

**AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI
SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ**

**Ə.ƏLİYEV adına AZƏRBAYCAN DÖVLƏT HƏKİMLƏRİ
TƏKMİLLƏŞDİRMƏ İNSTİTUTU**

Əlyazması hüququnda

ZÜLEYXA MİRZƏ QIZI OSMANLI

**HAMİLƏLİYİN VAXTINDAN ƏVVƏL POZULMASI TƏHLÜKƏSİ
VƏ İNFEKSİYALAR ZAMANI FETOPLASENTAR KOMPLEKSİN
MORFOFUNKSIONAL VƏZİYYƏTİNİN DİAQNOSTİK
TESTLƏRİN OPTİMALLAŞDIRILMASI YOLU İLƏ
ÖYRƏNİLMƏSİ**

3215.01 – Mamalıq və ginekologiya

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsini
almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

BAKİ –2018

Dissertasiya işi Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunda yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər:

Tibb üzrə elmlər doktoru,
professor

Leyla Musa qızı Rzaquliyeva

Elmi məsləhətçi:

Əməkdar elm xadimi,
tibb üzrə elmlər doktoru,
professor

Fəxrəndə Əmir qızı Sadıxova

Rəsmi opponetlər:

Tibb üzrə elmlər doktoru,
professor

Nigar Mir-Nağı qızı Kamilova

Tibb üzrə elmlər doktoru

Rəfəli Maşalla oğlu Novruzov

Aparıcı təşkilat: Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin Elmi-Tədqiqat Mamalıq və ginekologiya İnstitutunun mamalıq bölməsi.

Müdafiə “_____” _____ 2018-ci il tarixində saat “_____”da Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun nəzdindəki FD 03.041 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: AZ 1012, Bakı ş., Tbilisi prospekti, məhəllə 3165

Dissertasiya işi ilə Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun kitabxanasında tanış olmaq olar.

Avtoreferat «_____» _____ 2018-ci ildə göndərilmişdir.

FD 03.041 Dissertasiya
Şurasının elmi katibi, t. ü. f. d.

Samira Ələkbər qızı Əkbərbəyova

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı. İşlənib hazırlanan və doğuşdan öncə hamiləliyin patologiyasında istifadə olunan effektiv prevensiya metodları müasir tibbin aktual problemlərindən biri sayılır. Söhbət neonatal dövrə aksent etməklə perinatal patologiyadan (hestasiya dövrü) gedir. Başqa sözlə, söhbət bir-birini şərtləndirən amillərdən ibarət olan ana-cift-döl sisteminin yaranması dövründən gedir.

Həmin sistemin mərkəzi, lakin müvəqqəti sayılan orqanı ciftidir. O, tamamlanmış ana-cift mübadiləsinin dəstəklənməsinə istiqamətləndirilən müxtəlif və mühüm funksiyaları icra edir. Təbii ki, dölün normal inkişafının əsası - ciftin normal funksiyasıdır və bunun nəticəsində ciftin morfo-funksional vəziyyətinin pozulması hamiləliyin gedişinin ağırlaşmasının əsas səbəbidir.

Ana-cift-döl sistemində mərkəzi zəncir kimi çıxış edən ciftin vəziyyətinin funksional pozulması fetoplasentar çatmamazlığı (FPÇ) şərtləndirir.

Qeyd edilən terminlə işi ana orqanizminin vəziyyətindən sıx asılı olan “ana-cift-döl” bioloji kompleksinin funksional birliyi adlandırılır.

Hamiləliyin preeklampsiya, bəndaxili infeksiya, ekstragenital xəstəliklər kimi patoloji gedişində həmişə bu və ya digər dərəcədə plasentar çatmamazlıq (PÇ) qeyd edilir.

Uşaqılıq və cift-döl hemodinamikasının pozulmaları fetoplasentar çatmamazlığın inkişafında və progressivləşməsində aparıcı rol oynayır (V.M.Sidelnikova, 1999; O.R.Bayev, 2004; B.A.Butova və b., 2002).

Lakin, bu günə qədər hamiləliyin pozulması təhlükəsi və preeklampsiya kimi ağırlaşmaların patogenezinə aid bir çox məsələlər az öyrənilmişdir. FPÇ-ın inkişafının yüksək rastgəlmə tezliyi, kliniki təzahürlərin və ağırlaşmaların döl və yeni doğulmuş üçün ağırlığı həmin patologiyanın yeni diaqnostik meyarlarının öyrənməsinə marağı daha da artırır.

Yuxarıda göstərilənlərə əsasən, antenatal patologiyanın kompleks və hərtərəfli diaqnostikasına ehtiyac duyulur.

Tədqiqatın məqsədi. Plasentar çatmamazlıq və infeksiya zamanı ana-cift-döl sisteminin morfofunksional vəziyyətinin kompleks öyrənilməsi.

Tədqiqatın vəzifələri.

1.Hamiləliyin pozulması təhlükəsi ilə qadınların fetoplasentar çatmamazlığın (FPÇ) təyini ilə müayinəsinin aparılması: 3-cü trimestrdə dölün

vəziyyətinə kardiotoqrafiya ilə monitor nəzarət etməklə, ultrasəs aparatın köməyi ilə fetoplasentometriyanın icrası.

2. Uşaqlıq-cift-döl qan dövrünün qiymətləndirməsi məqsədilə nəbz doppler dalğa rejimində 3,5-5 mHz tezlikli transabdominal ötürücüləri istifadə etməklə dopplerometrik müayinənin icrası.

3. Hestasiyanın müxtəlif dövrlərində hamilə qadınların qan zərdabında endogen destruksiya amilinin PAPP-A (PAPP-A hamiləlik ilə assosiasiya olunan plazma proteini, Pregnancy-associated plasma protein A) (Access İmmunoassay Systems PAPP-A, Beckman-Coulter fir-ması) plazma proteininin səviyyəsinin insan xorionik qonadotropini (İXQ) ilə birgə təyini.

4. FPC olan hamilə qadınlarda və doğmuş qadınlarda ciftin yoluxma vəziyyətinin ümumi qəbul edilmiş bakterioloji metodlarla, ionlaşmış xromatoqrafiya (İX) metodu və qaz-maye xromatoqrafiya mass-spektrometriya ilə (QMX-MS) birgə öyrənilməsi.

5. Doğmuş qadınlarda ciftin histotopografiyasının norma və patologiyada ümumi qəbul edilmiş histoloji metodlarla və atom-qüvvəli mikroskopiya (AQM) metodu ilə öyrənilməsi.

6. Hamiləliyin pozulması təhlükəsi ilə qadınlarda müşahidə olunan ekstragenital xəstəliklərin strukturunun təhlili və fetoplasentar çatmamazlığın əmələ gəlməsində onların rolunun müəyyən edilməsi.

Tədqiqatın elmi yeniliyi. İlk dəfə olaraq, ağırlaşmış hamiləlik zamanı bakterial, o cümlədən anaerob, infeksiyaların ekspress-diaqnostikasını məqsədilə ionlaşmış xromatoqrafiya və mass-spektrometriya ilə qaz-maye xromatoqrafiya metodların birgə istifadə imkanları göstərilmişdir.

İlk dəfə olaraq, fetoplasentar çatmamazlıq zamanı mamalıq-ginekoloji təcrübəsində histoloji müayinələrlə birgə atom-qüvvəli mikroskopiyadan istifadə etməklə, ciftin histotopografik şəkli verilmişdir.

İlk dəfə olaraq, infeksiya ilə müşayiət olunan FPC-ın diaqnostikasında yeni testlər daxil olmaqla (hamilə qadınların qan zərdabında PAPP-A plazma protein səviyyəsinin, insan xorionik qonadotropini ilə birgə təyini) kompleks yanaşmanın tətbiq edilməsi ilə geniş hərtərəfli xarakteristikası əldə edilmişdir.

İlk dəfə olaraq, şəxsi materialda fetoplasentar çatmamazlığın forma-laşmasını müşayiət edən ekstragenital xəstəliklər spektrində əsas amil olan infeksiya və hipertenziyanın rolu müəyyən edilmişdir.

Tədqiqatın praktiki əhəmiyyəti. Bakterial, xüsusən də anaerob, floranın diaqnostikasında infeksiyon amilin doğuşdan əvvəlki təyini təcrübə-

sinə ionlaşmış xromatoqrafiya və mass-spektrometriya ilə qaz-maye xromatoqrafiya kimi ekspress-metodların tətbiqi tibbi-sosial və iqtisadi effekti şərtləndirir.

PAPP-A testinin insan xorionik qonadotropini ilə birgə istifadəsi FPC-ın diaqnostikasını daha da təkmilləşdirir.

Histoloji, morfoloji müayinələrin və atom-qüvvəli mikroskopiyanın istifadəsində əldə edilən nəticələr Ə.Əliyev adına AzDHTİ-nin profilli kafedrasının “mamalıq və ginekologiya” tsiklinin mühazirə-təcrübi tədris kursuna tətbiq edilmişdir.

Müdafiyə təqdim olunan əsas müddəalar

Ionlaşmış xromatoqrafiya və mass-spektrometriya ilə qaz-maye xromatoqrafiya metodlarının birgə istifadə olunması bakterial, xüsusilə anaerob, patogenlərin daha geniş spektrinin aşkar edilməsi üçün olduqca məqsədəuyğundur.

Atom-qüvvəli mikroskopiya metodu istifadə edərək, ciftin hüceyrə qatının yoluxma spesifikası barədə dəqiq (üçlü) məlumat əldə etmək mümkündür.

Doğmuş qadınların ümumi qəbul olunmuş müayinə metodları və PAPP-A (hamiləliklə assosiasiya olunan A plazma proteini, PAPP-A - Pregnancy-associated plasma protein A) - endogen destruksiya amilinin insan xorionik qonadotropini ilə birlikdə biokimyəvi testlə kompleks müayinəsi - fetoplasentar çatmamazlığın prevensiyasının əsasıdır.

Elmi - təcrübi tövsiyələr

1. Hamilə qadınların, xüsusilə də hestasiyanın neonatal dövründə, genital traktın yoluxmasında erkən markerlərin istifadəsi.

2. Ağırlaşmaların prevensiyası məqsədilə risk qrupundan olan şəxslərin aşkarlanması ilə FPC-ın kompleks laborator diaqnostika metodlarının vaxtında istifadə edilməsi.

3. Dissertasiya işinin əsas müddələrinin və nəticələrinin profilli kafedraların “mamalıq və ginekologiya” mühazirə-təcrübi tədris kursuna tətbiq edilməsi.

Alınmış nəticələrin nəşri və tətbiqi. Dissertasiyanın əsas nəzəri və praktiki müddəaları dərc olunmuş 9 elmi işdə öz əksini tapmışdır.

Dissertasiyanın aprobasiyası. Tədqiqatda alınmış nəticələr elmi konfransda, elmi şurada (Ə.Əliyev adına ADHTİ-nin cərrahiyyə fakültəsi) məruzə edilmişdir. İşin ilkin müzakirəsi Mamalıq və ginekologiya, METL, Mikrobiologiya və epidemiologiya, Ailə təbabəti kafedralarının birgə iclasında 28

mart 2018-ci il tarixində keçirilmişdir (16 sayılı protokol). Dissertasiya işinin aprobasiyası 19 aprel 2018- ci il tarixində aprobasiya Şurasında aparılmışdır (7 sayılı protokol).

Dissertasiyanın həcmi və quruluşu. Dissertasiya işi kompyuter mətninin 131 səhifəsində əks olunmuş 7 cədvəl və 14 şəkillə zənginləşdirilmişdir. Ədəbiyyat siyahısı 300 sayda mənbəni əhatə edir, 20 azərbaycan, 255 rus, 25 xarici.

TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

Cift kompleksinin vəziyyətinin qiymətləndirilməsi kliniki müayinənin, ultrasəs doppleroqrafiyanın, kardiotoqrafiyanın nəticələrinə, eləcə də anamnestik məlumatlara görə aparılırdı. Ana-cift-döl sisteminin funksional vəziyyəti dopplerometriyanın nəticələrinə görə qiymətləndirilirdi. Dopplerometriya Ə.Əliyev ad. AzDHTİ-nin mamalıq və ginekologiya kafedrasının bazasında Accuvix X3 firmasının - Medison firmasının (Koreya) ultrasəs diaqnostik cihazlarının köməyi ilə icra edilirdi.

Fetoplasentar çatışmazlığın (FPÇ) və ekstragenital xəstəliklərin qarşılıqlı əlaqəsi üzrə aparılan tədqiqatlar Ə.Əliyev adına AzDHTİ-nin mamalıq və ginekologiya kafedrasının bazasında FPÇ olan hamilə qadınların genital və somatik patologiyalarının kliniki-somatik təhlili ilə xəstəlik tarixlərinə (AZS-003 №-li forma), anamnezində cinsiyyət yollarının və ciftin mikrob vəziyyətinə görə aparılırdı.

FPÇ olan doğan qadınların anamnezində cinsiyyət yollarının və ciftin mikrob vəziyyətinin analizi Ə.Əliyev ad. AzDHTİ-nin mamalıq və ginekologiya, V.Y.Axundov ad. ET Tibbi Profilaktika İnstitutun bakterioloji laboratoriyasının, AMEA-nın Geologiya İnstitutunun geologiya bölməsinin (QMX-MS), eləcə də İntertek Azeri LTD MMC-nin analitik laboratoriyasının (İX) bazasında aparılmışdır.

Laborator müayinələrə daxil idi: hamilə qadınların qan zərdabında plazma proteinin səviyyəsinin PAPP-A markerinin immunferment metodu ilə (İFM), insan xorionik qonadotropini ilə birgə təyini.

Yuxarıda qeyd edilən müayinələr “Düzen” (Türkiyə, Ankara) - “Laboratuvlar Grubu» bazasında aparılmışdır.

Fetoplasentar çatmamazlığın (FPÇ) morfotopografik diaqnostikası atom-qüvvəli mikroskopiyaya (AQM) metodunun histoloji metodlar ilə birgə Milli Aviasiya Akademiyası və Azərbaycan Tibb Universitetinin bazasında aparılırdı.

Fetoplasentar çatmamazlığı olan doğan qadınların vaqinal yaxması

tədqiqat materialı olmuşdur. Həmin yaxma kliniki-laborator və anamnestik göstəricilərin əsasında təyin edilmişdir. Doğan qadınlardan əldə edilən cift kəsiklərinin histoloji müayinəsi histologiyada ümumi qəbul olunmuş metodlarla aparılmışdır (M.Q.Abramov, 1974; E.Q.Ulumbekov, Y.A.Çelışov, 2001).

Atom-qüvvəli mikroskopiya (AQM) ciftdən götürülən yaxma-izlərin köməyi ilə “Nanoeducator” Scanning Probe Microscope (Molecular Devices and Tools for Nano Technology-NT-SPM, Model NE-SPM - Made in Russia) (3D-Three dimension) aparatında icra olunur, bu zaman bir sıra elmi metodiki materiallar rəhbər tutulur (G.Binning, C.Quate, H.Gerber, 1986).

ŞƏXSİ TƏDQIQATLARIN NƏTİCƏLƏRİ

Tədqiqat işi 2008-2014-ci illər ərzində Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Ə.Əliyev ad. AzDHTİ-nin mamalıq və ginekologiya kafedrasının bazasında 250 hamilə və doğan qadının müayinəsindən nəticələrinin təhlilinə əsaslanır. Tədqiqatlar hamiləliyin gedişinin infeksiya ilə ağırlaşan hamilə qadınlarda plasental çatmamazlığın etiologiyasının təyini məqsədi ilə aparılmışdır.

Kliniki müayinənin 80 halında (32,0%) funksional müayinə metodlarının nəticələrinə görə PÇ təyin edilib: (dopplerometriyaya əsasən, uşaqlıq- və,və ya fetoplasental qan dövranının pozulması və,və ya orta-beyin arteriyasında qan dövranının güclənməsi; USM-nin göstəricilərinə əsasən, dölün bətdaxili inkişafının ləngiməsi (DBİL)).

Müayinə zamanı anamnez, hamiləliyin gedişinin xüsusiyyətləri, doğuşlar, doğuşdan sonrakı dövr haqqında məlumat əldə edilib. Hamilələrin yaşı 18-45 yaş arasında tərəddüd edib və orta hesabla $29,1 \pm 1,2$ təşkil edirdi.

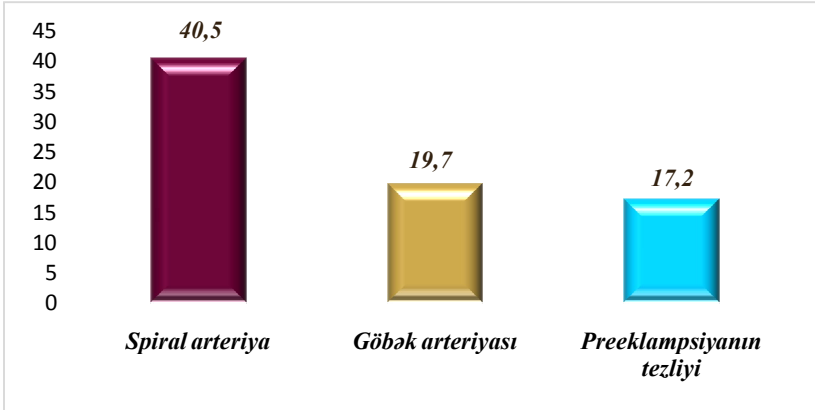
I-II trimestrlərdə təhlil olunan parametrlərin əsasında, USM-nin göstəricilərinə görə, bir sıra halda exoqrafiyanın köməyi ilə yuxarıda qeyd edilən əlamətlər üzrə plasental kompleksin xüsusiyyətləri təyin edilmişdir.

Preeklampsiya və plasental çatmamazlığa görə yüksək risk qrupundan olan hamilələrdə uşaqlıq-cift, döl və ciftəxili qan dövranının (16-20 həftəlik dövrdə uşaqlıq, spiral arteriyalarında, göbək arteriyasında və onun terminal budaqlarında damar rezistentliyinin yüksəlməsinin aşkar edilməsi ilə) öyrəndikdə, bilindi ki, əsas qrupun (200 hamilə) və nəzarət qrupunun (50 hamilə) pasiyentlərinin damarlarında sistolo-diastolik nisbət (SDN) dürüst fərqləri yoxdur.

Miometrinin spiral arteriyalarında və göbək arteriyasının terminal

budaqlarında SDN-nin yüksəlməsindən sonra uşaqlıq arteriyalarında və göbək arteriyasında qan dövranının sürətinin patoloji əyrilərinin qeydiyyatı aparılırdı. Uşaqlıq-cift qan dövranının pozulması olan hamilələrdə periferik damar rezistentliyinin 16-20 həftədə yüksəlməsi ən çox spiral arteriyalarda 40,5%-a, göbək arteriyasında isə - 19,7%-a baş verirdi (Şəkil 1). Damar müqavimətinin daha çox yüksəlməsi analoji olaraq göbək arteriyaların terminal budaqlarında baş verirdi. Əldə edilən göstəricilər preeklampsiya və plasentar çatmamazlıq üzrə yüksək risk qrupunun pasiyentlərində ana-cift-döl sisteminin cift-daxili zəncirində hemodinamik pozulmaların birinciliyindən bəhs edir

Beləliklə, uşaqlıq-plasentar və döl-plasentar qan dövranının pozulmaları ən əvvəl qan dövranının cift-daxili zəncirində aşkar edilir. Uşaqlıq-cift-döl qan dövranının pozulmasında preeklampsiyanın rastgəlmə tezliyi 17,2% təşkil etmişdir (Şəkil 1.).



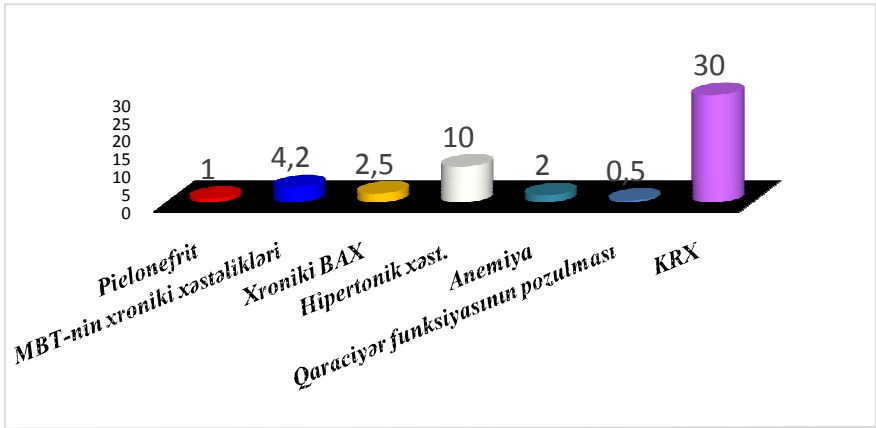
Şəkil 1.

Məlumdur ki, hamiləliyin patoloji gedişində həmişə bu və ya digər dərəcədə plasentar çatmamazlıq qeyd edilir.

Ədəbiyyat məlumatının yalnız bir neçə somatik xəstəliklər üzrə təhlili göstərir ki, onların preeklampsiya ilə qarşılıqlı sıx əlaqəsi var və eyni zamanda onun yüksəlmə tendensiyası qeyd edilir (A.P.Milovanov, 1997; V.İ.Kulakov və b., 1998; A.P.Milovanov və b., 2001; P.Zusberzeel et al., 2000).

FPC vəziyyətinin və hamilə qadınlarda ekstragenital xəstəliklərin

təhlili üzrə tədqiqatlarımızın nəticələri aşkar etmişdir ki, preeklampsiya ilə yanaşı gedən xəstəliklərin olduqca geniş spektri mövcuddur (80,0%).



Şəkil 2.

Ən çox rast gəlmə patologiya kəskin respirator xəstəliklər (KRX) (30,0%) və hipertoniya xəstəliyidir (10,0%) (Şəkil 2.).

Plasentar çatmamazlığın formalaşmasında infeksiyon amilin rolunu nəzərə alaraq, tərəfimizdən hestasiyanın erkən dövründən hamiləliyin pozulması təhlükəsi və cinsiyyət orqanlarının infeksiyası və bakterial vaginozuolan 20,4±0,8 yaşlı hamilə qadınların bakterial florasının təsbiti üzrə tədqiqatlar aparılmışdır.

Hamilə qadınların cinsiyyət yollarının infeksiyon xəstəliklərinin yüksək rastgəlmə tezliyini nəzərə alaraq, uşaqlıq yolunda və ciftədə patogenlər spektrinin təyini üzrə tədqiqatlar aparılmışdır. 3 izolyasiya və deteksiya metodu (kultural, ionlaşmış xromatoqrafiya metodu - İX, mass-spektro-metriya ilə qaz-maye xromatoqrafiya – QMX-MS) istifadə edərək, uşaqlıq yolunda olduqca geniş patogenlər spektri müəyyən edilmişdir: Staphylococcus epidermidis, Escherichia coli (kultural metodla), uşaqlıq yolunda və ciftədə - Staphylococcus aureus, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae (ionlaşmış xromatoqrafiya metodu ilə, İX), Propionibacterium, Bacteroides, Afipia, Helicobacter mustelae, Actinomyces, Candida albicans (qaz-maye xromatoqrafiya mass-spektrometriya ilə) .

Uşaqlıq yolundan yaxmanın ionlaşmış xromatoqrafiya ilə muayinəsinin nəticəsi göstərir ki, iki turşunun (sirkə və qarışqa)

markerlərinin nümunədən çıxış vaxtı bu turşuların nəzarət (standart) nümunələrdən çıxış vaxtı ilə eynidir .

Uşaqlıq yoluyaxması nümunəsində sirkə və qarışqa turşularının olması fakutativ (şerti-patogen) mikroorqanizmlərin (*Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*) mövcud olduğundan xəbər verir.

Xromatomass-spektrometriya xromatometriyanın inkişafında yeni mərhələdir.

Mass-spektrometrin qaz xromatoqrafın detektoru kimi istifadəsi sərbəst adlandırmasını tələb etmişdir. Bu kombinasiya xromato-mass-spektrometriya adlandırılmışdır. Mass-spektrometr onun tərkibində ayrılan komponentin nəinki qeydiyyata alınması, həm də onun strukturunun təyini qabiliyyətinə malikdir. Xromato-mass-spektrometrlərin geniş istifadəsi qiçant kitabxanaların yaradılmasına (müxtəlif birləşmələr spektrlərinin məlumat bazası) səbəb oldu.

Metodun əsasında tibbi diaqnostika məqsədi ilə mikroorqanizmlərin hüceyrələrinin kimyəvi tərkibinin istifadəsi durur.

Metabolizm prosesində mikrob hüceyrələri aşağı səviyyəli karbon turşularını əmələ gətirir, belə ki turşular bu və ya digər mikroorqanizmin vizit kartıdır.

İdentifikasiya məlumat bankının maddələr siyahısına uyğun aparılır (NİST - National Institute Standart Technology), daha çox tezliklə rast gəlmə mikroorqanizmləri aid etməklə.

Qeyd edilən siyahıda maddələr molekulların zəncirində karbon atomlarının miqdarının yüksəlməsi ardıcılığında verilir, bu xromatoqrafik saxlanma vaxtına uyğun gəlir (tr) (Retention time). Qarışıqın keyfiyyət tərkibinin təyini həmin komponentin saxlanma vaxtının və məlum olan maddənin etalonunun müqayisəsi ilə aparılır. Etalonun saxlanma vaxtının və təyin olunan komponentin eyniliyi onların identik olduqlarını bildirir.

Qarışıqın hər bir komponentinə xromatoqramda ayrı pik uyğun gəlir.

Xromatoqramın başlanğıcından zirvəsinin əmələ gəlməsinə qədər sayılan vaxt saxlanılma vaxtı adlanır.

Beləliklə, FPC və cinsiyyət orqanların xroniki infeksiyası zamanı hamiləliyin pozulması təhlükəsi olan halın tədqiqində uşaqlıq yolunda infeksiya və ciftin yoluxması aşkar edilmişdir, bu isə öz növbəsində göstərir ki, bətdaxili yoluxma qalxan yolla baş verir.

Yuxarıda qeyd edilənlər göstərir ki, təsbit edilmiş mikroorqanizmlər spektrində nəinki aerobların, mass-spektrometriya ilə qaz-maye

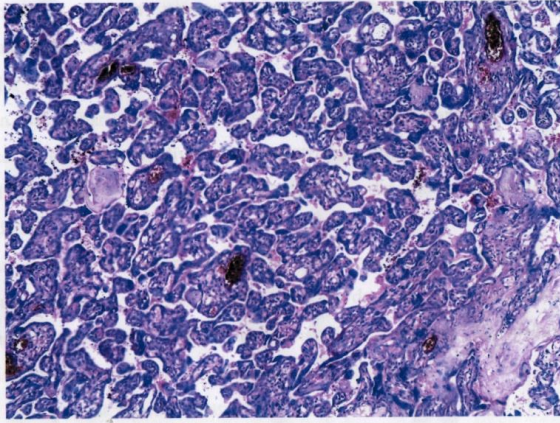
xromatoqrafiya metodunun istifadəsi iləhəmcinin fakultativ anaerobların, kapsullu bakteriyaların, fakultativ hüceyrədaxili parazitlərin aşkar edilməsi mümkündür.

Bundan əlavə, QMX-MS və İX metodların istifadəsi, ənənəvi əkmə və yenidən əkmə metodlarından fərqli olaraq vaxta qənaət etmək imkanı yaradır, xüsusən də anaerobların diaqnostikasında.

Bizim tədqiqatlarda FPÇ zamanı dölün bətdaxili yoluxması (DBY) cift suspenziyasında bir sıra bakterial patogenlər İX və QMX-MS metodu vasitəsilə təsbit edilmişdir. Sonra ciftədə olan patologiya histoloji və AGM metodlarından istifadə etməklə morfotoqrafik təsdiq edilmişdir.

Yoluxmuş ciftədə morfoloji dəyişikliklərin öyrənilməsi üzrə aparılan histoloji tədqiqatlar bütün hallarda sinsitotrofoblast qatı altında kiçik xovlarda sitotrofoblast (Langans) qatı aşkar etmişdir.

Langans qatı (sitotrofoblast), sinsitotrofoblast qatı ilə müqayisədə, az differensiasiya edilmiş və xovların tam yetkin olmadığının (immaturasiya) göstəricisidir (Şəkil 3).



**Şəkil 3. Xovlararası sahədə fibrin lifləri
(Hematoksilin – eozin; x 100)**

Əlavə: İmmaturasiya – immature [I m ə t j u ə] yetkişkənsizlik, qeyri-yetişkən.

Müayinə olunan ciftlərin əksəriyyətində xovların atrofiyası qeyd edilirdi. Bu onların, norma ilə müqayisədə, kiçik ölçülü olduğundan və xovlararası sahənin genişlənməsindən xəbər verirdi.

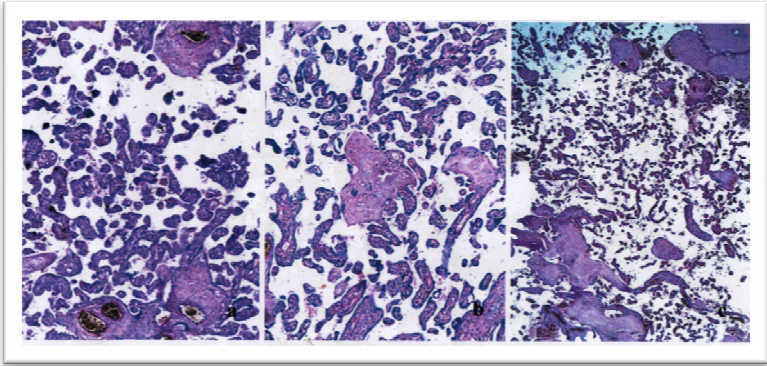
Xovların mərkəzində damarlar izlənmir (avaskulyar xovlar).

Xov atrofiyasının üç dərəcəsi mövcuddur:

1-ci dərəcə - 10% xovlar atrofiyalıdır (Şək. 4.a);

2-ci dərəcə - 10-30% xovlar atrofiyalıdır (Şək. 4.b);

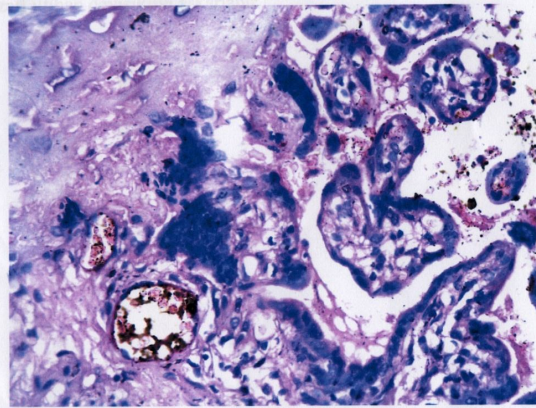
3-cü dərəcə - 30%-dan çox xovlar atrofiyalıdır (Şək. 4.c).



Şəkil 4. a,b,c.

Müayinə olunan ciftlərdən 3-də (13,6%) kiçik xovların 1-ci dərəcəli, 2-də (9,0%) - 2-ci dərəcəli və 3-də (13,6%) - 3-cü dərəcəli atrofiyası qeyd edilmişdir.

Müayinə olunan ciftlərdə 40,9% halda sinsitotrofoblastın hiperplaziyası müşahidə edilirdi (Şəkil 5).



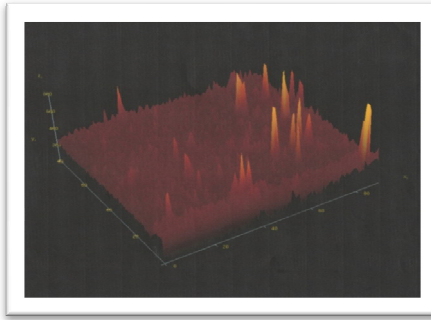
Şəkil 5. Kiçik xovların sinsitotrofoblastın hiperplaziyası; xovların mərkəzində - ödem (Hematoksilin-eozun; x400)

Adətən həmin dəyişikliklər lokal xarakter daşıyırdı və bir sıra nahiyədə hüceyrələrin qatlaşması, bəzi hüceyrələrdə - nüvənin böyüməsi ilə təyin edilirdi. Bundan başqa, nüvələrin hiperplaziya olunan sinsitotoblastlardan çıxması və xovlararası sahədə onların xaotik yerləşməsi qeyd edilirdi.

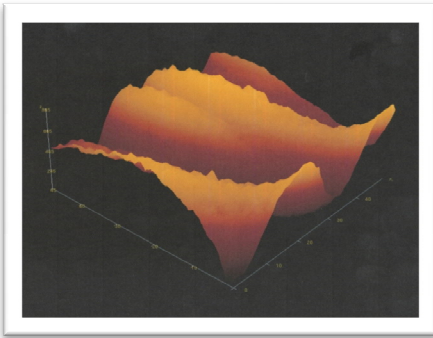
Yoluxmuş ciftin sonrakı müayinəsi həm XY oxu, həm də Z oxu üzrə yüksək təsvir ölçüsünə malik atom-qüvvəli mikroskopiya metodu ilə aparılmışdır. Bu obyektin həcmli görünüşünü əldə etməyə imkan verir (3 D).

6,7, 8 nömrəli şəkillərdə yoluxmuş cift səthinin üçlü təsviri təqdim olunur. Şəkil 6 da tək-tək, damarsız “çılpaq” xovlar görünür, bu hal V.Salvatierre et al. (1979) plasentar çatışmazlığın qiymətləndirmə meyarları ilə uyğunlaşır.

Xovlar cəpər şəklində, lakin bir-birindən böyük məsafələrdə yerləşir, bu isə bizim histoloji nəticələrimiz ilə uyğun gəlir (Şəkil 6).

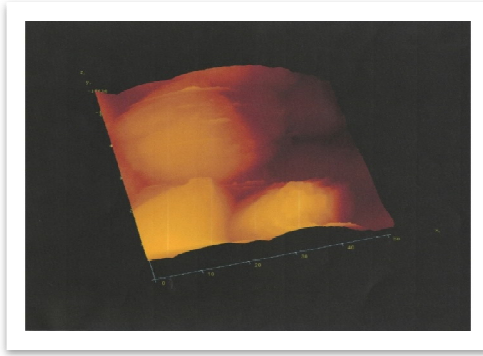


Şəkil 6.



Şəkil 7.

Şəkil 7.də “silinmiş” və “qısalmış” xov layları ilə ciftsahəsi təqdim edilir.



Şəkil 8.

Şəkil 8-də xovları olmayan, səthi tamamilə “silinmiş” cift sahəsi müşahidə edilir.

Beləliklə, aşkar edilən amillər (bizim tədqiqatlarda - infeksiya amili) morfotopoqrafik diaqnostikanın köməyi ilə təsdiqlənir.

Hal-hazırda hestasiya patologiyasının spesifik zülallar üzrə prenatal diaqnostikası böyük marağ doğurur. Həmin zülallar fetoplasentar kompleks tərəfindən sintez olunur və hamilə qadının qanına nüfuz edir.

PAPP-A-nın səviyyəsinin biokimyəvi müayinəsi üzrə öyrənilməsi məqsədilə hamiləliyin pozulması təhlükəsi və infeksiyası olan hamilə qadınlarda PAPP-A (hamiləlik ilə assosiasiya olunan plazma A protein - Pregnansy-associated plasma protein A) insan xorionik qonadotropini (İXQ) ilə birlikdə istifadə edilmişdir.

Access PAPP-A testin köməyi ilə zərdblərin nümunələrində proteinin konsentrasiyası ölçülmüşdür.

Testlərin nəticələri avtomatik olaraq proqram təminatı sistemi ilə təyin edilirdi. Qeyd olunan müayinələr “Düzen” (Türkiyə, Ankara) - “Laboratuvarlar Grubu» bazasında aparılmışdır.

Qan serumu nümunələrindəki proteinin konsentrasiyası və HCG^{+β} - intact human chorionic gonadotropin + the^β - subunit nisbəti “Beckman Coulter” Cobas[®] firmasının “Access 2 ve dx1 test” testlərinin köməyi ilə ölçülmüşdür.

Nəticələr və onların müzakirəsi: FPC olan hamilə qadınlardan və eyni zaman aparılan skrininqdən əldə edilən materialın əsasında hestasiyanın II Trimestrində PAPP-A test və İXQ icra edilmişdir.

Əlavə: Pasiyentin qan analizi zamanı əldə edilən göstəricilər hamiləliyin həmin müddəti üçün biomarkerlər səviyyəsinin orta göstəricisi ilə müqayisə olunurdu. İki göstəricinin bölünməsindən əldə edilən qismət -

tədqiqatın konkret nəticəsidir və MoM (multiples of median) kimi təsvir edilir. MoM - biomarker səviyyəsinin normativ göstəricisi olaraq, 0,5-2,0 MoM-ya bərabərdir. MoM-un qeyd edilən göstəricisi - iki göstəricinin (pasiyentin qan analizindən əldə edilən PAPP-A göstərici və hamiləliyin həmin müddəti üçün biomarkerlər səviyyəsinin orta göstəricisi) bölünməsindən əldə edilən qismətdir.

Əldə edilən məlumatla əlaqədar olaraq, doğmuş qadının qanında gravidasiyanın müxtəlif dövrlərində hamilənin prenatal vəziyyəti və hestasiyanın nəticələri ilə A proteinin miqdarının təhlili böyük maraq doğurdu .

Tərəfimizdən PAPP-A + İXQ markerləri üzrə əldə edilən məlumatı yekunlaşdıraraq, PAPP-A-nın aşağı göstəricisi ilə müşayiət olunan hamiləliyin patologiyası (fetoplasentar çatmamazlıq) təsdiq edilir.

Hamiləliyin II trimestrində PAPP-A və İXQ eyni zamanda skriningin öyrənilən aspektdə göstəricilərin əldə edilməsi ilə proqnostik əhəmiyyətinin aydınlaşdırması maraq doğururdu. Məlumdur ki, PAPP-A-nın aşağı göstəricilərinin və İXQ-nin yüksək səviyyəsinin birgə olması ən qeyri-qənaətbəxş sayılır.

Yüksək risk qrupuna daxil olan qadınlarda dölün xromosom parologiyasını aşkar etmək məqsədilə standart kombinə olunmuş skrining aparılır. Hamiləliyin II trimestrinə marker zərdab zülallarının bu cür kombinasiyasında DBİLS ehtimalı olduqca yüksəkdir (N.A.Zorin və b., 2005; P.Knight, 1996).

Həmin nəticələri belə hamiləliklərin aparılması zamanı nəzərə almaq lazımdır.

Bizim tədqiqatda əldə edilən qanuna uyğunluqlar ədəbiyyat göstəriciləri ilə uyğun gəlir: yəni erkən düşükdən öncə qan plazmasında PAPP-A-nın konsentrasiyası aşağıdır (D.Sackett, S.Straus, W.Richardson, W.Sefa, 2000; H.Teng, 1994).

Qeyd etmək lazımdır ki, nəticələr ↓PAPP-A və ↑İXQ halda FPC olan hamiləliyin patologiyasına kombinə olunmuş testin həssaslığı təxminən yalnız bir markerin (PAPP-A) aşağı göstəricilərində olduğu kimidir.

Hamiləliyin ehtimal olunan patologiyasının prenatal diaqnostikasında zərdab markerlərin birgə öyrənilməsi daha əhəmiyyətli sayılır: fetoplasentar çatmamazlıq olan hamilələrdə Daun sindromunun və 18/13 trisomiya sindromunun preventiv diaqnostikasında PAPP-A + İXQ.

Təqdim edilən məlumat makroqlobulinlər fəsilindən olan zülalların reproduktiv funksiyada mühüm rolunu və eləcə də həmin problemin kifayət qədər tam öyrənməməsini sübut edir.

Tədqiqatların bu istiqamətdə aparılmasının davamı insan reproduktiv funksiyasının requlyasiya mexanizmləri haqqında müasir təsəvvürlərin genişdirilməsi üçün olduqca vacibdir.

NƏTİCƏLƏR

1. USM və dopplerometriyanın əsasında, hamiləliyin pozulması təhlükəsi ilə qadınlarda hestasiyanın I-II trimestrlərində fetoplasentar çatışmazlığın aşkarlanması ilə plasentar kompleksin xüsusiyyətləri müəyyən edilmişdir. Hamilələrdə periferik damar rezistentliyinin artması spiral arteriyalarda 40,5%-a, göbək arteriyasında isə - 19,7%-a baş vermişdir. Uşaqlıq-cift-döl qan dövranının pozulmasında preeklampsianın rastgəlmə tezliyi 17,2% təşkil etmişdir.

2. Kultural, ionlaşmış xromatoqrafiya, mass-spektrometriya ilə qaz-maye xromatoqrafiya metodlarının kompleks şəkildə istifadəsi fetoplasentar çatmamazlığı olan hamilələrin uşaqlıq yolunda və ciftdə bakterial floranın daha geniş spektrini, fakultativ aeroblarla yanaşı anareoblar da aşkar etmişdir.

3. Plasentar çatmamazlığı şərtləndirən infeksiya amili histoloji (müayinə olunan ciftlərdə 13,6%-də kiçik xovların 1-ci dərəcəli, 9,0% -də 2-ci dərəcəli və 13,6%-də 3-cü dərəcəli atrofiyası qeyd edilmişdir. 40,9%-də sinsitotrofoblastın hiperplaziyası müşahidə edilmişdir) və AQM metodu vasitəsilə morfotopoqrafik diaqnostika ilə təsdiq olunmuşdur.

4. Plasentar çatmamazlığı müşayiət edən ən çox rast gəlinən patoloji vəziyyətlər kəskin respirator xəstəlik (30,0%) və hipertoniya xəstəliyi (10,0%) olmuşdur.

5. Biokimyəvi müayinələr hamiləliyin gedişinin, doğuşun, doğuşdan sonrakı dövrün xüsusiyyətlərinin prospektiv təhlili zamanı hestasiyanın müxtəlif dövrlərində PAPP-A səviyyələrini aşkar etmişdir. Tərəfimizdən PAPP-A + İXQ markerləri üzrə əldə edilən məlumatı yekunlaşdıraraq, PAPP-A-nın aşağı göstəricisi ilə müşayiət olunan hamiləliyin patologiyası (fetoplasentar çatmamazlıq) təsdiq edilir.

6. ↓PAPP-A və ↑İXQ nəticələr olduqda FPC ilə müşayiət olunan hamiləliyin patologiyasına qarşı kombinə olunmuş testin həssaslığı yalnız bir markerin göstəriciləri aşağı olduqda təxminən eyni idi, yəni başlanan patoloji prosesin proqnostik markeri kimi qiymətləndirilə bilər, bu isə sonralar morfoloji diaqnostika və perinatal nəticələnmə ilə təsdiqlənirdi.

PRAKTİKİ TÖVSIYƏLƏR

1. Fetoplasentar çatmamazlıq zamanı ciftin patologiyasının morfoloji əsaslarının öyrənilməsi üzrə yeni metodların (atom-qüvvəli mikroskopiya - AQM) Ə.Əliyev adına AZDHTİ-nin profilli kafedrasının “mamalıq və ginekologiya” tsiklinin mühazirə-təcrübi tədris kursuna tətbiq edilməsi vacibdir.

2. FPC zamanı infeksiyanın diaqnostikasında yeni ekspress-metodların (QMX-MS və İX) təsbit edilmiş patogenlər spektrin genişləndirilməsi məqsədilə laborator xidmətin təcrübə işinə tətbiq edilməsi vacibdir.

3. Fetoplasentar çatmamazlığın əmələ gəlməsi zamanı hamilə qadın-ların ekstragenital xəstəliklərinin rolunun öyrənilməsində bu və ya digər ekstragenital patologiya ilə hamilələrin aparılması üzrə tək bir normativ sənədlərin tətbiqi tövsiyə olunur.

DİSSERTASIYA MÖVZUSUNA DAİR DƏRC

OLUNMUŞ ELMİ İŞLƏRİN SIYAHISI

1. Hamilələrin fetoplasentar çatışmazlığı zaman infeksiya amilinin ion xromotoqrafiyası metodu ilə ekspress-diaqnostikası məsələsi haqqında // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, 2012, № 3, 3 (həmmüə. F.E.Sadixova, E.M.Babayeva).

2. Fetoplasentar çatmamazlığı olan hamilələr haqqında materiallar üzrə dölün infeksiyaya yoluxmasının xromatomass-spektrometrik müəyyən olunması // Biotəbabət, 2012, № 3, 5.

3. Fetoplasentar çatmamazlığı olan hamilələrdə placentanın öyrənilməsi zamanı atom-qüvvəli mikroskopiyasının və histologiyanın tətbiqi // Azərbaycan tibb jurnalı, 2013, № 1, 5 (həmmüə. A.A.Səfərzadə, C.Musayev).

4. Hamilələrin ekstragenital xəstəlikləri və fetoplasentar çatmamazlıq // Sağlamlıq jurnalı, 2013, № 2, 3 (həmmüə. L.M.Rzaquliyeva).

5. Fetoplasentar çatmamazlıq zamanı ana-plasenta-döl sisteminin kompleks öyrənilməsinin nəticələri // Вісник проблем біології і медицини, 2015, том 4, № 2, 8 (həmmüə. L.M.Rzaquliyeva).

6. Совершенство диагностики состояния фетоплацентарной системы / 1st International scientific conference “European Applied Sciences: challenges and solutions”. March 10, 2015, Stuttgart, 4 (soavt. L.M.Pzaquliyeva, Ф.Э.Садыхова).

7. Прогностическая значимость отклонений в концентрации маркерных сывороточных белков в крови беременных с фетоплацентарной недостаточностью // Світ медицини та біології, 2015, № 4(53), 6.

8. К состоянию фетоплацентарного комплекса у женщин с угрозой прерывания беременности // Georgian Medical News, 2017, № 7-8, с. 268-269 (soavt. L.M.Pzaquliyeva, С.А.Акбербекова, Н.М.Мейбализаде).

9. Маркеры осложнений в раннем периоде беременности // Mamalıq və ginekologiya jurnalı, 2018, № 2, 52-56 (soavt. L.M.Pzaquliyeva, P.Исмаилзаде).

ЗУЛЕЙХА МИРЗА кызы ОСМАНЛЫ
ИЗУЧЕНИЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА У ЖЕНЩИН С
УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ИНФЕКЦИИ
С ОПТИМИЗАЦИЕЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: Комплексное изучение морфофункционального состояния системы мать-плацента-плод при плацентарной недостаточности и инфекции.

Диссертационная работа основана на анализ результатов 250 беременных и родильниц, обследовавшихся в 2008-2014-е годы на кафедре акушерства и гинекологии АзГИУВ им. А.Алиева Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики. Изучена специфика морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса у женщин с угрозой прерывания беременности и инфекцией: с использованием стандартной схемы обследования, включающей неинвазивные методы - ультразвуковое исследование, доплерометрическое, акушерско-гинекологические исследования со сбором анамнестических данных. Далее нами были изучены и выявлены причины ФПН с применением теста RAPP-A - ассоциированного с беременностью плазменного белка А в сочетании с хорионическим гонадотропином человека с выявлением ряда определенных закономерностей в патологии беременности при ФПН. Учитывая известную немаловажную роль инфекции в формировании ФПН, нами были проведены исследования по диагностике бактериальной флоры у беременных с отработкой и внедрением ионной хроматографии, газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрией с выявлением широкого спектра патогенов, включая и анаэробную бактериальную флору. Бактериологическими, гистологическими методами и внедрением нового метода - атомно-силовой микроскопии было установлено внутриутробное инфицирование.

Наряду с отмеченным, были проведены исследования по изучению сопутствующих заболеваний беременных с выявлением наиболее значимых патологий по нашим материалам, в формировании ФПН.

OSMANLI Z.M.

**STUDYING OF MORPHOFUNCTIONAL CONDITION OF
FETOPLACENTARY COMPLEX OF WOMEN WITH RISK OF
ABORTION AND INFECTION
WITH OPTIMIZATION OF DIAGNOSTIC TESTS**

SUMMARY

The purpose of the study: Complex study of morphofunctional condition of system mother-placenta-fetus at placental insufficiency and infection.

Scientific research work is based on analysis of results of 250 pregnant and childbirth women, who was examined during 2008-2014 years at the Department of Obstetrics and Gynecology of ASATID named after A.Aliyev of the Ministry of Health of the Azerbaijan Republic. Specification of morphofunctional condition of fetoplacental complex of women with risk of abortion and infection was studied using the standard survey scheme, which includes non-invasive methods such as ultrasound, dopplerometric, obstetric-gynecological studies with the collection of anamnestic data. Then we studied and determined reasons of FPN using PAPP-A tests associated plasma protein A with pregnancy in combination with chorionic gonadotropin of a human with the identification of a number of certain regularities in the pathology of pregnancy with FPN. Taking into account important role of infections at formation of FRN? We have realized research for diagnostics of bacterial flora at pregnant women with the development and implementation of ion chromatography, gas-liquid chromatography with mass spectrometry, identifying a wide range of pathogens, including anaerobic bacterial flora. The intrauterine infection was established by bacteriological, histological methods and introduction of a new method - atomic force microscopy.

Along with the above noticed studies, there were conducted other observations to study the concomitant diseases of pregnant women with the identification of the most significant pathologies in the formation of FPN according our materials.

Sifariş 852. Tiraj 100 nüsxə

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.
Tel.: 595-55-76

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ИНСТИТУТ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ ИМ. А.АЛИЕВА**

На правах рукописи

ЗУЛЕЙХАМИРЗА КЫЗЫ ОСМАНЛЫ

**ИЗУЧЕНИЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА У ЖЕНЩИН С
УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ИНФЕКЦИИ
С ОПТИМИЗАЦИЕЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ**

3215.01- Акушерство и гинекология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

БАКУ – 2018