

RESPUBLİKA ELMİ TƏDQIQATLARIN ƏLAQƏLƏNDİRİLMƏSİ ŞURASI

<i>Təşkilatın adı</i>	Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Azərbaycan Tibb Universiteti
<i>Sənədin növü</i>	Tibb üzrə Fəlsəfə Doktoru dissertasiya işinin Annotasiyası
<i>Tədqiqat işinin adı</i>	Hamiləlik müddətində immunoloji konfliktin müasir diaqnostika üsulları və rezus izoimmunizasiyada dölə bətdaxili qanköçürmənin effektivliyi
<i>Tədqiqat mövzusunun aid olduğu elmi problemin adı</i>	Müasir şəraitdə mamalıq, ginekologiya və reproduktologiyanın aktual problemlərinin diaqnostikası, müalicəsi, profilaktikası və qadının həyat keyfiyyətinə təsirinin öyrənilməsi
<i>Qeydiyyat alındığı Elmi Şuranın adı</i>	Azərbaycan Tibb Universitetinin I Müalicə-profilaktika fakültəsinin Elmi Şurası
<i>Qeydiyyat tarixi</i>	
<i>Etika Komissiyasının qərarı</i>	
<i>İxtisas şifri</i>	3215.01
<i>İxtisasın adı</i>	Mamalıq -Ginekologiya
<i>İcarçının statusu</i>	Dissertant
<i>İcraçı</i>	Canbaxışov Turab Qələndər oğlu
<i>Təvəllüdü</i>	1981
<i>Cinsi</i>	Kişi
<i>İş yeri və vəzifəsi</i>	Azərbaycan Tibb Universitetinin, Tədris Cərrahiyyə Klinikası Mamalıq və Ginekologiya şöbəsinin müdiri II
<i>Əlaqə</i>	Mail: dr.turab@yahoo.com
<i>Elmi rəhbər</i>	Azərbaycan Tibb Universitetinin I Mamalıq və Ginekologiya kafedrasının müdiri, t.e.d., prof.Əliyeva Elmira Mikayıl e-mail: prof.aliyeva@inbox.ru
<i>Elmi məsləhətçi</i>	-
<i>Sponsor</i>	
<i>Tədqiqatın yerinə yetiriləcəyi yerli təşkilat</i>	Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris Cərrahiyyə Klinikası, Mirqasımov küç., 1004-cü məhəllə., Bakı, Azərbaycan. (+994 12) 449 82 54; (+994 12) 440 01 26;
<i>Tədqiqatın yerinə yetiriləcəyi xarici təşkilat (lar)</i>	
<i>Şəhər və il</i>	Bakı, 2022
<i>Koordinasiya şurasına ilkin və sonrakı müraciət tarixi</i>	
<i>AMEA qeydiyyat nömrəsi</i>	
<i>Qeydiyyat tarixi</i>	
<i>Maraqların toqquşması</i>	yoxdur

TƏDQIQATIN MƏZMUNU

İşin adı	Hamiləlik müddətində immunoloji konfliktin müasir diaqnostika üsulları və rezus izoimmunizasiyada dölə bətdaxili qanköçürməyinin effektivliyi
Problem	<p>Müasir şəraitdə dölün hemolitik xəstəliyinin ağır formaların patogenetik müalicə üsulu dölə bətdaxili damardaxili qanköçürülməsidir. Bu üsul ilk dəfə keçən əsir 60-ci illərdən tətbiq olunur. İlk olaraq 2 əsas üsuldan istifadə edilmişdir: qarın boşluğu (intraperitoneal) və damardaxili. Dölə intraperitoneal qan köçürməsi ilk dəfə 1963-cü ildə A.Litey tərəfindən aparılıb (Litey A.W., et.al., 1963). Bu üsula görə eritrositar kütlə dölün qarın boşluğuna yeridilir və dölün limfatik sistem ilə köçürülən qan dölün qan dövranına transport olur. Müasir şəraitdə bu üsuldan istifadə edilmir. Hal-hazırda dölə bətdaxili qanköçürmə damardaxili üsulla aparılır.</p> <p>Dölün bətdaxili hemotransfuziyaya (DBH) aparılma müddəti hestasiyanın 15 həftəsindən 33 həftəyə gədər tərəddüd edir. Al-Riyani et.al., və həmmüəlliflərin DBH orta müddəti 26 həftədir və 33-cü həftəyə gədər davam edir.</p> <p>Aparılan elmi tədqiqatlara görə DBH-nın göstəriciləri: ağır anemiya, hematokritin 15-25% az olması, hemoqlobin 80-90 q/l azalmasıdır.</p>
Məqsəd	<p>Dölün bətdaxili hemotransfuziyası (DBH) döldəki anemiyanın korreksiyası üçün ən effektiv metodudur və effektivliyinin öyrənilməsi vacibdir.</p> <p>Rezus izoimmunizasiyası olan hamilələrdə müasir diaqnostika üsullarının informativliyi və dölün hemolitik xəstəliyinin ağır formalarında bətdaxili qanköçürmənin effektivliyinin öyrənilməsi.</p>
Obyekt və müdaxilələr – (xəstə qrupları və müdaxilələr/proseduralar)	<p>Məqsədə uyğun olaraq 77 rezus sensibilizasiya olan qadınlar müayinə olunmuşdur. Onlardan 13 dölə orta-ağır və ağır hemolitik xəstəliyi olan hamilələrdə bətdaxili qanköçürmə əməliyyatı aparılmışdır.</p> <p>Tədqiqatın kliniki materialı 2017-2021 il müddətində tam yığılıb. Bütün hamilələrdə kliniki, funksional,</p>

	biokimyəvi, mikrobioloji və genetik müayinələr aparılmışdır.
Əsas qiymətləndirmə kriteriyası və onun ölçmə metodu	<p>-Mamalıq müayinəsi;</p> <p>-Hamiləliklərin erkən müddətindən dinamikada antieritrositar anticisimlərin təyini;</p> <p>-Dölün 2D ultrasəs müayinəsi: fetometriya, dölyanı mayenin miqdarının, ciftin strukturunun təyini, döldə assitin, hidrotoraksin, hidroperikardın, dölün yumşaq toxumalarını ikilikonturlarının təyini;</p> <p>-Doppleroqrafiya üsulu ilə orta beyin arteriyasının maksimal sistolik sürətinin təyini.</p>
Əlavə qiymətləndirmə kriteriyaları və onların ölçmə metodları	<p>-Prenatal invaziv metodlarından amniosentez üsulu ilə dölün kariotipinin təyini və infeksiyalarının PCR üsulu ilə yoxlanılması: sitomeqalovirusun, sifilisin, parvovirusun;</p> <p>-Kordosentezin aparılması və alınan qandadölün qan qrupu, Rh mənsubiyyəti, Hb, Hct, leykosit və trombositlərinin təyini.</p>
Açar sözlər	Dölün hemolitik xəstəliyi, dölün hidropsu, izoimmunizasiya, bətdaxili hemotransfuziya.
Obyektinə görə işin növü	Klinik
Məqsədinə görə işin növü	Müalicə və diaqnostika
Vaxta görə işin növü	Prospektiv
Klinik tədqiqatın modeli	Klinik
Obyekt – xəstələr (material)	-izoimmunizasiya olan hamilələr, rezus -77 hamilə qadın
Daxil etmə kriteriyaları	Rezus sensibilizasiya olan hamilələr
Çıxarma kriteriyaları	əkiz döllər, Rh-konflikt olmayan hamilələr
Randomizasiya üsulu	Kliniki tədqiqat
Müdaxilənin növü	-invaziv müayinə metodu (amniosentez, kordosentez); -bətdaxili hemotransfuziya.
Müdaxilənin açıqlaması	Hamilə qadın əməliyyatxana şəraitində aseptika və antiseptika şərtlərinə riayət edilərək, ultrasəs müşahidəsi altında və qarın bölgəsindən 22G diametrində, uzunluğu 90 mm-liq transfuziya iynəsi ilə uşaqlıq/amnion boşluğuna girilir və öncə amnion mayedən 20 ml nümunə alınır.

	<p>Amnion mayədə maternal kontaminasiyanın qarşısını almaq üçün 2 ml amnion mayedən alınır atılır və dölün xromosom analizi, sitomegalovirus, sifilis və parvovirus infeksiyalarının yoxlanılması üçün 20 ml amnion maye alınır və laboratoriyaya göndərilir. Maye alındıqdan sonra iynə ilə ultrasəs müşayəti altında göbək ciyəsinin venasına girilərək 4 ml dölün qanı alınır ilk hemoqlobin, hematokrit və qan qrupasını təcili öyrənmək üçün laboratoriyaya göndərilir və əməliyyat sırasında dölün hərəkətlərini azaltmaq üçün, təqribi hesablanan çəkisinə görə qısa təsirli paralitik maddə yeridilir (vecuronium 0.01mg/kg). Laboratoriyadan gələn dölün həqiqi hemoqlobin/hematokrit dəyərlərinə görə transfuziya miqdarı hesablanır və miqdar müəyyənləşdirilərək qan köçürülməyə başlanılır. Qan köçürmə əməliyyatı sırasında iynənin göbək ciyəsindəki venada olmasından əmin olmaq üçün daima ultrasəs nəzarəti aparılır və ara-sıra dölü hipervolemik şokdan qorumaq üçün miokardın yığılma gücünə baxılır.</p> <p>Hədəflənən qan miqdarı köçürüldükdən sonra təkrar 4 ml dölün qanından alınaraq laboratoriya göndərilir və ultrasəs müşaidəsi altında göbək ciyəsinin venasında olan iynə tamamiylə çıxarılır. Təkrar dölün orta beyin arteriyasının Doppleri olunur və aparılan ölçülər qeyd edilir.</p>
<p>Statistik və riyazi işləmlər</p>	<p>Tədqiqatın gedişində alınmış bütün rəqəm göstəriciləri “Stat Graph” statistik vasitəsilə təhlil olunacaq. Qruplarda kəmiyyət göstəriciləri arasındakı fərqi müəyyən etmək üçün qeyri-parametrik üsul - Wilkokson (Manna-Wythni) meyarı (W), keyfiyyət analizi aparmaq üçün c^2- meyarı (Pirsonun uyğunluq meyarı), nonparametrik Kruskal-Wallis testi və Student-in t testi istifadə ediləcəkdir.</p>
<p>Aktuallığı</p>	<p>Dölün hemolitik xəstəliyinin diaqnostikası, müalicəsi, dölün vəziyyətinin öyrənilməsi aktual problem olaraq qalır. Müasir elmi tədqiqatlara əsasən dölün hemolitik xəstəliyinin rastgəlmə tezliyi 3-6% təşkil edir. Bu fəsad nəticəsində yeni doğulmuşun ölüm tezliyi 2,5% qeyd olunur (16,17).</p> <p>Qeyd etmək lazımdır ki, müasir şəraitdə təşkil olunmuş rezus profilaktikasının aparılması dölün hemolitik</p>

xəstəliyini nəzərə çarpacaq qədər azalması ilə müşahidə edilir. Eyni zamanda inkişafda olan ölkələrdə, o cümlədən Hindistan, Pakistan, Misirdə hər il resus sensibilizasiyadan 160 min-dən çox prenatal ölüm hadisələri və bu səbəbdən 100 min uşaqda əlilliyə qeyd olunur. Rusiyada resus sensibilizasiyaya baxmayaraq dölün hemolitik xəstəliyi 15-16% (10,14,24,37,45).

Hamiləliyin ilk həftələrində ana və döl arasında mürəkkəb immunoloji əlaqələr yaranır. Bu əlaqələr hamiləliyin gedişatını, ananın, dölün və yenidoğulmuşun vəziyyətini təyin edir. Dölün anada olmayan antigen tərkibli eritrositlərlə immunizasiya nəticəsində baş verir və 95% resus immunizasiya qeyd olunur. Ədəbiyyat məlumatlarına əsasən resus faktorlarının formalaşması hamiləliyin 7-8 həftəsində baş verir və dəqiq olaraq embrionun və dölün 10-14 həftəsində təyin edilir.

Resus immunizasiyasının yaranmasının əsas amillərinə yüksək ehtimalla resus müsbət qanın köçürülməsi, spontan düşük, süni abort, uşaqlıqdan kənar hamiləlik, hamiləlik zamanı invaziv müayinə üsulları qeyd olunur (23,26,40,43).

Məlumdur ki fizioloji hamiləlikdə cift vasitəsi ilə 1-ci trimestrdə dölün eritrositlərin 3%, 2-ci trimestrdə 15%, 3-cü trimestrdə 45% ana qan dövrəsinə keçir. Hamiləlik müddətində resus immunizasiya xorion xovların tamlığının pozulması nəticəsində baş verir. Dölün eritrositar hemolizi ana qanındakı anticismlərin titrindən asılıdır. Yüksək titrdə dölün eritrositar hemolizi sürətlənir və dölün hemolitik xəstəliyi ilə nəticələnir (1,27).

Aparılan elmi tədqiqatlara görə dölün hemolitik xəstəliklərin ağır formasının inkişafında qeyri əlverişli proqnostik amillərdən hamiləliyin erkən müddətində (20-həftədə qədər) anticismlərin yüksək titrin (1:16-dan çox) təyini (15,20,25).

Tədqiqatlar nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, resus anticismlərinin titrin 1:4-dən 1:16-ya qədər olduqda doğulan döllərdə hemolitik xəstəliyinin olmaması və ya

yüngül formaları qeyd olunur. Rezus anticisimlərinin 1:16-dan 1:4098 olduqda döllər orta-ağır və ağır formalarında doğulurlar və prenatal xəstələnmə və ölüm göstəriciləri yüksək olur (6,18,19,28,).

Hamiləliyin dinamikasında rezus mənfi hamilələrdə rezus anticisimlərin müxtəlif artma xüsusiyyətləri təyin edilir:

- Anticisimlərin titrinin monoton tipli dəyişməsi;
- Sıçrayan tipli titr;
- Tədricən artan anticisimlərin titri;
- Hamiləlik müddətində tədricən azalan titr.

Müəyyən edilmişdir ki, birinci hamiləlikdə anticisimlər 0,91% əmələ gəlir, ikinci hamiləlikdə 5,51%, üçüncü hamiləlikdə 7,14%, 4-cü hamiləlikdə 5,88%, 5-ci və daha çoxhamiləliklərlə 17,11% təşkil edir. Bu da hamiləlik artıqca anticisimlərin əmələ gəlmə tezliyində artırır, bu da doğuşyardım müəssisələrində rezus sensibilizasiya profilaktikasının aparılmamasını əks edir (19,28,37,41,42,43).

Müasir tədqiqatlara əsasən dölün hemolitik xəstəliyinin qeyri invaziv prenatal diaqnostikasına dölün doppleroqrafiya ilə orta beyin arteriyasının maksimal sistolik sürətinin (OBA-MSS) ölçülməsidir.

Müəyyən olunmuşdur ki, hamiləliyin 2-ci və 3-cü trimestrdə dölün OBA-MSS ilə dölün hemoqlobin və hemotokritlə yüksək düz korrelyasiyası qeyd olunur (16,17,23,34).

Л.В.Ткаченко и соавт. (2018) tədqiqatlarına görə dölün OBA-MSS artması döldə hiperdinamik tipli qan dövranını əks etdirir və bu göstəricinin 1,5 MoM-dan yüksək olması dölün dərin anemiyasını əks etdirir. Bu göstərici əsasında dölə bətdaxili qan köçürülməsi məqsədə uyğun sayılır.

Çox saylı tədqiqatlara əsasən təyin edilmişdir ki, dölün OBA-MSS göstəricisi ilə dinamikada ölçülməsi bir döldə çoxsaylı hemotransfuziyalara göstərişdir. Aparılan tədqiqatlara görə hemotransfuziyanın bir döldəki intervalı 5 gündən 5 həftəyə qədər aparıla bilər (36,39).

<p>Vəzifələr</p>	<p>1.Rezus sensibilizasiya olan qadınların risk amillərinin və onların tezliyinin araşdırılması. Dölün hemolitik xəstəliyinin müxtəlif formaların rast gəlmə tezliyinin öyrənilməsi</p> <p>2.Dölün hemolitik xəstəliyi olan hamiləliyin ultrasəs müayinəsinin kriteriyalarının təyini</p> <p>3.Doppleroqrafiya üsulu ilə dölün hemolitik xəstəliklərinin müxtəlif formalarında orta beyin arteriyasının maksimal sistolik sürətinin təyini (qeyri-invaziv üsulu)</p> <p>4.İnvaziv diaqnostik üsulları: amniosintezin və kortosentezin göstərişlərinin, aparılma üsulları, alınan nəticələrinin öyrənilməsi.</p> <p>5.Dölün bətdaxili qanköçürülmənin göstərişləri, kordosentezin aparılan mərhələləri, effektivliyinin və fəsadlarının öyrənilməsi</p> <p>6.Dölün bətdaxili hemotransfuziyanın effektivliyinin, ana və dölün vəziyyətinə təsirinin öyrənilməsi.</p>
<p>Orijinallıq (yeniliyi)</p>	<p>Aparılan tədqiqat nəticəsində ilk dəfə olaraq rezus sensibilizasiyalı olan hamilələrin risk amilləri öyrəniləcək. Dölün hemolitik xəstəliyi olan hamilələrdə ultrasəs müayinələrinin kriteriyaları müəyyən ediləcək. Hamilələyin dinamikasında orta beyin arteriyasının maksimal sistolik sürəti təyin ediləcək. Amniosintez vasitəsi ilə dölyanı mayenin genetik və mikrobioloji tədqiqatı aparılacaq. Kordosentez vasitəsi ilə götürülən qandan dölün laborator və biokimyəvi müayinələr aparılacaq. İlk dəfə olaraq dölə bətdaxili qanköçürmənin effektivliyi, fəsadları və perinatal nəticələri öyrəniləcəkdir</p>
<p>Gözlənilən nəticələr və onların elmi-praktik əhəmiyyəti</p>	<p>Aparılan tədqiqat nəticəsində dölün sensibilizasiyasının risk amillərinin tezliyi öyrəniləcək, dölün müxtəlif formalarının tezliyi təyin ediləcək, qeyri-invaziv (ultrasəs, Doppleroqrafiya) və invaziv metodlarla (amniosentez, kordosentez vasitəsi ilə) dölün hemolitik xəstəliyinin müxtəlif ağırlıq dərəcələrinin kriteriyaların təyin</p>

	ediləcəkdir. BDH-nın göstərisi, texnikası, qan həcmi, uzaq və yaxın fəsadlar öyrəniləcəkdir.
Maddi və texniki imkanlar	var
Tədqiqatın yerinə yetiriləcəyi yer	Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Azərbaycan Tibb Universitetinin TədrisCərrahiyyə Klinikası
İşəbaşlama vaxtı	2017
İşin bitirmə vaxtı	2022
İşin müddəti	5 il
İşin mərhələləri	<p>2017 III kvartal – 2017 IV kvartal</p> <p>Kafedra iclasında, Mamalıq-Ginekologiya şöbəsində problem komissiyasında və fakultə elmi şurasında tibb üzrə fəlsəfə doktoru dissertasiya mövzusu və planının müzakirəsi aparılmışdır.</p> <p>2017 I kvartal – 2018 IV kvartal</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ədəbiyyat mənbələri ilə iş 2. Şəxsi materialların toplanması, sistemləşdirilməsi və təhlili 3. Klinik materialların toplanması 4. Elmi məqalələrin nəşr edilməsi <p>2019 I kvartal – 2020 IV kvartal</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Elmi məqalələrin, tezislərin işlənməsi. 2. Əldə olunan məlumatların statistik işlənilməsi 3. Dissertasiyanın tərtibi 4. Dissertasiya işinin sınaq müdafiəsi <p>2021 I kvartal – 2022 II kvartal</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dissertasiyanın son variantının hazırlanması və aprobasiya edilməsi Burada tədqiqatın hansı mərhələləri və vaxtı barədə məlumat verilir
Ədəbiyyat	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gönenç G., İşçi H., Yiğiter A.B., Hançer V., Büyükdoğan M. Non-invasive prenatal diagnosis of fetal RhD by using free fetal DNA // Clin Exp Obstet Gynecol., 2015, vol.42, №3, p.344-360. 2. Берман А.А., Башмакова Н.В., Косовнова Н.В., Шадрина И.А. Применение магнитно-резонансной томографии для исследования центральной нервной системы у плодов с гемолитической болезнью, осложненной иммунной водянкой и развитием материнского зеркального синдрома // Проблемы репродукции, 2017, вып.23, №3, с.95-100.

3. Бийболатова Д.Т. Гемодинамические нарушения в сосудах фетоплацентарного комплекса у женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови и железодефицитной анемией // Вестник ВолгГМУ, 2010, вып.3, №35, с.108-118.
4. Бойко Н.В., Модель Г.Ю., Алехина В.И. Особенности адаптации новорожденных, перенесших внутриутробные гемотрансфузии // Кубанский научный медицинский вестник, 2018, вып.25, №3, с.34-39. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-3-34-39
5. Бутина Е.В., Васкина Е.А., Зайцева Г.А., Маркова М.В. Глубокая депрессия эритропоза новорожденного, обусловленная резус-сенсibilизацией матери // Российский вестник акушера-гинеколога, 2015, №4, с.60-64.
6. Бутина Е.В., Зайцева Г.А. Диагностика иммунологического конфликта при беременности // Российский вестник акушера-гинеколога, 2014, №3, с.16-19.
7. Бутина Е.В., Зайцева Г.А., Шерстнев Ф.С., Коряковцева Т.А. Иммуногематологический мониторинг доноров и реципиентов // Вестник службы крови России, 2014, №4, с.19-23.
8. Демченко О.Б. Современные аспекты проблемы гемолитической болезни плода и новорожденного (Клиническая лекция) // 2017, №2, вып26, с.20-21.
9. Иванова А.В. Состояние здоровья и динамика гематологических показателей у детей младенческого возраста, перенесших внутриутробное переливание крови по поводу гемолитической болезни по резус-фактору // Автореф. дис. к.м.н., Екатеринбург, 2016, 27 с.
10. Иванова А.В., Захарова С.Ю. Состояние здоровья детей первого года жизни, получивших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови по поводу гемолитической болезни плода // Перинатальная медицина: союз науки и практики: материалы научно-практической

конференции, посвященной 100-летию присвоения статуса «Повивально-гинекологического института». Екатеринбург, 2016, с.22-24.

- 11.Ильясов А.Б. Результативность вычисления скорости кровотока средней мозговой артерии у плода при резус конфликте // Budapest, Magyarorszag, 2020, №18, с.101-105.
- 12.Керимова Э.А., Путилова Н.В., Кинжалова С.В., Чистякова Г.Н. Динамика показателей врожденного и адаптивного иммунитета у плодов с гемолитической болезнью, обусловленной резус-конфликтом, перенесших однократное внутриутробное внутрисосудистое переливание крови // Российский вестник акушера-гинеколога, 2018, вып.18, №1, с.15-18.
- 13.Кравченко Е.Н., Ожерельева М.А. Генетические и молекулярно-клеточные технологии в диагностике резус-фактора плода у беременных с резус-отрицательной кровью // Ж. Проблемы репродукции, 2016, №5, с.39-43. doi: 10.17116/repro201622539-43
- 14.Кравченко Е.Н., Ожерельева М.А., Куклина Л.В. Совершенствование алгоритма ведения беременных с резус-иммунизацией: диагностические аспекты // Мать и дитя в Кузбассе, 2017, вып.4, №71, с.43-47.
- 15.Лялькова И.А., Галиаскарова А.А., Байтанатова Г.Р. Прогностическое значение доплерометрии мозгового кровотока в диагностике гемолитической болезни плода // Актуальные вопросы акушерства гинекологии и перинатологии, М., 2013, с.88-90.
- 16.Мамедалиева Н.М. Акушерские и перинатальные исходы резус-конфликтной беременности // Алмата, Вестник КазНМУ, 2015.
- 17.Мамедалиева Н.М., Шарипбаева Н.Т., Данияров Н.Н., Джиджилава Г.М. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток с резус-сенсibilизацией // Вестник КазНМУ, 2015, №1, с.18-21.

- 18.Минеева Н.В. Особенности исследования антител к антигенам эритроцитов у доноров // Трансфузиология, 2012, №3, с.14-20.
- 19.Нагорнева С.В. Диагностика тяжелых форм гемолитической болезни плода // Автореф. дис. ...к.м.н., Санкт-Петербург, 2010, 24 с.
- 20.Ожерельева М.А., Кравченко Е.Н., Куклина Л.В. Профилактика резус-иммунизации при потенциально сенсibiliзирующем событии // Ж. Акушерство и гинекология, 2015, №11, с.117-120.
- 21.Ожерельева М.А., Кравченко Е.Н., Куклина Л.В. Резус-сенсibiliзация, гемолитическая болезнь плода и новорожденного. Современные тенденции и перспективы // Ж. Акушерство и гинекология, 2015, №12, с.16-20.
- 22.Ожерельева М.А., Тороповский А.Н., Кравченко Е.Н., Куклина Л.В. Клинический опыт применения неинвазивной пренатальной диагностики резус-фактора плода // Российский вестник акушера-гинеколога, 2016, №3, с.38-41.
doi: 10.17111/rosakush201616338-41
- 23.Савельева Г.М., Адамян Л.В., Курцер М.А., Сичинава Л.Г. Клинические рекомендации (протокол). Резус-сенсibiliзация. Гемолитическая болезнь плода // Миздрав РСФСР, 2017.
- 24.Смирнова А.А., Конопляников А.Г., Караганова Е.Я. Многократные внутриутробные переливания крови при резус-сенсibiliзации и тяжелых формах гемолитической болезни плода // Российский вестник акушера-гинеколога, 2021, т.21, №1, с.61-68.
- 25.Ткаченко Л.В., Костенко Т.И., Свиридова Н.И., Гриценко И.А. Профилактика резус-изоиммунизации беременных женщин // Лекарственный вестник, 2018, №3, вып.71, т.12, с.27-30.
- 26.Тороповский А.Н., Никитин А.Г., Жмырко Е.В., Скороходов Л.С. Анализ показателей информативности наборов реагентов ТЕСТ-SRY

и ТЕСТ-RHD при определении пола и резус-фактора плода // *Фундаментальные исследования*, 2014, №10, с.1566-1571.

27. Шакирова Э.М., Сафина Л.З., Шакирова Л.З. Структура отсроченных пролонгированных желтух новорожденных и тактика их лечения // *Практическая медицина*, 2012, №7, вып.62, с.97-100.
28. Шелаева Е.В., Павлова Н.Г. Перинатальные исходы при лечении тяжелых форм изоиммунизации // *Ж.Акушерства и женских болезней*, 2010, вып.59, №5, с.44-50.
29. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists., 2018, vol.131, №3, p.82.
30. Adam D.L., Bowes L., Goodyear L., Moorehead P.C. Conservative management of hyperferritinemia in hemolytic disease of the fetus and newborn: A case report and review of the literature // *J.Pediatr Hematol Oncol.*, 2019.
31. Avent N.D. Prenatal testing for hemolytic disease of the newborn and fetal neonatal alloimmune thrombocytopenia – current status // *Rev Hematol.*, 2014, vol.7, №6, p.741-750.
32. Bennardello F., Curciarello G. Survey on the prevention and incidence of haemolytic disease of the newborn in Italy // *Blood Transfus.*, 2013, vol.12, №11, p.518-527.
33. Clausen F.B. Integration of noninvasive prenatal prediction of fetal blood group into clinical prenatal care // *Prenat Diagn.*, 2014, vol.34, №5, p.409-515.
34. Clausen F.B., Damkjaer M.B., Dziegiel M.H. Noninvasive fetal RhD genotyping // *Transfus Apher Sci.*, 2014, vol.50, №2, p.154-162.
35. Donepudi R.V., Kenneth J. Intrauterine Transfusion Complicated by Umbilical Artery Thrombosis // *Case Repots in Obstetrics and Gynecolog.*, 2019, p.1-4.
36. Guinchard E., Brecca P., Monnier S., Rigal D. Non-invasive fetal RHD genotyping; Validation of the method with 200 patients // *Transfus Clin Biol.*,

- 2014, vol.21, №1, p.1-14.
37. Kent J., Farrel M., Soothill P. Routine administration of Anti-D: the ethical case for offering pregnant women fetal RHD genotyping and a review of policy and practice // BMC Pregnancy Childbirth., 2014, vol.14, №14, p.87. doi:10.1186/1471-2393-14-87
 38. Lindenburg I.T.M., Van Kamp I.L., Oepkes D. Intrauterine blood transfusion: current indications and associated risks // Fetal Diagnosis and Therapy, 2014, vol.36, p.263-271.
 39. Manzanares S., Entrala C., Sanchez-Gila M., Fernandez-Rosado F. Noninvasive fetal RhD status determination in early pregnancy // Fetal Diagen Ther., 2014, vol.35, №1, p.7-12.
 40. Nordval M., Dziegiel M., Hegaard H. Red blood cell antibodies in pregnancy and their clinical consequences: synergistic effects of multiple specificities // Transfusion, 2010, vol.50, №10, p.2070-2075.
 41. Sapa A., Jonkisz A., Zimmer M., Klosek A. Diagnostic utility of RHD-gene detection in maternal plasma in the prophylaxis of feto-maternal Rh-incompatibility // Ginecol.Pol., 2014, vol.85, №8, p.570-576.
 42. Schmidt L.C., Cabral A.C., Faria M.A., Monken F. Noninvasive fetal RHD genotyping from maternal plasma in an admixed Brazilian population // Genet Mol Res., 2014, vol.7, №13, p.799-805.
 43. Tsui N.B., Hyland C.A., Gardener G.J., Danon D. Noninvasive fetal RHD genotyping by microfluidics digital PCR using maternal plasma from two alloimmunized women with the variant RHD(IVS3+IG>A) allele // Prenat Diagn., 2013, vol.33, №12, p.1214.
 44. Visser G.H.A., Di Renzo G.C., Spitalnik S.L. FIGO Committee Safe Motherhood and Newborn Health. The continuing burden of Rh disease 50 years after the introduction of anti-Rh(D) immunoglobulin prophylaxis: call to action // Am.J.Obstet Gynecol., 2019, vol.221, №3, p.227.

Tədqiqatın hazırkı vəziyyəti	Başlanma mərhələsində
İşlə əlaqədar çap olunan məqalələr	<ol style="list-style-type: none"> 1. Altunyurt S., Okyay E., Saatli B., Canbahishov T. Neonatal outcome of fetuses intrauterine transfusion for severe hydrops complicated by Rhesus hemolytic disease // Int.J.Gynecol.Obstet., 2012, №117, p.153-156. 2. Hajiyeva S., Isayev A., Janbakhishov T. The Histological Pattern of Endometrium Samples in Postmenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding // World J.Surg, 2018, №42, p.39. 3. Hajiyeva F., Janbakhishov T. Pregnancy and Neonatal Outcomes in Pregnant Women Undergoing Fetal Hemotransfusion Because of Rh-Isoimmunization // World J.Surg, 2018, №42, p.39-40. 4. Gafarli M., Janbakhishov T. Efficacy of Cevrical in Pregnant Women with Cervical Insufficiency // World J.Surg, 2018, №42, p.40. 5. Muradova R., Janbakhishov T. Reproductive Outcomes in Women with Intrauterine Septum After Histeroscopic Metroplasty // World J.Surg, 2018, №42, p.41.
Abstrakt (Azərbaycanca)	<p>Dölün hemolitik xəstəliyin diaqnostikası, müalicəsi, dölün vəziyyətinin öyrənilməsi aktual problem olaraq qalır. Müasir elmi tədqiqatlara əsasən dölün hemolitik xəstəliyinin rastgəlmə tezliyi 3-6% təşkil edir. Bu fəsad nəticəsində yeni doğulmuşun ölüm tezliyi 2,5% qeyd olunur (15,16).</p> <p>Qeyd etmək lazımdır ki, müasir şəraitdə təşkil olunmuş rezus profilaktikası dölün hemolitik xəstəliyini nəzərə çarpacaq qədər azalması ilə müşahidə edilir. Eyni zamanda inkişafda olan ölkələrdə, o cümlədən Hindistan, Pakistan, Misirdə hər il rezus sensibilizasiyadan 160 min-dən çox prenatal ölüm hadisələri və bu səbəbdən 100 min uşaqda əlillik qeyd olunur. Rusiyada Rhesus sensibilizasiyaya baxmayaraq dölün hemolitik xəstəliyi 15-16% (9,3,23,44).</p>

Hamiləliyin ilk həftələrində ana və döl arasında mürəkkəb immunoloji əlaqə yaranır. Bu əlaqələr hamiləliyin gedişatını, ananın, dölün və yenidoğulmuşun vəziyyətini təyin edir. Dölün anada olmayan antigen tərkibli eritrositlərlə immunizasiya nəticəsində baş verir. Ədəbiyyat məlumatlarına əsasən rhesus faktorlarının formalaşması hamiləliyin 7-8 həftəsində baş verir və dəqiq olaraq 10-14 həftəsində təyin edilir.

Rezus immunizasiyasının yaranmasının əsas amillərinə yüksək ehtimalla rezus müsbət qanın köçürülməsi, spontan düşük, süni abort, uşaqlıqdan kənar hamiləlik, hamiləlik zamanı invaziv müayinə üsulları qeyd olunur (22,25,39,42).

Məlumdur ki fizioloji hamiləlikdə cift vasitəsi ilə 1-ci trimestrdə dölün eritrositlərin 3%, 2-ci trimestrdə 15%, 3-cü trimestrdə 45% ana qan dövrəsinə keçir. Hamiləlik müddətində rezus immunizasiya xorion xovların təmliğinin pozulması nəticəsində baş verir. Dölün eritrositar hemolizi ana qanındakı anticisimlərin titrindən asılıdır. Yüksək titrdə dölün eritrositar hemolizi sürətlənir və dölün hemolitik xəstəliyi ilə nəticələnir (1,26,36).

Aparılan elmi tədqiqatlara görə dölün hemolitik xəstəliklərin ağır formasının inkişafında qeyri əlverişli proqnostik amillərdən hamiləliyin erkən müddətində (20-həftədə qədər) anticisimlərin yüksək titrin (1:16-dan çox) təyini (13,19,24).

Tədqiqatlar nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, rhesus anticisimlərinin titrin 1:4-dən 1:16-ya qədər olduqda doğulan döllərdə hemolitik xəstəliyinin olmaması və ya yüngül formaları qeyd olunur. Rhesus anticisimlərinin 1:16-dan 1:4098 olduqda döllər orta-ağır və ağır formalarında doğulurlar və prenatal xəstələnmə və ölüm göstəriciləri yüksək olur (5,17,18,27,40).

Hamiləliyin dinamikasında rezus mənfi hamilələrdə Rhesus anticisimlərin müxtəlif artma xüsusiyyətləri təyin edilir:

-Anticisimlərin titrinin monoton tipli dəyişməsi;

	<p>-Sıçrayan tipli titr; -Tədricən artan anticisimlərin titri; -Hamiləlik müddətində tədricən azalan titr.</p> <p>Müəyyən edilmişdir ki, birinci hamiləlikdə anticisimlər 0,91% əmələ gəlir, ikinci hamiləlikdə 5,51%, üçüncü hamiləlikdə 7,14%, 4-cü hamiləlikdə 5,88%, 5-ci və daha çoxhamiləliklərlə 17,11% təşkil edir. Bu da hamiləlik artıqca anticisimlərin əmələ gəlmə tezliyində artırır, bu da doğuşyardım müəssələrində rezus sensibilizasiya profilaktikasının aparılmamasını əks edir (18,27,34,36,40,41,42).</p> <p>Müasir tədqiqatlara əsasən dölün hemolitik xəstəliyinin qeyri invaziv prenatal diaqnostikasına dölün Doppleroqrafiya ilə orta beyin arteriyasının maksimal sistolik sürətinin (OBA-MSS) ölçülməsidir.</p> <p>Müəyyən olunmuşdur ki, hamiləliyin 2-ci və 3-cü trimestrdə dölün OBA-MSS ilə dölün hemoqlobin və hemotokritlə yüksək düz korrelyasiyası qeyd olunur (15,16,21,33,39).</p> <p>Л.В.Ткаченко и соавт. (2018) tədqiqatlarına görə dölün OBA-MSS artması döldə hiperdinamik tipli qan dövranını əks etdirir və bu göstəricinin 1,5 MoM-dan yüksək olması dölün dərin anemiyasını əks etdirir. Bu göstərici əsasında dölə bətdaxili qan köçürülməsi məqsədə uyğun sayılır.</p> <p>Çox saylı tədqiqatlara əsasən təyin edilmişdir ki, dölün OBA-MSS göstəricisinin dinamikada ölçülməsi ilə bir döldə çoxsaylı hemotransfuziyalara göstərişdir. Aparılan tədqiqatlara görə hemotransfuziyanın bir döldəki interval 5 gündən 5 həftəyə qədər aparıla bilər (35,38).</p>
<p>İşin adı:</p>	<p>Hamiləlik müddətində immunoloji konfliktin müasir diaqnostika üsulları və rezus izoimmunizasiyada dölə bətdaxili qanköçürmənin effektivliyi</p>
<p>Problem:</p>	<p>Müasir şəraitdə mamalıq, ginekologiya və reproduktologiyanın aktual problemlərinin diaqnostikası, müalicəsi, profilaktikası və qadının həyat keyfiyyətinə təsirinin öyrənilməsi</p>

Məqsəd:	Rezus izoimmunizasiya olan hamiləlikdə müasir diaqnostika üsullarının informativliyi və dölün hemolitik xəstəliyinin ağır formalarında bətdaxili qanköçürmənin effektivliyinin öyrənilməsi.
Material və metodlar:	Məqsədə uyğun olaraq 77 rezus sensibilizasiya olan qadınlar müayinə olunmuşdur. Onlardan 13 dölə orta-ağır və ağır hemolitik xəstəliyi olan hamilələrdə bətdaxili qanköçürmə əməliyyatı aparılmışdır. Bütün hamilələrdə kliniki, funksional, biokimyəvi, mikrobioloji, genetik müayinələr aparılmışdır.
Əsas qiymətləndirmə kriteriyaları:	-Mamalıq müayinəsi; -Hamiləliklərin erkən müddətindən dinamikada antieritrositar anticisimlərin təyini; -Dölün ultrasəs müayinəsi: fetometriya, dölyanı mayenin miqdarının, ciftin strukturunun təyini, döldə assitin, hidrotoraksin, hidroperikadin, dölün yumşaq toxumalarını ikilikonturlarının təyini; -Doppleroqrafiya üsulu ilə orta beyin arteriyasının maksimal sistolik sürətinin təyini.
Əlavə qiymətləndirmə kriteriyaları:	-Prenatal invaziv metodlarından amniosentez üsulu ilə dölün kariotipinin təyini və infeksiyalarının PCR üsulu ilə yoxlanılması: sitomeqalovirusun, sifilisin və parvovirusun; -Kordosentezin aparılması və alınan qanda dölünqan qrupu, Rh mənsubiyyəti, Hb, Hct, leykosit və trombositlərinin təyini.
Açar sözlər:	Dölün hemolitik xəstəliyi, dölün hidropsu, izoimmunizasiya, bətdaxili hemotransfuziya.
İşin növü və dizaynı:	Prospektiv-kliniki araşdırma
Abstract (in english)	Diagnosis, treatment and researching of condition of fetal hemolytic disease of the fetus remains an urgent problem today. According to modern scientific researches, the incidence of fetal hemolytic disease is 3-6%. As a result of this complication, the neonatal mortality rate is 2.5% (16,17).

It should be noted that modern Rhesus prophylaxis is accompanied by a significant reduction in incidence of fetal hemolytic disease. At the same time, there are more than 160,000 prenatal deaths from Rhesus sensitization in developing countries, including India, Pakistan and Egypt, and 100,000 born children with disabilities each year. Despite Rhesus sensitization the rate of hemolytic disease of the fetus is 15-16% in Russia (10,14,24,37,45).

A complex immunological connection develops between mother and fetus during the first weeks of pregnancy. These relationships determine the course of pregnancy, the condition of the mother, the fetus and the newborn. It occurs due to immunization of the fetus with non-maternal antigen-containing erythrocytes. According to the literature, the formation of rhesus factors occurs at 7-8 weeks of pregnancy and is accurately determined at 10-14 weeks.

The main factors of the development of rhesus immunization are rhesus-positive blood transfusions, spontaneous abortions, medical abortions, ectopic pregnancies and invasive procedures during pregnancy (23,26,40,43).

It is known that in physiological pregnancy, the fetal erythrocytes enter the mother's bloodstream in the 1st trimester by 3%, in the 2nd trimester by 15%, and 45% in the 3rd trimester 45%. Rhesus immunization during pregnancy occurs as a result of disruption of the structure of the chorionic villi. Erythrocyte hemolysis of the fetus depends on the titer of antibodies in the mother's blood. High titers accelerate the erythrocyte hemolysis of the fetus and it results in hemolytic disease of the fetus (1,27).

According to scientific studies, one of the unfavorable prognostic factors in the development of severe hemolytic diseases of the fetus is the determination of high titers of antibodies (more than 1:16) in early pregnancy (up to 20 weeks) (15,20,25).

Studies have shown that when the titer of rhesus antibodies is 1: 4 to 1:16, there is no hemolytic disease or may be the mild forms of disease. When rhesus antibodies range from 1:16 to 1: 4098, fetuses are born in moderate to severe forms and have high rates of prenatal morbidity and mortality (6,18,19,28,).

Different growth characteristics of Rhesus antibodies in Rhesus-negative pregnant are determined in the dynamics of pregnancy:

- Monotonous change in the titer of antibodies;
- Jump type titre;
- The titer of gradually increasing antibodies;
- Gradually decreasing titer during pregnancy.

At the first trimester antibodies were found by 0.91%, at the second pregnancy by 5.51%, at the third pregnancy 7.14%, at the 4th pregnancy by 5.88% and by 17.11% at the 5th and more pregnancies. This increases the incidence of antibodies during pregnancy, which reflects the lack of Rhesus sensitization prophylaxis in maternity hospitals (19,28,37,41,42,43).

According to modern researches, non-invasive prenatal diagnosis of fetal hemolytic disease is the measurement of maximal systolic velocity (MCA-PSV) of the fetal middle cerebral artery by Doppler.

It was found that in the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy there is a high correlation between fetal MCA-PSV and fetal hemoglobin and hematocrit levels (16,17,23,34).

According to LV Tkachenko et al. (2018), the increasing in fetal MCA-PSV reflects the hyperdynamic type of fetal blood circulation and a value higher than 1.5 MoM shows the deep fetal anemia. Based on this indicator, intrauterine blood transfusion is considered necessary.

Numerous studies have shown that measuring of the fetal MCA-PSV in the management may be an indicator for multiple blood transfusions in the same fetus. According to studies, the interval of hemotransfusions in a fetus can be from 5 days to 5 weeks (36.39).

Name of study:	Modern diagnostic methods of immunological conflict during pregnancy and the effectiveness of intrauterine blood transfusion in rhesus isoimmunization
Background:	To study of the impact on women's quality of life by diagnosis, treatment, prevention of current problems of obstetrics, gynecology and reproduction in modern conditions.
Objective:	Modern diagnostic methods of immunological conflict during pregnancy and the effectiveness of intrauterine blood transfusions in rhesus isoimmunization
Material and methods (patient groups and interventions):	According to the purpose, 77 women with rhesus sensitization were examined. Of these, 13 fetuses with moderate and severe hemolytic disease underwent intrauterine blood transfusion. The clinical material of the study was fully collected during 2017-2021 years. All pregnant women underwent clinical, functional, biochemical, microbiological and genetic examinations.
Primary outcome:	- Obstetric examination; -Determination of anti-erythrocyte antibodies in the dynamics of the period in early pregnancy; -Ultrasound examination of the fetus: fetometry, determination of the amniotic fluid volume, the structure of the placenta, determination of ascites, hydrothorax, hydropericardium of the fetus, double contours of the soft tissues of the fetus; -Determination of the maximum systolic velocity of the middle cerebral artery by Doppler.
Secondary outcome:	-Detection by prenatal invasive methods as by amniocentesis the fetal karyotype and PCR examination of cytomegalovirus, syphilis, parvovirus infections -Detection by cordocentesis the fetal blood group, Rh factor, Hb, Hct, leukocytes and platelets
Key words:	Fetal hemolytic disease, hydrops fetalis, isoimmunization,

	intrauterine blood transfusion.
Study type and design:	Clinical research. Prospective study