

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04.12.2018.Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ

КАМАЛИДИНОВА ШАХНОЗА МАХМУДХАНОВНА

**ҲОМИЛАНИНГ ТУҒМА НУҚСОНЛАРИ ВА ХРОМОСОМА
АНОМАЛИЯЛАРИНИ ТАШХИСЛАШДА УЛЬТРАТОВУШ ВА
БИОКИМЁВИЙ СКРИНИНГ УСУЛЛАРИНИНГ САМАРАДОРЛИГИ**

14.00.19 – Клиник радиология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2020

Докторлик диссертацияси (DSc) автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской диссертации (DSc)

Content of the dissertation abstract of doctor of Science (DSc)

Камалидинова Шахноза Махмудхановна

Ҳомиланинг туғма нуқсонлари ва хромосома
аномалияларини ташхислашда ультратовуш

ва биокимёвий скрининг усулларининг самарадорлиги 3

Камалидинова Шахноза Махмудхановна

Эффективность ультразвукового и биохимического
скрининга пороков развития плода и хромосомных аномалий

25

Kamalidinova Shakhnoza Makhmudkhanovna

Efficiency of ultrasound and biochemical screening
of fetal malformations and chromosomal abnormalities

47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 51

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ОНКОЛОГИЯ ВА
РАДИОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04.12.2018.Tib.77.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ

КАМАЛИДИНОВА ШАХНОЗА МАХМУДХАНОВНА

**ҲОМИЛАНИНГ ТУҒМА НУҚСОНЛАРИ ВА ХРОМОСОМА
АНОМАЛИЯЛАРИНИ ТАШХИСЛАШДА УЛЬТРАТОВУШ ВА
БИОКИМЁВИЙ СКРИНИНГ УСУЛЛАРИНИНГ САМАРАДОРЛИГИ**

14.00.19 – Клиник радиология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2020

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.2.DSc/Tib165 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент врачлар малакасини ошириш институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.cancercenter.uz) ва «Ziyonet» ахборот-таълим порталининг (www.ziyonet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Фазилов Акрам Акмалович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Алтинник Наталья Анатольевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Юсупалиева Гульнара Акмаловна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Курбанов Джахангир Жамалович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Н.И.Пирогов номидаги Россия миллий тадқиқот тиббиёт университети (Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc. 04.12.2018.Tib.77.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «___» _____ кунини соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри Фаробий кўчаси 383-уй. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: (info@cancercenter.uz)).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий-амалий тиббиёт маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100174, Тошкент шаҳри Фаробий кўчаси 383-уй. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz.

Диссертация автореферати 2020 йил «___» _____ кунини тарқатилди.
(2020 йил «___» _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси).

М.Н. Тилляшайхов

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

А.А. Адилходжаев

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

М.Х. Ходжибеков

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

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳомиланинг ирсий ва туғма касалликлар пренатал диагностикаси соғлиқни сақлаш тизимининг долзарб муаммоларидан биридир. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра «...ирсий касалликлар ва туғма ривожланиш нуқсонлари (ТРН) 5-5,5% чақалоқларда қайд қилинади, бундан ташқари ҳар йили 303 000 бола ушбу касалликлардан ҳаётининг дастлабки тўрт ҳафтаси мобайнида нобуд бўлади.....»¹. Ҳомила ривожланиш нуқсонлари ва хромосома аномалияларининг кенг тарқалганлиги пренатал ташхисот, ҳомиладорлар скрининги усулларини такомиллаштириш ва замонавий перинатал технологиялардан фойдаланиш, перинатал ўлим кўрсаткичларини камайтиришнинг муҳим омили ҳисобланди. Наслий касалликларини ташхислашда асосий усул ҳомилани кариотиплаш ҳисобланади, лекин, у инвазив усул бўлиб муайян даражада ҳомилани пренатал тарзда йўқотишга олиб келиши хавфи мавжуд. Биокимёвий тест биргалигида регионал фетометрик меъёрлар, ҳомиладаги ирсий касалликлар ва ТРН замонавий эхографик маркерларни ҳисобга олувчи хавфсиз ва самарали ноинвазив пренатал тест ҳисобланади. Ҳомила ТРНнинг эрта ташхисотига оид муҳим масалалар бўйича мутахассисларда ягона қарашларнинг мавжуд эмаслиги ушбу масалаларни умумлашган тартибда ўрганишнинг долзарблигини белгилаб беради.

Жаҳонда ҳомиланинг туғма нуқсонлари ва хромосома аномалияларни ташхислашда ультратовуш ва биокимёвий скрининг усулларининг самарадорлигини оширишга қаратилган қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Уларни анализ натижасида, ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлигида регионал фетометрик ва биометрик меъёрларни ишлаб чиқиш, микроцефалияни эрта ультратовуш ташхисни маркёрини аниқлаш ва ҳомилада хромосома аномалиялари ҳомиладор аёлнинг ёшига боғлиқлик йўқлигини асослаш зарурияти аниқланди. Пренатал ташхислашни асосий вазибалардан бири бу ҳомиланинг хромосома аномалиялари билан туғилиш хавфи бўлган гуруҳга кирувчи ҳомиладор аёлларга биокимёвий ва ультратовуш скрининг, ноинвазив пренатал тест ва инвазив ташхисот усули ёрдамида ташхисни тасдиқлаш.

Бугунги кунда республикамизда тиббиёт соҳасини сифат жиҳатдан ривожлантириш, аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини ошириш, жумладан, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш борасида муайян ишлар олиб борилмоқда. «...Аҳолига тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий этиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш; тиббий генетикани,

¹World Health Organization. Congenital anomalies, 2016. <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/congenital-anomalies>

аёллар ва болаларга шошилиш ва ихтисослашган тиббий ёрдамни ривожлантириш асосида, замонавий скрининг дастурларини жорий этиш, «Она ва бола» ҳудудий кўп тармоқли тиббиёт мажмуалари ва маълумотлар тизимларини шакллантириш асосида оналик ва болаликни муҳофаза қилиш тизимини такомиллаштириш...»² тиббий хизмат ходимлари олдида қўйилган асосий вазифалардан биридир. Ушбу вазифаларни бажариш ва ҳомилани нуқсонларни ўз вақтида ташхислаш тизимини такомиллаштириш болалар орасида ўлим кўрсаткични камайтиришни имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2017 йил 25 декабрдаги ПҚ–3440-сон «2018–2022 йиллар даврида болаларда туғма ва ирсий касалликларни барқат аниқлаш давлат дастури тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларга мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI«Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³. Ҳомиланинг туғма нуқсонлари ва хромосома аномалияларни ташхислашда ультратовуш ва биокимёвий скрининг усулларнинг самарадорлигини оширишга йўналтирилган илмий-тадқиқот ишлари дунёнинг кўплаб етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, University of Miami, University of Maryland, Children's Hospital of Wisconsin (АҚШ); The Fetal Medicine Foundation, Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital Medical School London, ISUOG, The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists Obstetrics and Gynecology, University of Exeter (Буюк Британия); University Busto Arsizio, Varese (Италия); Institute of Psychology, Erasmus University Rotterdam (Нидерландия); University Obstetricians and Gynaecologists (Австралия); University of Hong Kong, Capital Institute of Paediatrics, University of Hong Kong Shenzhen (Хитой); BioCruces Health Research Institute of Universitario Cruces (Куба); University of the Basque Country (Испания); Institute of Medical

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

³Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.barry.edu; www.harrisbirthright.org; www.ucl.ac.uk; www.isuog.org; www.ranzcog.edu.au; www.exeter.ac.uk; www.studies-in-europe.eu; www.eur.nl; www.usnews.com; www.ncbi.nlm.nih.gov; www.cuhk.edu.cn; www.biocrucesbizkaia.org; www.ehu.eus; www.kimskarad.in; www.cmb.ac.lk; www.medicine.yonsei.ac.kr; www.portal-en.tbzmed.ac.ir; www.nczd.ru; www.tipme.uz ва бошқа манбалар асосида амалга оширилган.

Sciences University Krishna (Ҳиндистон); University of Colombo (Колумбия); Rehabilitation Institute of Neuromuscular Disease Yonsei University (Корея); Tabriz University of Medical Sciences (Эрон); Болалар саломатлиги илмий маркази (Россия Федерацияси).

Ультратовуш ва биокимёвий скрининг усулларнинг самарадорлигини ошириш бўйича қатор илмий натижалар олинган, жумладан: инвазив усули билан ҳомиланинг ДНКни кариотиплаш ёрдамида хромосома аномалияларини аниқлашга асосланган (University Hunan (Хитой)); ҳомиланинг генетик нуқсонларини ягона хромосома микрочиплар SNP ва ноинвазив пренатал НИПТ синамалари ёрдамида ташхислаш усуллари ишлаб чиқилган (Institute of Psychology, Erasmus University Rotterdam (Нидерландия)); ҳомиладорлик даврида ирсий касалликларни ташхислашда ДНК ташхисоти орқали жинсий хромосомаларнинг хужайраларсиз фетопланцетар мозаицизмнинг самарали ташхислашга салбий таъсир механизми ишотланган (University Busto Arsizio, Varese, Department of Obstetrics and Gynecology (Италия); она қони плазамасидаги биокимёвий маркерлар ёрдамида альфа фетопротеин миқдорини камайиши ва кўпайиши натижасида ирсий касалликларнинг тури ва гуруҳи ишотланган (Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital Medical School London (Буюк Британия); ҳомиланинг меъёрий даражада ривожланишини баҳолашда ультратовуш скрининг текширув баённомасида фетометрик ўлчовлар ўрни асосланган (The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists Department of Obstetrics and Gynecology University of Exeter (Буюк Британия)); ирсий касалликларни перинатал ташхислашда инвентирланган дубликациясининг 8Р синдромини 18-трисомияга ўхшаш тартиби ишотланган (Gynecology and Reproductive Sciences, University of Maryland, University of Miami (АҚШ); ҳомиладан материал олинишини талаб этадиган ҳомилани кариотиплаш усулининг асосий тартиби ишотланган (BioCruces Health Research Institute, Universitario Cruces (Куба)); эндемик буқоқ касаллиги билан хасталанган ҳомиладорлардан ривожланган ҳомиладаги генетик нуқсонлар ривожланиш хусусиятлари ишотланган (The Fetal Medicine Foundation United Kingdom (Буюк Британия)); ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлигида комбинирланган, яъни, ултратовуш ва биокимёвий тадқиқотлар асосида 13, 18 ҳамда 21-трисомия хромосом касаликларининг аниқ ташхислаш тизими ишотланган (University of Exeter Буюк Британия)); туғма нуқсонлари ва хромосома аномалияларини ташхислашда ультратовуш ва биокимёвий скрининг усулларнинг самарадорлиги такомиллаштирилган (Тошкент врачлар малакасини ошириш институти, Ўзбекистон).

Дунёда ҳомиланинг туғма нуқсонлари ва хромосома аномалияларни ташхислашда ультратовуш ва биокимёвий скрининг усулларнинг самарадорлигини такомиллаштиришни асослаш бўйича қатор устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: ҳомиладорликнинг илк босқичларида регионал фетометрик ва биометрик меъёрларини ҳамда микроцефалияни эрта ташхислашнинг ултратовуш маркёрларни ишлаб чиқиш; ҳомиладорликнинг биринчи триместрида ультратовуш скрининг

текширувининг янги протоколини хомилани фротомедибуляр ўлчови, эхокардиография маълумотлари билан такомиллаштириш; ҳомиладор аёлнинг ёшига боғлиқ бўлмаган тартибда ҳомилада ирсий касалликларни кузатишни асослаш; ҳомилада туғма ривожланиш нуқсонларини илк пренатал ташхислаш самарадорлигини ошириш мақсадида комплекс эхографик текширув тизимини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Замонавий тиббиётда эришилган ютуқлар ва диагностиканинг янги информатив усулларининг жадал ўсишига қарамасдан 40-60% ҳолатда ривожланиш нуқсонларининг пайдо бўлиш омиллари номаълумлигича қолмоқда. Пренатал ташхиснинг юқори самарали усулларни клиник амалиётига кириш билан, хромосома аномалиялари бўлган болаларни туғилиши хавфи юқори бўлган ҳомиладор аёлларни ўз вақтида аниқлаш имконини беради.

«Ҳомила туғма ривожланиш нуқсонлари сабабли юзага келадиган ногиронлик ва юқори неонатал ўлим кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда пренатал диагностикани такомиллаштириш ушбу ҳолатларнинг олдини олиш борасидаги ягона долзарб ва устувор вазифа бўлиб қолади» (Nicolaides КН., 2016). Ривожланиш нуқсонларини эрта диагностикаси ва профилактикаси оилада тиббий маданиятни ошириш, аёллар саломатлигини мустаҳкамлаш, соғлом авлоднинг туғилиши ва тарбияланиши каби устувор йўналишларни амалга оширишга йўналтирилган асосий вазифалардан бири саналади. «Туғма патологияли беморни даволаш, реабилитация қилиш ва умр давомида боқиш баҳоси пренатал диагностикага кетадиган харажатлардан бир неча баробар (100 карра ортиқ) ортиб кетади, бу эса ТРН билан болалар туғилишини олдини олиш муаммосини соғлиқни сақлашнинг энг долзарб муаммолари қаторига қўяди» (Айламазян Э.К., 2006). Ҳомила ривожланиш нуқсонлари ва хромосома аномалияларини ташхислашнинг кўплаб усуллари таклиф этилганлигига қарамасдан, бугунги кунда мақбул стратегияни танлашда мутахассисларнинг келишуви йўқ. «Ҳомиладорликнинг II триместрида туғма ривожланиш нуқсонларининг пренатал ультратовуш диагностикаси кўп жиҳатдан қийинчилик туғдирмайди, ҳомиладорликнинг эрта муддатларида эхографиядан фойдаланиши кўплаб услубий масалалар ечимини топишни талаб этади» (Swedish Council on Health Technology Assessment).

«Постнатал даврда оғир ногиронликга олиб келувчи ва кенг тарқалган хромосом касалликларидан бири саналувчи Даун синдромини аниқлаш масаласи кескинлигича қолмоқда» (Sonek JD, Nicolaides КН., 2016). «Ҳозирги пайтда хромосом касалликларини пренатал ташхислашнинг асосий усули инвазив муолажа ва ҳомиладан материал олинишини талаб этадиган ҳомилани кариотиплаш усули ҳисобланади» (ISUOG, Consensus statement, 2019). Инвазив муолажаларнинг амалга оширилиши муайян даражада пренатал йўқотишлар билан кечади, шу сабабли операциялар фақат кўрсатмалар мавжудлигида бажарилади. Хромосома касалликлари билан болалар туғилиши бўйича юқори хавф гуруҳига кирувчи аёлларни аниқлаш мақсадида 35 ёшгача бўлган ҳомиладор аёллар ўртасида ультратовуш ва биокимёвий скринингдан алоҳида ва турли комбинацияларда

фойдаланиладиган текширувлар таклиф этилган. «Ҳомила патологиясининг катта миқдордаги билвосита белгиларини статистик таҳлилига асосланган скрининг дастурларнинг энг кўп самарадорлигига ҳомиладорлар максимал қамраб олинганда, яъни тотал (оммавий) текширувларда эришилади» (Медведев М.В., Алтынник Н.А., 2016). Сўнгги йилларда аксарият давлатларда хромосома аномалиялари ва ҳомила ТРН аниқлаш самарадорлигини ошириш учун диагностика сезгирлигини анча кучайтириш ва сохта мусбат натижалар сонини камайтириш имконини берувчи биокимёвий ва ультратовуш маркерларининг уйғунлигидан иборат комбинацияланган ва интеграл тестлардан, ҳамда ноинвазив пренатал тестдан фойдаланилмоқда.

Ўтказилган адабиётлар таҳлили шундан далолат берадики, муаммонинг долзарблиги ҳомила ТРНни эрта комплекс диагностикасига оид муҳим масалалар бўйича мутахассислар бир фикрга эга эмаслиги билан боғлиқ. Келтирилган маълумотлар нуқсонли болалар туғилиши бўйича хавф гуруҳига кирувчи ҳомиладор аёлларда туғма нуқсонларнинг эҳтимолий ривожланишини прогнозлаш имконини берувчи генетик текширишнинг оптимал диагностик алгоритмининг излаб топиш ва ишлаб чиқиш долзарб муаммолардан бири эканлигини кўрсатади. Ушбу муаммога бағишланган адабиётларнинг камлиги ва умумлаштирилган ишларнинг мавжуд эмаслиги мутахассисларнинг бу тоифадаги нуқсонларни эрта аниқлаш усуллари ва замонавий диагностик хусусиятлари ҳақида етарлича маълумотга эга эмаслигидан далолат беради.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикасида фан ва технологиялар тарраққиётининг устивор йўналишига мувофиқ ДИТП-9 «Инсон ички касалликларининг профилактикаси, ташхисоти, даволаш ва реабилитацияси борасида янги технологиялар ишлаб чиқиш» мавзуси ҳамда Тошкент врачлар малакасини ошириш институти «Хусусий, умумий ва тезкор йўналишдаги жарроҳликда коррекциянинг янги усул ва технологиялари: клиник амалиётда ультратовуш ташхисотининг янги технологияларининг ўрни ва ахамиятини ўрганиш» мавзуси доирасида илмий тадқиқотлар режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ҳомиладорликнинг биринчи триместрида ултратовуш ва биокимёвий скринингини қўллаш ёрдамида ҳомила туғма нуқсонлари ва ирсий касалликларини ташхислаш самарадорлигини такомиллаштиришдан иборат

Тадқиқотнинг вазифалари:

ҳомиладорликнинг I триместри фетометрик ва биометрик меъёрларини бошқа давлатлар кўрсаткичлари қиёсий таҳлилининг ўрганиш ҳамда регионар нормативларини ишлаб чиқиш;

ҳомила туғма нуқсонлари, ирсий касалликлари ва ҳомиладор аёлнинг ёши ҳамда фетометрик, биометрик ва биокимёвий кўрсаткичлар орасидаги боғлиқлик даражасини баҳолаш;

ҳомиладорликнинг 11-14 ҳафтасида ҳомила туғма нуқсонлари ва ирсий касалликларини аниқлашда ультратовуш, биокимёвий ва комбинациялашган скрининг эффективлигини баҳолаш;

якуний ташхисотда ноинвазив пренатал тест ва инвазив муолажаларнинг имкониятларини баҳолаш;

ҳомиладорликнинг 11-14 ҳафтасида ультратовуш скрининг текширувнинг янги протоколини такомиллаштириш ва асослаб бериш;

ҳомиладорликнинг I триместрида ҳомила туғма ривожланиш нуқсонлари ва ирсий касалликлари эрта пренатал ташхислаш самарадорлигини ошириш мақсадида пренатал текширув алгоритминини ишлаб чиқиш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2008-2018 йиллар давомида Республика “Она ва бола скрининг” марказида текширишдан ўтган 14550 аёлларнинг маълумотлари таҳлил этилди. Шу жумладан асосий гуруҳга киритилган 13797 ҳомиладор аёллардан, 12424 таси ҳомиласида хромосом касалликлари аниқланиши бўйича паст ҳавф гуруҳига, 998 таси ўрта ҳавф гуруҳига, 375 таси юқори ҳавф гуруҳига киритиб ўрганилди. 368 нафар аёл назорат гуруҳини ташкил этди ҳамда Республика “Она ва бола скрининг” марказида генетик врач ҳисобида назоратда турган Даун синдроми билан туғилган 385 нафар болалар анкеталари ўрганиб чиқилди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида ҳомиладор аёл венасидан олинган қон, хорионбиопсия, плацентобиопсия ёрдамида олинган хорион ва плацента биоптатларини ва кордоцентез ёрдамида олинган киндик тизимчаси қон намуналари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда фетометрик, биометрик, биокимёвий, цитогенетик ва статистик усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ҳомила ўсиши ва унинг ҳажмининг ҳомиладорлик муддатига мослигини объектив баҳолашда илк даврда фетометрик меъёрий кўрсаткичларда бошнинг тепа-думғаза ўлчамининг минтақавий хусусиятлари асосланган;

биометрик кўрсаткичлар ҳамда думғаза тепа ўлчами, бўйин бўшлиғи қалинлиги, бурун суяги ва фронто-мандибуляр меъёрларни ҳисобга олган ҳолда ривожланиш нуқсонлари ва хромосома аномалиялари билан ҳомилани пренатал идентификациялашнинг ультратовуш мезонлари исботланган;

ҳомиладорликнинг эрта муддатларида Даун синдроми ва микроцефалия ривожланиш хавфини тасдиқлашнинг фетометрик ва биометрик хусусиятлари ва специфик биокимёвий ҳамда ультратовуш скрининг мезонлари исботланган;

ноинвазив пренатал тестни қўллаган ҳолда скрининг текширувида ҳомиланинг хромосом аномалиялари ва ультратовуш анатомиясини эхографик белгиларини баҳолашга комплекс ёндашув тизими ишлаб чиқилган;

ҳомиладорликнинг дастлабки босқичларида хромосома аномалиялари ва ҳомила нуқсонлари белгиларини ўз вақтида аниқлаш учун текширувни босқичма – босқич комплекс скрининг қилиш учун ультратовуш протоколи

такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ҳомила думғаза тепа ва фронто-мандибуляр ўлчамлари, бўйин бўшлиғи қалинлиги ва бурун суяқларининг регионал меъёрлари ишлаб чиқилган;

пренатал скринингни такомиллаштириш учун асосий йўналишларни белгилаб олиш имконини берувчи инвазив муолажалар натижалари тасдиқланган;

ҳомиладорлик муддатини тўғри баҳолаш, биокимёвий плазмопротеин-А (РАРР-А), эркин β-инсон хориони гонадотропиннинг (β-ИХГ) ва ультратовуш маркерлар – бўйин бўшлиғи, бурун суяқлари, шунингдек ҳомиланинг фронто-мандибуляр ўлчамлари меъё ий кўрсаткичлари ва тақсимланиш параметрларини белгилаш структураси баҳоланган;

ҳомила фронто-мандибуляр ўлчамининг норматив қийматларидан четга оғишларни тасдиқлаш учун таклиф этилган скрининг – маркёрни ҳисобга олган ҳолда микроцефалияни эрта ташхислаш мезонлари такомиллаштирилган;

эхографик, биокимёвий параметрларга асосланган ва ноинвазив пренатал тест билан уйғунлашган пренатал скринингни ўтказиш усулини танлаш ҳомила туғма ривожланиш нуқсонларининг диагностик тасдиқланишини такомиллаштирган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндошувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, ультратовуш фетометрия, биометрия, биокимёвий, цитогенетик, инструментал, лаборатор, клиник, фармокологик ва статистик тадқиқот усулларига асосланилганлиги, шунингдек, ҳомиланинг туғма нуқсонлари ва хромосома аномалияларни ташхислашда ултратовуш ва биокимёвий скрининг усулларнинг самарадорлигини баҳолаш натижалари халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти олинган хулоса ва таклифлар ўзининг назарий аҳамиятга моликлиги, ҳомила ривожланиш нуқсонлари ва хромосома аномалияларини пренатал ташхисот хусусиятларини баҳолаш, ҳомила ўсиши ва эрта муддатларда ҳомиладорлик муддатига ҳомила ўлчамининг мос келишини объектив баҳолаш учун фетометрик ва биометрик меъёрий кўрсаткичларнинг регионал хусусиятлари, ҳомила фронто-мандибуляр ўлчамини баҳолашнинг эхографик мезонлари белгиланган ва хромосома патологияларида туғма ҳамда ирсий касалликлар бўйича юқори хавф гуруҳини ажратишда ёрдам берадиган комбинацияланган скринингнинг сезгирлигини такомиллаштириш имконини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти ультратовуш ва биокимёвий скрининг натижаларига ишлов беришнинг таклиф этилган методикаси сохта мусбат ва сохта манфий жавоблар даражасини қисқартириш, ноинвазив пренатал тестнинг ультратовуш скрининги билан биргаликда ўтказилиши ҳомила

ривожланиш нуқсонлари ва хромосома аномалиялари ташхисоти яхшилаш ва постинвазив асоратлар хавфини камайтириш имконини бериши исботланган. Пренатал текширув натижаларининг ишончлилигига таъсир кўрсатувчи комбинацияланган скринингда инвазив аралашувлар ўтказиш хусусиятлари тасдиқланган ва бу ҳомиладорларни олиб боришнинг тактик-техник аспектларини такомиллаштириш учун асосий йўналишларни белгилаб берди. Пренатал скринингни бажаришда тавсия қилинган тактик-техник аспектларнинг татбиқ этилиши эрта ва кечки асоратлар частотасини камайтириш, шунингдек ҳомила ривожланиш нуқсонлари ва хромосома аномалияларини ўз вақтида ташхислашни яхшилаш имконини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ҳомиланинг туғма нуқсонлари ва хромосома аномалияларни ташхислашда ультратовуш ва биокимёвий скрининг усулларнинг самарадорлигини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Ҳомиладорларнинг ультратовуш ва биокимёвий скрининги» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 29 декабрдаги 8н-р/209-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма ҳомиладорликнинг эрта муддатларида хромосома аномалиялари ва турли хил туғма нуқсонларни ўз вақтида пренатал ташхислаш сифати ва самарадорлигини яхшилаш, шунингдек ультратовуш ташхисот шифокорларининг ушбу четга оғишларни тасдиқлаш борасидаги билим ва малакаларини кенгайтириш имконини берган;

Ҳомиланинг туғма нуқсонлари ва хромосома аномалияларни ташхислашда ультратовуш ва биокимёвий скрининг усулларнинг самарадорлигини ташхислаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика «Она ва бола скрининг маркази», Тошкент Врачлар малакасини ошириш институти, Наманган ва Фарғона скрининг марказлари амалий фаолиятига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 12 июлдаги 8н-з/51-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши пренатал ташхисотини амалга ошириш тактикасини такомиллаштириш, ривожланиш нуқсонлари ва хромосома аномалиялари билан болалар туғилиши хавф гуруҳларини эрта баҳолаш ва шакллантириш имконини бириш, хусусан 67,4% ҳомилада хромосома патологиялари, шу жумладан 76,4% ҳомилада Даун касаллиги, сохта мусбат натижалар даражаси 12,6% ни аниқлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, 8 та илмий – амалий анжуманларда, жумладан 6 та халқаро ва 2 та республика илмий – амалий анжуманларида муҳокомадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 27 илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 7 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш,

бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 163 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Ҳомила ривожланиш нуқсонлари ва хромосома аномалияларини ультратовуш ва биокимёвий скринингининг замонавий талқини**» деб номланган биринчи боби бўйича маҳаллий ва хорижий тадқиқотлар натижалари ва адабиётларнинг батафсил таҳлили келтирилган. Шунингдек, ҳомиладорликнинг эрта муддатларидаги ультратовуш скринингда ҳомиланинг текшириладиган структуралари ўлчамларини стандартлаштириш ва асосий ёндошувлар, ҳомиладорликнинг биринчи триместрида ҳомила ривожланишидаги туғма нуқсонларни пренатал ультратовуш таъхислаш имкониятлари акс эттирилган. Ҳомиладорликнинг илк босқичларида хромосома касалликларининг пренатал эхографик маркёрларини аниқлашнинг афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинган, шунингдек, мазкур муаммонинг ўз ечимини топган ҳамда ечими топилиши лозим бўлган аспекти белгиланган.

Диссертациянинг «**Ҳомила ривожланиш нуқсонлари ва хромосома аномалияларини ультратовуш ва биокимёвий скрининг баҳолаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида клиник материал тавсифи келтирилган. Умумий 14550 таҳлил қилинган анкеталардан, 13797 ҳомиладор аёллар асосий гуруҳга киритилган бўлиб, улардан 12424 та ҳомиладор аёллар ҳомиласида хромосом касалликлари аниқланиши бўйича паст ҳавф гуруҳига, 998 ўрта ҳавф гуруҳига, 375 юқори ҳавф гуруҳига киритилди.

Эхографик текширувда ҳомиладорлик жараёни асоратларсиз кечган 368 нафар аёл назорат гуруҳини ташкил этган. Ушбу гуруҳдаги ҳомилалар тепадумғаза ўлчами, бўйин бўшлиғи қалинлиги, бурун суяги ўлчами ва фронтотомандибуляр ўлчамларнинг нормативларини ўрганишда қулланилган.

Ҳамда Даун синдроми билан туғилган Республика «Она ва бола» скрининг марказида генетик ҳисобида назоратда турган 385 нафар болалар анкеталарининг ретроспектив таҳлили келтирилган.

Тадқиқот мақсадига эришиш учун қўйилган вазифалар ечимини топишда ҳомилада туғма ва ирсий (хромосома) касалликлар ривожланиши бўйича юқори ҳавф гуруҳига ҳомиладор аёлларни танлаб олиш учун пренатал диагностикада қўлланиладиган барча усуллардан фойдаланилди.

Махсус лаборатор текширув усуллари тўплами қуйидаги асосий усулларни ўз ичига олди: ультратовуш диагностика усуллари (ультратовуш фетометрия, биометрия); қоннинг эмбрионал маркерли зардоб оқсилларини биокимёвий текшируви; ноинвазив пренатал тест.

Хорионбиопсия, плацентобиопсия ёрдамида олинган хорион ва плацента биоптатларини ва кордоцентез ёрдамида олинган киндик тизимчаси қон намуналарини цитогенетик текшириш усуллари; Даун касаллиги билан боланинг туғилиш хавфини математик ҳисоблаш усуллари; материалга статистик ишлов бериш усуллари.

Ҳомиланинг думғаза тепаўлчами, бўйин бўшлиғи қалинлиги, бурун суяклари узунлиги ва фронто-мандибуляр ўлчамининг норматив процентил кўрсаткичларини ишлаб чиқиш учун эхографик текширувда ҳомиладорлик жараёни асоратларсиз кечган ва назорат гуруҳига киритилган 368 нафар аёл текширилди, шундан 85 (23,09%) та аёл ҳомиладорликнинг 11-ҳафтасида, 103(27,99%) та аёл - 12 ҳафтасида ва 180 (48,91%) та аёл ҳомиладорликнинг 13 ҳафтасида текширилди.

Ҳомиласида ривожланиш нуқсонлари қайд этилган 344 нафар аёллар анкеталари ҳамда хромосома аномалиялари билан болалар туғилиши бўйича ўрта ва юқори хавф гуруҳига кирган инвазив муолажа ўтказилган 88 нафар аёллар анкеталари тадқиқотнинг асосий вазифалари ечимини топиш мақсадида, яъни микроцефалияни эрта ташхислашда янги параметр (фронто-мандибуляр ўлчам) дан фойдаланиш самарадорлигини баҳолаш; ҳомиладорликнинг 11-14 ҳафтасида ультратовуш скрининг текширувининг янги протоколини такомиллаштириш ва асослаб бериш; ҳомила; ривожланиш нуқсонлари ва хромосома касалликларини эрта ташхислашда пренатал эхография имкониятларини аниқлаш мақсадида ўрганилди.

Комплекс клиник-инструментал, ультратовуш, лаборатор текширувлар Ўзбекистон Республикаси «Она ва бола скрининги» маркази базасида 2008 йилдан 2018 йилгача бўлган давр мобайнида ўтказилди. Жами бўлиб 14550 та текширув ўтказилган, шундан 14165 (97,4%) ультратовуш, 13821 (95,1%) биокимёвий ва 88 (23,5%) инвазив текшириш усуллари ва 385 (2,57%) та Даун синдроми билан туғилган бола, 18 (4,8%) та пренатал тест.

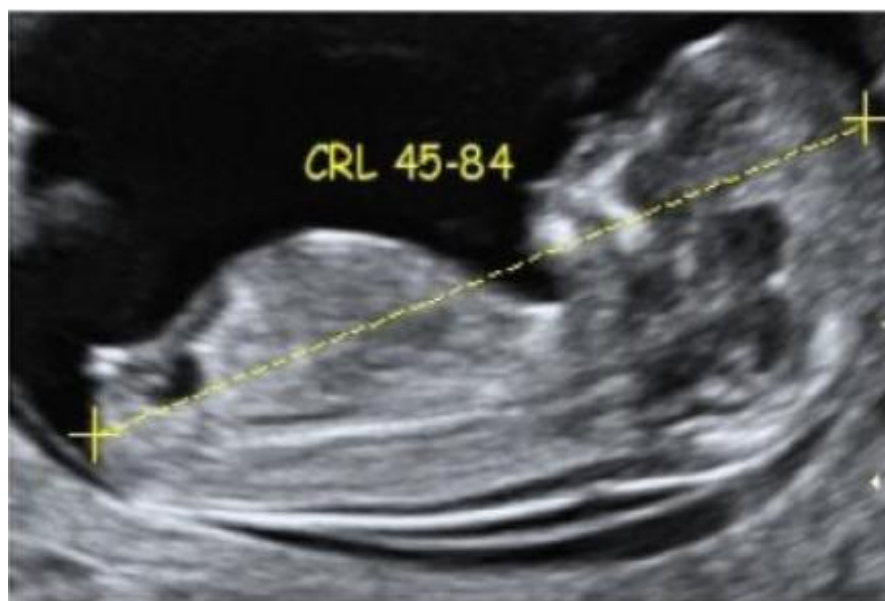
14165 та ультратовуш текширувидан 13821 (97,6%) та физиологик ҳомиладорликда фетометрик ва биометрик текширувлар ўтказилган, 344 тасида ҳомиладорлик асоратлар билан кечган, шундан ҳомила ривожланиш нуқсонлари 212 (1,49%) ва акушерлик патологиялари 132 (0,93%) тасдиқланган, ҳамда 375 (2,65%) нафар ҳомиладорда – боланинг хромосома аномалиялари билан туғилиш хавфи юқорилиги аниқланган.

Контрол гуруҳи аёллари учун анкеталар қуйидаги мезонлар бўйича танлаб олинган: ҳомиладорлар ёши 18 дан 42 ёшгача; 26-30 кунлик циклда охирги ҳайз санаси ёки ҳомиладор бўлиш санаси аниқ маълум; ҳайз кунларининг давомийлиги 5 кунгача, ҳомиладор бўлиш циклигача 3 ой давомида орал контрацептивлари қабул қилинмаган; ҳомиладорликлар сони 1-10; ҳомиладорликнинг физиологик кечиши; ҳомиладорликнинг бирор бир патология белгиларисиз бир ҳомидалиги; чақалоқда ирсий патологиялар ва ривожланиш нуқсонларининг йўқлиги; туғруқлар 37 ҳафтадан 40 ҳафтагача

бўлиб ўтганлиги; туғилганда боланинг вазни 2500 дан 4640 г, бўйи 46 дан 61 см меъерий кўрсаткичлар чегарасида бўлган; ҳомиладорлик пайтида онада артериал гипертензия, қандли диабет ва қалқонсимон без, сийдик ажратиш тизими касалликлари, ўткир юкумли ва генитал касалликларнинг йўқлиги.

Диссертациянинг «**Ҳомиладорликнинг 11-14 ҳафталигида фетометрик ва биометрик кўрсаткичлар меъерий кўрсаткичларини ишлаб чиқиш**» деб номланган учинчи бобида ўтказилган тадқиқот натижалари таҳлил қилинган. Гестация муддатларига боғлиқ ҳолда ҳомиланинг думғаза тепа суяги ўлчами, бўйин бўшлиғи қалинлиги, бурун суяклари узунлиги ва фронт-мандибуляр ўлчамининг норматив процентил кўрсаткичларини ишлаб чиқиш учун ҳомиладорликнинг 11-14 ҳафтасида эхографик текширувлар 368 нафар аёлда ўтказилди. Ўтказилган тадқиқотлар думғаза тепа суяги ўлчами, бўйин бўшлиғи қалинлиги ўлчамлари 100% ҳомилада ўрганилди.

Физиологик кечган ҳомиладорликнинг 11+0-13+6 ҳафтасида 368 ҳомиладорда думғаза тепа суяги ўлчами катталикларини аниқлаш учун ультратовуш фетометрия ва биометрия ўтказилди. Думғаза тепа суяги ўлчами ўлчами ҳар бир ҳомилада икки мартадан ўлчанди ва иккита ўлчовдан ўртача катталиги танлаб олинди (1- расм).

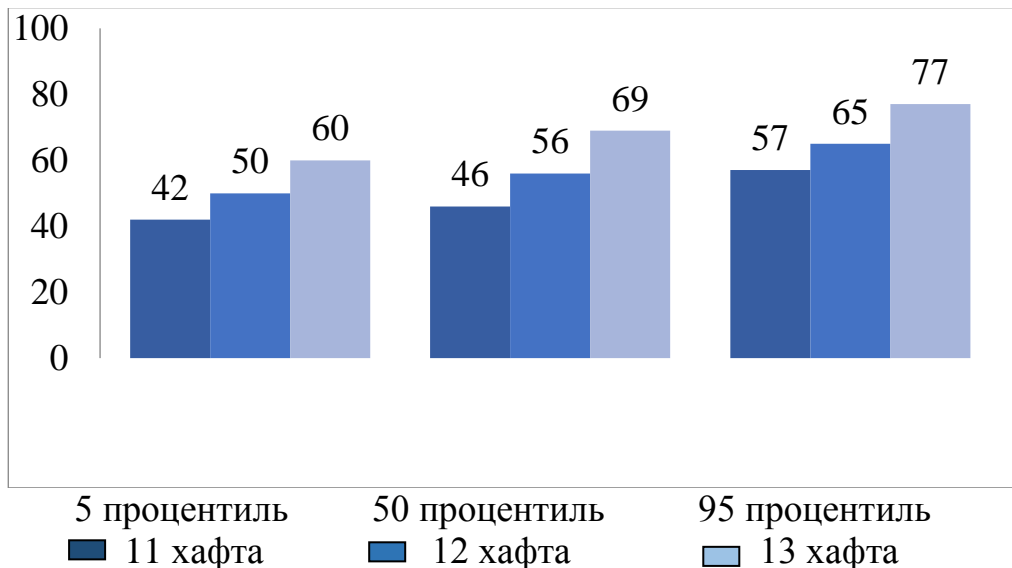


1-расм. Ҳомиладорликнинг I триместрда скрининг ўтказиш учун ҳомиланинг дум суяги- калланинг тепа суягининг FMF (мм) ўлчами

Думғаза тепа суяги ўлчамининг ушбу катталигини ҳомиладорлик муддатига мослигини аниқлаш учун мунтазам ҳайз циклдаги охириги ҳайз кўриш санасига асосланган ҳомиладорлик муддати билан ҳомила думғаза тепа суяги ўлчами кўрсаткичи асосида ҳисобланган ҳомиладорлик муддати ўртасидаги фарқ баҳоланди.

Охириги ҳайз кўриш санаси ва ҳомила думғаза тепа суяги ўлчами кўрсаткичи бўйича ҳисобланган ҳомиладорлик муддатлари ўртасидаги фарқ 5 кундан кам бўлганда ҳомиладорлик муддатини охириги ҳайз санаси бўйича

аниқланди. Бу фарқлар 5 кундан ортиқ бўлган ҳолатда ҳомиладорлик муддати думғаза тепа суяги ўлчами кўрсаткичи бўйича аниқланди. Ҳайз цикли мунтазам бўлмаган ҳолатларда ҳомиладорлик муддатларини аниқлаш учун ҳомила думғаза тепа суяги ўлчами кўрсаткичларидан фойдаланилди (2-расм.).



2- расм. Ҳомиладорликнинг физиологик кечишида ҳомиланинг думғаза тепа суяги ўлчами (мм)

Бўйин бўшлиғи қалинлиги, бурун суяги ва фронто-мандибуляр ўлчами каби биометрик кўрсаткичларни баҳолаш думғаза тепа суяги ўлчами катталигига боғлиқ, бунда ҳомиланинг думғаза тепа суяги ўлчамининг минимал катталиги FMF маълумотлари бўйича 45 мм ни ташкил этади, бу ҳомиладорликнинг 11-ҳафтасига мос келади, максимал ўлчами эса 84 мм ни ташкил этади, бизнинг натижаларимиз бўйича эса думғаза тепа суяги ўлчамининг минимал кўрсаткичи 42 мм ни, максимал кўрсаткич эса 77 мм ни ташкил этди. Қайд этиш лозимки, думғаза тепа суяги ўлчами медианасининг ишлаб чиқилган ўлчамлари 11 ҳафталикда $46,2 \pm 3,1$ мм, 12 ҳафталикда – $56,9 \pm 3,8$ мм, 13 ҳафталикда $69,1 \pm 3,7$ мм ташкил қилди ($p < 0,001$, жуфт t-тест) (3- расм).

Ҳомиладорликнинг биринчи триместрида қон зардоби оксилининг ҳомиладорлик билан боғлиқ А концентрацияси (РАРР-А) ва β -ИХГ концентрацияси ҳомиладор 368 нафар аёлда ҳомиладорликнинг 11 ҳафта 1 куни- 13 ҳафта 6 куни муддатларида текширилди.

Биокимёвий маркёрларни ўрганишда аниқландики, РАРР-А концентрацияси ҳомиладорликнинг 11-ҳафтасида ўртача 1,46 МоМ, 12-ҳафтасида-1,41 МоМ ва 13 ҳафтасида – 1,38 МоМ ташкил қилди, ИХГ концентрацияси ҳомиладорликнинг бу муддатларида ўртача 1,31 МоМ, 1,34 МоМ ва 1,41 МоМ мос равишда бўлди, ИХГ нинг думғаза тепа суяги ўлчами мусбат корреляцион боғлиқлиги аниқланди, РАРР-А манфий корреляцион боғлиқликка эга бўлди.



**3-расм. Ҳомиладорликнинг I триместрида скрининг ўтказиш учун
хомиланинг думғаза тепа суяги ўлчами (мм)**

Биз бўйин бўшлиғи қалинлиги кўрсаткичларининг ҳомиладорлик муддатларига боғлиқлигининг регрессион таҳлилини ўтказдик. Ҳомиладорликнинг биринчи триместрида хомилаларнинг бўйин бўшлиғи қалинлиги кўрсаткичларини тақсимланишининг график ва математик таҳлили натижалари 1-жадвал келтирилган ($p < 0,001$, жуфт t-тест).

Жадвал 1

Ҳомиланинг бўйин бўшлиғи қалинлиги меъёрий кўрсаткичлари (мм)

Ҳомиладорлик муддати	Процентиль		
	5-нчи	50-нчи	95-нчи
11 ҳафта 0 кун – 11 ҳафта 6 кун	0,7	0,8	1,0
12 ҳафта 0 кун – 12 ҳафта 6 кун	0,7	0,9	1,2
13 ҳафта 0 кун – 13 ҳафта 6 кун	0,8	1,0	1,4

Бўйин бўшлиғи қалинлиги катталашуви ҳомила хромосома патологиясининг маркери ҳисобланади. Бўйин бўшлиғи қалинлигини ўлчаш битта текширувда икки мартадан амалга оширилди ва иккита ўлчовдан ушбу кўрсаткичнинг максимал қиймати танлаб олинди. Битта ҳомилада ўтказилган биринчи ва иккинчи ўлчовда бўйин бўшлиғи қалинлиги кўрсаткичи сезиларли фарқланмади ($p < 0,001$, жуфт t-тест) (4- расмга қаранг).

Олинган натижалар таҳлили бўйин бўшлиғи қалинлиги билан думғаза тепа суяги ўлчами ўртасидабевосита пропорционал боғлиқлик мавжуд эмаслигини кўрсатди: хомиланинг думғаза тепа суяги ўлчами ортиши билан унинг бўйин бўшлиғи қалинлиги ўзгармади.

Мисол учун, ҳомила 11 ҳафталик муддатида думғаза тепа суяги ўлчами 42-50 мм бўлганда унинг бўйин бўшлиғи қалинлиги кўрсаткичи ўртача 0,8 мм ни ташкил қилди, 12 ҳафталикда думғаза тепа суяги ўлчами 51-57 мм бўлганда бу кўрсаткич ўртача 0,9 мм ва 13 ҳафталикда думғаза тепа суяги ўлчами 58-77 мм бўлганда бу кўрсаткич ўртача 1 мм ни ташкил этди.



4-расм. Ҳомиланинг бүйин бўшлиғи қалинлиғи (мм)

Ҳомилада хромосома патологияси хавфини баҳолашда ҳомиладорлик муддатидан қатъий назар бүйин бўшлиғи қалинлиғи кўрсаткичини баҳолаш мумкин, бу ҳомилада хромосома касаллигини аниқлашда ушбу маркёр самарадорлигини оширади. 375 та юқори хавф гуруҳига кирувчи аёллардан 95 тасида бүйин бўшлиғи қалинлиғи 2,5 мм дан 7,9 мм гача кенгайганлиги қайд этилган бўлиб, улардан 12 нафарида 21 хромосома трисомияси тасдиқланди. 998 та оралиқ хавф гуруҳидаги аёллардан биттасида (бүйин бўшлиғи қалинлиғи 1,9 мм) ва паст хавф гуруҳидаги аёллардан 13 нафарида (бүйин бўшлиғи қалинлиғи 1,7-2,1 мм) сохта манфий натижа кузатилди.

Тадқиқотларда бурун суяклари мавжудлиғи ва мавжуд эмаслиғи 368 та ҳомилада баҳоланди. Ҳомиладорлик муддатига боғлиқ ҳолда ҳомила бурун суяклари узунлигининг олинган норматив кўрсаткичлари процентил эгри чизиқлар кўринишида (5-нчи, 50-нчи ва 95-нчи процентилларда) ифодаланди (жадвал 2) ($p < 0,001$, жуфт t-тест).

Бунда кўрсаткичлар 5-нчи процентилдан кам бўлганда бурун суяклари гипоплазияси ҳисобланади. 5-чи процентил ҳақидаги маълумотлар алоҳида эътиборга молик, чунки бу кўрсаткич ҳомила бурун суяклари узунлигининг меъерий кўрсаткичларининг қуйи чегарасини ва хромосома аномалияларининг маркёр саналувчи бурун суяқларидаги гипоплазия мезони ҳисобланади.

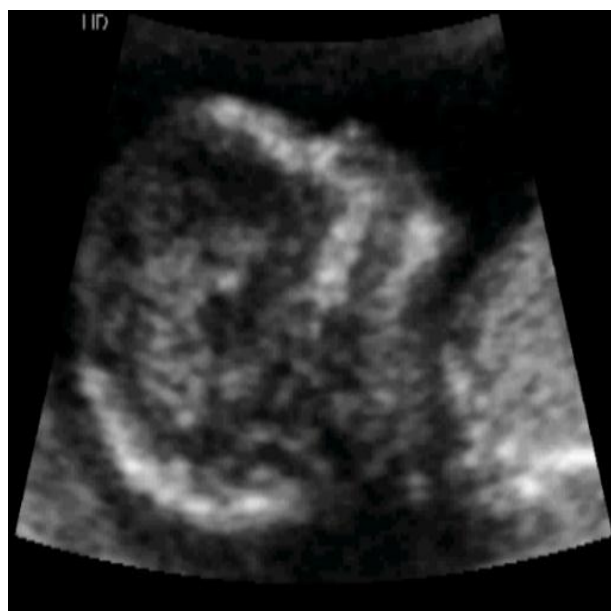
Бу кўрсаткич ҳомиладорликнинг 11–ҳафтасида 1,6 мм ва 13–ҳафтасида 2,5 мм ни ташкил қилди. Бурун суяқларининг мавжуд бўлмаган барча ҳолларида 21-хромосома трисомияси тасдиқланди. Эдвард синдроми билан эса кўпчилик ҳолларда бурун суяғи эхографик қайд қилинди, шунинг учун бурун суяғи узунлигини ўлчаш ҳомиладорликнинг биринчи триместрда хромосом аномалияларнинг бошқа маркерлари билан биргаликда баҳоланади.

Жадвал 2

Ҳомила бурун суяклари узунлигининг норматив кўрсаткичлари (мм)

Ҳомиладорлик муддати	Процентиль		
	5-нчи	50-нчи	95-нчи
11 ҳафта 0 кун – 11 ҳафта 6 кун	1,6	2,6	3,2
12 ҳафта 0 кун – 12 ҳафта 6 кун	2,0	2,9	3,6
13 ҳафта 0 кун – 13 ҳафта 6 кун	2,5	3,2	4

Аммо хромосома касаллиги қайд этилган аксарият ҳомилаларда бурун суяклари ҳомиладорликнинг биринчи триместрида ёқ кўринади, бу бурун суякларини баҳолашдан ҳомила хромосома патологиясининг ягона маркери сифатида фойдаланиш имконини бермайди. Шу сабабли ҳомиладорликнинг биринчи триместрида ҳомила хромосома патологияларининг бошқа маркерлари билан биргаликда бурун суяклари узунлигини ўлчаш мақсадга мувофиқ саналади (5- расмга қаранг).



А



Б

5-расм. 13 ҳафталик ҳомиладорлик: А- меъёрда бурун суяги кўриниши ва Б- Даун синдроми қайд этилган ҳомилада бурун суяклари тасвирининг йўқлиги

Шундай қилиб, бўйин бўшлиғи қалинлиги ва бурун суяклари узунлигини баҳолаш ҳомиладорликнинг I триместрида ҳомилада Даун синдромининг ультратовуш скрининги самарадорлигини ошириш учун бошқа эхографик маркёрлар билан биргаликда қўллаш мумкин бўлган мустақил кўрсаткичлар ҳисобланади. Мисол учун, бизнинг тадқиқотимизда бўйин бўшлиғи қалинлигини алоҳида қўллаш сезгирлиги ҳомилада Даун синдромини аниқлашда 66,4%ни ташкил этди, бўйин бўшлиғи қалинлигини баҳолаш ва бурун суяклари узунлигини ўлчаш биргаликда қўлланганда - 76,5%ни ташкил қилди.

Шу сабабли бўйин бўшлиғи қалинлигини ва бурун суяги узунлигини

баҳолашда ҳомиладорликнинг эрта муддатларида скрининг ультратовуш текширувида фойдаланиш зарур.

Фронт-мандибуляр ўлчамни (ФМУ) ўлчаш 368 ҳомиладор аёлда ҳомиладорликнинг 11-14 ҳафтасида ўтказилди. Тадқиқотга ҳомилада хромосом касалликлар, туғма нуқсонлар, шунингдек тадқиқотни қийинлаштирган яққол ифодаланган кам сувлилик ташхисланган ҳолатлар киритилмади. Контрол гуруҳни 368 та соғлом ҳомила ташкил қилди. Барча текширувларда соғлом бола туғилиши ёки нормал кариотиплаш ҳақида маълумотлар олинди. Ўтказилган тадқиқотлар натижасида фронт-мандибуляр ўлчам узунлигининг ҳомиладорлик муддати ортиши баробарида тўғри пропорционал равишда чизикли боғлиқлик бўйича ортиб бориши аниқланган. Шунингдек бошнинг бипариетал ўлчамининг фронт-мандибуляр ўлчамга нисбати тўғри пропорционал эканлиги аниқланди, математик таҳлили натижалари 3-жадвал келтирилган ($p < 0,001$, жуфт t-тест).

Жадвал 3

Фронт-мандибуляр ўлчамни меъёрий кўрсаткичлари (мм)

Ҳомиладорлик муддати	Процентиль		
	5-нчи	50-нчи	95-нчи
11 ҳафта 0 кун – 11 ҳафта 6 кун	11	13	15
12 ҳафта 0 кун – 12 ҳафта 6 кун	15	18	20
13 ҳафта 0 кун – 13 ҳафта 6 кун	20	25	27

Шундай қилиб, тадқиқот натижаларининг таҳлили шуни кўрсатдики, ишлаб чиқилган регионал фетометрик ва биометрик кўрсаткичлар амалиётда кенг қўллаш учун зарурдир, чунки улар бошқа давлатлардаги фетометрик нормативлардан фарқ қилади ва бу фарқ ўртача 2-4 ҳафтани ташкил қилади, бу эса туғруқни олиб бориш тактикаси, коррекцияловчи терапияни ўтказишга таъсир кўрсатувчи ҳомила ривожланиш нуқсонлари ва хромосома касалликларини ташхислашда, ҳомиладорликнинг аниқ муддатини белгилашда муҳим аҳамиятга эга.

FMF тавсияларига кўра биринчи триместрда скрининг ўтказишда 11-14 ҳафта учун стандарт думғаза тепа суяги ўлчами 45-84 мм ҳисобланади, регион учун ишлаб чиқилган нормативлар 42-77 мм гача ташкил этди. Ультратовуш фетометрик ва биометрик кўрсаткичлар: думғаза тепа суяги ўлчами, бўйин бўшлиғи қалинлиги, бурун суяклари узунлиги ва фронт-мандибуляр ўлчам узунлиги турли регионлар ва мамлакатларга хос бўлган антропометрик ва этник хусусиятларга ишора қилади. Шу сабабли ишлаб чиқилган ҳомила фетометрик кўрсаткичлари худуд учун регионал фетометрик меъёрлар сифатида кенг қўлланилиши мумкин.

Диссертациянинг «**Ҳомиладорликнинг 11-14 ҳафтасида ультратовуш текшируви протоколини такомиллаштириш**» деб номланган тўртинчи бобида 344 нафар ҳомиладор аёл анкетасининг ретроспектив таҳлил натижалари келтирилган.

Ҳомила ривожланиш нуқсони билан кечган ҳомиладорларнинг ўртача

ёши 21 дан 25 ёшгача бўлган даврга тўғри келди, шунингдек кўп сонли туғма нуқсонлари булган ҳомиладор аёлларнинг ўртача ёшлари 26 дан 30 ёшгача бўлган даврга мос келди. Ҳомила ривожланиш нуқсонлари билан кечган ҳомиладорларнинг энг кам гуруҳи 36 ёшдан 45 ёшгача бўлган аёлларда қайд этилди. Ҳомиладорлиги кўп сонли ривожланиш нуқсонлари билан асоратланган аёллар ўртасида аксарият ҳолатларда иккита ривожланиш нуқсонларининг кўшилиши 92,31%, учта ривожланиш нуқсонларининг кўшилиши 7,69% ҳолатда қайд этилган.

Шундай қилиб, ҳомиладорликнинг эрта муддатларида туғма ва ирсий касалликларнинг самарали пренатал диагностикасини таъминлаш учун ҳомиладорликнинг 11-14 ҳафталигида скрининг ультратовуш текшируви протоколини қўшимча киритиб тўлдириш мақсадга мувофиқдир. Клиник амалиётга ҳомиладорликнинг 11-14 ҳафталигида скрининг ультратовуш текширувини кенг татбиқ этилиши нафақат йирик ТРНнинг, балки ХАнинг ҳам эрта пренатал диагностикаси билан боғлиқдир.

Диссертациянинг **«Ҳомила хромосома касалликларининг комбинацияланган ультратовуш ва биокимёвий скрининги»** деб номланган бешинчи бобда ҳомиладорнинг ёши ва вазни, гестация муддати ва плазмопротеин-А ва альфафетопрогеин (РАРР-А/АФП) ва инсон хориони гонадотропиннинг (ИХГ) биокимёвий кўрсаткичларига боғлиқ равишда Даун синдроми билан болалар туғилишининг ёшга боғлиқ ва индивидуал хавфини ҳисоб-китоб кўрсаткичларини ўрганиш натижалари келтирилган. Шунингдек, ота-онанинг ёши, Даун синдромининг тарқалганлиги ва туғруқлар сони ўртасидаги боғлиқликларнинг эҳтимолий чизиксиз тенденциясини аниқлаш учун Даун синдроми билан болалар туғилиш хавфини ҳисоблаш самарадорлигининг қиёсий таҳлили ўтказилди.

Даун синдроми билан болалар туғилиш хавфини ҳисоблаш самарадорлигини баҳолашни ўрганиш учун Республика Скрининг марказига режа асосида консултацияга келган 13 879 ҳомиладор аёлнинг анкетаси ретроспектив таҳлил қилинди. Шунингдек Ғарбий Африка, Шимолий ва Жанубий Америка, Шарқий ва Ғарбий Европа, Жанубий-Шарқий Осиё ва Жанубий Осиёнинг турли шаҳарларида Даун синдроми билантуғилиш ҳолати ушбу давлатлар демографик кўрсаткичларини билан Даун синдроми ташхизи билан генетик ҳисобида турган 375 та боланинг анкеталари таққослаб ўрганилди.

Ирсий патологиясиз туғилган 13365 аёлнинг анкетаси ретроспектив таҳлил қилинганда, РАРР-А биокимёвий кўрсаткичлари ўртача бир хил миқдорда бўлди, бу юқорида қайд этилган кўрсаткичларнинг қиёсий таҳлилида ўз тасдиғини топди.

Ҳомиладорлик муддатига боғлиқ РАРР-А кўрсаткичлари 0,99 дан 1,08 МоМгача бўлди. РАРР-А кўрсаткичларидан фарқли ўлароқ одам гонадотропини кўрсаткичлари гестация муддати ортиши баробарида аста-секин пасайганлиги қайд этилди. 35 ёшдан катта аёлларда ирсий патологияларсиз болаларнинг туғилиши 4,77% дан 13,99% гачани, ва умумий миқдорнинг ўртача – 9,1%ни ташкил қилди. Онанинг ёши ва Даун синдроми билан бола туғилиши таҳлил қилинганда тексари ўртача корреляцион

боғлиқлик топилди ва y ($r = -0,56$) ни ташкил этди. Бундай корреляцион боғлиқликлар ирсий патологияларсиз болалар ўртасида ҳам кузатилди, шундай қилиб туғруқлар ва ҳомиладорлар ёши ўртасидаги корреляцион боғлиқлик ($r = -0,62$)ни ташкил қилди.

Ота-онанинг ёши ва ирсий патологиясиз туғруқлар сони ҳамда Даун синдроми билан болалар туғилиши ўртасидаги бу ўзаро боғлиқлик ота-онанинг ёши катталашгани сайин туғруқлар сонининг камайишидан далолат беради.

Ўтказилган статистик таҳлил яна бир марта Даун синдроми билан болалар туғилиш хавфининг ёшга боғлиқ омили мавжуд эмаслигини, Даун синдроми билан болалар туғилишининг кўпайиши 19 ёшдан 35 ёшгача бўлган аёлларда бевосита туғруқлар сонининг кўпайишига боғлиқлигини исботлайди.

Асосий омиллардан бири сифатида онанинг ёшини истисно қилиш барча ёш гуруҳларида Даун синдроми билан болалар туғилиш юқори хавф гуруҳларини ташкил этишда имкониятларни тенглаштиради, демак, бу билан 19 ёшдан 34 ёшгача бўлган аёлларда ушбу синдромнинг сохта манфий ва сохта мусбат натижалари фоизини камайтиради.

Шу сабабли Даун синдроми билан болалар туғилишини олдини олишнинг туғруқгача бўлган диагностик тактикаси биринчи даражали аҳамиятга эга ва ёшидан қатъий назар барча ҳомиладор аёллар ўз вақтида диагностикадан ўтишга муҳтождир. Ушбу стратегия хромосома касалликлари сонини камайтиришнинг самарали усулларида бири бўлиши ва шу орқали бу патологияларда ташхислашда хатолар сонини камайтирилиши мумкин.

Олинган натижалар асосида ҳомиладорликнинг 11-14 ҳафтасида скрининг ультратовуш текширувида хромосома касалликларининг эхографик маркерларини комплекс баҳолаш алгоритми ишлаб чиқилди.

Диссертациянинг хулосасида ҳомиладорликнинг биринчи триместрида ҳомила ривожланиш нуқсонлари ва хромосома касалликларини комбинацияланган ультратовуш ва биокимёвий скринингини ўрганишнинг умумлаштирилган натижалари келтирилган.

Ҳомиладорликнинг биринчи триместрида 35 ёшдан кичик ва 35 ёшдан катта аёллар гуруҳида комбинацияланган скрининг самарадорлигида хромосома касалликларининг ҳар бир маркёрини улушини баҳолаш мақсадга мувофиқдир. Скрининг текширувининг самарадорлиги сезгирлик, ўзига хослик, тестнинг сохта мусбат натижалари частотаси каби параметрлар билан баҳоланади. Ўтказилган тадқиқотлар натижаларига кўра ультратовуш скрининги самарадорлиги ҳар бир ҳомиладор аёлни ёшидан қатъий назар индивидуал тарзда текшириш зарурлигидан иборат.

Думғаза тепа суяги ўлчами, бўйин бўшлиғи қалинлиги, фронтотомандибуляр ўлчам, бурун суяги узунлигидан иборат фетометриянинг ишлаб чиқилган асосий кўрсаткичлари бошқа муаллифлар маълумотларидан фарқланади ва ҳомиладорликнинг эрта муддатларида ҳомиланинг ўсиши ва унинг ҳомиладорлик муддатларига мос келишини объектив баҳолашда қўлланилиш зарур, чунки бу кўрсаткичлар регионал хусусиятларни ҳисобга

олади.

Аксарият туғма нуқсонларнинг пренатал эхографик белгилари нозологик шаклидан қатъий назар ҳомиладорликнинг иккинчи ярмидаги худди шундай белгилар билан бир хил кечади. Бунда трансабдоминал текшириш ҳомиладорликнинг эрта муддатларида қўлланиладиган скрининг усулларига қўйиладиган талабларга кўпроқ мос келади.

Ҳомилани ультратовуш текширишнинг оптимал схемаси ҳомиланинг эхографик анатомиясини: калла гумбази суяклари, бош миянинг асосий структуралари, бўйин бўшлиғи қалинлиги, профили, кўз соққаси, бурун суяклари, юрак ориентацияси, умуртқа поғонаси, қорин девори, меъда, ичаклар, сийдик пуфаги ва оёқ-қўллар ҳолатини баҳолашдан иборат бўлиши керак. Трансабдоминал эхографияда ҳомиланинг ультратовуш анатомиясини баҳолашни ўтказишнинг энг оптимал муддатлари ҳомиладорликнинг 11+0-13+6 ҳафталари ҳисобланади, зарурий ҳолатларда трансвагинал текширув ўтказиш зарур бўлади.

Ўз тажрибамиз ва дунё кўрсаткичларига асосланган ҳолда ҳомила туғма ривожланиш нуқсонлари ва ирсий касалликлари пренатал диагностикасининг ривожланиш концепциясини ишлаб чиқдик.

Қуйидаги кўрсаткичлар:

1) пренатал диагностика кабинетларининг эксперт синфига хос, юқори технологик ультратовуш аппаратлари билан жиҳозланиши,

2) ультратовуш мутахассисларининг ягона ультратовуш протоколлари ёрдамида текшириш ўтказишга ўргатиш, мутахассисларнинг амалий кўникмаларининг доимий мониторинги, бирламчи бўғин ва пренатал кабинетлар мутахассислари учун семинар ва маҳорат дарслари ташкиллаштириш,

3) I триместр ирсий касалликлар маркери ҳисобланган бўйин бўшлиғи қалинлиги 2,5 мм дан ортиқ, бурун суяги кўринмаслиги ҳолатларини ҳамда маҳаллий фетометрик кўрсаткичларни ҳисобга олувчи ягона ултратовуш текшириш протоколларидан фойдаланиш,

4) аёлларнинг ёшини ҳисобга олмаган ҳолда PAPP-A ва ИХГ биокимёвий кўрсаткичлар асосида комплекс пренатал скрининг ўтказиш,

5) комбинациялашган скрининг натижаларига кўра юқори ва оралик ҳавф гуруҳига кирган аёлларда ноинвазив пренатал тест (НИПТ) методикасининг қўлланилиши,

6) НИПТнинг ижобий натижалари ҳолатларида ва юқори ҳавф гуруҳидаги аёлларга якуний ва аниқ ташхислаш мақсадида инвазив диагностикасидан фойдаланиш ҳомила туғма нуқсонлари ва ирсий касалликлари пренатал диагностикасини самарадорлигини оширади.

Ҳомиладорликнинг эрта муддатларида ҳомиланинг ультратовуш анатомиясини ўрганиш, маҳаллий нормативларга асосланган ягона ултратовуш текшириш протоколларидан фойдаланиш, НИПТ ва инвазив ташхислашни кенг амалиётга жорий этиш ўз вақтида самарали аниқлаш имконини беради.

ХУЛОСА

“Ҳомиланинг туғма нуқсонлари ва хромосома аномалияларини ташхислашда ультратовуш ва биокимёвий скрининг усулларининг самарадорлиги” мавзусидаги тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқот натижаларида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Тадбиқ этилган асосий фетометрик ва биометрик кўрсаткичлари – думғаза тепа суяги ўлчами, бўйин бўшлиғи қалинлиги, фронто-мандибуляр ўлчам, бурун суяги узунлиги ҳомилада ривожланиш нуқсонлари ва хромосома касалликларини идентификациялашда пренатал эхография сезгирлиги ва спецификлигини 68,7% ва 86,4%гача ошириш имконини берди.

2. Фетометрик нормативлар бошқа давлатлар нормативлари билан қиёсий таҳлил этилганда, 2,3 мм дан 5,2 мм гача фарқ мавжудлиги аниқланди, бу эса 2-3 ҳафтагача тафовут қилади ва ҳомиладорликнинг эрта муддатларида ҳомиланинг ўсиши ва унинг ҳомиладорлик муддатларига мос келишини объектив баҳолашда регионал хусусиятларни ҳисобга олувчи нормативлардан фойдаланиш зарурлигини кўрсатади.

3. Даун синдроми билан тукқан аёлларнинг ўртача ёши 71,3% ҳолларда 20 дан 35 ёшгача эканлиги кузатилди. 35 ёшдан ошган ҳомиладорларнинг ёш бўйича оралик ва юқори ҳавф гуруҳига киритилганлиги 25% ҳолларда ноўрин инвазив муолажаларни қўллашга олиб келди. Инвазив муолажалар асоратларини олдини олиш ва хромосом касалликлар бўйича ҳавф гуруҳини ҳисоблаш самарадорлигини ошириш мақсадида ҳар бир ҳомиладор аёлни ёшидан қатъий назар индивидуал тарзда текшириш зарур.

4. Ҳомилани фетометрик, биометрик ва биокимёвий текширишларига услубий стандартлар билан ёндошиш натижасида ҳомилада туғма ривожланиш нуқсонлари ва хромосома касалликларини эрта пренатал ташхислаш самарадолигини оширади ҳамда бўйин бўшлиғи кўрсаткичи 2,5 мм дан ортиқлиги; ҳомила бурун суяқларининг кўринмаслиги; иккала маркёр оқсиллар PAPP-A ва β -ИХГнинг 0,5 МоМ дан камайиши ёки биокимёвий скрининг натижаларига кўра ҳисобланган ҳавф 1:360 дан кам эканлигини ҳисобга олиш ва НИПТ инвазив пренатал диагностикаси ўтказишга кўрсатмаларни камайтиради, комбинацияланган скрининг самарадорлигини 81,6% оширади.

5. Регионал фетометрик кўрсаткичлар, фронто-мандибуляр ва найсимон суяқлар ўлчами, V-кесимларни эътиборга олган ҳолда 11-14 ҳафталикда ўтказилган ультратовуш текширувининг такомиллаштирилган протоколи туғма ва ирсий касалликларнинг кенг спектрини самарали эрта пренатал ташхисотини таъминлаш имконини беради.

6. Ультратовуш ташхисоти, биокимёвий текшириш, НИПТ ва инвазив диагностикаси қўлланишига асосланиб ишлаб чиқилган ҳомила туғма нуқсонлари ва ирсий касалликларини аниқлаш алгоритми ирсий касалликларни эрта ва самарали текшириш имконини беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04.12.2018. Tib.77.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИСКОМ ЦЕНТРЕ ОНКОЛОГИИ И РАДИОЛОГИИ**

ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

КАМАЛИДИНОВА ШАХНОЗА МАХМУДХАНОВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО И БИОХИМИЧЕСКОГО
СКРИНИНГА ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПЛОДА И ХРОМОСОМНЫХ
АНОМАЛИЙ**

14.00.19 – Клиническая радиология

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2020

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №В2017.2. DSc/Tib165

Докторская диссертация выполнена в Ташкентском институте усовершенствования врачей. Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.cancercenter.uz) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научный консультант:	Фазылов Акрам Акмалович доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Алтынник Наталья Анатольевна доктор медицинских наук, профессор Юсупалиева Гульнара Акмаловна доктор медицинских наук, доцент Курбанов Джахангир Жамалович доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Российская Федерация)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в ____ часов на заседании Научного Совета DSc.04.12.2018. Tib.77.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре онкологии и радиологии (Адрес: 100174, г.Ташкент, ул.Фаробий, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (зарегистрирована за № ____). Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Фаробий, 383. Тел.: (+99871) 227-13-27; факс: (+99871) 246-15-96; e-mail: info@cancercenter.uz).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2020 года.
(реестр протокола рассылки №__ от _____ 2020 года).

М.Н. Тилляшайхов,
Председатель научного совета по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор

А.А. Адилходжаев,
Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

М.Х. Ходжибеков,
Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Пренатальная диагностика наследственных и врождённых заболеваний плода является одной из актуальных проблем в системе здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...наследственные болезни и врожденные пороки развития (ВПР) регистрируются у 5-5,5% новорожденных, кроме этого в течение первых 4 недель жизни от них ежегодно умирают около 303 000 детей...»⁴. Широкая распространенность пороков развития плода и хромосомных аномалий, совершенствование методов пренатальной диагностики, скрининга беременных и внедрения современных перинатальных технологий, является одной из важнейших мер по снижению перинатальной смертности. Основным методом диагностики хромосомных заболеваний является кариотипирование плода, однако этот способ является инвазивным и сопровождается определенным уровнем риска пренатальных потерь. Более безопасным, информативным и эффективным методом является неинвазивный пренатальный тест, учитывающий региональные фетометрические нормативы и новые эхографические маркеры врожденных аномалий и наследственных заболеваний плода. В целом, отсутствие единства мнений специалистов по ключевым вопросам, касающимся ранней диагностики ВПР плода, обуславливает актуальность исследований, направленных на обобщенное изучение этих вопросов.

В мире проводится ряд научных исследований, направленных на повышение эффективности методов ультразвукового и биохимического скрининга при диагностике врожденных пороков развития плода и хромосомных аномалий. В результате их анализа, выявлена необходимость обоснования разработки региональных фетометрических и биометрических нормативов первого триместра беременности, определения маркера ранней ультразвуковой диагностики микроцефалии и изучения частоты встречаемости хромосомных аномалий у плода в зависимости от возраста беременных. Одной из основных задач пренатальной диагностики является подтверждение диагноза с помощью биохимического и ультразвукового скрининга, неинвазивного пренатального тестирования и инвазивной диагностики для беременных женщин, входящих в группу риска по рождению плода с хромосомными аномалиями.

На сегодняшний день в Республике проводятся определенные работы по качественному развитию медицинской сферы, повышению качества медицинских услуг, в том числе по охране материнства и детства. «...Поддержка здорового образа жизни путем повышения эффективности, качества и популярности медицинской помощи населению, а также создания системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, а также пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей

⁴ World Health Organization. Congenital anomalies, 2016. <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/congenital-anomalies>

патронажа и диспансеризации; на основе развития медицинской генетики, экстренной и специализированной медицинской помощи матерям и детям, внедрения современных скрининговых программ, совершенствование системы охраны материнства и детства путем формирования региональных многопрофильных медицинских комплексов и информационных систем «Мать и дитя...»² является одной из основных задач работников здравоохранения. Реализация данных задач и совершенствование системы ранней диагностики патологий плода позволит снизить уровень смертности среди детей.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП–4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, №УП–5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП–3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, №ПП–3440 «О Государственной Программе раннего выявления врождённых и наследственных заболеваний у детей на период 2018-2022 годы» от 25 декабря 2017 года, а также в других нормативно–правовых документах, принятых в данном направлении.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³. Научно-исследовательские работы, направленные на совершенствование методов диагностики и профилактики врожденных пороков развития и хромосомных аномалий, проведены многими ведущими научными центрами и высшими учебными заведениями мира, в том числе в University of Miami, University of Maryland, Children's Hospital of Wisconsin (США); The Fetal Medicine Foundation, Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital Medical School London, ISUOG, The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists Obstetrics and Gynecology, University of Exeter (Великобритания); University Busto Arsizio, Varese (Италия); Institute of Psychology, Erasmus University Rotterdam (Голландия); University Obstetricians and Gynaecologists (Австралия); University of Hong Kong, Capital Institute of Paediatrics, University of Hong

² Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № 5590 «О комплексных мерах по коренному улучшению системы здравоохранения»

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации www.barry.edu; www.harrisbirthright.org; www.ucl.ac.uk; www.isuog.org; www.ranzcog.edu.au; www.exeter.ac.uk; www.studies-in-europe.eu; www.eur.nl; www.usnews.com; www.ncbi.nlm.nih.gov; www.cuhk.edu.cn; www.biocrucesbizkaia.org; www.ehu.eus; www.kimskarad.in; www.cmb.ac.lk; www.medicine.yonsei.ac.kr; www.portal-en.tbzmed.ac.ir; www.nczd.ru; www.tipme.uz и других источников

Kong Shenzhen (Китай); BioCruces Health Research Institute of Universitario Cruces (Куба); University of the Basque Country (Испания); Institute of Medical Sciences University Krishna (Индия); University of Colombo (Колумбия); Rehabilitation Institute of Neuromuscular Disease Yonsei University (Корея); Tabriz University of Medical Sciences (Иран); Научном центре здоровья детей РАМН (Российская Федерация), Ташкентском институте усовершенствования врачей Республики Узбекистан и Республиканском центре «Скрининг матери и ребёнка».

Были получены ряд научных результатов по повышению эффективности ультразвукового и биохимического скрининга, в частности, обосновано определение хромосомных аномалий с помощью инвазивного метода кариотипирования ДНК плода (University Hunan (Китай)); разработаны методы диагностики генетических дефектов плода с помощью одиночных хромосомных микрочипов SNP и неинвазивного пренатального NIPT (Institute of Psychology, Erasmus University Rotterdam (Голландия)); доказан механизм отрицательного влияния для эффективной диагностики внеклеточного фетоплацентарного мозаицизма половых хромосом с помощью ДНК диагностики наследственных заболеваний при беременности (University Busto Arsizio, Varese, Department of Obstetrics and Gynecology (Италия)); доказаны тип и группа наследственных заболеваний вследствие снижения и увеличения уровня альфа-фетопротеинов с использованием биохимических маркеров в плазме крови матери (Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital Medical School London (Великобритания)); обоснована роль фетометрических измерений протоколе ультразвукового скрининга при оценке нормального развития плода (The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists Department of Obstetrics and Gynecology University of Exeter (Великобритания)); доказан подобный по 18-трисомии последовательность инвентированной дубликации 8Р синдрома при перинатальной диагностике наследственных заболеваний (Gynecology and Reproductive Sciences, University of Maryland, University of Miami (США)); доказан основной порядок метода кариотипирования плода, требующего взятия материала из плода (BioCruces Health Research Institute, Universitario Cruces (Куба)); доказаны особенности развития генетических дефектов плода от беременных с эндемическим зобом (The Fetal Medicine Foundation United Kingdom (Великобритания)); доказана система точной диагностики хромосомных заболеваний 13, 18 и 21 трисомии на основе комбинированной, то есть ультразвуковой и биохимических исследований в первом триместре беременности (University of Exeter (Великобритания)).

В мире проводится ряд приоритетных исследований для обоснования эффективности ультразвуковых и биохимических методов скрининга для диагностики врожденных пороков и хромосомных аномалий: разработка ультразвуковых маркеров ранней диагностики микроцефалии и региональных фетометрических и биометрических норм на ранних стадиях беременности; совершенствование нового протокола ультразвукового

скрининга в первом триместре беременности с внедрением фронто-мандибулярного измерения и оценки V-sign; совершенствование системы комплексных эхографических исследований для повышения эффективности первичной пренатальной диагностики врожденных пороков развития у плода.

Степень изученности проблемы. Несмотря на достижения современной медицины, и прогрессивного роста новых информативных методов диагностики, в 40-60% случаев факторы возникновения аномалий развития остаются неизвестными. С внедрением в клиническую практику высокоинформативных методов пренатальной диагностики стало возможным своевременно обнаруживать пациенток с высоким риском рождения детей с хромосомными аномалиями.

«Учитывая высокую неонатальную смертность и инвалидизацию, обусловленных, врожденными пороками развития плода, совершенствование пренатальной диагностики остаётся единственной актуальной и приоритетной задачей по их профилактике» (Nicolaides КН., 2016). Ранняя диагностика и профилактика пороков развития является одной из главных задач направленных по реализации приоритетных направлений повышения медицинской культуры в семье, укрепления здоровья женщин, рождения и воспитания здорового поколения. «Стоимость лечения, реабилитации и пожизненного содержания больного с врожденной патологией многократно (более чем в 100 раз) превышает затраты на пренатальную диагностику, что ставит предупреждение рождения детей с ВПР в разряд актуальнейших проблем здравоохранения» (Айламазян Э.К., 2006). Несмотря на то, что предложено многочисленное количество методов диагностики пороков развития плода и хромосомных аномалий, до настоящего времени нет единства мнений специалистов в выборе оптимальной стратегии. «Во II триместре беременности пренатальная ультразвуковая диагностика врожденных пороков развития уже во многом не представляет трудностей, использование эхографии в ранние сроки беременности требует решения многих методических вопросов» (Swedish Council on Health Technology Assessment). «Острее всего стоит вопрос о выявлении синдрома Дауна как наиболее распространенной хромосомной патологии, приводящей к тяжелой инвалидизации в постнатальном периоде» (Sonek JD, Nicolaides К.Н., 2016). «В настоящее время основным методом пренатальной диагностики хромосомных заболеваний является кариотипирование плода после инвазивного вмешательства и получения плодного материала» (ISUOG, Consensus statement, 2019). Проведение инвазивных вмешательств сопровождается определенным уровнем пренатальных потерь, поэтому операции осуществляются только при наличии показаний. В целях выявления женщин группы высокого риска по рождению ребенка с хромосомной патологией среди беременных моложе 35 лет, предложены исследования, использующие ультразвуковой и биохимический скрининг, как в отдельности, так и в различных комбинациях. «Наибольшая эффективность скрининговых программ, основанных на статистическом анализе большого числа косвенных

признаков патологии плода, достигается при максимальном охвате беременных, при так называемом тотальном (массовом) обследовании» (Медведев М.В., Алтынник Н.А., 2016). В последние годы во многих странах для повышения эффективности выявления хромосомных аномалий и врожденных пороков развития плода используются комбинированные и интегральные тесты, включающие сочетание биохимических и ультразвуковых маркеров, позволяющие существенно повысить чувствительность диагностики и снизить уровень ложноположительных результатов, а также широко применяется неинвазивный пренатальный тест.

Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что актуальность проблемы обусловлена отсутствием единства мнений специалистов по ключевым вопросам, касающимся ранней комплексной диагностики ВПР плода. Приведенные данные позволяют считать поиск и разработку оптимального диагностического алгоритма генетического наблюдения за женщинами группы риска по рождению детей с аномалиями, позволяющей прогнозировать возможное развитие пороков у беременной, одной из актуальных проблем. Малочисленность публикаций, посвященных данной проблеме и отсутствие обобщенных работ свидетельствует о недостаточной информированности специалистов о современных диагностических особенностях и методах раннего выявления этой категории аномалий.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан ГНТП-9 «Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека», научно-исследовательских работ Ташкентского института усовершенствования врачей по теме: «Новые технологии и методы коррекции в частной, общей и экстренной хирургии: в направлении исследования роли и значения современных технологий ультразвуковой диагностики в клинической медицине»

Целью исследования является улучшение диагностики врожденных пороков развития и хромосомных аномалий плода в первом триместре беременности, путём применения ультразвукового и биохимического скрининга.

Задачи исследования:

изучить сравнительную характеристику фетометрических и биометрических нормативов I триместра беременности с показателями других стран и разработать региональные нормативы;

оценить взаимосвязь возраста беременной женщины с частотой встречаемости хромосомных нарушений и врожденных пороков развития плода, а также фетометрических и биометрических показателей с биохимическими маркерами;

оценить эффективность ультразвукового, биохимического и комбинированного скрининга в 11-14 нед беременности в выявлении пороков

развития и хромосомных аномалий плода;

оценить возможности неинвазивного пренатального теста и инвазивной диагностики в верификации окончательного диагноза;

усовершенствовать и обосновать новый протокол скринингового ультразвукового исследования в 11-14 недель беременности;

разработать алгоритм пренатальной диагностики врожденных пороков развития и хромосомных аномалий плода в I триместре беременности, с целью повышения эффективности их ранней диагностики

Объектом исследования: данные 14550 женщин, прошедшие комплексное обследование за период с 2008 по 2018 гг. в Республиканском центре «Скрининг матери и ребенка». Были изучены данные 13797 женщин основной группы, из которых 12424 пациенток вошли в группу низкого риска, 998 - в группу промежуточного риска и 375 – в группу высокого риска по врожденным порокам развития и хромосомным заболеваниям. 368 женщин с физиологическим течением беременности составили контрольную группу, а также были изучены анкетные данные детей с синдромом Дауна, состоящих на учете у врача генетика Республиканского центра «Скрининг матери и ребенка».

Предметом исследования: является кровь из вены беременных, материалы хорионбиопсии, биоптаты хориона и плаценты, взятые при помощи плацентобиопсии и образцы пуповинной крови, полученные с помощью кордоцентеза.

Методы исследования. При выполнении работы использованы фетометрические, биометрические, биохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

обоснованы региональные особенности различия копчико-теменного размера для объективной оценки роста и развития плода и соответствия его размеров сроку беременности;

доказаны ультразвуковые критерии пренатальной диагностики плодов с пороками развития и хромосомными аномалиями с учетом биометрических и фетометрических показателей, включая копчико-теменной размер, толщину воротникового пространства, носовую кость и фронто-мандибулярный размер;

доказаны критерии специфического биохимического и ультразвукового скрининга, а также фетометрические и биометрические особенности верификации риска развития синдрома Дауна и микроцефалии в ранние сроки;

разработан комплексный подход к оценке эхографических и биохимических маркеров хромосомных аномалий и ультразвуковой анатомии плода, при скрининговых исследованиях с использованием неинвазивного пренатального теста;

усовершенствован протокол ультразвукового исследования и разработан диагностический алгоритм поэтапного комплексного скрининг обследования для своевременного выявления маркёров хромосомных аномалий и пороков

развития плода в ранние сроки беременности.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:
разработаны региональные нормативы копчико-теменного и фронто-мандибулярного размера, толщины воротникового пространства и носовых костей плода;

верифицированы результаты инвазивного вмешательства, позволившие определить основные направления для совершенствования пренатального скрининга;

дана оценка структуре определения сроков беременности, установлению нормативных значений и параметров распределения биохимических (РАРР-А, свободной β -ХГЧ) и ультразвуковых маркеров – толщины воротникового пространства, носовых костей, а также фронто-мандибулярного размера плода;

усовершенствованы критерии ранней диагностики микроцефалии с учетом предложенного скрининг-маркёра для верификации отклонения от нормативных значений фронто-мандибулярного размера плода;

усовершенствована диагностическая верификация врожденных пороков развития плода от выбора способа проведения пренатального скрининга, основанного на учете исходных эхографических, биохимических параметров, в сочетании с неинвазивным пренатальным тестом и инвазивной диагностикой.

Достоверность результатов исследования подтверждается применением в научном исследовании теоретических подходов и методов, соответствием теоретических материалов с полученными результатами, методологически правильных практических исследований, достаточным количеством больных, обоснованностью ультразвуковых фетометрических, биометрических, биохимических, цитогенетических, инструментальных, лабораторных, клинических, фармакологических и статистических методов. А результаты оценки эффективности ультразвуковых и биохимических методов скрининга врожденных пороков развития плода и хромосомных аномалий были сопоставлены с подтвержденными результатами зарубежных и отечественных исследований, заключение и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования определяется тем, что полученные выводы и предложения имеют свою теоретическую значимость, которые вносят существенный вклад в оценке особенностей пренатальной диагностики хромосомных аномалий и пороков развития плода, определены региональные фетометрические и биометрические нормативы для объективной оценки роста плода и соответствия его размеров сроку беременности в ранние сроки, установлены эхографические критерии оценки фронто-мандибулярного размера плода и усовершенствована чувствительность комбинированного скрининга при хромосомной патологии, позволившая выделить группу высокого риска по врожденным и наследственным заболеваниям.

Практическая ценность работы заключается в том, что предложенная методика обработки полученных результатов ультразвукового и биохимического скрининга, что позволило сократить частоту ложноположительных и ложноотрицательных ответов, доказано при проведении неинвазивного пренатального теста в сочетании ультразвуковым скринингом, улучшение диагностики пороков развития плода и хромосомных аномалий и снижение риска постинвазивных осложнений. Верифицированы особенности проведения инвазивных вмешательств при комбинированном скрининге, влияющих на достоверность результатов пренатального обследования, позволивших определить основные направления для совершенствования тактико-технических аспектов ведения беременных. Внедрение рекомендованных тактико-технических аспектов при выполнении пренатального скрининга позволило сократить частоту ранних и поздних осложнений, а также улучшить своевременную диагностику пороков развития плода и хромосомных аномалий.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по совершенствованию эффективности ультразвукового и биохимического скрининга пороков развития плода и хромосомных аномалий:

утверждены методические рекомендации «Ультразвуковой и биохимический скрининг беременных» (Справка Министерства здравоохранения №8н-р/209 от 29 декабря 2016 года). Методические рекомендации позволили улучшить качество и эффективность своевременной пренатальной диагностики, как хромосомных аномалий, а также расширению знаний и навыков врачей ультразвуковой диагностики в верификации этих отклонений;

полученные научные результаты по улучшению эффективности диагностики пороков развития и хромосомных аномалий плода внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности, в Республиканский центр «Скрининг матери и ребёнка», Ташкентский институт усовершенствования врачей, Наманганский и Ферганский скрининг центры (Справка Министерства здравоохранения №8н-з/51 от 12 июля 2019 года). Внедрение результатов исследования в практику позволило усовершенствовать тактику проведения пренатальной диагностики, обеспечить раннюю верификацию и формирование группы риска рождения ребенка с пороками развития и хромосомными аномалиями, в частности, выявить 67,4% плодов с хромосомной патологией, в том числе 76,4% плодов с болезнью Дауна, при частоте ложноположительных результатов в 12,6%.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 8 научно-практических конференциях, в том числе 6 международных и 2 республиканских конференциях.

Опубликованность результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 27 научных работ, из которых 11 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов

докторских диссертаций, из них 7 в республиканских и 4 в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 163 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологии Республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Ультразвуковой и биохимический скрининг пороков развития плода и хромосомных аномалий»** приведены результаты исследований и детальный анализ отечественной и зарубежной литературы по теме работы. Также приведены обзор публикаций, в которых рассмотрены основные подходы и стандартизация объема исследуемых структур плода при ультразвуковом скрининге в ранние сроки беременности, отражены возможности пренатальной ультразвуковой диагностики врожденных пороков развития плода в 11-14 недель беременности. Представлены современные данные по установлению пренатальных эхографических маркеров хромосомных аномалий первого триместра беременности.

Во второй главе диссертации **«Общая характеристика клинического материала и методов исследования»** приведена характеристика 14550 анкет: основную группу составили 13797 пациенток прошедшие комбинированный скрининг, по результатам которого 12424 пациенток вошли в группу низкого риска, 998 пациенток – в группу промежуточного риска и 375 пациенток – в группу высокого риска. Контрольную группу составили 368 пациенток с физиологическим течением беременности с неотягощенным наследственным и акушерским анамнезом. Данная группа использовалась для разработки нормативных процентильных значений копчико-теменного размера (КТР), толщины воротникового пространства (ТВП), длины носовых костей (НК) и фронто-мандибулярного размера плода (ФМР). Также были анализированы анкетные данные 385 детей с синдромом Дауна, состоящих на учете генетика в Республиканском центре «Скрининг матери и ребенка».

Для решения задач, поставленных в настоящей работе, использован весь арсенал методов, применяемых в пренатальной диагностике для отбора беременных женщин групп высокого риска врожденной и наследственной (хромосомной) патологии у плода. Набор специальных лабораторных

методов исследования включали следующие основные методы: методы ультразвуковой диагностики (ультразвуковая фетометрия, биометрия); биохимическое исследование эмбриональных маркерных сывороточных белков крови; неинвазивный пренатальный тест.

Цитогенетические методы исследования биоптатов хориона и плаценты, полученных при помощи хорионбиопсии, плацентобиопсии или образцов пуповинной крови, полученных с помощью кордоцентеза; математические методы расчета риска рождения ребенка с хромосомными аномалиями; методы статистической обработки материала.

Для разработки нормативных процентильных значений копчиково-теменного размера, толщины воротникового пространства, длины носовых костей и фронто-мандибулярного размера плода были обследованы 368 пациенток с физиологическим течением беременности при эхографическом наблюдении, из них 85 (23,09%) беременных обследованы в 11 недель, 103 (27,99%) - 12 недель и 180 (48,91%) беременных в 13 недель.

Проанализированы анкеты 344 (2,42%) пациенток, у плодов которых были зарегистрированы пороки развития плода и акушерские патологии, а также 88 (23,5%) случаев, из группы промежуточного и высокого риска рождения детей с хромосомными аномалиями, которым проведены инвазивные процедуры, для оценки эффективности использования нового параметра (фронто-мандибулярного размера) в ранней диагностике микроцефалии; усовершенствование и обоснование нового протокола скринингового ультразвукового исследования в 11-14 недель беременности; определение возможности пренатальной эхографии в ранней диагностике пороков развития плода и хромосомных аномалий.

В работе приведены данные комплексного клинико-инструментального, ультразвукового, лабораторного обследования, проведенного в Республиканском центре «Скрининг матери и ребёнка» за 2008-2018 года.

Всего проведено 14550 исследований, из них 14165 (97,4%) ультразвуковых, 13821 (95,1%) биохимических и 88 (23,5%) инвазивных методов исследований и изучено 385 (2,6%) анкет детей с синдромом Дауна, 18 (4,8%) неинвазивного пренатального теста.

Из 14165 ультразвуковых исследований, 13821 (97,6%) с физиологическим течением беременности. Осложнённое течение беременности у 344, из них с пороками развития плода 212 (1,49%), и акушерская патология у 132 (0,93%), у 375 (2,65%) беременных – высокий риск рождения детей с хромосомными аномалиями.

Анкеты женщин для контрольной группы исследования были отобраны по следующим критериям: возраст беременных от 18 до 42 лет; точно известна дата последней менструации при 26–30 дневном цикле или дата зачатия; длительность менструаций до 5 дней, без приема оральных контрацептивов в течение 3 месяцев до цикла зачатия; количество беременностей 1-10; физиологическое течение беременности; наличие одноплодной беременности без признаков какой-либо патологии у плода; отсутствие генетической патологии и пороков развития у новорождённого;

роды произошли в сроке от 37 до 40 недель; масса ребенка при рождении находилась в пределах нормативных значений от 2500 до 4640 г, рост от 46 до 61 см; отсутствие заболеваний у матери таких как: артериальной гипертензии, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы и мочевыделительной системы, острых инфекционных и генитальных заболеваний во время беременности.

В третьей главе диссертации «**Разработка нормативных фетометрических и биометрических показателей в 11-14 недель беременности**» проанализированы результаты проведенных исследований. С целью разработки региональных нормативных процентильных значений таких как, копчико-теменной размер, толщина воротникового пространства, длина носовых костей и фронто-мандибулярный размер плода, в зависимости от срока гестации, была осуществлена нами у 368 пациенток в 11-14 недель беременности. Проведенные исследования позволили установить, что оценка копчико-теменного размера и воротникового пространства оказалась возможной у 100% плодов.

Ультразвуковая фетометрия и биометрия проводилась у 368 (2,96%) беременных с измерением величины копчико-теменного размера (КТР), с физиологическим течением беременности в сроках 11+0-13+6 недель. Копчико-теменной размер измеряли дважды у каждого плода и из двух измерений выбиралось среднее значение КТР (Рис. 1).



Рис. 1. Копчико-теменной размер плода FMF (мм), для проведения скрининга I триместра беременности

Для определения соответствия данной величины КТР сроку беременности, проводили оценку различия между сроком беременности, рассчитанном на основании даты последней менструации при регулярном менструальном цикле, и на основании величины КТР плода.

При различиях между сроками беременности по дате последней менструации и по величине КТР плода менее 5 дней срок беременности

определяли по дате последней менструации. Если эти различия превышали 5 дней, срок беременности устанавливали по величине копчико-теменного размера плода. При нерегулярном менструальном цикле для определения срока беременности использовали величину КТР плода (рис. 2.).

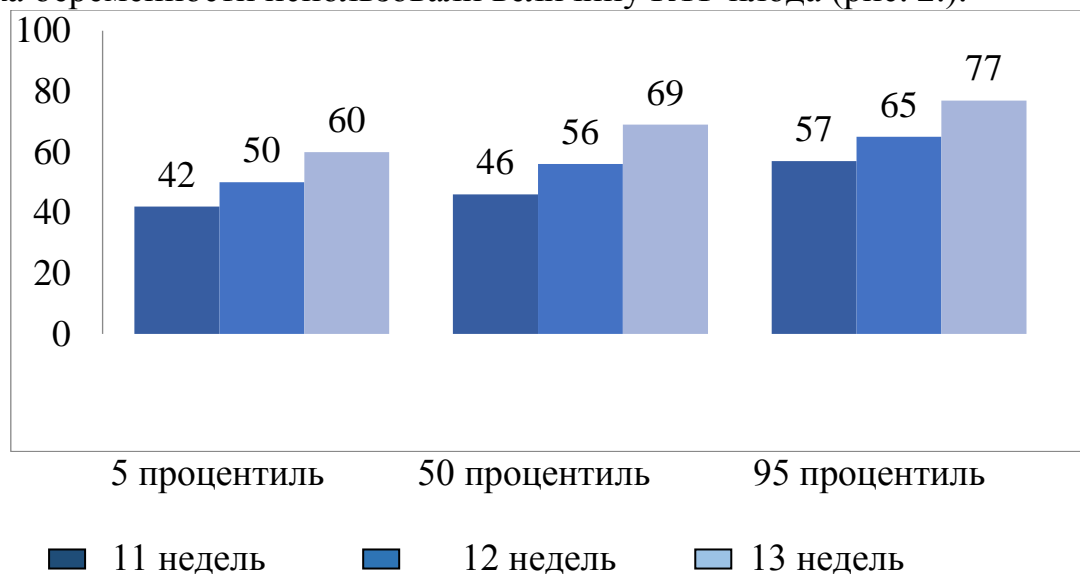


Рис. 2. Процентили копчико-теменного размера плода при физиологическом течении беременности (мм)

Оценка биометрических показателей, таких как ТВП, НК и ФМР, зависит от величины КТР, при этом минимальная величина копчико-теменного размера плода по данным FMF составляет 45 мм, это соответствует 11 неделям беременности, по нашим результатам КТР минимальный размер составил 42 мм, а максимальная 84 мм, по нашим данным 77 мм. Необходимо отметить, что разработанные размеры КТР медиана в 11 недель составила $46,2 \pm 3,1$ мм, в 12 недель – $56,9 \pm 3,8$ мм, в 13 недель $69,1 \pm 3,7$ мм ($p < 0,001$, парный t-тест) (Рис. 3).



Рис. 3. Эхограмма копчико-теменного размера плода для проведения скрининга I триместра беременности (мм)

Концентрация связанного с беременностью белка сыворотки крови А (РАРР-А) и β -хорионического гонадотропина человеческого β -ХГЧ в первом триместре беременности, проводилось измерение у 368 беременных женщин при сроках беременности 11 недель 1 дня - 13 недель 6 дней. При изучении биохимических маркёров было выявлено, концентрация РАРР-А в 11 недель беременности в среднем достигала 1,46 МоМ, в 12 недель-1,41 МоМ и в 13 недель – 1,38 МоМ, β -ХГЧ в данные сроки беременности в среднем 1,31 МоМ, 1,34 МоМ и 1,41 МоМ соответственно, была выявлена положительная корреляционная зависимость β -ХГЧ от копчико–теменного размера, в отличии РАРР-А, имела отрицательную корреляционную зависимость. Увеличение толщины воротникового пространства (ТВП) плода является маркером хромосомной патологии плода. Исследования измерения ТВП проводилось дважды во время одного исследования и из двух измерений выбиралось максимальное значение данного показателя. Величина ТВП при первом и втором измерении у одного и того же плода достоверно не различалась ($p < 0,001$, парный t-тест) (табл. 1).

Таблица 1

Нормативные показатели ТВП (мм) плода

Срок беременности	Процентиль		
	5-й	50-й	95-й
11 нед. 0 дней – 11 нед. 6 дней	0,7	0,8	1
12 нед. 0 дней – 12 нед. 6 дней	0,7	0,9	1,2
13 нед. 0 дней – 13 нед. 6 дней	0,8	1	1,4

Нами был проведен регрессионный анализ взаимосвязи величины ТВП и срока беременности. Эхография ТВП плодов в первом триместре беременности представлена на рис.4.



Рис. 4. Толщина воротникового пространства плода (мм)

Как видно из таблицы 1 показатели ТВП не изменяли в зависимости от

срока гестации. Не наблюдалось прямой пропорциональной зависимости между значением КТР и толщиной воротникового пространства, т.е. статистически значимой разницы в зависимости от срока беременности не выявлено. Например, в 11 недель при значении КТР 42-50 мм ТВП соответствовал 0,8 мм, в 12 недель при КТР 51-57 мм ТВП – 0,9 мм и в 13 недель при КТР 58-77 мм ТВП в среднем составил 1,0 мм. При оценке риска хромосомной патологии у плода, можно оценить величину ТВП вне зависимости от срока беременности в первом триместре, что позволит повысить эффективность данного маркера при выявлении хромосомной патологии плода. У женщин группы высокого риска из 375 случаев в 95 наблюдениях было отмечено утолщение ТВП от 2,5 до 7,9 мм, из них в 12 случаях была подтверждена трисомия по 21 хромосоме. В группе с промежуточным риском в одном случае из 998 наблюдений (ТВП 1,9 мм) и в группе с низким риском в 13 (0,1%) наблюдениях из 13314 случаев отмечался ложно отрицательный результат (ТВП 1,7-2,1мм).

В нашем исследовании проводилась оценка наличия и измерения длины носовых костей плода в зависимости от срока беременности, которые представлены в виде процентильных кривых (5-й, 50-й и 95-й процентиля) ($p < 0,001$, парный t-тест) (табл.2). При этом за гипоплазию носовых костей принимают уменьшение их численных значений менее 5-го процентиля. 5-ая百分иль длины носовых костей представляет собой нижнюю границу нормативных значений и считается критерием гипоплазии носовых костей – маркером хромосомных аномалий. Так, он составил, по нашим данным, 1,6 мм в 11 недель беременности и 2,5 мм – в 13 недель.

Во всех случаях отсутствия визуализации носовых костей плода в последующем подтверждалась трисомия по 21-й хромосоме (рис.5). В большинстве случаев у плодов с синдромом Эдвардса носовые кости лоцировались, и поэтому длину НК целесообразно оценивать в сочетании с другими маркерами хромосомной патологии плода в первом триместре беременности.

Таблица 2

Нормативные показатели длины костей носа плода (мм)

Срок беременности	Процентиль		
	5-й	50-й	95-й
11 нед. 0 дней – 11 нед. 6 дней	1,6	2,6	3,2
12 нед. 0 дней – 12 нед. 6 дней	2,0	2,9	3,6
13 нед. 0 дней – 13 нед. 6 дней	2,5	3,2	4

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при отсутствии визуализации носовых костей плода с большой степенью вероятности можно заподозрить наличие у него хромосомной патологии.

Однако у большинства плодов с хромосомной патологией носовые кости

визуализируются уже в первом триместре беременности, что не позволяет использовать оценку носовых костей в качестве единственного маркера хромосомной патологии плода. В этой связи нам представляется более целесообразным проводить измерение длины носовых костей в сочетании с другими маркерами хромосомной патологии плода в первом триместре беременности.

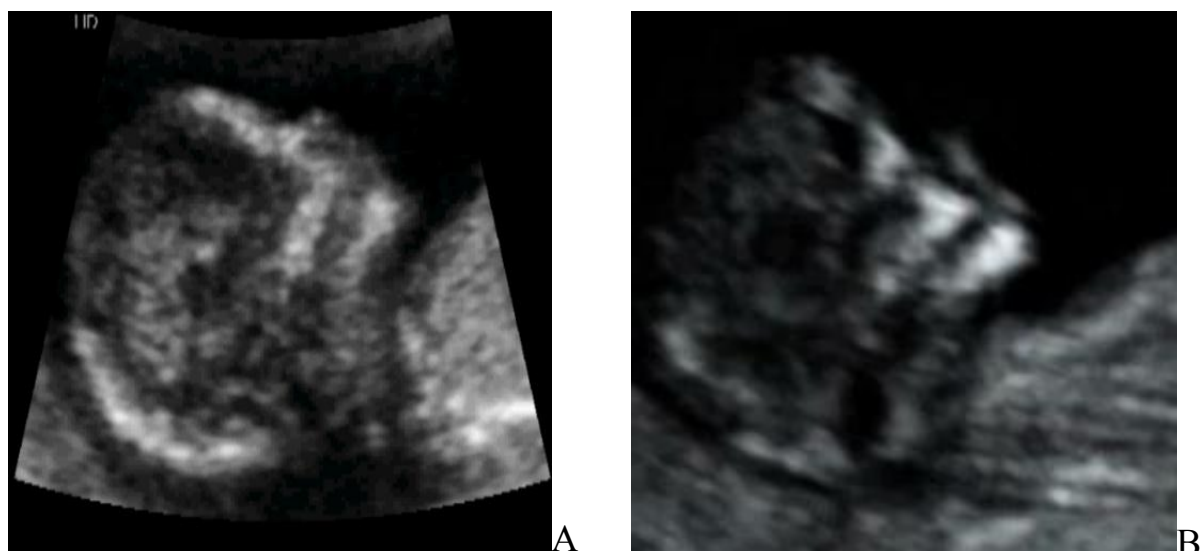


Рис.5. Беременность 13 недель А- Носовая кость визуализируется норма и В- отсутствие изображения носовых костей у плода с синдромом Дауна

Таким образом, оценка толщины воротникового пространства и длина носовых костей, являются независимыми показателями, которые могут быть использованы в комбинации с другими эхографическими маркерами для увеличения эффективности ультразвукового скрининга синдрома Дауна у плода в I триместре беременности. Так, если чувствительность изолированного использования толщины воротникового пространства в наших исследованиях составила 66,4% при синдроме Дауна у плода, то при комбинированном применении оценки толщины воротникового пространства и измерение длины носовых костей - 76,5%.

Поэтому оценку ТВП и длину носовой кости необходимо использовать при скрининговом ультразвуковом исследовании в ранние сроки беременности.

Измерение фронто-мандибулярного размера (ФМР) было проведено у 368 беременных в сроке 11-14 недель. Из исследований были исключены случаи, в которых у плодов были диагностированы ХА, врожденные пороки, а также с выраженным маловодием, что могло затруднить исследование. Контрольную группу составили 368 здоровых плодов. Во всех этих наблюдениях были получены сведения о нормальном кариотипе или рождении здоровых детей. В ходе проведенных нами исследований было установлено постепенное прямо пропорциональное увеличение длины

фронтально-мандибулярного размера с возрастанием срока беременности по линейной зависимости. Так же отношение бипариетального размера головы к фронтально-мандибулярному размеру было прямо пропорционально ($p < 0,001$, парный t-тест) (табл.3).

Таблица 3

Нормативные показатели ФМР плода (мм)

Срок беременности	Процентиль		
	5-й	50-й	95-й
11 нед. 0 дней - 11 нед 6 дней	11	13	15
12 нед. 0 дней - 12 нед 6 дней	15	18	20
13 нед. 0 дней - 13 нед 6 дней	20	25	27

Таким образом, анализ результатов исследований показал, что разработанные региональные фетометрические и биометрические показатели необходимы для более широкого использования в практике, так как они отличаются от фетометрических нормативов других стран, и эта разница составляет в среднем 2-4 недели, что имеет большое значение в диагностике пороков развития плода и хромосомных аномалий, в установлении точного срока беременности, влияющие на тактику ведения родов, проведения корректирующей терапии.

По рекомендациям FMF проведение скрининга первого триместра стандартным КТР для 11-14 нед., является 45-84 мм, разработанные нормативы КТР в регионе 42-77 мм. Ультразвуковые фетометрические и биометрические показатели: копчико-теменного размера, толщины воротникового пространства, длины носовых костей и фронтально-мандибулярного размера, указывают на антропометрические и этнические особенности характерные для разных регионов и стран. В связи с этим, разработанные нами фетометрические показатели плода могут широко использоваться в качестве региональных фетометрических нормативов для Республики Узбекистан.

В четвертой главе диссертации «**Совершенствование протокола ультразвукового исследования в 11-14 недель беременности**» приведены данные ретроспективного анализа 344 анкет, с осложнённым течением беременности.

Использование нового протокола, позволило улучшить диагностику пороков развития плода. Наибольшее количество рождения детей с единичными пороками развития плода приходится на возрастной период от 21 до 25 лет, также множественные пороки развития плода было зарегистрировано от 26 до 30 лет. Наименьшее количество пороков развития плода было выявлено у женщин от 36 до 48 лет. Среди женщин, беременность которых осложнилась множественными пороками развития плода, в большинстве случаев были выявлены сочетание двух пороков 92,31%, сочетание трёх пороков развития было зарегистрировано в 7,69%.

Таким образом, для обеспечения более эффективной пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний в ранние сроки

беременности целесообразно дополнить протокол скринингового ультразвукового исследования в 11-14 недель беременности. Широкое внедрение в клиническую практику скринингового ультразвукового исследования в 11-14 нед. беременности было обусловлено не только для обеспечения ранней пренатальной диагностики крупных ВПР, но и ХА.

В пятой главе диссертации **«Комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг хромосомной патологии плода»** показаны результаты изучения показателей расчётов возрастного и индивидуального рисков рождения детей с синдромом Дауна в зависимости от возраста и веса беременной, срока гестации и биохимических показателей плазма протеина-А связанного с беременностью, и альфа фетопротеина (РАРР-А/АФП) и человеческого хорионического гонадотропина (β -ХГЧ). А также был проведён сравнительный анализ эффективности расчёта риска рождения детей с синдромом Дауна для выявления возможных нелинейных тенденций зависимостей между возрастом родителей, распространённостью синдрома Дауна и количеством родов.

Для изучения оценки эффективности расчёта риска рождения детей с синдромом Дауна нами был проведён ретроспективный анализ 13 879 анкет беременных, пришедших на консультацию в Республиканский центр «Скрининг матери и ребенка» в плановом порядке. А также было изучено 385 анкет детей с синдромом Дауна, и проведено сравнении с демографическими показателями этих стран в городах Западной Африки, Северной и Южной Америки, Восточной и Западной Европы, Юго-Восточной Азии и Южной Азии.

Индивидуальные записи беременных родивших детей без генетической патологии и данные рождения детей с синдромом Дауна были собраны в результате использования программы диагностики врожденных и наследственных заболеваний проводившегося в Республиканском «Скрининг центре матери и ребёнка».

Ретроспективно проанализировано 13365 анкет женщин родивших детей без генетической патологии, у которых биохимические показатели РАРР-А находились в среднем на одинаковом уровне, что было подтверждено при сравнительном анализе вышеуказанных показателей. Данные РАРР-А в зависимости от срока беременности находились от 0,99 до 1,08 МоМ.

Рождение детей без генетической патологии у женщин старше 35 лет составляло от 4,77% до 13,99%, и в среднем – 9,1% от общего количества. При анализе материнского возраста и рождения детей с синдромом Дауна была получена обратная средняя корреляционная связь, которая составила ($r = -.0,56$). Подобные корреляционные зависимости встречаются среди детей без генетической патологии, так корреляционная зависимость между количеством родов и возрастом беременных составила ($r = -.0,62$).

Эта взаимосвязь между возрастом родителей и количеством родов без генетической патологии и рождением детей синдромом Дауна свидетельствует об уменьшении количества родов с увеличением возраста

родителей.

Проведённый нами статистический анализ ещё раз доказывает отсутствие возрастного фактора как риска рождения детей с синдромом Дауна, а увеличение рождения детей с синдромом Дауна у матерей в возрасте от 19 до 35 лет напрямую связана с увеличением количества родов. Исключение возраста матери – как одного из основного фактора уравнивает шансы при составлении групп высокого риска рождения детей с синдромом Дауна во всех возрастных группах, следовательно, уменьшив тем самым процент ложноотрицательных и ложноположительных результатов данного синдрома у женщин от 19 до 34 лет.

Таким образом, дородовая диагностическая тактика предотвращения рождения детей с синдромом Дауна имеет первостепенное значение и нуждается в своевременной диагностике всех беременных женщин вне зависимости от возраста. И данная стратегия может быть одной из эффективных методов в снижении количества хромосомной патологии, тем самым снизив количество диагностических ошибок при данной патологии.

В заключении диссертации приводятся обобщенные результаты изучения комбинированного ультразвукового и биохимического скрининга пороков развития и хромосомной патологии плода в первом триместре беременности. Представляется целесообразным оценить вклад каждого маркера хромосомной патологии плода в эффективность комбинированного скрининга в первом триместре беременности в группе женщин моложе 35 и старше 35 лет.

Эффективность скринингового исследования оценивается по таким параметрам, как чувствительность, специфичность, частота ложноположительных результатов теста. Эффективность ультразвукового скрининга, по результатам проведенных исследований следует заключить, что каждую беременную необходимо обследовать индивидуально независимо от возраста.

Разработанные основные показатели фетометрии, включая копчико-теменной размер, толщины воротникового пространства, фронтально-мандибулярного размера, длины носовой кости имеют различия с данными авторов других и должны использоваться для объективной оценки роста плода и соответствия его размеров сроку беременности в ранние сроки, так как учитывают региональные особенности.

Пренатальные эхографические признаки большинства врожденных пороков аналогичны таковым во второй половине беременности вне зависимости от нозологической принадлежности. При этом трансабдоминальное сканирование наиболее соответствует требованиям, предъявляемым к скрининговым методам, применяемым в ранние сроки беременности. Оптимальная схема ультразвукового обследования плода должна включать оценку эхографической анатомии плода с изучением костей свода черепа, основных структур головного мозга, воротникового пространства, профиля, орбит, носовых костей, ориентации сердца, позвоночника, передней брюшной стенки, желудка, кишечника, мочевого

пузыря и конечностей. Наиболее оптимальными сроками проведения оценки ультразвуковой анатомии плода при трансабдоминальной эхографии являются 11+0-13+6 недель беременности, при необходимости проводить трансвагинальное исследование.

С учетом накопленного собственного опыта и изучения мировых данных предлагаем концепцию развития пренатальной диагностики в области выявления врожденных пороков развития и хромосомных заболеваний. Улучшение результатов пренатальной диагностики требует:

1) оснащения кабинетов пренатальной диагностики высокотехнологичными, экспертного класса приборами,

2) обучения специалистов проведению исследований по единым протоколам, постоянный мониторинг навыков специалистов, проведение тренинг мастер-классов, семинаров для специалистов ультразвуковой диагностики пренатальных кабинетов и первичного звена,

3) применения единых протоколов исследования, с учетом использования, разработанных региональных фетометрических нормативов, ультразвуковых маркеров хромосомных аномалий I триместра беременности – толщину воротникового пространства выше 2,5мм, отсутствие визуализации носовых костей плода,

4) проведения комплексного скрининга с использованием результатов биохимических показателей PAPP-A и ХГЧ, с расчетом риска без учета возраста женщин,

5) применения НИПТ в группах высокого и промежуточного риска по результатам комбинированного скрининга,

6) применения инвазивной диагностики в группе высокого риска, а также при положительных результатах НИПТ, с целью окончательной верификации.

Использование разработанного нами алгоритма изучения ультразвуковой анатомии плода в ранние сроки беременности в без выборочной популяции, применения единых протоколов исследования, с учетом региональных нормативов, широкого внедрения НИПТ и инвазивной диагностики позволяют своевременно и эффективно диагностировать врожденные пороки развития плода и хромосомные патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Результаты докторской диссертации (DSc) на тему: «Эффективность ультразвукового и биохимического скрининга пороков развития плода и хромосомных аномалий» представлены в следующих выводах:

1. Разработанные основные показатели фетометрии и биометрии, включая копчико-теменной размер, толщину воротникового пространства, носовую кость и фронтально-мандибулярный размер, повысили чувствительность и специфичность пренатальной эхографии в идентификации плодов с хромосомными аномалиями 68,7% и 86,4% соответственно.

2. Для объективной оценки роста плода и соответствия его размеров

сроку беременности необходимо использование региональных нормативов, учитывающих конституциональные особенности, так как сравнительный анализ фетометрических нормативов других стран с нашими данными показал существенные различия копчико-теменного размера от 2,3 мм до 5,2 мм, что соответствует 2-3 неделям беременности.

3. 71,3% женщин родивших детей с синдромом Дауна относились возрастной категории от 20 до 35 лет. Включение в расчет риска по хромосомным заболеваниям возраста женщин (старше 35 лет) у пациенток группы высокого и промежуточного риска в 25% случаях привело к проведению необоснованной инвазивной диагностики. С целью повышения точности расчета риска хромосомных аномалий и снижения осложнений инвазивных процедур необходимо исключить возраст из расчета риска.

4. Использование стандартизированных методологических подходов к фетометрическому, биометрическому и биохимическому исследованиям, с учетом значения ТВП плода более 2,5 мм; отсутствия визуализации носовых костей плода; снижения обоих маркерных белков PAPP-A и β -ХГЧ менее 0,5 МоМ или расчетного риска менее 1:360 по данным биохимического скрининга, а также НИПТ даёт возможность сузить показания для проведения инвазивной пренатальной диагностики, что позволяет повысить эффективность комбинированного скрининга до 81,6%.

5. Усовершенствованный протокол скринингового ультразвукового исследования в 11-14 недель беременности с учетом региональных фетометрических нормативов, измерения фронто-мандибулярного размера и трубчатых костей, изучения V-среза позволяет обеспечить наиболее эффективную раннюю пренатальную диагностику широкого спектра врожденных и наследственных заболеваний.

6. Разработанный алгоритм пренатальной диагностики врожденных пороков развития и хромосомных аномалий плода, включающий ультразвуковое, биохимическое исследования, НИПТ и инвазивную диагностику позволяет обеспечить наиболее эффективную раннюю пренатальную диагностику хромосомных заболеваний.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04.12.2018. Tib.77.01 AT REPUBLICAN
SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL CENTER OF
ONCOLOGY AND RADIOLOGY ON AWARD SCIENTIFIC DEGREE
TASHKENT INSTITUTE OF POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION**

KAMALIDINOVA SHAKHNOZA MAKHMUDKHANOVNA

**EFFICIENCY OF ULTRASOUND AND BIOCHEMICAL SCREENING
OF FETAL MALFORMATIONS AND CHROMOSOMAL
ABNORMALITIES**

14.00.19 –Clinical radiology

**DISSERTATION ABSTRACT
OF THE DOCTOR OF OF MEDICAL SCIENCES (DSc)**

TASHKENT – 2020

The subject of doctor of philosophy (PhD) dissertation registered by the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic Uzbekistan in B2017.3 PhD/ Tib 279

The doctoral dissertation is carried out at Tashkent institute of postgraduate medical education.

The abstract of the dissertation is posted in two (uzbek, russian and english(resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.cancercenter.uz) and on the website of «Ziyonet» information and education portal at (www.ziyonet.uz).

Scientific consultant:

Fazilov Akram Akmalovich
Doctor of Medicine, professor

Official opponents:

Altynnik Natalya Anatolevna
Doctor of Medicine, professor

Yusupalieva Gulnara Akmalovna
Doctor of Medicine

Kurbanov Djaxangir Jamalovich
Doctor of Medicine

The leading organization:

Pirogov Russian National Research Medical University

The defense will be take place on « ____ » _____ 2020 at ____ o'clock at the meeting of the scientific council on “ ____ ” _____ 2019, №.DSc.26.04.2018.Tib.64.01 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (Address: 383 Farabi str., 100174 Tashkent city. Tel.: (+99871) 227-13-27; fax: (+99871) 246-15-96; e-mai: info@cancercenter.uz).

The dissertation is available in the Information Resource Centre of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology (registered under No. ____). Address: 383 Farabi str., 100174 Tashkent city. Tel.: (+99871) 227-13-27; fax: (+99871) 246-15-96, e-mail: info@cancercenter.uz

Abstract of dissertation sent out on « ____ » _____ 2020 y.
(mailing report №: ____ on « ____ » _____ 2020 y.)

M.N. Tillyashaykhov,
Chairman of the scientific council for award of scientific degree, doctor of medical sciences, professor

A.A. Adilkhodjaev,
Scientific secretary of the scientific council for award of scientific degree, doctor of medical sciences, associate professor

M.Kh. Khodjibekov,
Chairman of the scientific seminar at the scientific council for award a scientific degree, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the DScdissertation)

The aim of the research work. Improve the diagnosis of malformations and chromosomal abnormalities of the fetus in the first trimester of pregnancy, by ultrasound and biochemical screening

The object of the research work was the data of 14550 women who underwent a comprehensive examination for the period from 2008 to 2018 in the Republican center «Screening of mother and child». The data of 13797 women of the main group were studied, of which 12424 patients were included in the low-risk group, 998 in the intermediate-risk group and 375 in the high-risk group for congenital malformations and chromosomal diseases. 368 women with physiological pregnancy made up the control group, and questionnaires were studied for children with Down syndrome, registered with the doctor of the genetics of the Republican Center «Screening of Mother and Child».

The scientific novelty of the research work:

regional features of fetometric standards are specified for an objective assessment of fetal growth and compliance of its size with gestational age in the early stages;

echographic criteria for prenatal identification of fetuses with malformations and chromosomal abnormalities were determined considering fetometric and biometric indicators, including coccyx-parietal size, thickness of the collar space, nasal bone and front-mandibular size;

studied fetometric and biometric features of verification of the risk of developing Down syndrome and microcephaly in early pregnancy with the release of specific biochemical and ultrasound screening criteria;

an integrated approach has been developed to evaluate echographic markers of chromosomal abnormalities and ultrasound anatomy of the fetus during screening studies using a non-invasive prenatal test;

ultrasound markers, such as TBP, NK length, were determined in relation to the developed new fetometric standards and biochemical criteria for conducting non-invasive and invasive diagnostics of the first trimester of pregnancy to provide the most effective early prenatal diagnosis of a wide range of congenital and hereditary diseases;

the ultrasound protocol was improved and a diagnostic algorithm for a phased integrated screening examination was developed to timely detect markers of chromosomal abnormalities and fetal malformations in early pregnancy.

Implementation of the research results. According to the results of a scientific study, to improve the results of the effectiveness of timely prenatal diagnosis of both chromosomal abnormalities and various congenital malformations in early pregnancy has been determined. According to the results of a scientific study, to improve the diagnosis of malformations and chromosomal abnormalities of the fetus in the first trimester of pregnancy: guidelines were developed “Ultrasound and biochemical screening of pregnant women” (certificate of the Ministry of Health No. 8n-p / 209 dated December 29, 2016). The proposed recommendations contributed to improving the quality and effectiveness of timely

prenatal diagnosis of both chromosomal abnormalities and various congenital malformations in early pregnancy, as well as expanding the knowledge and skills of ultrasound diagnosticians in verifying these abnormalities; the methodology of prenatal screening identification of malformations and chromosomal abnormalities in the fetus was improved taking into account specific fetometric and biometric criteria (certificate of the Ministry of Health No. 8n-r / 209 dated December 29, 2016).

The proposed criteria made it possible not only to determine the main directions for improving prenatal screening, but also to improve the diagnostic verification of congenital malformations of the fetus; The obtained scientific results on improving the diagnosis of malformations and chromosomal abnormalities of the fetus in the first trimester of pregnancy have been introduced into the practice of health care, in particular, in the Republican Center “Screening for Mother and Child”, Tashkent Institute for Advanced Medical Studies, Namangan and Ferghana Screening Centers (Ministry of Health Certificate No. 8n-r / 209 dated December 29, 2016). Implementation of the research results allowed to improve the tactics of prenatal diagnosis, to ensure early verification and formation of a risk group for childbirth with malformations and chromosomal abnormalities, in particular, 67.4% of fetuses with chromosomal pathology were detected, including 76.4% of fetuses with Down disease, with a frequency of false positive results - 12.6%.

Structure and scope of the dissertation. The thesis consists of an introduction, five chapters, conclusions, a list of references and applications. The volume of work is 163 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Камалидинова Ш.М., Исамухамедова М.А. Пренатальная тактика ультразвукового обследования плода в ранние сроки беременности // Педиатрия, Узбекистан 2015. №3. – С. 92-98. (14.00.00; №16)
2. Камалидинова Ш.М. Пренатальная диагностика микроцефалии // Педиатрия, Узбекистан 2016. №3. – С. 30-35. (14.00.00; №16)
3. Камалидинова Ш.М., Азимова Г.А. Пренатальная тактика ультразвукового обследования плода в ранние сроки беременности// Медицинские новости, 2017. №12. – С. 58–62. (14.00. 00; №82).
4. Камалидинова Ш.М., Фазылов А.А., Азимова Г.А. Алгоритм ультразвукового обследования плода в ранние сроки беременности //Диагностическая и интервенционная радиология РФ № 4 с.22-28. (14.00.00; №46)
5. Kamalidinova Sh.M., Fazylov A.A. Prenatal ultrasound diagnosis of heart disease // European science review. - Austria, Vienna, 2018. – N8-9. – P.75-77. (14.00.00; № 19)
6. Kamalidinova Sh.M. Down syndrome and maternal age // European science review. - Austria, Vienna, 2018. – N8-9. – P.77-79 (14.00.00; № 19).
7. Камалидинова Ш.М., Азимова Г.А. Пренатальная тактика ультразвукового обследования плода в ранние сроки беременности //Биология ва тиббиёт муаммолари, Самарканд 2018. № 3(108) с. 29-35. (14.00.00; № 19)
8. Нормуродова Н.М., Камалидинова Ш.М., Курбанова В.В. Редкие врожденные пороки развития плода. Особенности пренатальной диагностики тетраплоидии// журнал Педиатрия Узбекистан. 2018. №1 С.98-100. (14.00.00; №16)
9. Камалидинова Ш.М., Фазылов А.А., Азимова Г.А. Эффективность ультразвукового обследования плода в ранние сроки беременности //Биология ва тиббиёт муаммолари, Самарканд 2018. № 3(108) с. 29-35. (14.00.00; №19)
10. Камалидинова Ш.М., Фазылов А.А., Дьяков В.В., Азимова Г.А., Протокол ультразвукового исследования сердца плода // Биология ва тиббиёт муаммолари, Самарканд 2018. № 3(108) с. 45-56. (14.00.00; №19)

II бўлим (II часть; II part)

11. Камалидинова Ш.М. Ультразвуковой и биохимический скрининг беременных // Методические рекомендации - 2016. Ташкент С 28.
12. Инамова С.Т., Каримов А.Х., Фазылова С.А., Расулова М.М., Насридинов Х.К., Камалидинова Ш.М. Технология ультразвукового

исследования в акушерстве// Издательство «Фан» Академии наук Республики Узбекистан Ташкент - 2012. - 192 с.

13. Kamalidinova Sh. Prenatal tactics of ultrasonographic examination of the fetus in early pregnancy // *European medical health and pharmaceutica journal*. – 2012. – vol.4. – P.13-17.

14. Kamalidinova Sh., Azimova G. Maternal age and fetal defects// *The European Journal of Technical and Natural Sciences*. - Vienna, 2017. - № 6. – 2017. - P. 52-58.

15. Камалидинова Ш.М. Основные региональные нормативы ультразвуковой фетометрии Республики Узбекистан// *Пренатальная диагностика*. – РФ, 2012. – Т.11. - №1. – С. 54-59.

16. Камалидинова Ш.М. Особое мнение о зависимости рождения детей с синдромом Дауна от возраста родителей // *Пренатальная диагностика*. – РФ, 2012. – Т.11. - №4. – С. 338-341.

17. Камалидинова Ш.М. Новый маркер расчета риска при проведении скринингового ультразвукового исследования в 1 триместре // *Пренатальная диагностика*. – РФ, 2016. – Т.15. - №2. – С. 139-141.

18. Камалидинова Ш.М. Ранняя пренатальная диагностика микроцефалии // *Пренатальная диагностика*. – РФ, 2016. – Т.15. - №2. – С. 169-171.

19. Нормурадова Н.М., Камалидинова Ш.М., Курбанова В.В., Каландарова М.А. Случай пренатальной диагностики экстрофии мочевого пузыря с аномалиями развития наружных половых органов // *Пренатальная диагностика*. – РФ, 2017. – Т.16. - №3. – С. 275-280.

20. Камалидинова Ш.М. Эффективность ультразвуковых маркеров I триместра беременности// *Ультразвуковая и функциональная диагностика*, 2011, № 4.- С.65

21. Камалидинова Ш.М. Возраст матери как фактор риска рождения детей с синдромом Дауна// *Ультразвуковая и функциональная диагностика*, 2011, № 4.- С.66

22. Камалидинова Ш.М., Назирова Ш.Т., Шарипова М.К., Азимова Г.А. Пренатальная диагностика хромосомных анеуплоидий и пороков развития плода в I триместре беременности// *Международная конференция «Достижения и перспективы специализированной медицинской помощи детям (Узбекская модель)» Узбекистан 2015.-С.49*

23. Нормурадова Н.М., Камалидинова Ш.М., Курбанова В.В., Каландарова М.А. Возможности пренатальной ультразвуковой диагностики кистоно-аденоматозного порока развития легкого// *XVIII Всероссийский научно-образовательный форум Мать и Дитя, Россия 2017.- С.39-40*

24. Kamalidinova Sh., Down syndrome minority report //11 World Congress in Fetal Medicine 24-28 June 2012 Kos, Greece, poster report //FMF <https://fetalmedicine.org/abstracts>, P.64

25. Kamalidinova Sh., Special opinion on the dependence of the birth of children with Down's syndrome on the age of parents //13 World Congress in Fetal

Medicine 29 June 2014 Nice, poster report//FMF
<https://fetalmedicine.org/abstracts>, P.45

26. Kamalidinova Sh., New markers calculation of risk during screening ultrasound I trimester of pregnancy //15 World Congress in Fetal Medicine 26-30 June 2016 Mallorca, Spain, poster report//FMF <https://fetalmedicine.org/abstracts>, P.21

27. Kamalidinova Sh. Early diagnosis of microcephaly // 15 World Congress in Fetal Medicine 26-30 June 2016 Mallorca, Spain, poster report//FMF <https://fetalmedicine.org/abstracts>, P.58

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди

Босишга рухсат этилди 16.12.2019 й. Бичими 60x84^{1/16}.
Рақамли босма усули. Times гарнитураси. Шартли босма табағи 3,5.
Адади 100 нусха. Буюртма № 87.

Гувоҳнома реестр №10-3719.
“Тошкент кимё-технология институти” босмаҳонасида чоп этилди.
100011, Тошкент, Навоий кўчаси, 32-уй.