширув босқичида аниқ ташхис қўйиш оилани ўз вақтида хабардор қилишни таъминлайди, онгли қарорлар қабул қилишга ёрдам беради ва перинатал парвариш сифатини оширади.

Шу муносабат билан биз ҳомила ривожланишининг тузатиладиган ва тузатилмайдиган туғма нуқсонларида ҳомиладорликни узайтириш тактикаси ва стратегиясини ишлаб чиқдик (11-расм).

СА хавфи юқори бўлган 143 нафар ҳомиладор аёлнинг динамик кузатувида НИПТ ўтказиш тавсия этилди, аммо уни фақат 15 нафар ҳомиладор аёл ўтказди, бу 7,0% ни ташкил этди. НИПТ натижаларига кўра, 6 нафар аёлда СА мавжудлиги тасдиқланди, бу 40% ни ташкил этди. Шу билан бирга, барча ҳолатларда скрининг ўтказишда ижобий ультратовуш текшируви ва ХА ни аниқлаш учун биокимёвий маркерлар аниқланди. 9 нафар аёлда НИПТ ҳомилада ХА мавжудлигининг салбий натижасини аниқлади. Таҳлиллар шуни кўрсатдики, ушбу гуруҳда биокимёвий маркерлар ижобий бўлган, УТТ маркерлари эса меъёрий қийматлар доирасида бўлган.

Кузатув динамикасида 119 нафар ҳомиладор аёл 119 нафар бола туғди (110 нафари комбинацияланган скринингдан ўтган ва 9 нафари НИПТнинг салбий натижалари билан), улардан 23 нафари СА билан туғилган, бу 19,3% ни ташкил этди.

Шу билан бирга, СА билан оғриган болалар ўртасида комбинацияланган скрининг УТТ маркерларини аниқлашда ҳам, биокимёвий скринингда ҳам ижобий бўлганлигини таъкидлаш керак. Қолган ҳолатларда СА белгиларисиз нормал болалар туғилган.

Тузатиладиган нуқсонлари бўлган барча ҳомиладор аёлларга НИПТ ўтказилди. НИПТ натижаларига кўра, 23 ҳолатда (35,9%) СА мавжудлиги аниқланди.

Ушбу аёлларга тиббий-генетик кўрсатмаларга кўра

ҳомиладорликни тўхтатиш таклиф қилинди. Бир ҳомилали ҳомиладорлиги бўлган 41 нафар аёл тузатиш мумкин бўлган ривожланиш нуқсонлари билан ўз вақтида туғди. Тузатилган ТКҚК бўлган барча янги туғилган чақалоқларга ўз вақтида тиббий ёрдам кўрсатилди, унинг мақсади ТКҚКни тузатиш эди.

Алгоритмнинг асосий метрикаларини ҳисоблаш қуйидаги кўрсаткичларни аниқлади: алгоритмнинг сезгирлиги (recall) 99,8% ни ташкил этди, бу ушбу танланмадаги барча ҳақиқий ижобий ҳолатларнинг тўлиқ аниқланганлигини кўрсатади. Спецификлик 96,1% га етди, бу алгоритмнинг салбий ҳолатларни тўғри аниқлаш ва сохта ижобий натижалар сонини минималлаштиришнинг юқори қобилиятини акс эттиради. Аниқлик (пресисион) 93,3% га тенг бўлиб, моделнинг барча ижобий башоратлари орасида ҳақиқий ижобий башоратларнинг юқори улушини кўрсатди. Ф1-ўлчов сезгирлик ва аниқликнинг гармоник ўртачаси сифатида 96,5% га етди, бу иккала кўрсаткич бўйича моделнинг мувозанатлашганлигини кўрсатади. Таснифлашнинг умумий аниқлиги 97,5% ни ташкил этди.

11+0-13+6 ҳафталик ҳомиладор аёлларнинг ультратовуш текшируви		
Тузатиладиган ҳомила нуқсонлари		Тузатиб бўлмайдиган ҳомила нуқсонлари
юз нуқсонлари, туғма юрак нуқсонлари, ошқозон-ичак тракти ривожланиш аномалиялари, ўртача гидронефроз		Голопрозенсефалия, нур аплазияси, кистоз гигрома, оғир гидронефроз
Биокимё		
РАРР -А - <0,5 МоМ ХГЧ - >2 МоМ		ҳомиладорликни тўхтатиш
Биокимёвий скрининг орқали ХА мавжудлигини тасдиқлаш		
Ҳа	Йўқ	
ҳомиладорликни тўхтатиш	НИПТ	
	ҲА мавжудлигини тасдиқлаш	Йўқ
	ҳомиладорликни тўхтатиш	Кейинги скринингдан ўтиш
17-20 ҳафталик ҳомиладор аёлларнинг ультратовуш текшируви		
Тузатиладиган ҳомила нуқсонлари		Тузатиб бўлмайдиган ҳомила нуқсонлари
вентрикуломегалия, юз нуқсонлари, туғма юрак нуқсонлари, қадоқсимон тана дисгенезияси, синдактилия, клинодактилия, маймоқлик ва чайқалиш, ошқозон-ичак тракти ривожланиш аномалиялари (қизилўнгач ва ўн икки бармоқли ичак атрезияси, ингичка ичак тутилиши, диафрагма чурраси ва омфалотселе), ўртача гидронефроз		Голопрозенсефалия, билак суяги аплазияси, оғир гидронефроз, микроцефалия (бипариетал диаметр (БПД) < 1 фоиз ва ХП/ФЛ < 2,5 фоиз), орқа мия чуқурчаси аномал комплекси ва Денди-Уокер синдроми, мураккаб юрак

		аномалиялари, буйрак диспластик касаллиги ва буйрак агенезияси	
Биокимё		ҳомиладорликни тўхтатиш	
AFP - <0,5 МоМ ХГЧ - >2 МоМ			
Биокимёвий скрининг орқали ХА мавжудлигини тасдиқлаш			
Ҳа	Йўқ		
ҳомиладорликни тўхтатиш	НИПТ		
	ХА мавжудлигини тасдиқлаш	Йўқ	
	ҳомиладорликни тўхтатиш	Кейинги скринингдан ўтиш	

11-расм. Тузатиладиган ва тузатилмайдиган ҳомила ривожланишининг туғма нуқсонларида ҳомиладорликни узайтириш тактикаси ва стратегияси

Ушбу натижалар СА ва ТКҚК хавфи юқори бўлган ҳомиладор аёллар орасида алгоритмнинг юқори диагностик ишончлилигини кўрсатади ва уни хавф гуруҳидаги ҳомиладор аёлларни олиб бориш ва салбий оқибатларни башорат қилиш учун клиник амалиётда қўллаш мумкинлигини кўрсатади.

Пренатал диагностика самарадорлигини ошириш ижтимоий тўловлар, ногирон болаларни парвариш қилаётган ота-оналарнинг вақтинча меҳнатга лаёқатсизлиги бўйича нафақалар, шунингдек, туғма нуқсонлари ва хромосома аномалиялари бўлган болаларни реабилитация қилиш, ўқитиш ва мослаштириш харажатлари билан боғлиқ билвосита харажатларни камайтиришга ёрдам беради.

Ижтимоий аҳамияти ҳомила ривожланиш нуқсонлари ва хромосома аномалияларини эрта ташхислаш ва олдини олишни яхшилаш, касалланишни камайтириш, неонатал ва оналар ўлимини камайтиришдан иборат.

Таклиф этилаётган алгоритмдан фойдаланганда 1 нафар бола учун 12 ой давомида давлат харажатларини тежаш 6 256 325 сўмни ташкил этади, яъни парваришлаш ва ногиронлик нафақалари камаяди.

ХУЛОСА

1. Ультратовуш скрининги натижалари: текширилган аёллар орасида бир қатор ҳолатларда ТВП (95 фоиздан юқори; $\chi^2=12,86$, $p=0,002$), КТР (5-фоиздан паст; $\chi^2=15,32$, $p=0,002$), НК гипоплазияси (5-фоиздан 2 баравар паст; $\chi^2=13,66$, $p=0,003$) каби кўрсаткичларда оғишлар қайд этилди, бу ТПР ва хромосома аномалиялари комбинациясининг юқори хавфини кўрсатди. Хусусан, бундай

оғишлар Даун синдроми, трисомия 18 (Эдвардс синдроми), триплоидия ва бошқа генетик касалликлар учун хос бўлган.

2. Веноз қон оқими тезлигининг ультратовушли доплероетрик мезонлари меъёрда, СА ва YUTN билан ажралиб туради, бунда СА учун ПИ 1,65-2,4, ЮТНсиз ЮТН учун - РИ - 1,15-1,65, магистраль томирлар ва юрак клапанлари стенози билан ЮТН учун - РИ > 3,1, стенозсиз ЮТН учун эса - РИ < 1,15 кўрсаткичлари хосдир. Ҳомиладорлик муддатига боғлиқ ҳолда ҲСнинг 5-6 мм дан катталашishi СА, юрак нуқсонлари ва бошқа патологиялар хавфининг ортиши билан боғлиқ бўлган;

3. Пренатал скрининг, жумладан ультратовуш текшируви, биокимёвий таҳлиллар ва НИПТ салбий биокимёвий скринингда хромосома аномалияларини аниқлашда юқори самарадорлигини (100%) кўрсатди;

4. 49 нафар аёлда тузатиб бўлмайдиган ривожланиш нуқсонлари аниқланди, бу ушбу гуруҳнинг 43,4% ни ташкил қилади. Тузатилмайдиган туғруқ олди презекламписияси бўлган барча ҳомиладор аёлларга тиббий кўрсатмаларга кўра ҳомиладорлик тўхтатилди. Барча туғма нуқсонлар орасида 64 тасида тузатиладиган ҳомила ривожланиш нуқсонлари ташхиси қўйилган, бу 56,6% ни ташкил қилади. Тузатиладиган нуқсонларга юз нуқсонлари, туғма юрак нуқсонлари (ТЮН), масалан, ўнг аберрант ўмров ости артерияси, доимий юқори ковак вена, шунингдек, кўпинча тузатишни талаб қилмайдиган ва зарур ҳолларда жарроҳлик аралашуви ёрдамида тузатиш мумкин бўлган бошқа аномалиялар киради. Шунини таъкидлаш керакки, бу нуқсонлар кўпинча хромосома аномалиялари (65,6%) билан бирга келган, бу эса биокимёвий скрининг ва ноинвазив пренатал тест (НИПТ) ўтказишни талаб қилади.

5. Ўтказилган тадқиқот натижалари шунини кўрсатдики, ТПР билан биргаликда энг кўп учрайдиган хромосома аномалиялари 21, 18 ва 13 -трисомиялар, шунингдек, 22қ11.2 микроделетсия ҳисобланади. Уларнинг қоринчалараро тўсиқ нуқсонлари, омфалотселе, МНТ аномалиялари ва юз ёриқлари каби типик ривожланиш нуқсонлари билан боғлиқлиги ҳомиладорликни ташхислаш ва олиб боришнинг асосланган тактикасини тузиш имконини беради. Олинган маълумотлар ТПРнинг ультратовуш маркерлари аниқланган беморларда биокимёвий ва молекуляр-генетик скринингни ўтказиш зарурлигини таъкидлайди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.06/2025.27.12.Tib.06.01. ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ
ЦЕНТРЕ ДЕТСКОЙ ОНКОЛОГИИ, ГЕМАТОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ**
**ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

АХМЕДОВА ШИРИН НУСРАТОВНА

**МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКИЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ СКРИНИНГ
ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПЛОДА, СОЧЕТАЮЩИХСЯ С ХРОМОСОМНЫМИ
АНОМАЛИЯМИ**

14.00.19 – Клиническая радиология

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

ТАШКЕНТ–2026

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским н

зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2025.3.PhD/Tib4940

Диссертация выполнена в Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (info@bgokim.uz) и Информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: Камалидинова Шахноза Махмудхановна
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: Юсупалиева Гульнора Акмаловна
доктор медицинских наук, профессор

Зуфарова Шахноза Алимджановна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: Бухарский Государственный Медицинский
Институт

Защита состоится «___» _____ 2026 г. в ___ часов на заседании разового научного совета при научном совете DSc.06/2025.27.12.Tib.06.01. по присуждению ученых степеней при научно-практический медицинском центре детской онкологии, гематологии и иммунологии. (Адрес: Узбекистан, г. Ташкент, Чиланзарский район, ул. Арнасой 17А +998 71-203-11-03 info@bgokim.uz Центр детской онкологии, гематологии и иммунологии).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре научно-практический медицинском центре детской онкологии, гематологии и иммунологии.(зарегистрирована за №___). Адрес: г. Ташкент, Чиланзарский район, ул. Арнасой 17А тел +998 71-203-11-03

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2026 года.

(реестр протокола рассылки № ___ от _____ 2026 года).

Д.Ш. Полатова
Председатель научного совета
по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор.

Г.Б. Мамедова
Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук

Н.М. Джураева
Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) «... от врожденных пороков развития (ВПР) и хромосомных аномалий (ХА) в мире ежегодно умирают свыше 3,3 млн детей в возрасте до 5 лет, а 3,2 млн выживших имеют ту или иную степень инвалидизации. Частота врожденных аномалий колеблется от 2,7% до 16,3% в разных популяциях, в то время как собственно хромосомные аномалии, суммарно составляют 1,5%».¹ В настоящее время дискуссионным вопросом является пренатальная диагностика, где особое внимание уделяется ультразвуковому исследованию, а в частности выделение эхографических и биохимических предикторов на ранних сроках беременности. В последние годы наряду с широкой распространенностью пороков развития плода и хромосомных аномалий, увеличивается частота инвалидизации и детской смертности.

В мире в настоящее время основным методом пренатальной диагностики хромосомных аномалий и врожденных пороков является ультразвуковая диагностика, однако не смотря на разработанные эхографические маркеры встречаются случаи ложно отрицательных результатов, которые требуют проведения дополнительных исследований, таких как неинвазивного пренатального теста и биохимического скрининга. Следовательно, исследования, направленные на обобщенное изучение этих вопросов, позволят заметно улучшить результаты ранней пренатальной диагностики врожденных пороков развития и хромосомных аномалий у плода.

Ранняя диагностика врожденных пороков развития и хромосомных аномалий у плода является одной из главных задач, направленных на реализацию приоритетных, направлений повышения медицинской культуры в семье, укрепления здоровья женщин, рождения и воспитания здорового поколения. Диссертационная работа является обобщающим трудом в Республике Узбекистан в этом направлении и посвящена совершенствованию, разработке и внедрению в клиническую практику программ ранней диагностики врожденных пороков развития и хромосомных аномалий у плода на ранних сроках беременности.

В системе отечественного здравоохранения в настоящее время принимаются масштабные целевые меры по совершенствованию прогнозирования и ранней диагностики врожденных пороков

¹ ВОЗ информационный бюллетень «Primary health care approaches for prevention and control of congenital and genetic disorders». URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/2293/1/B126_10-en.pdf (дата обращения – 15.05.2016).

развития и хромосомных аномалий у плода путем проведения массового дородового ультразвукового обследования женщин в центральных многопрофильных районных (городских) поликлиниках в первые три месяца беременности. Решение данной проблемы тесно связано со стратегией действий по развитию Республики Узбекистан на 2017-2021г., направленной на принятие комплексных мер по «укреплению здоровья семьи, охране материнства и детства, расширению услуг медицинской помощи детям и матерям, оказанию им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, снижению младенческой и детской смертности»². В связи с этим необходимо поднять на новый уровень оказание медицинской помощи населению, в том числе исследований по улучшению диагностики и прогнозированию в первом триместре беременности, путем ультразвукового, биохимического скрининга и НИПТ.

Данная диссертационная работа направлена в том числе и на решение задач, внесенных в Указ Президента Республики Узбекистан №УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-4513 от 8 ноября 2019 года «Об улучшении и расширении качества медицинской помощи, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям» и №ПП-216 от 25 апреля 2022 г. «Об усилении охраны материнства и детства в 2022 - 2026 годах» и других нормативных правовых документах, связанных с данным направлением

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

Степень изученности проблемы. Несмотря на значительные достижения современной медицины, которые позволили установить связь между пороками развития плода и такими факторами, как генетические, инфекционные и экологические, причины больше 50% случаев аномалий развития остаются невыясненными. Благодаря внедрению современных методов пренатальной диагностики в клиническую практику, появилась возможность своевременно обнаруживать пациенток с повышенным риском рождения детей с хромосомными аномалиями и пороками развития. С учетом высокой неонатальной смертности и инвалидизации, вызванных врожденными пороками развития плода, усовершенствование пренатальной диагностики неизменно остается ключевой и приоритетной задачей для их профилактики. Одной из ключевых

2 Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон Фармони билан тасдиқланган «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси».

задач, направленных на улучшение медицинской осведомленности в семьях, укрепление здоровья женщин и формирование здорового поколения, является ранняя диагностика и профилактика пороков развития плода. Затраты на лечение, реабилитацию и пожизненное содержание пациентов с врожденными патологиями колоссально превышают расходы на пренатальную диагностику, что делает предупреждение рождения детей с ВПР и ХА одной из самых актуальных проблем отечественного здравоохранения. Несмотря на большое количество предложенных методов диагностики пороков развития плода и хромосомных аномалий, до сих пор не существует единого мнения среди специалистов по поводу выбора наиболее эффективной стратегии.

Ультразвуковая диагностика пороков развития плода является более эффективным и информативным во втором триместре беременности. Это связано с тем, что на этом этапе беременности плод уже достаточно крупный, и органы и системы развиваются в такой степени, что их легко можно визуализировать с помощью УЗИ. Например, можно оценить анатомию сердца, почек, головного мозга и другие важные структуры. В то время как на более ранних сроках, в первом триместре, из-за меньшего размера плода и сложности в интерпретации изображений ультразвуковое исследование требует более высококвалифицированных специалистов и применения дополнительных методов. На этих сроках возможны ошибки в интерпретации из-за малого размера эмбриона и его органов, а также сложностей в установлении точных данных для диагностики, таких как измерения и позиция плода. Однако на более поздних сроках второго триместра УЗИ позволяет выявить большинство врожденных пороков развития, а также проводить мониторинг роста и развития плода, что способствует раннему обнаружению отклонений и коррекции плана ведения беременности. Особую актуальность представляет выявление синдрома Дауна (СД) – наиболее распространенной хромосомной аномалии, которая часто становится причиной серьезной инвалидности в постнатальном периоде. Обеспечение медико-генетических учреждений современным диагностическим оборудованием и необходимыми комплектами для проведения массовых и селективных скрининговых исследований осуществляется при поддержке фонда «Соғлом авлод учун», в соответствии с Приложением к Постановлению Президента Республики Узбекистан от 12.03.2013 г. № 1935. Максимальная эффективность скрининговых программ, основанных на статистическом анализе множества косвенных признаков патологии плода, достигается при охвате как можно большего числа беременных. В странах с развитыми системами здравоохранения основным методом пренатальной диагностики является комбинированный скрининг, который включает

ультразвуковые маркеры первого триместра, а также анализ уровней свободной субъединицы хорионического гонадотропина (β -ХГЧ) и белка PAPP-A в первом триместре, и альфа-фетопротеина (АФП), неконъюгированного эстриола (ЕЗ) и β -ХГЧ во втором триместре. Эти методы значительно повышают чувствительность диагностики и снижают количество ложноположительных результатов. Однако, при фетоплацентарной недостаточности и других акушерских патологиях чувствительность комбинированного скрининга может снижаться из-за изменения уровня биохимических маркеров. В таких случаях более эффективными становятся ультразвуковые маркеры и неинвазивный пренатальный тест (НИПТ), который, благодаря высокой точности, особенно в отношении хромосомных аномалий, является надежной альтернативой для точного и безопасного выявления рисков без риска для матери и ребенка.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников.

Цель исследования: изучить эффективность диагностики пороков развития и хромосомных аномалий плода путем применения комбинированного ультразвукового и биохимического скрининга и неинвазивного пренатального теста.

Задачи исследования:

определить ультразвуковые предикторы хромосомных аномалий плода и их сочетание с врожденными пороками как маркеры пренатальной диагностики для разработки стратегии ведения беременности;

оценить эффективность разработанных ультразвуковых критерий регистрируемых и некорректируемых врожденных пороков развития плода с целью обоснованности прерывания беременности на ранних сроках гестации;

разработать прогностические ультразвуковые и биохимические маркеры регистрируемых врожденных пороков развития плода;

разработать тактику и стратегию пролонгирования беременности при регистрируемых врожденных пороках развития плода.

Объектом исследования: анализ данных комплексного обследования 256 беременных женщин с высоким риском рождения с хромосомными аномалиями и пороками развития плода, прошедших на скрининг обследование в плановом порядке.

Предмет исследований: беременные женщины в I и II триместрах беременности, периферическая кровь.

Методы исследования: в диссертационной работе использованы ультразвуковые, биометрия, фетометрия, доплерометрия,

биохимические методы с определением PAPP-A, AFP, β -ХГЧ и НИПТ.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующих:

обоснованы ультразвуковые предикторы выявления ХА, ВПР и их сочетание у плода при пренатальном скрининге в 11+0-+13+6 недель беременности с учетом их специфичности (ХА – 85,6%-98,5%; ВПР – 85,6% - 90,3% и ВПР+ХА – 91,3%-65,2%), которые улучшают раннюю диагностику данных патологий в 2,5 раза;

с учетом ультразвуковых (ТВП выше 95 процентиля; КТР ниже 5 процентиля; носовая кость ниже 5 процентиля и ПИ венозного протока выше 95 процентиля; трикурспидальная регургитация) и биохимических (PAPP-A – $0,35 \pm 0,02$ МоМ (0,2-0,5); ХГЧ – $2,75 \pm 0,1$ МоМ (2 – 3,5МоМ) предикторов хромосомных аномалий плода и их сочетание с врожденными пороками при 1 скрининге разработана стратегия ведения беременности, которая способствует принятию адекватного решения пролонгирования беременности, в целом эти маркеры позволили повысить чувствительность скринингового теста на 90%, улучшить прогнозирование возможных отклонений в развитии плода;

даны прогностические ультразвуковые (вентрикуломегалия >95 процентиля, двухсторонии множественные кисты сосудистого сплетения выше 10 мм; увеличение шейной складки выше 6 мм; гиперэхогеный фокус в области правого желудочка сердца >2 мм; двухстороня пиелозктазия >7 мм) маркеры 2 скрининга хромосомных аномалий, а так же предикторы коррегируемых врожденных пороков развития плода (вентрикуломегалия, дефекты лица, врожденные пороки сердца, дисгенезия мозолистого тела, синдактилия, клинодактилия, аномалии развития ЖКТ, умеренный гидронефроз), которые имеют специфичность и чувствительность – 87,8% и 92,3% соответственно;

разработаны алгоритмы и стратегия прологнигирования беременности с учетом ультразвукового, биохимического скрининга и неинвазивного пренатального теста пороков развития плода и хромосомных аномалий.

Практические результаты исследования заключаются в следующих:

обоснована клиническая эффективность разработанных ультразвуковых и лабораторных предикторов хромосомных аномалий плода и их сочетание с врожденными пороками как маркеров пренатальной диагностики позволит своевременно их диагностировать и принять адекватное решение пролонгирования беременности;

обоснована и внедрена тактика и стратегия прологнигирования беременности с учетом ультразвукового, биохимического скрининга и неинвазивного пренатального теста пороков развития плода и

хромосомных аномалий.

Достоверность результатов исследования обоснована правильностью теоретических подходов и методов проведенных исследований, достаточным количеством пациентов, применением ультразвуковых, биохимических и статистических методов исследования, обработанностью всех цифровых данных с использованием современных компьютерных технологий, а также сравнением результатов исследования с показателями зарубежных и отечественных исследований, использованием статистических методов, а также подтверждением полученных результатов компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов заключается в том, что впервые обоснована эффективность комплексного применения ультразвуковых, биохимических и неинвазивных пренатальных методов диагностики для выявления хромосомных аномалий и врожденных пороков развития плода. Исследование расширяет научные представления о пренатальных маркерах, предикторах и критериях, позволяющих дифференцировать корректируемые и некорректируемые пороки развития на ранних сроках беременности. Полученные результаты вносят вклад в совершенствование научно-методических подходов к раннему выявлению патологий и персонализированному ведению беременности высокого риска.

Практическая значимость исследования заключается в том, что разработанные диагностические алгоритмы и критерии на основе ультразвуковых, биохимических и неинвазивных пренатальных данных могут быть внедрены в повседневную клиническую практику специалистов акушерско-гинекологического профиля, врачей УЗ-диагностики и медицинских генетиков. Это позволит повысить точность и своевременность диагностики, обоснованно подходить к решению вопроса о пролонгировании или прерывании беременности, а также оптимизировать тактику ведения беременных с выявленными аномалиями плода, улучшая качество перинатальной помощи и снижая риск неблагоприятных исходов.

Внедрение результатов исследования: на основе полученных научных результатов усовершенствованы методы мультипараметрического ультразвукового скрининга пороков развития плода сочетающихся с хромосомными аномалиями:

первая научная новизна: обоснованы ультразвуковые предикторы выявления ХА, ВПР и их сочетание у плода при пренатальном скрининге в 11+0-+13+6 недель беременности с учетом их специфичности (ХА – 85,6%-98,5%; ВПР – 85,6% - 90,3% и ВПР+ХА – 91,3%-65,2%), которые улучшают раннюю диагностику данных патологий в 2,5 раза и включены в содержание методической рекомендации, утвержденной Центром развития профессиональной

квалификации медицинских работников от 26.023.2025 года №48 «Алгоритм пренатальной диагностики пороков развития плода и хромосомных аномалий». Данное предложение внедрено в практику приказами Республиканскими специализированными научно-практическими медицинскими центрами здоровья матери и ребенка Хорезмской области (приказ №68-І от 05 мая 2025 года) и Республики Каракалпакистан (приказ №109-Р от 19 марта 2025 года). **Социальная эффективность научной новизны:** полученные данные способствуют проведению своевременной диагностики и принятия адекватности решения пролонгирования беременности. **Экономическая эффективность научной новизны:** экономия затрат для государства за 12 месяцев на 1 ребенка при использовании предложенного алгоритма будет составлять – 6 256 325 сум, т.е. сократится выплата пособий по уходу и инвалидности. **Заключение:** обоснована клиническая эффективность разработанных ультразвуковых и лабораторных предикторов хромосомных аномалий плода и их сочетание с врожденными пороками как маркеров пренатальной диагностики, которые улучшают раннюю диагностику данных патологий в 2,5 раза.

вторая научная новизна: с учетом ультразвуковых (ТВП свыше 95 процентиля; КТР ниже 5 процентиля; носовая кость ниже 5 процентиля и ПИ венозного протока свыше 95 процентиля; трикурспидальная регургитация) и биохимических (РАРР-А – $0,35 \pm 0,02$ МоМ (0,2-0,5); ХГЧ – $2,75 \pm 0,1$ МоМ (2 – 3,5МоМ) предикторов хромосомных аномалий плода и их сочетание с врожденными пороками при 1 скрининге, которые включены в содержание методической рекомендации, утвержденной Центром развития профессиональной квалификации медицинских работников от 26.023.2025 года №48 «Алгоритм пренатальной диагностики пороков развития плода и хромосомных аномалий». Данное предложение внедрено в практику приказами Республиканскими специализированными научно-практическими медицинскими центрами здоровья матери и ребенка Хорезмской области (приказ №68-І от 05 мая 2025 года) и Республики Каракалпакистан (приказ №109-Р от 19 марта 2025 года). **Социальная эффективность научной новизны:** разработана стратегия ведения беременности, которая способствует принятию адекватного решения пролонгирования беременности, в целом эти маркеры позволили повысить чувствительность скринингового теста на 90%, улучшить прогнозирование возможных отклонений в развитии плода. **Экономическая эффективность научной новизны:** повышение эффективности пренатальной диагностики способствует снижению косвенных затрат, связанных с социальными выплатами, пособиями по временной нетрудоспособности родителей, ухаживающих за детьми-инвалидами, а также расходами на реабилитацию, обучение и адаптацию детей с врожденными пороками и хромосомными аномалиями. Экономия затрат для государства за 12 месяцев на 1 ребенка будет составлять – 6 256 325 сум. **Заключение:** учет при

первом скрининге ультразвуковых и биохимических предикторов хромосомных аномалий плода и их сочетание с врожденными пороками способствует разработке стратегии ведения беременности и повышает чувствительность скринингового теста на 90%.

третья научная новизна: даны прогностические ультразвуковые (вентрикуломегалия >95 перцентиль, двухсторонии множественные кисты сосудистого сплетения свыше 10 мм; увеличение шейной складки свыше 6 мм; гиперэхогеный фокус в области правого желудочка сердца >2 мм; двухстороняя пиелозктазия >7 мм) маркеры 2 скрининга хромосомных аномалий, а так же предикторы коррегируемых врожденных пороков развития плода (вентрикуломегалия, дефекты лица, врожденные пороки сердца, дисгенезия мозолистого тела, синдактилия, клинодактилия, аномалии развития ЖКТ, умеренный гидронефроз), которые включены в содержание методической рекомендации, утвержденной Центром развития профессиональной квалификации медицинских работников от 26.023.2025 года №48 «Алгоритм пренатальной диагностики пороков развития плода и хромосомных аномалий». Данное предложение внедрено в практику приказами Республиканскими специализированными научно-практическими медицинскими центрами здоровья матери и ребенка Хорезмской области (приказ №68-І от 05 мая 2025 года) и Республики Каракалпакистан (приказ №109-Р от 19 марта 2025 года). **Социальная эффективность научной новизны:** установленные маркеры 2 скрининга хромосомных аномалий, а так же предикторы коррегируемых врожденных пороков развития плода позволили улучшить прогнозирование возможных отклонений в развитии плода, которые имеют специфичность и чувствительность – 87,8% и 92,3% соответственно. **Экономическая эффективность научной новизны:** повышение эффективности пренатальной диагностики способствует снижению косвенных затрат, связанных с социальными выплатами, пособиями по временной нетрудоспособности родителей, ухаживающих за детьми-инвалидами, а также расходами на реабилитацию, обучение и адаптацию детей с врожденными пороками и хромосомными аномалиями. Экономия затрат для государства за 12 месяцев на 1 ребенка будет составлять – 6 256 325 сум. **Заключение:** учет при втором скрининге ультразвуковых и биохимических предикторов хромосомных аномалий плода и их сочетание с врожденными пороками способствует разработке стратегии ведения беременности, с включением обоснованности проведения НИПТ.

четвертая научная новизна: разработаны алгоритмы и стратегия прологнигирования беременности с учетом ультразвукового, биохимического скрининга и неинвазивного пренатального теста пороков развития плода и хромосомных аномалий, которые включены в содержание методической рекомендации, утвержденной Центром развития профессиональной квалификации медицинских работников от 26.023.2025 года №48 «Алгоритм пренатальной

диагностики пороков развития плода и хромосомных аномалий». Данное предложение внедрено в практику приказами Республиканскими специализированными научно-практическими медицинскими центрами здоровья матери и ребенка Хорезмской области (приказ №68-І от 05 мая 2025 года) и Республики Каракалпакистан (приказ №109-Р от 19 марта 2025 года). **Социальная эффективность научной новизны:** обоснована клиническая эффективность ультразвуковых и лабораторных предикторов в раннем выявлении хромосомных аномалий, врожденных пороков у плода и их сочетание служит для своевременной оценки беременности и принятия правильного решения в качестве надежных маркеров при пренатальной диагностике. Разработан и внедрен в практику тактико-стратегический подход к пролонгированию беременности с учетом результатов ультразвукового, биохимического скрининга и неинвазивного пренатального тестирования с целью выявления пороков развития плода и хромосомных аномалий. **Экономическая эффективность научной новизны:** повышение эффективности пренатальной диагностики способствует снижению косвенных затрат, связанных с социальными выплатами, пособиями по временной нетрудоспособности родителей, ухаживающих за детьми-инвалидами, а также расходами на реабилитацию, обучение и адаптацию детей с врожденными пороками и хромосомными аномалиями. Экономия затрат для государства за 12 месяцев на 1 ребенка будет составлять – 6 256 325 сум. **Заключение:** использование разработанных алгоритмов и стратегии пролонгирования беременности с учетом ультразвукового, биохимического скрининга и неинвазивного пренатального теста пороков развития плода и хромосомных аномалий, предотвращают необоснованные прерывания беременности и значительно экономят бюджетные расходы в системе здравоохранения за счет сокращения количества инвазивных медицинских вмешательств.

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

Опубликованность результатов исследования. По материалам диссертационной работы опубликованы 12 научных работ, из них 6 статей - в научных изданиях, рекомендованных ВАК РУз для публикации, в том числе 4 в международных.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страницу.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, отражены цель и задачи, даны характеристики объекту и предмету исследования, продемонстрировано соответствие диссертационной работы

приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных результатов, раскрываются их научная и практическая значимость, список внедрений в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации, **«Современные методы пренатального скрининга пороков развития плода и хромосомных аномалий (обзор литературы)»**, представлен обзор данных зарубежной и отечественной литературы с анализом современных представлений о комбинированном подходе к использованию ультразвуковых маркеров, биохимического скрининга и НИПТ для диагностики пороков развития и разработки стратегии пролангирования беременности. Результаты проведенного анализа обосновали актуальность, цель и задачи исследования. В резюме делается заключение об актуальности пролангирования беременности при врожденных пороках плода и совершенствовании проведения обследования беременных с использованием комбинированного скрининга.

Во второй главе диссертации, **«Общая характеристика клинического материала и методов исследования»** описаны характеристики беременных, включенных в исследование и имеющих высокий риск рождения детей с хромосомными аномалиями и пороками развития плода. Приведены результаты комплексного исследования: клинического, лабораторного с использованием современных технологий. В данной главе изложена информация об общих характеристиках изучаемых беременных, а также о методах, использованных в исследовании.

Настоящее исследование основано на комбинированном скрининге: ультразвуковом, биохимическом и НИПТ исследовании 256 беременных, проходивших обследование в Республиканском центре «Скрининг матери и ребенка» в период с 2022 по 2024 года.

Критерии отбора беременных в исследование: фертильный возраст (18-49 лет), 11+0-13+6 (1 триместр) и 16+6-20+0 (2 триместр) сроки гестации, наличие ВПР и ХА, проведение биохимического скрининга, показания для НИПТ.

Критерии исключения: возраст младше 18 лет и старше 49 лет, срок гестации выше 20+6, отказ от биохимического скрининга и НИПТ.

В данной работе проводили комплексное клиническо-функциональное, ультразвуковое, лабораторное обследование, всего проведено 832 исследования, беременным проводили двухкратно ультразвуковой и однократно биохимический скрининг: 512 (фетометрических и доплерометрических), 256 биохимические исследования и 64 НИПТ. В группу вошли беременные от 18 до 44 лет и средний возраст беременных составил $31,2 \pm 1,2$ лет.

Описана технология комплексного УЗИ беременных с включением серошкального, доплерографического и объемного

режимов. Узи исследование проводили на аппарате «Voluson P-6» производство Австрия, объемным датчиком C-1-5-D.

При биохимическом скрининге анализировали уровень бета-хорионический гонадотропин (бета-ХГЧ), протеин, ассоциированный с беременностью - А (РАРР-А) и альфа-фетопротеин (АФП).

НИПТ основывается на анализе фрагментов свободной ДНК плода (фетальный) методом молекулярно-генетического тестирования, которая позволяет выявить трисомию по 21 хромосоме (синдром Дауна), 18 (синдром Эдвардса), 13 (синдром Патау), а также другие генетические отклонения.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью стандартных методов медицинской статистики: для количественных показателей - средняя арифметическая (M), с ошибкой средней (m) и t-критерий Стьюдента, для качественных показателей - критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Различия между сравниваемыми группами обследованных считались статистически достоверными при $P \leq 0,05$.

В третьей главе диссертации «Ультразвуковые предикторы хромосомных аномалий плода и их сочетание с врожденными пороками как маркеры пренатальной диагностики для разработки стратегии ведения беременности» представлены результаты комплексного скрининга с включением биохимических, ультразвуковых и НИПТ.

Исследование проводили у 256 беременных с положительными результатами биохимического и/или УЗИ скрининга, т.е. беременные женщины из группы риска по ХА и ВПР. В ходе скринингового динамического наблюдения у 113 пациентов (44,1%) были выявлены врождённые пороки развития, а в 143 случаях - диагностированы хромосомные аномалии. В данном исследовании ссылались на нормативные показатели разработанные Камалидиновой Ш.М. (2021).

Согласно данным таблицы 1 среди беременных с установленными при последующем наблюдении ВПР отмечается снижение средних показателей КТР соответствующих 5-ой процентилю нормы, т.е. нижней границы нормы.

Таблица 1

Сравнительная характеристика копчико-теменного размера плода при физиологическом течении беременности (норма), пороках развития плода (ВПР) и хромосомных аномалиях (ХА) (мм) 5, 50-й, 95-й процентилю (мм), n= 256

Срок бер-ти нед/дни	Норма			высокий риск ХА, n=143	ВПР, n=113
	5-й	50-й	95-й		
11+0-11+6,	42,0	46,2	57,3	38,9±2,9	42,1±2,1
12+0-12+6	50,4	56,9	65,6	46,3±3,0	49,2±2,8
13+0-13+6	60,2	69,1	77,0	54,5±3,2	58,4±3,1

При диагностированной высокой риск по ХА у плода средние показатели КТР достоверно были ниже 5-й процентиля нормы.

В первом триместре беременности в сроки 11+0-11+6 недель гестации обратились 30 женщин с высоким риском по ХА и 28 с ВПР, что составило 21,0% и 24,8% соответственно, в 12+0-12+6 обратились -28,0% (40 из 143) и 29,2% (33 из 113) беременных. Большинство беременных обратились в 13+0-13+6 недель гестации, что составило 51,0% и 36,4% соответственно.

Качественный анализ низких показателей КТР позволил установить, что при ХА в 56,6% случаях (81 из 143) регистрировались показатели ниже 5-й процентиля, в остальных случаях показатели КТР соответствовали норме из них в 24,5% случаях – 5-й, в 11,9% - 50-й и в 7,0% - 95-й.

Следует отметить, что у женщин в 13+0–13+6 недель беременности с хромосомными аномалиями у плода низкие значения копчико-теменного размера (КТР) выявляются чаще, чем на более ранних сроках беременности. (рис. 1).

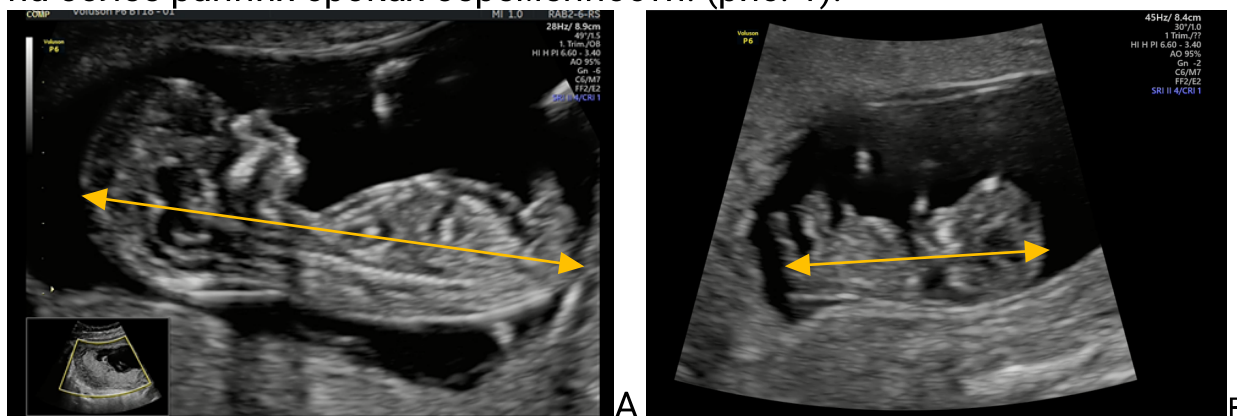


Рис. 1. УЗИ плода 13+2 недель гестационного срока: А) стрелками указаны размеры КТР в норме (5-й) 60мм; Б) стрелками указаны размеры КТР ниже 5-й при высоком риске ХА (триплоидия).

При ВПР отмечается, что показатели КТР ниже 5-й процентиля регистрировались в 20,4% случаях, тогда как показатели, соответствующие 5-й – в 26,5%, 50-й – 33,6%, 95й- 19,5%. Наибольшая частота выявляемости низких показателей КТР не соответствующих норме нами регистрировалось в сроке 13+0-13+6 недель. (рис. 2)

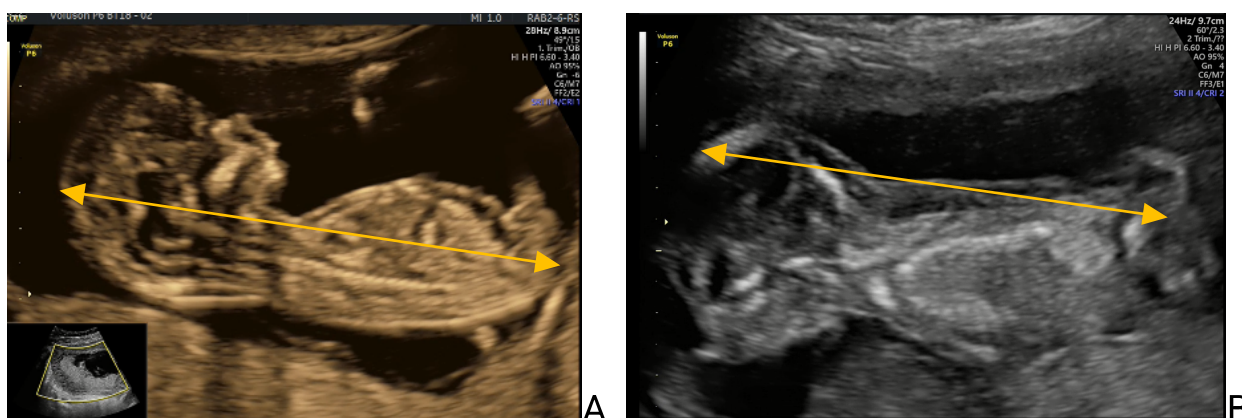


Рис. 2. УЗИ плода 13+6 недель гестационного срока: А) стрелками указаны размеры КТР в норме (5-й); Б) стрелками указаны размеры КТР ниже 5-й при ВПР (spina bifida).

Наши результаты показали, что в 56,6% в группе беременных с высоким риском ХА и 20,4% при ВПР уменьшение КТР ниже 5-й процентиля коррелирует с хромосомными аномалиями ($r=0,781$; $p<0,01$). В частности, такие отклонения были характерны для синдрома Дауна, трисомии 18 (синдром Эдвардса), триплоидии и других генетических заболеваний.

В нашем исследовании мы подтвердили, что увеличение ТВП является одним из основных признаков возможных хромосомных отклонений у плода, а в 32,7% случаях ВПР. Встречаемость высоких показателей ТВП (свыше 95-й процентиля) при ВПР может служить маркером для подозрения на наличие сочетаний патологии с высоким риском ХА. (табл. 2)

Таблица 2

Сравнительная характеристика ТВП 5-й, 50-й и 95-й процентиля у беременных при пороках развития плода (ВПР) и высоким риском хромосомных аномалиях (ХА) (мм)

Срок бер-ти нед/дни	Норма			высокий риск ХА	ВПР
	5-й	50-й	95-й		
11+0-11+6	0,7	0,8	1	3,1±1,5	1,9±1,8
12+0-12+6	0,7	0,9	1,2	3,6±2,0	2,0±1,6
13+0-13+6	0,8	1,0	1,4	4,2±2,2	2,2±1,4

Как видно из представленных данных при высоком риске ХА отмечается повышение показателей ТВП начиная с 11+0-11+6 до 13+0-13+6 сроках беременности, при этом показатели увеличиваются почти в 3 раза от 95 процентиля ($P<0,001$). Хотелось отметить что при наличии у плода ВПР показатели ТВП имели характерную тенденцию к повышению как в сроке гестации 11+0-11+6 так и 13+0-13+6 недель, однако их показатели были достоверно ниже, чем при ХА у плода.

При анализе качественных показателей нами было установлено, что частота встречаемости показателей ТВП свыше 95 процентиля

регистрируется у 80,4% плодов с ХА и в 32,7% при ВПР у плода. Хочется отметить, что к 13+0-13+6 гестационной недели частота увеличения ТВП свыше 95 процентиля увеличивается почти в 2 раза по отношению к более раннему сроку беременности и составляет 40,4%. Полученные данные свидетельствуют о том, что при ВПР у 32,7% плодов возможно сочетание данной патологии с высоким риском ХА.

Как видно из представленных данных при высоком риске ХА у плода отмечается выраженная гипоплозия НК, длина которой в 2 раза меньше 5 процентиля нормы ($P < 0,05$). При этом данная тенденция сохраняется на протяжении всего 1 триместра беременности. При ВПР у плода средние показатели НК находились в пределах норма (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика НК 5-й, 50-й и 95-й процентиля у беременных при ВПР и высоком риске ХА (мм)

Срок бер-ти нед/дни	Норма			Высокий риск ХА	ВПР
	5-й	50-й	95-й		
11+0-11+6	1,6	2,6	3,2	0,8±0,2	2,5±1,2
12+0-12+6	2,0	2,9	3,6	0,9±0,4	2,4±1,3
13+0-13+6	2,5	3,2	4	1,1±0,7	2,6±1,1

У плода с высоким риском ХА гипоплазия НК регистрируется в 43,3% случаях на 11+0-11+6 недели гестации, тогда как на сроках 13+0-13+6 частота выявления данной аномалии увеличивается почти в 2 раза. При ВПР у плода гипоплазия НК встречается в 22,1% случаев, при этом самая высокая частота выявляемости регистрируется в 13+0 – 13+6 недель гестационного срока.

Как видно из представленных данных средние показатели ПИ венозного протока (ВП) при высоком риске ХА у плода в гестационном сроке 11+0-11+6 превышают уровень 95 процентиля. Аналогичная картина отмечается и в сроке гестации 12+0-12+6 недель гестации и 13+0-13+6 недель. При этом достоверность данных значимая по отношению к 95 процентилю (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительная характеристика оценки ПИ ВП 5-й, 50-й и 95-й процентиля у беременных при ВПР и высоком риске ХА

Срок бер-ти нед/дни	Норма			высокий риск ХА	ВПР
	5-й	50-й	95-й		
11+0-11+6	1,15	1,47	1,85	1,9±0,3	1,6±0,4
12+0-12+6	1,05	1,38	1,75	2,2±0,5*	2,1±0,6*
13+0-13+6	0,98	1,3	1,65	2,4±0,7*	3,1±0,9*

Примечание: * - достоверность данных к показателям 95-ой процентиля ($P < 0,05$)

При ВПР ПИ венозного протока с увеличением гестационного срока возрастает, достигая пика к 13+0-13+6 недель и в 1,98 раз

превышает показатели 95-го перцентиля ($P < 0,01$) и в 1,3 раза средние показатели при высоком риске ХА у плода ($P < 0,05$).

При качественном анализе отмечено, что при высоком риске ХА у плода ПИ венозного протока в 65,0% случаях превышает 95 перцентиль, тогда как при ВПР у плода – в 54,0% случаях. Наибольшая частота выявления повышения ПИ венозного протока отмечается в гестационном сроке 13+0-13+6 (при высоком риске ХА в 84,9% случаях, а при ВПР – в 94,2% случаях).

Таким образом, на основании полученных данных разработаны ультразвуковые доплерометрические критерии скорости кровотока венозного протока в норме, при высоком риске ХА и ВПР, которые представлены в таблице 5.

Таблица 5

Ультразвуковые доплерометрические критерии скорости кровотока венозного протока в норме, при ХА и ВПР

Параметр	Норма	Высокий риск ХА	ВПР
А-волна	Положительная	обратная или нулевая	обратная или нулевая
ПИ	В пределах нормы (до 95 перцентили) PI - 1,15-1,65	Выше 95-й перцентили PI - 1,65-2,4	ВПР без учета ВПС - PI – 1,15-1,65; ВПС со стенозом магистральных сосудов и клапанов сердца - PI > 3,1 ВПС без стенозом - PI < 1,15
Частота патологического кровотока ВП	Для беременности 1 триместра - до 25% Для беременности 2 триместра - до 5%	Не зависимо от гестационного срока беременности -70%	ВПР без учета ВПС – до 45%; для ВПС – свыше 75%
Макс. систолическая скорость (S)	60 см/с	ниже 30 см/с	ВПР без учета ВПС - 60 см/с; При ВПС >60 см/с

При этом для высокого риска ХА характерны показатели ПИ 1,65-2,4, тогда как для ВПР без учета ВПС - PI – 1,15-1,65, ВПС со стенозом магистральных сосудов и клапанов сердца - PI > 3,1, а для ВПС без стенозом - PI < 1,15.

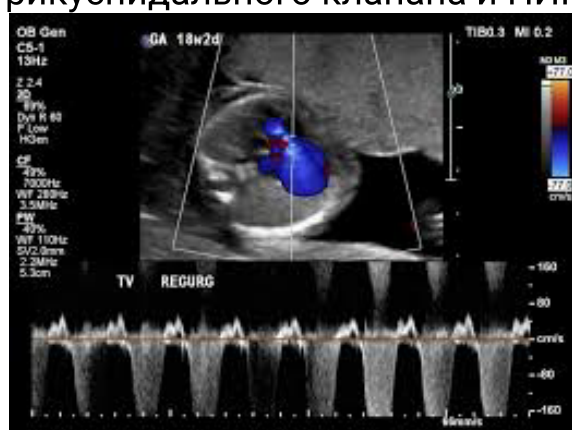
При высоком риске ХА не зависимо от гестационного срока беременности частота патологического кровотока венозного протока достигает 70% случаев. При ВПР без учета выявления ВПС – до 45%, а при ВПС свыше 75% случаев.

При расчете специфичности и чувствительности данных ультразвуковых доплерометрических критерии скорости кровотока венозного протока нами установлено, что диагностическая специфичность для высокого риска ХА составляет – 91,5%, диагностическая эффективность – 94,3%, диагностическая чувствительность – 88,6%; для ВПР - диагностическая специфичность составляет – 88,3%, диагностическая эффективность – 89,3%, диагностическая чувствительность – 78,6%.

Таким образом, ПИ венозного протока является важным инструментом для раннего выявления возможных нарушений у плода, для точной диагностики необходимо учитывать его значения в сочетании с другими маркерами.

По результатам проделанной работы следующим важным ультразвуковым маркером расчета риска ХА и ВПС была регургитация через трикуспидальный клапан. При высоком риске ХА увеличенная скорость кровотока и наличие регургитации были связаны с изменениями в сердечно-сосудистой системе плода в 67,1% (96 из 143) случаев. Для наглядности приводим эхограммы плода трикуспидальная регургитация.

На рисунке 3 приведен клинический пример плода с высоким риском ХА, представлена эхограмма на которой видна регургитация трикуспидального клапана и НИПТ где установлена трисомия 21.



РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ			
ТРИСОМИЯ	ИСХОДНЫЙ РИСК	ОЦЕНКА РИСКА	КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
ТРИСОМИЯ 21 (Синдром Дауна)	1 : 51	Более 95%	ВЫСОКИЙ РИСК — РЕКОМЕНДОВАНО ИНВАЗИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ТРИСОМИЯ 18 (Синдром Эдвардса)	1 : 262	Менее 1 : 10,000 (<0.01%)	НИЗКИЙ РИСК
ТРИСОМИЯ 13 (Синдром Пагау)	1 : 826	Менее 1 : 10,000 (<0.01%)	НИЗКИЙ РИСК
Аутосомная анеуплоидия (Все аутосомные хромосомы)	НЕ ОБНАРУЖЕНО		
Результаты по половым хромосомам	XX		
Пол плода	Женский		
Микроделеция		КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА	
1p36		НЕ ОБНАРУЖЕНО	
4p16.3 (Ассоциируется с синдромом Вольфа — Хиршорна)		НЕ ОБНАРУЖЕНО	
5p15 (Ассоциируется с синдромом кошачьего крика)		НЕ ОБНАРУЖЕНО	
15q11-q13 (Ассоциируется с синдромом Прадера — Вилли и Ангельмана)		НЕ ОБНАРУЖЕНО	

Рис. 3. Беременность 14 недель. А- ТР; В- Беременность 14 недель ТР; В -НИПТ трисомия 21

Повышенная скорость ($> 0,6$ м/с), наблюдалась при нарушении в функционировании сердечно-сосудистой системы плода, при хромосомных аномалиях, синдром Даун (трисомия 21) в 67%, синдром Эдвардса (трисомия 18) 71%. Пониженная скорость ($< 0,3$ м/с): скорость менее 0,3 м/с указывала на проблемы с кровотоком, такие как: задержка развития плода, проблемы с функционированием сердца, слабость сердечных сокращений и при ВПР (табл. 6)

Таблица 6
Сравнительная характеристика скорости кровотока ТК при норме, ХА и ВПР

Параметр	ХА	ВПР
Скорость кровотока ТК (норма - $0,45 \pm 0,001$; $0,3-0,6$ м/с)	отсутствует	ВПР без учета ВПС $0,48 \pm 0,001$ ($0,3-0,6$ м/с) ВПС без стенозом $0,55 \pm 0,003$ м/с ($0,3-0,7$ м/с)
Повышенная скорость кровотока ТК ($>0,6$ м/с)	$1,75 \pm 0,03$ ($0,6-2,8$ м/с)	ВПС со стенозом магистральных сосудов и клапанов сердца $1,55 \pm 0,03$ ($0,6-2,5$ м/с)
Пониженная скорость кровотока ТК ($<0,3$ м/с)	отсутствует	Присоединение проблемы с функционированием сердца, слабость

		сердечных сокращений 0,19±0,002 м/с (0,1 - 0,3 м/с)
--	--	--

В совокупности выделенные маркеры позволили повысить чувствительность скринингового теста на 90%, улучшая прогнозирование возможных отклонений в развитии плода.

По результатам 1 скрининга из 113 плодов с ВПР в 38 случаях диагностирован некорректируемый ВПР (33,6%), в частности: голопроэнцефалия (8 из 38; 21,1%), аплазия лучевой кости (1 из 38; 2,6%), кистозная гигрома (24 из 38; 63,2%), тяжелый гидронефроз (5 из 38; 13,3%). В результате 2 скрининг прошли 75 беременных с ВПР плода.

Среди 143 плодов с высоким риском ХА после 1 скрининга 15 беременных прошли НИПТ в результате у 6 НИПТ показал положительный результат по ХА, при этом хочется отметить, что биохимический (РАРР-А – 0,35±0,02 МоМ (0,2-0,5); ХГЧ – 2,75±0,1 МоМ (2 – 3,5МоМ) и ультразвуковой скрининг (ТВП выше 95 перцентили; КТР ниже 5 перцентили; носовая кость ниже 5 перцентили и ПИ венозного протока выше 95 перцентили; трикурспидальная регургитация) у них дал положительный результат.

В целом при 1 скрининге из 143 беременных с высоким риском ХА у плода положительный комплексный скрининг (биохимия (+) + УЗИ (+)) отмечался в 19,5% случаях, в 42,7% - установлен положительный биохимический скрининг, а в 37,8% - выявлены положительные УЗИ маркеры.

В результате 2 скрининг прошли 128 беременных с высоким риском ХА плода. Итогом 1 скрининга в данной группе беременных УЗИ и биохимические маркеры были положительными в 22 случаев, биохимические положительные и ультразвуковые отрицательные маркеры отмечались в 56 случаях и в 50 случаях наблюдались положительные биохимические и отрицательные УЗИ маркеры.

На дальнейшем этапе мы проанализировали основные и малые маркеры ВПР и высокого риска ХА, перечень которых представлен в таблице 7.

Как видно из приведенных данных (табл. 8) показатели размеров боковых желудочков от 13 до 15 мм характерно для высокого риска ХА, их частота встречаемости составляет 33,6%, что в 2,4 раза чаще ($P < 0,01$) чем при ВПР, тогда как показатели выше 15 мм были характерны для ВПР из частота встречаемости была выше в 13,9 раз (32,0% против 2,3% соответственно; $P < 0,001$).

Таблица 7

Перечень основных и малых маркеров хромосомных аномалий

Система органов	Основные	Малые/мягкие маркеры
ЦНС	Вентрикуломегалия; Голопроэнцефалия; Микроцефалия (бипариетальный диаметр (БПД) < 1-го	Киста сосудистого сплетения

	процентиле и HP/FL < 2,5-го процентиля); Дисгенезия мозолистого тела; Аномальный комплекс задней черепной ямки и синдром Денди-Уокера	
Опорно-двигательный аппарат	Аномалии рук и ног – синдактилия, клинодактилия, сжатый кулак, аплазия лучевой кости, косолапость и стопа-качалка	Укорочение трубчатых костей
Лицо	Расщелина неба и губы, микрогнатия, макроглоссия, гипо- и гипертелоризм, низко посаженные уши, маленькое ухо	Гипоплазия/аплазия носовых костей
Шея	Кистозная гигрома	Утолщение шейной складки
ССС	Дефект эндокардиальной подушки, дефект межжелудочковой перегородки, синдром гипоплазии левых отделов сердца, тетрада Фалло и другие сложные аномалии сердца	Эхогенный фокус в сердце
Желудочно-кишечный тракт	Атрезия пищевода и двенадцатиперстной кишки, непроходимость тонкого кишечника, диафрагмальная грыжа и омфалоцеле	Эхогенный кишечник
Мочеполовой тракт	Умеренный или тяжелый гидронефроз, диспластическое заболевание почек и агенезия почек	Легкая пиелюктазия
Другие	Задержка внутриутробного развития плода во втором триместре, водянка	Двухсосудистый пуповина, одна пупочная артерия

Наиболее часто вентрикуломегалия ассоциировалась с такими состояниями как синдромом Дауна (11 плода) в сочетании с другими аномалиями УЗИ, при синдроме Эдвардса (6 плода), синдром Патау (4 плод) – при этом наличие синдрома вентрикуломегалии был одним из признаков, особенно в сочетании с другими маркерами, также был маркером при моносомии X (2 плод) в сочетании с увеличенной шейной складкой.

Таблица 8

Сравнительная характеристика размеров боковых желудочков плода норма, высокого риска ХА и ВПР при 2 триместре беременности

Размер боковых желудочков (мм)	Высокий риск ХА, n=128		ВПР, n=75		Достоверность данных
	абс.	%	абс.	%	
Средние показатели	8,6±0,41 (8-10)		9,1±0,38 (8-10)		P<0,01
≤ 10	55	43,0	23	30,7	P>0,05
10-12	27	21,1	19	25,3	P<0,05
13-15	43	33,6	9	12,0	P<0,01
≥15	3	2,3	24	32,0	P<0,001

В результате проведенного УЗИ исследования плода нами установлено, что наиболее чаще отсутствия кист наблюдалось при ВПР у плода – 88,0%, тогда как при высоком риске ХА это процент снижался до 80,5% (табл. 9)

Таблица 9

Интерпретация кисты сосудистого сплетения у плода с ХА и ВПР

Признаки КСС	ХА, n=128		ВПР, n=75		Достоверность данных
	абс.	%	абс.	%	
Отсутствие кист	103	80,5	66	88,0	P<0,05
Изолированная односторонняя, ≤ 10 мм	3	2,3	2	2,7	P>0,05
Двусторонняя, множественные, ≤ 10 мм	9	7,0	2	2,7	P<0,01
Кисты ≥ 10мм, сохраняются ≥ 28 нед	8	6,3	0	0,0	P<0,01
Кисты + другие маркеры/аномалии	5	3,9	5	6,7	P<0,05

Двусторонние множественные кисты ниже 10 мм достоверно чаще отмечались при высоком риске ХА у плода, при этом при ВПР их встречаемость сокращалась почти в 3,0 раза, что достоверно значимо (P<0,01). Для высокого риска ХА было характерно наличие кист свыше 10 мм, которые сохранялись в более позднем гестационном сроке (свыше 28 недель). Для ВПР были характерны кисты, сочетающиеся с другими маркерами/аномалиями. При наличии других аномалий существует высокий риск хромосомных дефектов, обычно трисомии 18. (рис. 4).

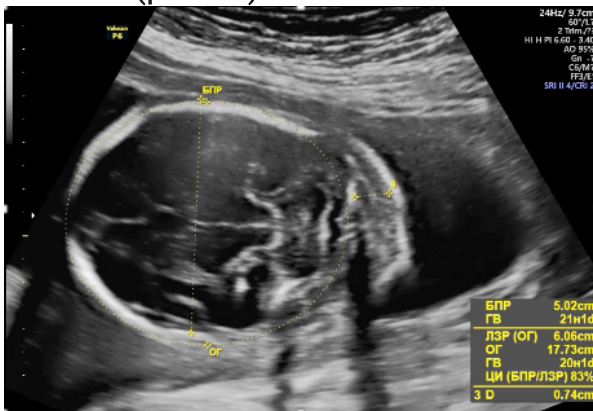


РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ			
ТРИСОМИЯ	ИСХОДНЫЙ РИСК	ОЦЕНКА РИСКА	КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
ТРИСОМИЯ 21 (Синдром Дауна)	1 : 71	Менее 1 : 10,000 (<0.01%)	НИЗКИЙ РИСК
ТРИСОМИЯ 18 (Синдром Эдвардса)	1 : 182	Более 95%	ВЫСОКИЙ РИСК — РЕКОМЕНДОВАНО ИНВАЗИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ТРИСОМИЯ 13 (Синдром Пatau)	1 : 569	Менее 1 : 10,000 (<0.01%)	НИЗКИЙ РИСК
Аугосомная анеуплоидия (Все аугосомные хромосомы)	НЕ ОБНАРУЖЕНО		
Результаты по половым хромосомам	XY		
Пол плода	Мужской		
Приблизительная фракция плода	7%		

Supplementary Information: Trisomy 13, 18 and 21. Данное исследование оценивает риск трисомии, определяя относительное содержание хромосом 13, 18 и 21 в плацентарной бесклеточной ДНК (bcfDNA), полученной из центральной периферической крови матери, с использованием сканирования всего генома методом дробного нового поколения (NGS). Функциональное содержание оценивается как фракция плода, так и значение исходного риска на момент взятия образца (по умолчанию — материнский возраст). Если используются результаты комбинированного исследования для первого триместра (First Trimester Combined Test), будет использоваться значение 7% в качестве значения исходного риска для любых присутствующих результатов трисомии. Высокий риск считается риском, равным или выше 1:150 (>0.67%). Эта оценка риска ограничивается на основании предполагаемого преобладания биологических факторов, таких как плацентарный мозаицизм. Максимальное отображение в отчете значимое значение риска — 95%. Это — скрининговое исследование, результаты с высоким риском следует обсудить с врачом-гинекологом в контексте другой доступной клинической информации, в частности на предмет необходимости консультации с генетиком и дополнительных диагностических исследований (например, амниоцентез).

Рис. 4. Беременность 17 недель, киста сосудистого сплетения; В- Результаты НИПТ: кариотип В -НИПТ трисомия 18

Увеличение ШС более 5-6 мм в зависимости от срока гестации было связано с повышенным риском ХА, пороков сердца и других патологий (рис. 5).



PATIENT DETAILS	
Patient ID	16%
Maternal Age (at test)	35 years
Paternal Age (at test)	37 years
Patient's Gestation	19 weeks 4 days
Patient's Weight	120 lbs (54.4 kg)
Obstetric Risk	None
Hospital/Clinic Name	Local Medical Center
Pregnancy Status	Singleton

TRISOMY	BACKGROUND RISK	The ICMV [®] test RISK SCORE	CLINICAL SUMMARY
TRISOMY 21 (Down Syndrome)	1 : 71	Less than 1 : 10,000 (<0.01%)	LOW RISK
TRISOMY 18 (Edward Syndrome)	1 : 182	More than 1 : 10,000 (>0.01%)	HIGH RISK
TRISOMY 13 (Patau Syndrome)	1 : 569	Less than 1 : 10,000 (<0.01%)	LOW RISK

Autosomal Aneuploidies (all autosomal chromosomes)	
Test	NOT DETECTED
Sex chromosome results	XXY
Fetal Sex	Male
Estimated fetal fraction	15%

Supplementary Information: Trisomy 13, 18 and 21. The ICMV[®] test estimates the risk of trisomy on the basis of trisomy screening of cell-free fetal DNA (cffDNA) in maternal blood. The test uses a highly sensitive and specific method (NGS) to measure the relative amount of each chromosome in the sample. The test results are reported as a risk score. A risk score of 1:10,000 or less is considered a low risk. A risk score of 1:100 or more is considered a high risk. The test results are reported as a risk score. A risk score of 1:10,000 or less is considered a low risk. A risk score of 1:100 or more is considered a high risk. The test results are reported as a risk score. A risk score of 1:10,000 or less is considered a low risk. A risk score of 1:100 or more is considered a high risk.

Рис.5. Беременность 19 недель, шейная складка 7,6 мм; синдром

Клайнфельтера

При изучении полученных данных нами установлено, что при ХА были достоверно выше 95 процентиля начиная с 17 неделе гестации достигая пика к 20 неделе ($6,6 \pm 2,2$ и $7,0 \pm 2,5$ мм; $P < 0,01$). При ВПР у плода утолщение ШС соответствовало нормативным показателям.

Анализируя отклонения от нормативных показателей ШС у плода нами установлено, что при высоком риске ХА на 17 неделе гестации встречаемость показателей свыше 95 процентиля отмечалась в 88,9% случаях, тогда как при ВПР в 3,1 раза реже (29,4%), что носило достоверно значимый характер ($P < 0,01$). Данная тенденция наблюдается до 20 неделе гестации.

Гиперэхогенный фокус (ГФ) в полости сердца плода рассматривается как потенциальный мягкий маркер хромосомной патологии, в первую очередь – трисомии 21 (рис. 6).

В то же время, в подавляющем большинстве случаев гиперэхогенный фокус является изолированной находкой, не сопровождается другими отклонениями при фетальной эхокардиографии, и не влияет на гемодинамику плода.

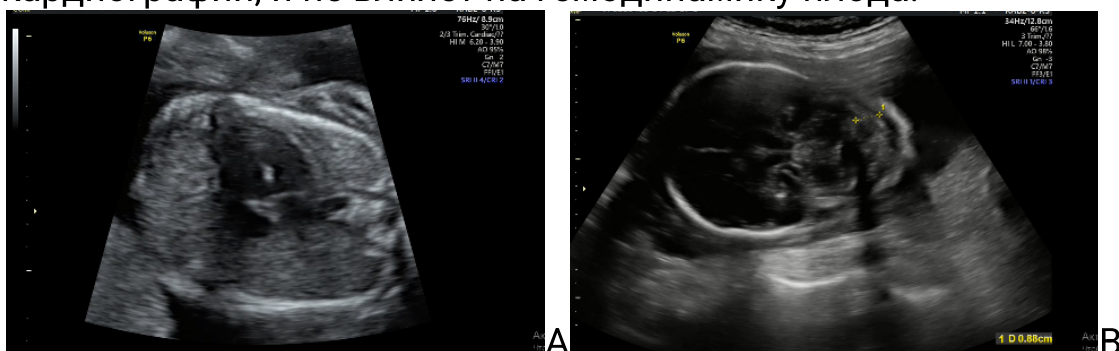


Рис. 6. Беременность 18 недель, гиперэхогенны фокус; трисомия по 21-й хромосоме

Следует отметить, что гиперэхогенный фокус в сердце не является единственным маркером, который может выявляться при пренатальном ультразвуковом исследовании и потенциально ассоциироваться с хромосомными аномалиями (рис. 7).

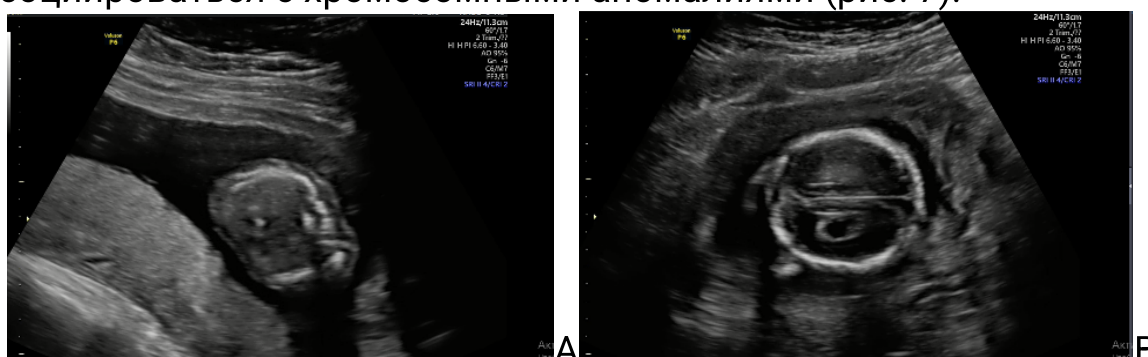


Рис. 7. Беременность 19 нед., гиперэхогенны фокус, киста сосудистого сплетения, ВПР, ВПС ДМЖП

Согласно нашим исследованиям среди 203 беременных женщин

во 2 триместре изолированный ГФ встречался у 27,1% (55 из 203), из них у 28,9% (37 из 128) при высоком риске ХА и у 24,0% (18 из 75) при ВПР.

ГФ в левом желудочке на фоне других ультразвуковых маркеров среди 203 беременных женщин во 2 триместре изолированный ГФ встречался у 10,3% (21 из 203), из них у 7,0% (9 из 128) при высоком риске ХА и у 16,0% (12 из 75) при ВПР.

ГФ в правом желудочке среди 203 беременных женщин во 2 триместре изолированный ГФ встречался у 16,7% (34 из 203), из них у 21,9% (28 из 128) при высоком риске ХА и у 8,0% (6 из 75) при ВПР.

В нашем исследовании гиперэхогенный кишечник встречался у 24,6% (50 из 203), из них у 28,9% (37 из 128) при высоком риске ХА и у 17,3% (13 из 75) при ВПР. При динамическом наблюдении у 27 плодов (51,9%) данный маркер являлся вариантом нормы. В остальных случаях (25) отмечалась выраженная гиперэхогенность кишечника, которая скорее всего свидетельствовала о наличии внутриутробной инфекции, муковисцидоз, синдром трисомии 21, а также признаки внутриутробной гипоперфузии или гипоксии. Чем выше степень эхогенности, тем выше диагностическая значимость маркера. В результате выявленной гиперэхогенности кишечника данных беременных рекомендуется направить на НИПТ.

Согласно современным рекомендациям, пиелюктазией следует считать антеро-постериорный размер лоханки более 4 мм во втором триместре. Данный маркер в наших исследованиях встречался у 18,2% (37 из 203), у 23,4% (30 из 128) при высоком риске ХА с размером лоханки в среднем $6,1 \pm 0,3$ мм, и у 9,3% (7 из 75) при ВПР в среднем $4,9 \pm 0,3$ мм.

В результате при 2-ом скрининге нами было установлено, что из 75 беременных женщин у 11 по УЗИ были диагностированы некорректируемые пороки развития плода (14,7%), в частности: агенезия мозолистого тела (5), мальформация Денди Уокера (5) и ахондроплазия (1).

Согласно протоколом скринингового обследования вторым этапом является биохимический скрининг. В 11+0-13+6 недель беременности проводится анализ уровня содержания РАРР-А и ХГЧ в крови матери.

Анализируя биохимические показатели первого скрининга нами было установлено, что при ВПР средние показатели РАРР-А имели тенденцию к повышению и достигали верхней границы нормы ($1,98 \pm 0,08$), тогда как показатели ХГЧ были достоверно выше нормативных значений – $2,51 \pm 0,28$ ($P < 0,05$). При ХА плода у беременных средний уровень РАРР-А снижался почти в 6,2 раза по отношению к показателям при ВПР ($P < 0,001$), тогда как ХГЧ в 1,5 раза ($P < 0,05$), а его средние значения находились в пределах нормативных значений.

Качественный анализ позволил установить, что показатели PAPP-A в гестационном сроке 11+0-13+6 в 62,9% случаях дали положительный результат по высокому риску ХА на фоне высоких показателей ХГЧ (>2,0 МоМ) (табл. 10).

При ВПР показатели PAPP-A в 17,7% (20 из 113) случаях были ниже 0,5МоМ, а уровень ХГЧ выше 2,0МоМ, что свидетельствовало о том, что в данных случаях имеется высокий риск ХА. При втором скрининге проводился биохимический анализ изучения показателей АФР и ХГЧ при ХА и ВПР плода.

Таблица 10

Качественный анализ биохимического скрининга у обследованных беременных в гестационном сроке 11+0-13+6 при высоком риске ХА и ВПР

Показатели биохимического скрининга	высокий риск ХА, n=143						ВПР, n=113					
	<0,5 МоМ		0,5-2,0 МоМ		>2,0 МоМ		<0,5 МоМ		0,5-2,0 МоМ		>2,0 МоМ	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
PAPP-A	90	62,9	32	22,4	21	14,5	20	17,7	52	46,0	41	36,3
ХГЧ	29	20,3	24	16,8	90	62,9	45	39,8	48	42,5	20	17,7

Средние показатели АФР при ВПР плода превышали верхнюю границу нормы в 2,2 раза на фоне повышения ХГЧ в 1,8 раз, полученные данные статистически значимо отличались от показателей нормы ($P<0,01$). При высоком риске ХА плода отмечается достоверно снижение уровня АФР в 1,9 раз по отношению к показателю нижней границы нормы ($P<0,01$) на фоне тенденции к повышению показателей ХГЧ, которые в 1,14 раз превышали верхнюю границу нормы ($P<0,05$).

Качественный анализ показал, что при высоком риске ХА показатели АФР ниже 0,5 МоМ отмечались в 64,8% случаях на фоне высоких показателей ХГЧ (>2,0 МоМ). При ВПР у плода показатели АФР ниже 0,5 МоМ регистрировались в 13,6% случаях также как и высокий уровень ХГЧ, что свидетельствует о сочетании ВПР с высоким риском ХА.

Таким образом, согласно 2-го биохимического скрининга из 75 плодов с ВПР у 12 (13,6%) установлен высокий риск ХА. 2-ой скрининг позволил выявить у 83 (64,8%) плодов с высоким риском ХА.

Комбинированный скрининг показал более высокие результаты (чувствительность 89,7%, специфичность 91,5%) по сравнению с отдельным использованием ультразвукового и биохимического скрининга (чувствительность 68,7%, 61,8% и специфичность 86,4%, 72,1%, соответственно).

Пренатальный скрининг, включая ультразвуковое исследование, биохимические анализы и НИПТ, продемонстрировал свою высокую эффективность в выявлении хромосомных аномалий.

В четвертой главе диссертации «**Диагностическая стратегия**

при сочетании пороков развития плода с хромосомными аномалиями и критерии пролангирования беременности» представлены особенности корригируемых и некорригируемых пороков развития, а также оценка эффективности разработанного алгоритма с учетом интеграции методов и клинических стратегий.

Структура врождённых пороков развития (ВНР) плода отличается выраженным преобладанием поражений центральной нервной системы (ЦНС), на долю которых приходится 68,1% всех зарегистрированных аномалий. Это подчёркивает исключительную значимость оценки структуры и функции ЦНС при пренатальном ультразвуковом скрининге. На втором месте по частоте выявления находятся пороки сердечно-сосудистой системы (ССС), диагностированные в 31% наблюдений. Пороки развития лица и шеи составляют 18,6%. Аномалии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и опорно-двигательной системы (ОДС) встречаются с одинаковой частотой – по 16,8%. Пороки мочеполовой системы (МПС) составляют 14,2%.

В ходе исследования нами была предложена классификация корригируемых и не корригируемых ВНР (табл. 11).

Таблица 11

Классификация корригируемых и не корригируемых врожденных пороков развития плода в зависимости от гестационного срока их выявления

Корригируемые пороки плода	Не корригируемые пороки плода
Ультразвуковой скрининг беременных 11-13+6 недель гестации	
дефекты лица, врожденные пороки сердца, аномалии развития ЖКТ, умеренный гидронефроз	Голопрозэнцефалия, аплазия лучевой кости, кистозная гигрома, тяжелый гидронефроз
Ультразвуковой скрининг беременных 17-21+6 недель гестации	
вентрикуломегалия, дефекты лица, врожденные пороки сердца, дисгенезия мозолистого тела, синдактилия, клинодактилия, косолапость и стопа-качалка, аномалии развития ЖКТ (атрезия пищевода и двенадцатиперстной кишки, непроходимость тонкого кишечника, диафрагмальная грыжа и омфалоцеле), умеренный гидронефроз	Голопрозэнцефалия, аплазия лучевого кости, тяжелый гидронефроз, микроцефалия (бипариетальный диаметр (БПД) < 1-го перцентиля и НР/FL < 2,5-го перцентиля), Аномальный комплекс задней черепной ямки и синдрома Денди-Уокера, сложные аномалии сердца, диспластическое заболевание почек и агенезия почек

У 49 женщин были выявлены не корригируемые пороки развития, что составляет 43,4% от этой группы. Эти пороки, как правило, связаны с тяжелыми нарушениями анатомии или функциональности органов, что делает эти состояния несовместимыми с жизнью плода. Всем беременным женщинам с некорректируемыми ВНР проведено прерывание беременности по

медицинским показаниям. Среди всех ВПР у 64 были диагностированы корригируемые пороки развития плода, что составляет 56,6%.

Результаты биохимического скрининга 1 триместра беременности позволили установить, что среди 64 плодов с ВПР у 32,8% (21 из 64) регистрировался положительный результат PAPP-A, т.е. отмечались показатели ниже 0,5 МоМ (19 из 64; 29,7%) и выше 2,0 МоМ (2 из 64; 3,1%). Положительные результаты по free β -hCG были получены у 20 из 64 плодов с ВПР (31,3%), т.е. отмечались показатели ниже 0,5 МоМ (9 из 64; 14,1%) и выше 2,0 МоМ (24 из 64; 37,5%).

Таким образом, в результате в 1 триместре беременности среди 64 плодов с ВПР группу высокого риска по ХА вошли 24 беременных с ВПР плода, что составило 37,5%.

При дальнейшем наблюдении в гестационном сроке 17+0-19+6 недель биохимическому скринингу подверглись 43 беременные с коррегируемыми ВПР плода. Положительные результаты по AFP были получены у 14 из 43 плодов с ВПР (32,6%), т.е. отмечались показатели ниже 0,5 МоМ (10 из 43; 23,3%) и выше 2,0 МоМ (6 из 43; 13,9%). Низкие показатели AFP позволяют беременных с коррегируемыми ВПР плода отнести к группе риска по ХА, тогда как высокие показатели ($>2,0$ МоМ) свидетельствуют о наличии пороков нервной трубки. При УЗИ исследовании данная аномалия не была обнаружена.

При дальнейшей тактике обследования 38 беременным с ВПР плода входящим в группу риска по ХА было рекомендовано пройти НИПТ. Результаты НИПТ позволили установить в 23 случаях наличие ХА, тогда как в 15 случаях НИПТ показал отрицательные результаты, что составило 39,5%.

По результатам НИПТ синдром Дауна (трисомия 21) был выявлен в наибольшем количестве 13 случаев, синдром Эдвардса (трисомия 18) в 4 случаях, синдром Патау (трисомия 13) в 3 случаях и в 3 синдром Ди Джорджи (22q11.2 делеция).

Чувствительность, специфичность и точность биохимического скрининга на ХА при ВПР плода составляет 73,5%, 60,8% и 63,5%.

Для установления особенностей ультразвуковой диагностики при сочетанных пороках развития плода и хромосомных аномалиях мы выделили 2 группы: 23 беременные женщины с ВПР+ХА и 41 женщина с коррегируемыми ВПР. Ниже представлено распределение пороков по системам и органам (табл. 12).

Таблица 12

Распределение врождённых пороков развития по системам и органам у плодов с ХА и ВПР

Системы и органы	ВПР + ХА (n=23)		ВПР (n=41)		Всего (n=64)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЦНС	18	78,3	25	61,0	43	67,2

Лицо и шея	7	30,4	5	12,2*	12	18,8
ССС	10	43,5	10	24,4	20	31,3
ЖКТ	4	17,4	7	17,1	11	17,2
МПС	3	13,0	6	14,6	9	14,1
ОДС	5	21,7	6	14,6	11	17,2

Примечание: * - достоверность данных между средними показателями при ВПР+ХА и ВПР (P<0,001)

Группе женщин, у которых были диагностированы различные анатомические дефекты или отклонения в развитии плода, но без обнаружения хромосомных аномалий было предложено пролонгирование беременности.

По результатам проделанной работы, особенности ультразвуковой оценки при сочетанных ВПР и ХА включали типичные сочетания пороков с ХА, представленные в таблице 13.

Таким образом, сочетание врождённых пороков развития плода с хромосомными аномалиями представляет собой серьёзную диагностическую задачу, требующую комплексного подхода. Установление точного диагноза на этапе пренатального обследования обеспечивает своевременное информирование семьи, способствует принятию осознанных решений и повышает качество перинатального ухода.

Таблица 13

Критерии ранней диагностики сочетания ВПР и ХА

Хромосомная аномалия	Частые ассоциированные ВПР
Синдром Дауна (Т21)	ВПС (ДМПП, ДМЖП, ПАПА), гипоплазия носовой кости, ШС, эхогенность кишечника, пиелозктазия, укорочение бедра, атрезия 12-й кишки, вентрикуломегалия
Синдром Эдвардса (Т18)	Омфалоцеле, пороки ЦНС, микрогнатия, наложение пальцев, дефект лица, киста сосудистого сплетения, вентрикуломегалия
Синдром Патау (Т13)	Голопроэнцефалия, расщелины лица, ВПС, полидактилия
Делеция 22q11.2 (Ди Джорджи)	ВПС (тетрада Фалло, ПАПА, ПВПВ), гипоплазия тимуса
Синдром Тернера (45,X)	Кистозная гигрома шеи, гидроторакс, коарктация аорты
Триплодия	Мультикистоз, пороки ЦНС, задержка роста
Прочие	Редкие микроделеции/дупликации
Без ХА, только ВПР	ВПС, дефекты лица, кисты головного мозга, анэхогенные пороки

В связи с этим нами была разработана тактика и стратегия пролонгирования беременности при коррегируемых и некоррегируемых врожденных пороках развития плода (рис. 11)

При динамическом наблюдении 143 беременных с высоким риском ХА было рекомендовано проведение НИПТ, однако его прошли только 15 беременных, что составило 7,0%. По результатам

НИПТ у 6 женщин подтверждено наличие ХА, что составило – 40%. При этом во всех случаях при проведении скрининга установлены положительные УЗИ и биохимические маркеры по выявлению ХА. У 9 женщин НИПТ выявил отрицательный результат наличия ХА у плода. Анализ показал, что в данной группе биохимические маркеры были положительные, тогда как УЗИ маркеры были в пределах нормативных значений.

В динамике наблюдения 119 беременных женщин родили 119 детей (110 прошедшие комбинированный скрининг и 9 с отрицательными результатами НИПТ), из них у 23 родились дети с ХА, что составило 19,3%. При этом хочется отметить, что комбинированный скрининг среди детей с ХА был положительным как при выявлении УЗИ маркеров, так и биохимического скрининга. В остальных случаях родились нормальные дети без признаков ХА.

Всем беременным с коррегируемыми пороками был проведен НИПТ. По результатам НИПТ в 23 случаях (35,9%) установлено наличие ХА. Данным женщинам было предложено прерывание беременности по медико-генетическим показаниям. 41 женщина с одноплодной беременностью родили в срок с коррегируемыми пороками развития. Всем новорожденным с коррегируемыми ВПР была оказана своевременная медицинская помощь, целью которой было выполнение коррекции ВПР. Расчёт ключевых метрик алгоритма выявил следующие показатели: чувствительность (recall) алгоритма составила 99,8%, что свидетельствует о полном выявлении всех реальных положительных случаев в данной выборке.

Ультразвуковой скрининг беременных 11+0-13+6 недель гестации		
Коррегируемые пороки плода		Не коррегируемые пороки
дефекты лица, врожденные пороки сердца, аномалии развития ЖКТ, умеренный гидронефроз		Голопрозэнцефалия, аплазия носового луча, кисты, гигрома, гидронефроз
Биохимия		
РАРР –А - <0,5 МоМ ХГЧ - >2 МоМ		Прерывание беременности
Подтверждение наличия ХА по биохимическому скринингу		
Да	Нет	
Прерывание беременности	НИПТ	
	Подтверждение наличия ХА	Нет
	Прерывание беременности	Дальнейшее прохождение скрининга
Ультразвуковой скрининг беременных 17-20 недель гестации		
Коррегируемые пороки плода		Не коррегируемые пороки

вентрикуломегалия, дефекты лица, врожденные пороки сердца, дисгенезия мозолистого тела, синдактилия, клинодактилия, косолапость и стопа-качалка, аномалии развития ЖКТ (атрезия пищевода и двенадцатиперстной кишки, непроходимость тонкого кишечника, диафрагмальная грыжа и омфалоцеле), умеренный гидронефроз		Голопрозэнцефалия, аномалии лучевой кости, тяжёлый гидронефроз, микроцефалия (бипариетальный диаметр < 1-го перцентилья и НР/Ф < 1-го перцентилья), Аномалия комплекса задней черепной ямки, синдром Денди-Уокера, аномалии сердца, диспластическое забрюшинное сердце, почечная агенезия
Биохимия		Прерывание беременности
AFP - <0,5 МоМ ХГЧ - >2 МоМ		
Подтверждение наличия ХА по биохимическому скринингу		
Да	Нет	
Прерывание беременности	НИПТ	
	Подтверждение наличия ХА	Нет
	Прерывание беременности	Дальнейшее прохождение скрининга

Рис. 12. Тактика и стратегия пролонгирования беременности при коррегируемых и некоррегируемых врожденных пороках развития плода

Специфичность достигла 96,1%, что отражает высокую способность алгоритма корректно идентифицировать отрицательные случаи и минимизировать количество ложноположительных результатов.

Точность (precision) была равна 93,3%, указывая на высокую долю истинных положительных среди всех положительных предсказаний модели. F1-мера, как гармоническое среднее чувствительности и точности, достигла 96,5%, что свидетельствует о сбалансированности модели по обоим показателям. Общая точность классификации составила 97,5%. (рис. 13)

Данные результаты демонстрируют высокую диагностическую надёжность алгоритма среди беременных с высоким риском ХА и ВПР и указывают на его потенциальную применимость в клинической практике для ведения беременных из группы риска и прогнозировать неблагоприятные исходы.

Повышение эффективности пренатальной диагностики способствует снижению косвенных затрат, связанных с социальными выплатами, пособиями по временной нетрудоспособности родителей, ухаживающих за детьми-инвалидами, а также расходами на реабилитацию, обучение и адаптацию детей с врожденными пороками и хромосомными аномалиями.

Социальная значимость заключается в повышении ранней диагностики и профилактики пороков развития плода и хромосомных аномалий, снижение заболеваемости и уменьшения неонатальной и материнской смертности.

Экономия затрат для государства за 12 месяцев на 1 ребенка при использовании предложенного алгоритма будет составлять – 6 256 325 сум, т.е. сократится выплата пособий по уходу и инвалидности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Результаты ультразвукового скрининга: среди обследованных женщин в ряде случаев были зафиксированы отклонения в показателях, таких как ТВП (свыше 95 процентиля; $\chi^2=12,86$, $p=0,002$), КТР (ниже 5-ой процентиля; $\chi^2=15,32$, $p=0,002$), гипоплазия НК (в 2 раза ниже 5-ой процентиля; $\chi^2=13,66$, $p=0,003$), что свидетельствовало о высоком риске сочетаний ВПР и хромосомных аномалий. В частности, такие отклонения были характерны для синдрома Дауна, трисомии 18 (синдром Эдвардса), триплоидии и других генетических заболеваний.

2. Выделены ультразвуковые доплерометрические критерии скорости кровотока венозного протока в норме, при ХА и ВПР, при этом для ХА характерны показатели ПИ 1,65-2,4, тогда как для ВПР без учета ВПС - ПИ – 1,15-1,65, ВПС со стенозом магистральных сосудов и клапанов сердца - ПИ > 3,1, а для ВПС без стенозом - ПИ < 1,15. Увеличение ШС более 5-6 мм в зависимости от срока гестации было связано с повышенным риском ХА, пороков сердца и других патологий;

3. Пренатальный скрининг, включая ультразвуковое исследование, биохимические анализы и НИПТ, продемонстрировал свою высокую эффективность (100%) в выявлении хромосомных аномалий при отрицательном биохимическом скрининге;

4. У 49 женщин были выявлены не корригируемые пороки развития, что составляет 43,4% от этой группы. Всем беременным женщинам с некорректируемыми ВПР проведено прерывание беременности по медицинским показаниям. Среди всех ВПР у 64 были диагностированы корригируемые пороки развития плода, что составляет 56,6%. К корригируемым порокам относятся дефекты лица, врожденные пороки сердца (ВПС), такие как правая аберрантная подключичная артерия, персистирующая верхняя полая вена, а также другие аномалии, которые зачастую не требуют коррекции и в случае необходимости поддаются коррекции с помощью хирургического вмешательства. Важно отметить, что эти пороки часто сопровождалась с хромосомными аномалиями (65,6%),

что делает обязательным проведение биохимического скрининга и неинвазивного пренатального тестирования (НИПТ).

5. Результаты проведённого исследования показали, что наиболее часто встречающимися хромосомными аномалиями в сочетании с ВПР являются трисомии 21, 18 и 13, а также микроделеция 22q11.2. Их ассоциация с типичными пороками развития – такими как дефекты межжелудочковой перегородки, омфалоцеле, аномалии ЦНС и расщелины лица – позволяет выстраивать обоснованную тактику диагностики и ведения беременности. Полученные данные подчёркивают необходимость обязательного проведения биохимического и молекулярно-генетического скрининга у пациенток с выявленными ультразвуковыми маркерами ВПР.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
DSc.06/2025.27.12.Tib.06.01. AT THE PEDIATRIC ONCOLOGY,
HEMATOLOGY AND IMMUNOLOGY SCIENTIFIC PRACTICAL MEDICAL
CENTER**

**CENTER FOR THE DEVELOPMENT OF PROFESSIONAL QUALIFICATION
OF MEDICAL WORKERS**

AKHMEDOVA SHIRIN NUSRATOVNA

**MULTIPARAMETRIC ULTRASOUND SCREENING OF FETAL
MALFORMATIONS COMBINED WITH CHROMOSOMAL ABNORMALITIES**

14.00.19 – Clinical radiology

PHD DISSERTATION ABSTRACT in MEDICAL SCIENCES

TASHKENT – 2026

The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation is registered with the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan under registration number № B2025.3.PhD/Tib4049.

The dissertation was carried out at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Surgery named after Academician V. Vakhidov.

The abstract of the dissertation is available in two languages (Uzbek, Russian, and English [summary]) on the website of the Scientific Council (info@bgokim.uz) and in the Information and Education Portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor: **Kamalidinova Shakhnoza Makhmudkhanovna**
doctor of medical science

Official reviewers: **Yusupaliyeva Gulnara Akmalovna**
doctor of medical science, professor

Zufarova Shakhnoza Alimdjanovna
doctor of medical science, professor

Leading organization: **Bukhara State Medical Institute**

The defense will take place on «___» _____ 2026 at ___ o'clock at the meeting of the ad hoc Scientific council under the Scientific DSc.06/2025.27.12.Tib.06.01. for the conferment of scientific degrees at the Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology. (Address: 17A Arnasay Street, Chilanzar District, Tashkent, Republic of Uzbekistan. Tel.: +998 71-203-11-03, Email: info@bgokim.uz – Center for Pediatric Hematology, Oncology and Clinical Immunology).

The dissertation is available for review at the Information Resource Center of the Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (registration No. ____).

Address: 17A Arnasay Street, Chilanzar District, Tashkent, Republic of Uzbekistan phone +998 71-203-11-03

The abstract of the dissertation was distributed on “___” _____ 2026.

(Distribution protocol registry No. ____ dated _____ 2026.

D.Sh. Polatova

Chairman of the Scientific Council for
the Awarding of Academic Degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor.

G.B. Mamedova

Scientific Secretary of the Scientific Council for
the Awarding of Academic Degrees,
Doctor of Medical Sciences

N.M. Djuraeva

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific
Council for the Awarding of Academic Degrees,
Doctor of Medical Sciences

INTRODUCTION (Abstract of the Doctor of Philosophy)

The purpose of the study study the effectiveness of diagnosing fetal malformations and chromosomal abnormalities by using combined ultrasound and biochemical screening and non-invasive prenatal testing.

The object of the research analysis of comprehensive examination data of 256 pregnant women with a high risk of birth with chromosomal abnormalities and fetal developmental defects who came for screening examination in a planned manner.

The scientific novelty of the research:

Ultrasound predictors for the detection of CA, PRF, and their combination in the fetus during prenatal screening at 11+0-+13+6 weeks of pregnancy, taking into account their specificity (CA - 85.6%-98.5%; VPR - 85.6% - 90.3% and VPR+CA - 91.3%-65.2%), which improves the early diagnosis of these pathologies by 2.5 times;

taking into account ultrasound (TVP over 95 percent; CTR below 5 percentile; nasal bone below 5 percentile and PI of the venous duct above 95 percentile; tricuspid regurgitation) and biochemical (RARR-A - 0.35 ± 0.02 MoM (0.2-0.5); HCG - 2.75 ± 0.1 MoM (2 - 3.5MoM) predictors of fetal chromosomal abnormalities and their combination with congenital malformations during 1 screening, a pregnancy management strategy was developed, which contributes to making an adequate decision on prolonging pregnancy, in general, these markers made it possible to increase the sensitivity of the screening test by 90% and improve the prognosis of possible deviations in fetal development;

prognostic ultrasound markers (ventriculomegaly >95 percentile, bilateral multiple cysts of the vascular plexus greater than 10 mm; enlargement of the neck fold greater than 6 mm; hyperechoic focus in the right ventricle of the heart ≈ 2 mm; bilateral pyeloectasia ≈ 7 mm) of chromosomal abnormalities screening, as well as predictors of correctable congenital malformations of the fetus (ventriculomegaly, facial defects, congenital heart defects, disgene of the mozole body, syndactyly, clinodaktilia, gastrointestinal tract developmental anomalies, moderate hydronephrosis), which have specificity and sensitivity - 87.8% and 92.3%, respectively;

algorithms and strategies for pregnancy prolongation have been developed, taking into account ultrasound, biochemical screening, and non-invasive prenatal testing for fetal malformations and chromosomal abnormalities.

Implementation of the research results: based on the obtained scientific results, multiparametric ultrasound screening methods for fetal malformations combined with chromosomal abnormalities have been improved:

first scientific novelty. ultrasound predictors of the detection of HA, PRF and their combination in the fetus during prenatal screening at 11+0

-+13+6 weeks of pregnancy were substantiated, taking into account their specificity (HA - 85.6%-98.5%; VPR - 85.6% - 90.3% and VPR+HA - 91.3%-65.2%), which improve the early diagnosis of these pathologies by 2.5 times and are included in the content of the methodological recommendation approved by the Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers No. 48 dated 26.02.2025 "Algorithm for prenatal diagnosis of fetal malformations and chromosomal abnormalities." This proposal was put into practice by orders of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centers for Maternal and Child Health of the Khorezm region (order No. 68-I dated May 5, 2025) and the Republic of Karakalpakstan (order No. 109-R dated March 19, 2025). **Social effectiveness of scientific novelty:** the obtained data contribute to the timely diagnosis and adoption of an adequate decision to prolong pregnancy. **Economic efficiency of scientific novelty:** the cost savings for the state for 12 months per 1 child using the proposed algorithm will be - 6,256,325 soums, i.e., the payment of care and disability benefits will be reduced. **Conclusion:** the clinical effectiveness of the developed ultrasound and laboratory predictors of fetal chromosomal abnormalities and their combination with congenital defects as markers of prenatal diagnosis has been substantiated, which improves the early diagnosis of these pathologies by 2.5 times.

second scientific novelty: taking into account ultrasound (TVP over 95 percent; CTR below 5 percentile; nasal bone below 5 percentile and PI of the venous duct above 95 percentile; tricuspid regurgitation) and biochemical (RARR-A - 0.35 ± 0.02 MoM (0.2-0.5); HCG - 2.75 ± 0.1 MoM (2 - 3.5MoM)) are predictors of fetal chromosomal abnormalities and their combination with congenital defects during 1 screening, which are included in the content of the methodological recommendation approved by the Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers on 26.02.2023, No. 48 "Algorithm for prenatal diagnosis of fetal developmental defects and chromosomal abnormalities." This proposal was put into practice by orders of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centers for Maternal and Child Health of the Khorezm region (order No. 68-I dated May 5, 2025) and the Republic of Karakalpakstan (order No. 109-R dated March 19, 2025). **Social effectiveness of scientific novelty:** a pregnancy management strategy has been developed that contributes to making an adequate decision on prolonging pregnancy, in general, these markers made it possible to increase the sensitivity of the screening test by 90% and improve the prognosis of possible deviations in fetal development. **Economic efficiency of scientific novelty:** increasing the effectiveness of prenatal diagnostics contributes to a reduction in indirect costs associated with social payments, temporary disability benefits for parents caring for disabled children, as well as expenses for rehabilitation, training, and

adaptation of children with congenital defects and chromosomal anomalies. The cost savings for the state for 12 months per 1 child will be 6,256,325 soums. **Conclusion:** taking into account ultrasound and biochemical predictors of fetal chromosomal abnormalities during the first screening and their combination with congenital defects contributes to the development of pregnancy management strategies and increases the sensitivity of the screening test by 90%.

third scientific novelty: prognostic ultrasound markers (ventriculomegaly >95 percentile, bilateral multiple cysts of the vascular plexus greater than 10 mm; enlargement of the neck fold greater than 6 mm; hyperechogenic focus in the right ventricle of the heart >2 mm; bilateral pyeloectasia >7 mm) of chromosomal abnormalities screening, as well as predictors of correctable congenital malformations of the fetus (ventriculomegaly, facial defects, congenital heart defects, corpus callosum dysgenesis, syndactyly, clinodactylia, malformations of the gastrointestinal tract, moderate hydronephrosis) are included in the content of the methodological recommendation approved by the Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers on 26.02.2023.2025, No. 48 "Algorithm for prenatal diagnosis of fetal malformations and chromosomal abnormalities." This proposal was put into practice by orders of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centers for Maternal and Child Health of the Khorezm region (order No. 68-I dated May 5, 2025) and the Republic of Karakalpakstan (order No. 109-R dated March 19, 2025). **Social effectiveness of scientific novelty:** the established markers of chromosomal abnormalities screening, as well as predictors of correctable congenital malformations of fetal development, made it possible to improve the prognosis of possible deviations in fetal development, which have specificity and sensitivity - 87.8% and 92.3%, respectively. **Economic efficiency of scientific novelty:** increasing the effectiveness of prenatal diagnostics contributes to a reduction in indirect costs associated with social payments, temporary disability benefits for parents caring for disabled children, as well as expenses for rehabilitation, training and adaptation of children with congenital defects and chromosomal anomalies. The cost savings for the state for 12 months per 1 child will be 6,256,325 soums. **Conclusion:** taking into account ultrasound and biochemical predictors of fetal chromosomal abnormalities during the second screening and their combination with congenital defects contributes to the development of pregnancy management strategies, including the validity of conducting NIPT.

fourth scientific novelty: algorithms and strategies for pregnancy prognosis have been developed, taking into account ultrasound, biochemical screening and non-invasive prenatal testing of fetal malformations and chromosomal abnormalities, which are included in the content of the methodological recommendation approved by the

Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers No. 48 dated 26.02.2025 "Algorithm for prenatal diagnosis of fetal malformations and chromosomal abnormalities." This proposal was put into practice by orders of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Centers for Maternal and Child Health of the Khorezm region (order No. 68-I dated May 5, 2025) and the Republic of Karakalpakstan (order No. 109-R dated March 19, 2025). ***Social effectiveness of scientific novelty.*** the clinical effectiveness of ultrasound and laboratory predictors in the early detection of chromosomal abnormalities, congenital malformations in the fetus and their combination serves to timely assess pregnancy and make the right decision as reliable markers in prenatal diagnostics. A tactical and strategic approach to prolonging pregnancy has been developed and implemented, taking into account the results of ultrasound, biochemical screening, and non-invasive prenatal testing to identify fetal malformations and chromosomal abnormalities. ***Economic efficiency of scientific novelty.*** increasing the effectiveness of prenatal diagnostics contributes to a reduction in indirect costs associated with social payments, temporary disability benefits for parents caring for disabled children, as well as expenses for rehabilitation, training and adaptation of children with congenital defects and chromosomal anomalies. The cost savings for the state for 12 months per 1 child will be 6,256,325 soums. ***Conclusion:*** the use of developed algorithms and strategies for pregnancy prolongation, taking into account ultrasound, biochemical screening, and non-invasive prenatal testing for fetal malformations and chromosomal abnormalities, prevents unjustified pregnancy termination and significantly saves budget expenditures in the healthcare system by reducing the number of invasive medical interventions.

Approbation of the research results. The research results were discussed at 5 scientific and practical conferences.

Publication of the research results. 12 scientific papers have been published on the topic of the dissertation, including 6 journal articles, including 2 in national and 4 in foreign publications recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of dissertations, 1 methodological recommendations.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Ахмедова Ш.М., Намазова Н.Т., Камалидинова Ш.М., Абдурахманова В.Р., Курбанова В.В., Абдуллаева Г.Б. Редкий клинический случай пренатальной диагностики изолированной агенезии правого легкого с декстропозицией сердца: особенности дифференциальной диагностики // Пренатальная диагностика. – Россия, 2023. - № 4 - С. 360-363 (14.00.00. - Импакт-фактор РИНЦ: 0,213)

2. Ахмедова Ш.Н., Фараджов А.Т., Бахрамова Н.А., Абдуллаева Г.Б., Камалидинова Ш.М., Абдуллаева В.Р., Назирова Ш.Т. Итоги и перспективы пренатального скрининга и НИПТ пороков развития плода и хромосомных аномалий // Педиатрия. – Ташкент, 2024. - №4. – С. 386-399 (14.00.00. - №16)

3. Ахмедова Ш.Н., Фараджов А.Т., Намазова Н.Т., Камалидинова Ш.М., Абдуллаева Г.Б., Островская Н.И., Бахрамова Н.А. Редкий клинический случай пренатальной диагностики агенезии венозного протока, варикозное расширение вен пуповины, персистирующая верхняя полая вена // Педиатрия. – Ташкент, 2024. - №4. – С. 435-439 (14.00.00. - №16)

4. Ахмедова Ш.Н., Нормурадова Н.М., Камалидинова Ш.М., Юсупбаев Р.Б., Хужакулов О.А., Абдуллаева Г.Б. Аномалия Эбштейна у плода-реципиента при фето-фетальном трансфузионном синдроме // Пренатальная диагностика. – Россия, 2024. - № 1 - С. 54-61 (14.00.00. - Импакт-фактор РИНЦ: 0,213)

5. Ахмедова Ш.Н., Фараджов А.Т., Намазова Н.Т., Камалидинова Ш.М., Абдуллаева Г.Б., Островская Н.И., Бахрамова Н.А. Редкий клинический случай пренатальной диагностики сочетания агенезии венозного протока, варикозного расширения вены пуповины и персистирующей левой верхней полой вены // Пренатальная диагностика. – Россия, 2024. - № 3 - С. 258–262 (14.00.00. - Импакт-фактор РИНЦ: 0,213)

6. Ахмедова Ш.М., Абдуллаева Г. Б., Фаражов А. Т., Бахрамова Н. А., Абдуллаев Б. С., Ш.Н. Камалидинова Результаты и перспективы пренатального скрининга и неинвазивного тестирования // Проблемы биологии и медицины. – 2025. - №1(158). – С. 12-21 (14.00.00. - №19)

7. Abdullayeva G. B., Akhmedova S.N., Farajov A. T., Kamalidinova S. M., Bahramova N. A., Abdullayev B. S. Rare Malformations Identified During Prenatal Screening // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2025. – 15(3). – P. 611-614; DOI: 10.5923/j.ajmms.20251503.26

II бўлим (II часть; part II)

8. Akhmedova Sh. N., Abdullaeva G. B., Farajov A. T., Bahramova N. A., Azimova G. A., Kamalidinova Sh. M. The Role of Prenatal Screening and Non-Invasive Testing in Diagnosing Rare Developmental Defects: Results and Perspectives // 22 World Congress in Fetal Medicine. - Prague, Czechia, 2025. (электронный вариант)
9. Akhmedova Sh. N., Abdullaeva G. B., Bahramova N.A., Farajov A.T., Azimova G. A., Kamalidinova Sh. M. Assessment of Nuchal Translucency, Tricuspid Regurgitation, and Ductus Venosus Flow in First Trimester Ultrasound Screening: Opportunities for Early Detection of Congenital Heart Defects and Chromosomal Abnormalities // 22 World Congress in Fetal Medicine. - Prague, Czechia, 2025. (электронный вариант)
10. Akhmedova Sh. N., Abdullaeva G.B., Farajov A.T., Bahramova N. A., Azimova G.A., Kamalidinova Sh. M. Correctable and non-correctable fetal malformations in combination with chromosomal abnormalities: diagnostics and management tactics // 22 World Congress in Fetal Medicine. - Prague, Czechia, 2025. (электронный вариант)
11. Ахмедова Ш.М., Камалидинова Ш.Н. Алгоритм пренатальной диагностики пороков развития плода и хромосомных аномалий: методические рекомендации. – Ташкент, 2025. – 20 с.