

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI
SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ
AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ

Əlyazması hüququnda

GÜNAY HİKMƏT qızı MƏMMƏDLİ

**HLA SİSTEM ÜZRƏ UYGUNLUĞU OLAN CÜTLÜKLƏRDƏ
HAMİLƏLİYİN ADƏTİ ERKƏN POZULMALARININ
QEYRİ-QƏNAƏTBƏXŞ PROQNOSTİK AMİLLƏRİ**

3215.01– Mama və ginekologiya

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim olunmuş dissertasiyanın

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

Bakı – 2017

Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin
II mamalıq və ginekologiya kafedrasının
bazasında yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər:

Tibb üzrə elmlər doktoru, professor

H.F.Bağirova

Rəsmi opponentlər:

Tibb üzrə elmlər doktoru

O.M.Hüseynova

Tibb üzrə elmlər doktoru

Z.F.Abbasova

Aparıcı təşkilat: Əziz Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri
Təkmilləşdirmə İnstitutunun Mamalıq və
Ginekologiya kafedrası

Dissertasiya «____» _____ 2017-ci il saat ____ Azərbaycan
Tibb Universitetinin nəzdindəki D.03.011 Dissertasiya Şurasının iclasında
müdafiə olunacaqdır.

Ünvan: AZ 1022, Bakı şəhəri, Ə.Qasımxadə küç.14

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış
olmaq olar.

Avtoreferat«____» _____ 2017-ci ildə göndərilmişdir.

D.03.011 Dissertasiya Şurasının elmi katibi,
tibb üzrə elmlər doktoru, dosent

E.A.Əliyev

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Tədqiqat işinin aktuallığı. Müasir tibbi texnologiyaların sürətlə inkişaf etməsinə baxmayaraq, hamiləliyin başa çatdırılmaması problemi öz aktuallığını bu gün də saxlayır [Muradova Z.S., 2010; Боровкова Е.И., 2014; Булавенко О.В., 2014; Енькова Е.В., 2009; Михалевич С.И., 2012; Alijotas-Reig J., 2013].

Hamiləliyin adəti pozulmasının payına hamiləlik itkilərinin ümumi sayının 5%-dən 25%-i düşür [Сидельникова В.М., 2010].

Erkən vaxtlarda hamiləliyin pozulmasının aparıcı səbəblərindən biri genetik amil sayılır [Алексеев Л. П., 2005; Кузьмина А.Л., 2013; Daher S., 2012]. Hamiləliyin pozulması xromosom anomaliyaları, gen mutasiyaları və irsi meyilliliyin olması ilə şərtlənmişdir [Алексеев Л. П., 2005; Боровикова А.В., 2013]. İmmun mexanizmlər hamiləliyin adəti erkən itkilərinin patogenezinə aparıcı amil sayılır. Hazırda məlumdur ki, praktik olaraq hamiləliyin təkrar itkilərinin əvvəllər izah edilə bilməyən hadisələrinin 80%-i immunoloji dəyişikliklərlə bağlıdır [Агаева С.А., 2002; Юрьев С.Ю., 2014; Beaman K.D., 2012].

Hamiləliyin erkən adəti pozulması – polietiooloji vəziyyət olub bir çox səbəblərdən asılıdır. Onlardan qadınlarda ən çox rast gəlin – endokrinopatiyalar, xromosom anomaliyaları, endometritlər, həmçinin bir sıra autoimmun səbəblərdir ki, onların sayı ildən ilə artır [Глебов Н.В., 2011; Иванов И.И., 2013].

Son illər hamiləliyin erkən adəti itkilərinin patogenezinə ər-arvad cütlüyünün HLA-uyğunluğu məsələləri araşdırılan xeyli sayda müayinələr aparılmışdır [Агаева С.А., 2005; Гордеева Л.А., 2009; Киселева А.Н., 2015; Лейхнер Е.К., 2012]. HLA sistemi (Human Leucocyte Antigens) antigenlərin 3 sinfinə - HLA I, HLA II və HLA III daxil olan müxtəlif tip limfositlərin səthində yerləşən və oxşarlıq markerləri olan böyük gen ailələrini özündə birləşdirir [Алексеев Л.П., 2010]. Müasir məlumatlara görə, ər-arvad cütlüyündə I və II antigenlərin uyğun olması böyük əhəmiyyət daşıyır. Bu zaman əgər 3 və daha çox cütlük üzrə uyğunluq aşkar edilərsə, onda erkən itkilər 100% halda qeydə alınır [Милованов А.П., 2011; Полякова А.А., 2011; Imai T., 2011].

İmmun dəyişikliklər zamanı hamiləliyin saxlanmasına yönəldilmiş müalicə metodlarından biri allogen limfositlərlə fəal immunlaşdırma - limfositoimmunoterapiya (LİT) sayılır [Антух Е.И., 2011; Велиева Э.Э., 2010; Гинзбург Б.Г., 2005]. Alloimmun dəyişikliklər zamanı ananın orqanizmi dölnün antigenlərinə qarşı immun aqressiya göstərir, yəni cütlüklərin

HLA sistemi üzrə uyğunluğu nəticəsində ana dölü bu aqressiyadan müdafiə edən əksicisimlər hasil edə bilmir. Terapiya mexanizmi ananın orqanizminin zəifləmiş yerli immun cavabın reaktivasiyasından ibarətdir [Кречетова Л.В., 2015; Матвеева Н.К., 2009]. Çoxsaylı müayinələrdə göstərilmişdir ki, LİT hamiləliyin adəti pozulmasının kompleks müalicəsi sisteminə müvəffəqiyyətlə tətbiq edilir [Антых Е.И., 2011; Гинзбург Б.Г., 2005; Горук П.С., 2012; Christiansen O. B., 2004]. Əksər müəlliflərin fikirlərinə görə, adəti düşüklər olduqda ər-arvad cütlüyünün müayinə və müalicəsinə başlamaq, o cümlədən hamiləliyin baş verməsinə qədər limfositotimmunoterapiyanı aparmaq lazımdır [Кречетова Л.В., 2014; Матвеева Н.К., 2009; Посисеева Л.В., 2010; Терпуашвили Н.К., 2008; Check J. H., 2005].

Yuxarıda deyilənlərin hamısı hazırkı tədqiqat işinin məqsədini müəyyən etmişdir.

Tədqiqatın məqsədi. Ər-arvad cütlüyünün HLA-uyğunsuzluğunu öyrənmək və hamiləliyin adəti erkən pozulmasının kompleks müalicəsində limfositotimmunoterapiyanın tətbiqinin nəticələrini qiymətləndirmək.

Tədqiqat vəzifələri:

1. Anamnezində hamiləliyin adəti erkən pozulması olan qadınlarda klinik-anamnestik məlumatları, ginekoloji və ekstragenital patologiyanın tezliyini və strukturunu, reproduktiv funksiyanın dəyişikliklərinin xarakterini öyrənmək.

2. Anamnezində hamiləliyin adəti erkən pozulması olan ər-arvad cütlüyündə II sinif HLA sisteminin genlərinin (DRB1, DQA1, DQB1) paylanması xüsusiyyətlərini öyrənmək.

3. Hamiləliyin adəti erkən pozulmasının müalicəsində limfositotimmunoterapiyanın tətbiqinin effektivliyini qiymətləndirmək.

4. Anamnezində hamiləliyin adəti erkən pozulması olan qadınlarda limfositotimmunoterapiyanın tətbiqindən sonra hamiləliyin, doğuşların gedişinin və perinatal nəticələrin təhlilini aparmaq.

5. Mamalıq taktikasının optimallaşdırılması məqsədilə II sinif HLA sisteminin genotiplərinin xüsusiyyətləri nəzərə alınmaqla anamnezində erkən vaxtlarda hamiləliyin adəti pozulması olan qadınlarda müayinə və müalicə alqoritmini işləyib hazırlamaq.

Elmi yenilik. Müayinələr nəticəsində HLA sistemi üzrə cütlüklərin uyğunluğu ilə əlaqədar hamiləliyin adəti erkən pozulması qeyd edilən qadınlarda reproduktiv funksiyanın dəyişikliklərinin, ginekoloji və somatik patologiyanın strukturunun, klinik-anamnestik məlumatların kompleks qiymətləndirilməsi həyata keçirilmişdir.

İlk dəfə Azərbaycanda erkən hestasiya itkilərinə səbəb olan II sinif HLA sisteminin antigenlərinin paylanması: DRB1, DQA1 və DQB1 lokusları üzrə allellərin paylanması və rastgəlmə tezliyi, həmin allellər üzrə uyğunluqların sayı, HLA-uyğun cütlüklərdə homoziqot genotiplərin paylanması və rastgəlmə tezliyi təsvir edilmişdir ki, onların əsasında hamiləliyin əlverişsiz nəticələnməsini proqnozlaşdırmaq mümkündür.

Müəyyən edilmişdir ki, cütlüklərin genotipində II sinif HLA sisteminin DQA1 və DQB1 lokusunun *0301 və DQA1 lokusunun *0501 uyğun allellərinin daşıyıcılığı hamiləliyin adəti erkən itkilərinə gətirib çıxarır.

Azərbaycanda anamnezində hamiləliyin adəti erkən pozulması olan ər-arvad cütlüklərində ilk dəfə aparılan müayinələrin məlumatları göstərmişdir ki, cütlüklərin II sinif HLA sisteminin 3 və daha çox alleli üzrə uyğunluğu hamiləliyin adəti pozulmasına gətirib çıxarır.

Tədqiqat işində HLA-uyğunluğu olan 3 və daha çox ümumi allelə malik cütlüklərdə hamiləliyin adəti pozulmasının kompleks müalicəsində limfositotransplantasiyanın tətbiqinin effektivliyi göstərilmişdir.

Əldə edilən məlumatlar II sinif HLA sistemi üzrə uyğun olan cütlüklərdə baş verən dəyişikliklərin xarakteri haqqında əvvəllər mövcud olan fikirləri dəqiqləşdirməyə imkan vermişdir.

Təcrübi əhəmiyyəti. Müəyyən edilmişdir ki, II sinif HLA sisteminin antigenləri üzrə cütlüklərin fenotiplərinin yüksək dərəcəli uyğunluğu erkən vaxtlarda hamiləliyin adəti pozulmasına gətirib çıxarır.

Adəti erkən düşüklə təhlükəsi olan qadınların həyat yoldaşının allojen limfositləri ilə limfositotransplantasiya da daxil olmaqla aparılan kompleks müalicənin effektivliyi göstərilmişdir.

Müdafiəyə çıxarılan əsas müddəalar:

1. Hamiləliyin adəti erkən pozulması qeyd edilən ər-arvad cütlülərində ən çox rast gəlinən ümumi allellərə aiddir: DRB1- *04 və DRB1*11 lokusu üzrə, DQA1 lokusu üzrə - *0501, DQB1 lokusu üzrə - *0201 *0301. Cütlüklərin genotipində bu ümumi allellərin olması hamiləliyin adəti erkən itkilərinə zəmin yaradır.

2. Həm qadınlar, həm də kişilər arasında DQV1*0301 allelinin daşıyıcılığı anamnezində 3 və daha çox düşükləri olan ər-arvad cütlülərində üstünlük təşkil edir ki, bu da həmin allelin hamiləliyin adəti erkən pozulmasının inkişaf riski ilə assosiasiyada olmasını sübut edir.

3. Cütlüklərin HLA-fenotiplərinin yüksək dərəcəli uyğunluğu (3 və daha çox ümumi antigenlər üzrə) hamiləliyin adəti pozulmasının yüksək inkişaf riskinin mühüm amili sayılır.

4. Hamiləliyin adəti pozulması zamanı cütlüklərin II sinif HLA sisteminin antigenləri üzrə uyğun olan qadınların preqruvidar hazırlığının əsas metodu limfositoinmunoterapiya hesab edilir.

İşin aprobasiyası. Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin II mamalıq-ginekologiya kafedrasının elmi-tədqiqat işləri çərçivəsində yerinə yetirilmişdir. Dissertasiyanın əsas müddəaları Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində yaradılmış İxtisaslaşmış («mamalıq və ginekologiya» ixtisası üzrə) Aprobasiya Komissiyasının iclasında (2016-cı il) məruzə edilmişdir.

Dərc olunmuş işlər. Tədqiqat işinin əsas elmi müddəaları üzrə 9 elmi iş dərc etdirilmişdir.

Dissertasiyanın həcmi və strukturu. Dissertasiya 139 səhifə kompüter yazısı ilə çap olunmuş, giriş, ədəbiyyat icmalı, tədqiqat işinin material və metodları, şəxsi tədqiqatların 3 fəslə, yekun, nəticə, praktik təkliflər, özündə 182 biblioqrafik mənbəni birləşdirən ədəbiyyat siyahısından təşkil olunmuşdur. Dissertasiya işi 27 cədvəl və 18 şəkillə təsvir edilmişdir.

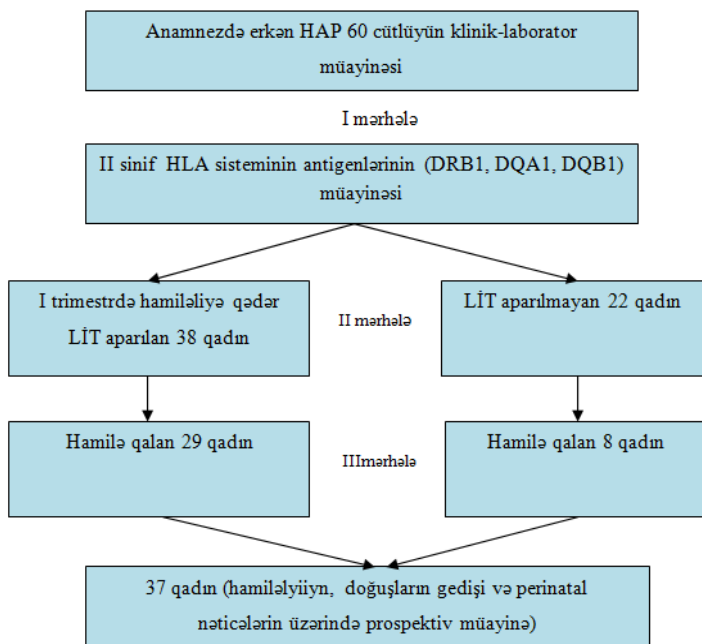
TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

Qarşıya qoyulan məqsədə uyğun olaraq, bu tədqiqat işində biz anamnezində hamiləlik vaxtı adəti erkən düşükləri olan (5-8-ci həftədə) 160 qadının anamnestic və klinik göstəricilərinin nəticələrini təhlil etmişik. Hamiləliyin adəti pozulması diaqnozu anamnezində hamiləliyin özbaşına 2 və daha çox ardıcıl pozulmasının əsasında qoyulmuşdur.

İşin klinik hissəsi özündə 2 bölməni – retrospektiv və prospektiv təhlili birləşdirir. Tədqiqatın nəticələrinə görə, əldə olunan məlumatların əsasında pasiyentlər 2 qrupa bölünmüşdür. Birinci qrupu hamiləliyin erkən pozulmasının müxtəlif qeyri-immun səbəbləri (anatomik, infeksiya, hormonal) qeyd olunan 100 qadın təşkil etmişdir. Qadınların bu qrupunda aparılan müayinənin nəticələri retrospektiv xarakter daşımıdır ki, bu zaman müayinənin başlanması anından etibarən son 2 il ərzində xəstəlik tarixlərinin məlumatlarının təhlili aparılmışdır. İkinci qrupa 60 qadın daxildir ki, onlarda hamiləlik vaxtı adəti erkən düşüklərin əsas səbəbi alloimmun dəyişikliklər (həyat yoldaşı ilə HLA sistemin 3 və daha çox lokusları üzrə uyğunluq) olmuşdur. Bu qrupun müayinəsinin nəticələri prospektiv xarakter daşımıdır. Müayinələri yerinə yetirərkən biz həmçinin reproduktiv yaşlı hamilə olmayan 30 somatik sağlam qadınları (anamnezində reproduktiv itkiləri olmayan) müayinə etmişik ki, onlar da nəzarət qrupu təşkil etmişlər.

Prospektiv müayinə 3 mərhələdə həyata keçirilmişdir (şəkil 1). Birinci mərhələdə anamnezində erkən vaxtlarda hamiləliyin adəti pozulması qeyd edilən 60 ər-arvad cütliyündə II sinif HLA sisteminin antigenləri öyrənilmişdir. Müayinənin nəticələri 35 ər-arvad cütliyündə (nəzarət qrupu) II sinif HLA sisteminin antigenlərinin müayinəsi zamanı əldə olunan məlumatlarla müqayisə olunmuşdur. İkinci mərhələdə hamiləliyin adəti erkən pozulması olan 60 qadının hamısı 2 qrupa bölünmüşdür. Birinci qrupa erkən vaxtlarda hamiləliyi pozulmuş 38 (63,3%) qadın daxildir ki, onlara hamiləliyə hazırlıq həyat yoldaşının allojen limfositləri ilə LİT aparılmışdır. İkinci qrupa hamiləliyin adəti erkən pozulması qeyd edilən və cütlüklərdə HLA sisteminin antigenləri uyğun olan 22(36,7%) qadın daxildir ki, onlara limfositotransplantasiya aparılmamışdır.

Üçüncü mərhələdə 37 qadında hamiləliyin, doğuşların gedişi və perinatal nəticələr üzərində prospektiv müayinə həyata keçirilmişdir ki, onlarda müayinənin ikinci mərhələsi aparıldıqdan sonra planlaşdırılmış hamiləlik baş vermişdir (birinci qrupdan 29 qadında, ikinci qrupdan – 8 qadında).



Şəkil 1. Prospektiv müayinənin dizaynı

Tədqiqata qoşulmazdan əvvəl pasiyentlərin hamısı müəyyən sxem üzrə müayinədən keçmişlər ki, buraya aşağıdakı klinik-laborator metodlar daxildir:

- anamnez məlumatlarının toplanması (aybaşı funksiyasının xarakteri, hamiləliklərin, düşüklərin, doğuşların və abortların sayı, onların gedişinin xüsusiyyətləri, ağırlaşmaların olması; irsiyyət haqqında məlumatlar; əvvəllər keçirilmiş ginekoloji və ekstras genital xəstəliklər);

- obyektiv müayinə (bədən quruluşunun tipi, tükənmənin xarakteri, dəri və selikli qişaların, süd vəzilərinin vəziyyəti);

- ginekoloji müayinə (xarici cinsiyyət orqanlarının müayinəsi, uşaqlıq yolunun, güzgülərlə müayinəsi: uşaqlıq yolu və uşaqlıq boynu selikli qişasının vəziyyətinin təyin edilməsi, uşaqlıq boynunun ektopiyasının aşkar edilməsi, uşaqlıq yolu və boynunun iltihabi xəstəlikləri, şişlərin olması, bimanual müayinə;

- kiçik çanaq orqanlarının ultrasəs müayinəsi;

- ümumi qəbul edilmiş laborator müayinələr: qanın klinik müayinəsi, qanın biokimyəvi müayinəsi, sidinin ümumi müayinəsi;

- qanın hemostazioloji müayinəsi.

Hər bir qadın üçün xüsusi kart doldurulmuşdur ki, burada onun yaşı, peşəsi, ailə anamnezi, aybaşı və reproduktiv funksiyası, əvvəlki hamiləliklərin gedişinə dair məlumatlar, ginekoloji və somatik patologiya, laborator müayinə məlumatları daxildir.

Qadınların ultrasəs müayinəsi Medison ultrasəs diaqnostika aparatında aparılmışdır. Uşaqlığın və embrionun/dölün ultrasəs müayinəsinə daxildir: miometriyumun vəziyyəti, döl yumurtasının və ekstraembrional strukturların olması, embrionun vizuallaşması, embrionun həyat qabiliyyətli olmasının müəyyən edilməsi (erkən vaxtlarda ürək döyüntülərinin olması), embrion/dölün inkişafının hestasiya müddətinə uyğun olması, implantasiyanın /plasentasiyanın xarakterinin təyin edilməsi, uşaqlıq boynunda, uşaqlıqda və onun artımlarında patoloji törəmələrin olması, retroxorial hematomanın diaqnostikası, ultrasəs fetometriyası, dopplerometriya. Qadınlarda uşaqlıq-cift və döl-cift qan cərəyanının dopplerometrik müayinəsi Medison, Accuvix A30 aparatında aparılmışdır.

II sinif HLA sisteminin antigenlərinin paylanması öyrənmək üçün zəncirvari polimeraza reaksiyasından (ZPR) istifadə edilmişdir. II sinif HLA sistemində uyğunluqların olmasını nəzərə alaraq pasiyentlərin hamısına ərinin limfositləri ilə limfositoinmunoterapiyanın aparılması tövsiyə edilmişdir.

Ər-arvad cütlüyünün müayinəsi və allojen limfositlərin aşkar edilməsi Microcyst laboratoriyasında həyata keçirilmişdir. Allojen limfositlərin ayırd edilməsi aseptik şəraitdə ərinin 50 ml təzə konservasiya olunmuş qanını götürdükdən sonra aparılmışdır. Əldə olunmuş qarışıq qadında bazunun ön səthinin 8-10 nöqtəsində dərialtı yeridilmişdir. Hüceyrə qarışığının yeridilməsinə qarşı orqanizmin yerli reaksiyasının vizual qiymətləndirilməsi həyata keçirilmişdir. Limfositlərin yeridilməsi aybaşı siklinin 5-9-cu günü 1 dəfə 2 sikl ərzində ardıcıl şəkildə həyata keçirilmişdir. Limfositə immunterapiya hamiləliyə görə müsbət test zamanı və sonralar 5 və 12-ci həftələrdə təkrar edilmişdir.

Əldə olunmuş anamnez, klinik, laborator və instrumental məlumatlar variasion statistika metodu ilə işlənmişdir. Fərqlər $p < 0,05$ və $p < 0,001$ olduqda statistik dürüst hesab edilmişdir. 2 seçmədə qiymətləndirilən əlamətlərin tezliyinin paylanmasını müqayisə etmək üçün standart χ -meyarından istifadə edilmişdir ki, onun hesablanması zamanı «2x2» və «3x2» cədvəli qurulmuşdur. Antigenin tezliyi antigen daşıyan fərdlərin müayinə olunanların ümumi sayına faizlə nisbəti kimi, genin tezliyi isə aşağıdakı formula üzrə hesablanmışdır: $P_x = 1 - \sqrt{1 - A_x}$, burada P_x - genin tezliyi, A_x - antigenin tezliyidir. Allellərin tezliyi isə bu formula üzrə hesablanmışdır: $f = n/2N$, burada n - allelin rastgəlmə tezliyidir. Nəzarət və müayinə qrupu arasında dürüst fərqlər olduqda şansların nisbəti ($\$N$) bu formula üzrə hesablanmışdır: $\$N = a/b \times d/c$, burada a – müayinə qrupunda bu markeri olan fərdlərin sayı; b – müayinə qrupunda bu markeri olmayan fərdlərin sayı; c – nəzarət qrupunda bu markeri olan fərdlərin sayı; d – nəzarət qrupunda bu markeri olmayan fərdlərin sayıdır. Şansların nisbəti 95% interval ilə göstərilmişdir. Məlumatların statistik işlənməsi IBM PC kompüterində «Medcalc» programından və Microsoft Excel cədvəl redaktorundan istifadə etməklə həyata keçirilmişdir.

TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİ

Qadınların hamısı reproduktiv yaşda, yəni 17 yaşıdan 42 yaşa qədər olmuşlar. Birinci qrupda orta yaş $27,4 \pm 0,57$ yaş, ikinci qrupda – $27,0 \pm 0,75$ yaş, nəzarət qrupunda – $25,3 \pm 0,94$ yaş təşkil etmişdir.

Bizim tədqiqatlarda müayinə olunan qadınların sosial-iqtisadi vəziyyətinin qiymətləndirilməsi aparılmışdır. Maddi vəziyyətin səviyyəsinin həyat keyfiyyətini müəyyən etməsini nəzərə alaraq, onun hamiləlik zamanı baş verən itkilərə təsirindən də danışmaq lazımdır. Birinci qrupda praktik olaraq xəstələrin hamısı (94,0%) öz maddi durumlarını «orta» qiymətləndirmiş, 2

xəstə (2,0%) maddi təminatlarının yüksək olmasını göstərmiş və 4 qadın (4,0%) maddi vəziyyətlərinin aşağı olmasını söyləmişlər. İkinci qrupda 57 (95,0%) qadın maddi vəziyyətlərini «orta» qiymətləndirmişlər, qalan 3 (5,0%) qadın öz maddi durumları ilə qane deyildirlər. Nəzarət qrupunda qadınların hamısı öz maddi vəziyyətlərini «orta» qiymətləndirmişlər. Yuxarıda təqdim edilən məlumatların müqayisəsi zamanı statistik cəhətdən dürüst fərq müəyyən edilməmişdir. Sosial statusun mühüm göstəricisi təhsil səviyyəsi və peşə sayılır. Birinci qrupda xəstələrin 63,0±4,8%-i (n=63) evdar qadınlar, 33,0±4,7% (n=33) – qulluqçu və 4,0±2,0% (n=4) – tələbə olmuşdur. İkinci qrupda - evdar qadınlar 85,0±4,6% (n=51), qulluqçular – 6,7±3,2% (n=4), tələbələr – 8,3±3,6% (n=5) təşkil etmişlər. Nəzarət qrupunda evdar qadınların tərkibinə 25 (83,3±6,8%) qadın daxildir, qulluqçuların sayı 5 (16,7±6,8%) qadın təşkil etmişdir, bu qrupda tələbələr olmamışdır.

Arterial hipertenziya birinci qrupda 30 (30,0±4,6%) xəstədə, ikinci qrupda 16 (26,7±5,7%) xəstədə aşkar edilmiş və nəzarət qrupunda olan qadınlarda heç bir halda rast gəlməmişdir ($p<0,001$). Birinci qrupda anemiya 30 (30,0±4,6%) xəstədə, ikinci qrupda - 21 (35,0±6,2%) xəstədə aşkar edilmişdir ki, bu da nəzarət qrupundakı analoji göstəricidən xeyli yüksəkdir – 3,3±3,3% (n=1) ($p<0,001$). Sidik-ifrazı sistemi orqanlarının xronik pielonefrit və sistit şəklində iltihabi xəstəliklərinin tez-tez rast gəlməsi də diqqəti cəlb edir – onlar birinci qrupda 31 (31,0±4,6%) xəstədə və ikinci qrupda 19 (31,7±6,0%) xəstədə qeyd olunmuşdur. Nəzarət qrupunda bu patologiya rast gəlməmişdir ($p<0,001$). Astenik vəziyyət yalnız birinci qrupdakı xəstələrdə nəzərə çarpmışdır, onun rastgəlmə tezliyi 13,0±3,4% təşkil etmişdir.

Hamiləliyin normal gedişinin digər mühüm şərti qadının reproduktiv sağlamlığıdır. Yumurtalıqların disfunksiyası birinci qrupda olan xəstələrdə 18,0±3,8% (n=18) halda, ikinci qrupda olan xəstələrdə – 6,7±3,2% (n=4) halda aşkar edilmişdir ($p<0,05$), nəzarət qrupunda bu vəziyyət qeydə alınmamışdır. Qadınların nəzarət qrupunda uşaqlığın mioması müşahidə edilməmişdir. Uşaqlığın ektopiyasının rastgəlmə tezliyində faizlə nisbətə iki qrup arasında fərqlər aşkar edilmişdir ki, bu zaman o, müvafiq olaraq xəstələrin birinci qrupunda - 26,0±4,4% (n=26), ikinci qrupda – 11,7±4,1% (n=7) təşkil etmişdir ($p<0,05$). Kolpit şəklində keçən iltihabi xəstəliklərin kifayət qədər yüksək faizi diqqəti cəlb edir və birinci qrupda o, 27 (27,0±4,4%), ikinci qrupda - 12 (20,0±5,2%) xəstədə müşahidə edilir. Birinci qrupda sonsuzluqdan 14,0±3,5% xəstə (n=14), ikinci qrupda – 3,3±2,3% xəstə (n=2) əziyyət çəkirlər ($p<0,05$). Nəzarət qrupunda bu patologiya yalnız bir qadında aşkar edilmişdir ki, bu da 3,3±3,3% təşkil edir.

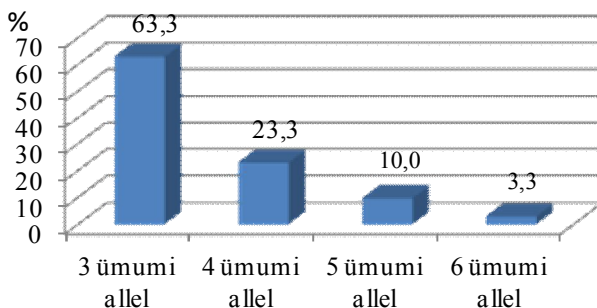
Birinci qrupda sadə herpes virusunun gəzdirənliyi 24 ($24,0 \pm 4,3\%$) xəstədə, ikinci qrupda – 7 ($11,7 \pm 4,1\%$) qadında qeydə alınmışdır ($p < 0,01$). Sitomeqalovirus infeksiyası gəzdirənliyi birinci qrupda rast gəlməmişdir, ikinci qrupda bu göstərici $36,7 \pm 6,2\%$ ($n=22$) təşkil etmişdir ($p < 0,001$). Digər infeksiyalar, məsələn, mikoplazmoz, ureaplazmoz və kandidoz da həmçinin birinci və ikinci qrupda olan xəstələrdə müqayisə edilən qiymətlərdə rast gəlməmişdir ($p < 0,001$). Qeyd etmək lazımdır ki, nəzarət qrupundakı qadınlarda cinsi yolla yayılan infeksiyalar heç bir halda qeydə alınmamışdır.

Sonra biz müayinə olunan qruplarda qadınların reproduktiv funksiyasını təhlil etmişik. Birinci qrupda olan 100 xəstədə cəmi 254 hamiləlik, 46 tibbi abortlar, 86 doğuş, 38 inkişaf etməyən hamiləlik, 73 özbaşına düşüklər, 11 dölün ölü doğulması qeydə alınmışdır. İkinci qrupda 60 xəstədə cəmi 173 hamiləlik, 33 abort, 36 doğuş, 40 inkişaf etməyən hamiləlik, 40 özbaşına düşük, 10 dölün ölü doğulması hadisəsi, 14 Qeysəriyyə kəsiyi əməliyyatı qeydə alınmışdır. Nəzarət qrupunda 30 müayinə olunan qadında cəmi 64 hamiləlik, 6 abort, 51 doğuş, 3 inkişaf etməyən hamiləlik, 3 özbaşına düşüklər, 1 dölün ölü doğulması hadisəsi qeydə alınmışdır. Çox vaxt adəti düşükləri olan qadınlarda erkən hestasiya itkiləri – özbaşına düşüklər və ya inkişaf etməyən hamiləlik qeydə alınmışdır. Xəstələrin birinci qrupu üçün özbaşına düşüklərin orta göstəricisi $0,73 \pm 0,09$, ikinci qrupu üçün – $0,67 \pm 0,05$, nəzarət qrupu üçün – $0,10 \pm 0,02$ ($p < 0,001$) təşkil etmişdir. İnkişaf etməyən hamiləliklərin orta sayı birinci qrupun xəstələrində $0,38 \pm 0,04$, ikinci qrupun xəstələrində – $0,67 \pm 0,05$, nəzarət qrupunda olan qadınlarda – $0,10 \pm 0,02$ ($p < 0,001$) təşkil etmişdir. Anamnez məlumatlarından belə müəyyən olunmuşdur ki, hamiləlik itkilərinin əksəriyyəti birinci trimestrə təsadüf edir–birinci və ikinci qrupda olan qadınlarda başa çatmayan hamiləlik hadisələrinin ümumi cəminin 68,0%-i.

Hamiləliyin pozulması riskinin ümumi qəbul edilmiş meyarları II sinif HLA sisteminin 3 və daha çox oxşar antigenləri üzrə uyğun olan cütlüklərin uyğunluğu hesab edilir [Сидельникова В.М., 2009, 2010, 2011]. Bununla əlaqədar olaraq, biz anamnezində erkən vaxtlarda hamiləliyin adəti pozulması qeyd edilən 60 ər-arvad cütliyündə II sinif HLA sisteminin antigenlərini tədqiq etmişik. Müayinənin nəticələri 35 fertil ər-arvad cütliyündə II sinif HLA antigenlərinin təhlili zamanı əldə olunan məlumatlarla müqayisə olunmuşdur. Anamnezində erkən vaxtlarda hamiləliyin adəti pozulması qeyd edilən ər-arvad cütliyündə DRB1 lokusu üzrə allellərin rastgəlmə tezliyinin təhlili zamanı daha çox aşağıdakı allellər rast gəlməmişdir: DRB1*04 (qadınlarda – 40,0%, kişilərdə – 33,3%) və

DRB1*11 (qadınlarda - 23,3%, kişilərdə – 26,7%). Anamnezində hamiləliyin adəti pozulması qeyd edilən ər-arvad cütlüyündə DQA1 lokusu üzrə allellərin paylanması tezliyinin təhlili zamanı müəyyən edilmişdir ki, burada daha çox DQA1*0501 alleli rast gəlməmişdir: qadınlarda– 56,7% və kişilərdə 53,3%. Anamnezində hamiləliyin adəti pozulması qeyd edilən ər-arvad cütlüyündə rastgəlmə tezliyinə görə ikinci yerdə DQA1*0301 alleli durmuşdur – qadınlarda 40,0%, kişilərdə - 33,3%. DQB1 lokusu üzrə kişilərdə və qadınlarda rastgəlmə tezliyinə görə aşağıdakı allellər üstünlük təşkil etmişdir: DQB1*0301 (qadınlarda – 43,3%, kişilərdə – 40,0%) və DQB1*0201 (qadınlarda – 30,0%, kişilərdə – 36,7%). Hamiləliyin adəti pozulması qeyd edilən ər-arvad cütlüyündə həm qadınlar, həm də kişilər arasında bu allellərinin yüksək rastgəlmə tezliyi, çox güman ki, bu reproduktiv patologiyanın inkişafında əsas amil kimi iştirak edə bilər.

Anamnezində hamiləliyin adəti pozulması qeyd edilən ər-arvad cütlüyü arasında 3 ümumi allelləri olan cütlüklər üstünlük təşkil etmişdir – 63,3% halda. 4 allel üzrə uyğunluq 14 ər-arvad cütlüyündə (23,3%), 5 allel üzrə uyğunluq – 6 cütlükdə (10,0%) və 6 allel uyğunluq – 2 ər-arvad cütlüyündə (3,3%) aşkar edilmişdir (şəkil 2). Homozioqot genotiplərin paylanması məlumatlarının təhlili göstərmişdir ki, DRB1 lokusu üzrə homozioqotluq 04/04 allelləri üzrə 3,3% qadında və kişidə, 11/11 allelləri üzrə isə yalnız qadınlarda (6,7%) nəzərə çarpmışdır. DQA1 lokusu üzrə homozioqotluq 0301/0301 allelləri üzrə 3,3% kişi və qadında, 0501/0501 allelləri üzrə – 13,3% qadında və 6,7% kişidə müşahidə edilmişdir. DQB1 lokusu üzrə homozioqotluq 0201/0201 alleli üzrə 6,7% qadında və 3,3% kişidə; 0301/0301 alleli üzrə – 10,0% qadın və 3,3% kişidə, 0302/0302 alleli üzrə – 3,3% qadın və kişidə qeyd edilmişdir.



Şəkil 2. ər-arvad cütlüyündə uyğun allellərin sayına görə uyğunluq dərəcəsinin qiymətləndirilməsi.

Daha sonra hamiləliyin adəti pozulması qeyd edilən ər-arvad cüt-lüklərinin hamısı anamnezində düşüklərin sayına görə 2 qrupa bö-lünmüşdür. Birinci qrupa erkən vaxtda 2 düşüyü olan ər-arvad cütlükləri (27 cütlük), ikinci qrupa – anamnezində erkən vaxtda 3 və daha çox düşüklər olan ər-arvad cütlükləri (33 cütlük) daxildir. Bu qruplarda biz müxtəlif sayda düşükləri olan qadınlarda II sinif HLA sisteminin DRB1, DQA1 və DQB1 genləri üzrə allel və genotiplərin tezliyinin müqayisəli təhlilini aparmışıq. Müayinənin nəticəsində aşkar edilmişdir ki, anamnezində 2 düşüyü olan qadınlarda DRB1*04 alleli (66,7%, $p<0,001$) düzüst çox rast gəlmiş, 3 və daha çox düşüyü olan qadınlar qrupunda isə DQA1*0501 (87,9%, $p<0,001$) və DQB1*0301 allelləri (60,6%, $p<0,001$) üstünlük təşkil etmişdir. Bu zaman 3 və daha çox düşüyü olan qadınlarda DQA1*0501 allelinin tezliyi müqayisə qrupunda analoji göstəricidən praktik olaraq 5 dəfə yüksək olmuşdur.

Anamnezində müxtəlif sayda düşükləri olan cütlüklərdəki kişilərdə statistik təhlil zamanı düzüst fərqlər yalnız DQB1*0301 alleli üçün aşkar edilmişdir. Bu zaman 3 və daha çox özbaşına düşükləri olan cütlük-lərdəki kişilərdə bu allel 4 dəfə çox rast gəlmişdir (60,6% və 14,8%, $p<0,001$). Bir fakt da maraqlıdır ki, DQB1*0301 alleli anamnezində 3 və daha çox düşükləri olan ər-arvad cütlüklərində həm qadınlar, həm də kişilər arasında dominatlıq etmişdir ki, bu da hamiləliyin adəti erkən itkilərinin inkişaf riski ilə birlikdə bu allelin assosiasiyasının olmasını göstərir.

Beləliklə, anamnezində hamiləliyin adəti erkən pozulması (II sinif HLA sisteminin allellərinin uyğunluğu ilə şərtlənən) qeyd olunan ər-arvad cütlüyünün müayinəsi zamanı aşağıdakılar müəyyən olunmuşdur:

- ər-arvad cütlüyündə həm qadınlar, həm də kişilər arasında DRB1 lokusu üzrə daha çox DRB1*04 və DRB1*11 allelləri rast gəlmişdir;
- DQA1 lokusu üzrə ər-arvad cütlüyündə həm qadınlar, həm də kişilər arasında daha çox *0301 və *0501 allelləri rast gəlmişdir;
- DQB1 lokusu üzrə ər-arvad cütlüyündə həm qadınlar, həm də kişilər arasında daha çox *0301 allelləri rast gəlmişdir;
- homoziqot genotiplərin paylanması təhlili zamanı DQA1 lokusu üzrə *0301/*0301 allelinin, DQA1 lokusu üzrə 0501/*0501 və DQV1 lokusu üzrə 0301/*0301 allelinin artması təyin olunmuşdur;
- 63,3% halda II sinif HLA sisteminin 3 alleli üzrə uyğun olan cütlüklər üstünlük təşkil etmiş, digər 36,7% halda 3 alleldən çox uyğunluq qeydə alınmışdır.

Ər-arvad cütliyündə 3 və daha çox allel üzrə uyğunluq aşkar edildikdə, həmçinin hamiləliyin pozulmasına səbəb olan müəyyən genotiplər olduqda spesifik müalicənin aparılması vacibdir. Bu metodlardan biri cütliyin limfositləri ilə qadınların immunizasiyası – limfosit-immunterapiya (LİT) sayılır, belə ki, həyat yoldaşının HLA-antigenlərinə əksicisimlərin əmələ gəlməsi hər bir növbəti hamiləliyin əlverişli nəticələnməsi və uşaqların vaxtında doğulması şansını artırır. LİT-in aparılmasına göstərişlər bunlardır:

– cütlüklərin 3 və daha çox allelləri üzrə HLA sisteminin antigenləri üzrə uyğun olması;

– cütlüklərin DRB1, DQA1 və DQB1 lokusları üzrə homozi qotluğu.

Müayinələr aparıldıqdan sonra hamiləliyin adəti erkən pozulması olan qadınların hamısı 2 qrupa bölünmüşdür. Birinci qrupa erkən vaxtlarda hamiləliyi pozulmuş 38 (63,3%) qadın daxildir ki, onlara hamiləliyə hazırlıq dövründə həyat yoldaşının alloqen limfositləri ilə LİT aparılmışdır. İkinci qrupa hamiləliyin adəti erkən pozulması qeyd edilən və cütlüklərdə HLA sisteminin antigenləri uyğun olan 22 (36,7%) qadın daxildir ki, onlara limfosit-immunterapiya aparılmamışdır. Bu pasiyentlərə birinci trimestrdə ümumi qəbul edilmiş dərman terapiyası aparılmışdır ki, buraya spazmolitik vasitələr, sedativ preparatlar, vitaminlər, antiaqreqantlar daxildir. Nəzarət qrupunu hamiləliyi normal keçən və anamnezində doğuşları vaxtında baş verən 30 qadın təşkil etmişdir.

Aparılan hazırlıqdan sonra 6 ay ərzində birinci qrupdakı 38 ər-arvad cütliyündən 29 (76,3%) qadında hamiləlik baş vermişdir. İkinci qrupda (hansı ki, LİT aparılmamışdır) 22 cütlükdən 8 (36,4%) qadında. Hamiləliyin erkən vaxtlarından pasiyentlərin hamısına Dyufaston (didrohesteron) 10 mq dozada gündə 2 dəfə 16 həftəyə qədər təyin edilmişdir.

Müayinə qruplarında hamiləliyin birinci trimestrində ən çox rast gəlinən ağırlaşma - təhlükəli düşüklərdir. Hamiləliyin gedişinin xüsusiyyətlərinin təhlili zamanı hər şeydən əvvəl diqqəti bir fakt cəlb etmişdir ki, ikinci qrupda olan LİT almayan qadınların hamısında (100,0%) birinci trimestrdə hamiləliyin pozulması təhlükəsinin inkişaf etməsi özbaşına düşüklərlə başa çatmışdır.

Birinci qrupdan olan və sxem üzrə LİT alan hamilə qadınlarda nəzarət qrupu ilə müqayisədə hamiləliyin birinci trimestrində hamiləliyin pozulması təhlükəsinin inkişaf etməsi dürüst çox rast gəlməmişdir (müvafiq olaraq 100,0% və 0,0%, $p < 0,001$). USM-nin məlumatlarına görə, 29 (100,0%) qadının hamısında hestasiyanın 12-ci həftəsinə qədər uşaqlığın yüksək lokal tonusu (müvafiq olaraq 100,0% və 0,0%, $p < 0,001$) aşkar

edilmişdir. Həmçinin 8 (nəzarət qrupunda 0,0% müqabilində 27,6%, $p<0,01$) qadında döl yumurtasının aralanması və 7 hamilə qadında (nəzarət qrupunda 3,3% müqabilində 24,1%, $p<0,05$) aşağı plasentasiya şəklində döl yumurtasının implantasiyasının anomaliyası qeyd olunmuşdur.

Daha sonra həm hamiləlikdən əvvəl, həm onun erkən vaxtlarında LİT alan qadınlarda hamiləliyin ikinci və üçüncü trimestrində hamiləliyin gedişi təhlil edilmişdir. Müayinə olunan qadınlarda nəzarət qrupu ilə müqayisədə ikinci (müvafiq olaraq 27,6% və 3,3%, $p<0,01$) və üçüncü (müvafiq olaraq 24,1% və 6,7%, $p<0,01$) trimestrlərdə hamiləliyin pozulması təhlükəsinin inkişaf etməsi dürüst çox qeydə alınmışdır ki, bu da ultrasəs müayinəsinin məlumatları ilə təsdiq edilmişdir. USM-nin məlumatlarına görə, praktik olaraq qadınların yarısında nəzarət qrupu ilə müqayisədə hamiləliyin ikinci (müvafiq olaraq 48,3% və 3,3%, $p<0,001$) və üçüncü (müvafiq olaraq 41,4% və 6,7%, $p<0,001$) trimestrlərində uşaqlığın yüksək lokal tonusu saxlanmışdır.

Kompleks dərman müalicəsinin və LİT fonunda müayinə olunan qadınların hamısında hamiləliyin müddətini uzatmaq mümkün olmuşdur. Birinci qrupdakı LİT alan qadınlarda cəmi 82,7% hadisədə - vaxtında baş verən doğuşlar, 3,4% hadisədə - vaxtından əvvəl baş verən doğuşlar və 13,8% hadisədə – erkən özbaşına düşüklər qeydə alınmışdır. Qadınların bu qrupunda özbaşına düşüklərin 4 hadisəsinin hamısı hamiləliyin erkən vaxtlarında – 5-ci həftəsindən 7-ci həftəsinə qədər aşkar edilmişdir. Onların arasında 2 qadın DQA1 lokusu üzrə 0501/0501 allellərində homoziqot olmuşlar və bu lokusda həmin allel üzrə həyat yoldaşı ilə uyğun olmuşdur. Erkən vaxtlarda hamiləliyi pozulmuş digər 2 qadın da həmçinin 0301/0301 homoziqot olmuş, lakin DQB1 lokusu üzrə və yoldaşı ilə bu lokusda həmin allel üzrə uyğun olmuşlar. Bundan başqa, cütlüklərdən birində ər də həmçinin DQA1 lokusu üzrə 0501/0501 homoziqot olmuş və bu lokusda həmin 0501 allel üzrə arvadı ilə uyğun olmuşdur. Çox güman ki, homoziqot valideynlərin HLA sisteminin antigenləri üzrə belə uğunluğu da həmçinin embrionda homoziqotluğun yaranmasının səbəbi kimi iştirak edir ki, bu da sonralar onun ölümünə gətirib çıxarır.

Beləliklə, bizim müayinələrdə birinci trimestrdə hamiləliyin spontan pozulması hallarında cütlüklərdə II sinif HLA sisteminin 3 və daha çox allellərinin uyğunluğundan başqa, həmçinin həm qadınlarda, həm də kişilərdə homoziqotluq nəzərə çarpmışdır ki, bu da hamiləliyin pozulması üzrə vəziyyəti daha da ağırlaşdırmışdır.

Döl üçün doğuşların nəticəsi və erkən neontal dövrün gedişi müşahidə qrupunda 25 yenidoğulmuşda və nəzarət qrupunda 30 uşaqlıqda təhlil

edilmişdir. Müşahidə qrupunda olan qadınlarda 24 uşaq vaxtında və 1 uşaq yarımçıq doğulmuşdur. Vaxtında doğulmuş uşaqlar arasında normal fiziki inkişaf etmiş 22 (91,7%) uşaq və bətn daxili inkişafın ləngiməsi əlamətləri ilə 2 (8,3%) uşaq doğulmuşdur. Yenidə doğulmuşların orta çəkisi $3350,2 \pm 90,4$ qram, orta boyu – $51,6 \pm 0,37$ sm təşkil etmiş və nəzarət qrupundakı analoji göstəricilərdən fərqlənməmişdir ($p > 0,05$). Nəzarət qrupunda olan qadınlarda uşaqların hamısı vaxtında doğulmuşdur. Nəzarət qrupunda yenidoğulmuşların orta çəkisi $3280,0 \pm 101,2$ qram, orta boyu – $52,1 \pm 0,55$ sm təşkil etmişdir.

Bu uşaqlarda erkən neonatal dövrdə nəzarət qrupu ilə müqayisədə daha çox MSS-nin perinatal zədələnmələri (müvafiq olaraq 24,0% və 0,0%, $p < 0,001$), dölün inkişafının ləngiməsi sindromu (müvafiq olaraq 8,0% və 0,0%, $p < 0,05$), konyuqasion sarılıq (müvafiq olaraq 32,0% və 16,7%, $p < 0,05$) aşkar edilmişdir.

Beləliklə, kompleks müalicədə LİT-in istifadə edilməsi hamiləliyin adəti erkən pozulmasının tezliyinin azalmasına və müvafiq olaraq doğuşların vaxtında baş verməsinə qədər hamiləliyin çatdırılmasına səbəb olmuşdur. Qeyd etmək lazımdır ki, həyat yoldaşı ilə HLA-uyğun olan qadınlarda yalnız dərman terapiyasının aparılması heç bir halda hamiləliyin saxlanmasına imkan verməmişdir. Əldə olunan nəticələr hamiləliyin adəti pozulması (allogen səbəblərlə şərtlənən) qeyd edilən qadınlarda LİT də daxil edilməklə kompleks saxlayıcı terapiyanın aparılmasının vacibliyini göstərir. Yuxarıda sadalanan bütün xüsusiyyətlər nəzərə alınmaqla həyata keçirilən müayinələrin nəticəsində cütlüklərin HLA sistemi üzrə uyğunluğu zamanı hamiləliyin adəti erkən pozulmasını müəyyən edən kriteriyalar formalaşdırılmışdır.

NƏTİCƏLƏR:

1. Hamiləliyin adəti erkən pozulması qeyd edilən 160 qadında klinik-anamnestik göstəricilərin təhlili zamanı yaş tərkibinin artması (17-25 yaş), xronik somatik patologiyaların, keçirilmiş yoluxucu xəstəliklərin, ginekoloji xəstəliklərin, genital infeksiyaların, özbaşına düşüklərin və inkişaf etməyən hamiləliklərin olması təyin edilmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, hamiləliyin adəti erkən pozulması qeyd edilən qadınlarda hamiləlik itkilərinin əksəriyyəti başa çatdırılmayan bütün hamiləlik hadisələrinin 68,0%-də birinci trimestrə təsadüf edir.

2. II sinif HLA sisteminin allelləri üzrə cütlüklərin yüksək dərəcəli uyğunluğu reproduktiv imkanlara mənfi təsir göstərir. Anamnezində

hamiləliyin adəti erkən pozulması qeyd edilən ər-arvad cütlüklərinin müayinəsi zamanı hamiləliyin pozulmasına zəmin yaradan amillərdən biri uyğun allellərin: II sinif HLA sisteminin genotipində DQA1 lokusunun *0301, *0501 və DQB1 lokusunun *0301 allelinin daşıyıcılığı olmuşdur. DQB1*0301 alleli həm qadınlar, həm də kişilər arasında anamnezində 3 və daha çox düşükləri olan ər-arvad cütlüyündə üstünlük təşkil edir ki, bu da hamiləliyin adəti erkən pozulmasının inkişaf riski ilə bu allelin assosiasiyasının olmasını göstərir. Cütlülərdə 3 ümumi allel üzrə uyğunluq 63,3%, 4 ümumi allel üzrə – 23,3%, 5 ümumi allel üzrə – 10,0%, 6 ümumi allel üzrə – 3,3% təşkil etmişdir. Birinci trimestrdə hamiləliyin spontan pozulması hallarında cütlülərdə II sinif HLA sisteminin 3 və daha çox alleli üzrə uyğunluqla yanaşı, həm qadınlar, həm də kişilər arasında həmçinin DQA1 lokusu üzrə 0501/0501 və DQV lokusu üzrə 0301/0301 homoziqotluq nəzərə çarpmışdır ki, bu da embrionda homoziqotluğun yaranmasının və onun gələcəkdə ölməsinin səbəbi ola bilər.

3. Müayinələr aparıldıqdan sonra hamiləliyin adəti erkən pozulması olan qadınların hamısı 2 qrupa bölünmüşdür.

Birinci qrupa erkən vaxtlarda hamiləliyi pozulmuş 38 qadın daxildir ki, onlara hamiləliyə hazırlıq dövründə həyat yoldaşının allojen limfositləri ilə LİT aparılmışdır. İkinci qrupa hamiləliyin adəti erkən pozulması qeyd edilən və cütlülərdə HLA sisteminin antigenləri uyğun olan 22 qadın daxildir ki, onlara limfositoinmunoterapiya aparılmamışdır. Bu pasiyentlərə birinci trimestrdə ümumi qəbul edilmiş dərman terapiyası aparılmışdır ki, buraya spazmolitik vasitələr, sedativ preparatlar, vitaminlər, antiaqreqantlar daxildir.

Aparılan hazırlıqdan sonra 6 ay ərzində birinci qrupdakı 38 cütlükdən 29 qadında hamiləlik baş vermişdir, ikinci qrupda (hansı ki, LİT aparılmamışdır) 22 cütlükdən - 8 qadında.

LİT proseduru hamiləlikdənəknar dövrdə ayda 1 dəfə olmaqla gözlənilən hamiləliyə qədər 2 tsikl ərzində aparılmışdır. Limfositlərin yeridilməsi aybaşı -tsiklinin 6-9-cu günü 2-fsikl ərzində ardıcıl şəkildə həyata keçirilmişdir. Ərinin allojen limfositlərinin 100 mln.hüceyrə miqdarında qarışığı bazunun ön hissəsinə 8-10 nöqtədə dərialtı yeridilmişdir. Hamilə qalan qadınlara yoldaşının allojen limfositlərinin yeridilməsi hamiləliyin 5-ci və 12-ci həftəsində həyata keçirilmişdir.

4. Hamiləliyin adəti erkən pozulması qeyd edilən qadınlarda limfositoinmunoterapiyanın aparılması zamanı ənənəvi qoruyucu müalicə ilə müqayisədə hamiləlik nadir hallarda ikinci (27,6%) və üçüncü (24,1%) trimestrlərdə təkrar düşüklərlə təhlükəsi ilə ağırlaşır. 82,7% hallarda doğuşlar

vaxtında, 3,4% halda – vaxtındanəvvəl baş vermiş və 13,8% halda - erkən özbaşına düşüklər qeyd edilmişdir. Limfositaimmunoterapiya almayan qadınlar arasında birinci trimestrdə hamiləliyin pozulması təhlükəsi bütün hallarda (100,0%) özbaşına düşüklərlə başa çatmışdır.

5. HLA-uyğun ər-arvad cütlüyündə birinci trimestrdə fərdi hestasiyaönu hazırlıq alqoritmınə limfositaimmunoterapiyanın daxil edilməsi hamiləliyi uzatmağa və hestasiya itkilərinin sayını xeyli azaltmağa imkan verir.

PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR:

1. II sinif HLA sisteminin allelləri üzrə cütlüklərin uyğunluq dərəcəsinin aşkar edilməsi məqsədilə anamnezində hamiləliyin adəti erkən pozulması qeyd edilən cütlüklərə immunogenetik müayinənin aparılması vacibdir.

2. II sinif HLA sisteminin 3 və daha çox alleli üzrə cütlüklərin uyğunluğunun aşkar edilməspasiyentin hestasiyönu hazırlığı və hamiləliyin birinci trimestrində limfositaimmunoterapiyanın aparılması üçün göstəriş sayıla bilər.

3. Pasiyentlərin müayinə alqoritmlərinin təcübəyə tətbiqi və həyat yoldaşı ilə HLA-uyğunluğu zamanı qadınlara limfositaimmunoterapiyanın aparılması hamiləliyin adəti erkən pozulmasının tezliyini aşağı salmağa imkan verir.

DİSSERTASIYA MÖVZUSU ÜZRƏ DƏRC OLUNMUŞ İŞLƏRİN SİYAHISI:

1. Прегравидарная подготовка женщин с привычным невынашиванием на ранних сроках беременности // «КЛИМ» (клінічної та лабораторної медицини), Украина, 2012, №3, стр. 105-106(Нəmmüəlliflər: Н.Ф.Ваğiroва, İ.Ə.Таğiyева, S.A.Əliyeva).
2. Роль генов системы HLA в развитии привычных ранних потерь беременности // «Практическая медицина», Львівський національний медичинський університет імені Данила Галицького, Львов, 2012 г., 2012, 6(томXVIII), стр. 75-79.
3. Hamiləlik vaxtı adəti erkən düşükləri olan qadınların reproduktiv funksiyasının təhlili // Azərbaycan Tibb Jurnalı, Bakı, 2015, №3, səh. 71-75 (Нəmmüəllif: İ.M. Kərimova).

4. Clinical-anamnestic analysis of early habitual pregnancy loss / XIII Beynəlxalq avrasiya Cərrahiyyə və Qastroenterologiya Konqresinin Materialları, Bakı, 2013г., 12-15 sentyabr, səh. 341.
5. Клинико-анамнестическая характеристика женщин с привычным невынашиванием беременности // Программа и тезисы докладов: Осложненная беременность и преждевременные роды: от науки к практике, Москва, 2013 г, 21-24 мая, стр. 84.
6. Erkən reproduktiv itkiləri zamanı HLA-sistemi üzrə ər-arvad cütlüklərinin uyğunluğunun əhəmiyyəti // Azərbaycan Təbabətinin müasir nailiyyətləri, Bakı, 2016, №1, səh.94-97 (Həmmüəlliflər: G.R.Cavadova).
7. Adəti–erkən reproduktiv düşükləri olan qadınların klinik və anamnestik xarakteristikası // Sağlamlıq №3, 2015, səh. 48-51 (Həmmüəlliflər: G.H.Məmmədli, Ü.M.Siracılı).
8. Роль генов системы HLA в развитии привычных ранних потерь беременности / Mamalıq və Ginekologiya və Neonatologiya sahələrində müasir diaqnostika və müalicə metodları mövzusunda IX Beynəlxalq Elmi –Praktiki konfrans. 19 sentyabr 2015, səh. 21-23.
9. Erkən vaxtlarda hamiləliyin pozulması qeyd edilən qadınların kompleks müalicəsində limfositoimmunoterapiya // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri, Bakı, 2016, №2, səh.207-210.

ГЮНАЙ ХИКМЕТ кызы МАМЕДЛИ

ПРОГНОСТИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ФАКТОРЫ ПРИВЫЧНЫХ РАННИХ ПОТЕРЬ БЕРЕМЕННОСТИ У СУПРУЖЕСКИХ ПАР СОВМЕСТИМЫЕ ПО HLA СИСТЕМЕ

РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилось изучение HLA совместимости супружеских пар и оценка результатов применения лимфоцитоиммунотерапии в комплексном лечении привычного раннего невынашивания беременности. По результатам исследования пациентки были разделены на две группы. Первую группу составили 100 женщин с различными не иммунными причинами раннего прерывания беременности (анатомические, инфекционные, гормональные). Во вторую группу вошли 60 женщин, основной причиной привычных ранних потерь беременности у которых являлись аллоиммунные нарушения (совместимость с супругом по 3 и более локусам HLA системы). В этой группе 38 женщинам при подготовке к беременности была проведена лимфоцитоиммунотерапия аллогенными лимфоцитами супруга. При анализе клинико-анамнестических показателей установлено, что у женщин с привычным ранним невынашиванием большинство потерь беременности приходится на первый триместр (68,0%) от числа всех прервавшихся беременностей.

При обследовании супружеских пар с привычным ранним невынашиванием в анамнезе, предрасполагающим к потере беременности является носительство совпадающих аллелей: *0301, *0501 локуса DQA1 и *0301 локуса DQB1 системы HLAII класса в генотипе. При проведении лимфоцитоиммунотерапии у женщин с угрозой привычного раннего прерывания по сравнению с традиционным сохраняющим лечением беременность реже осложняется повторной угрозой во втором (27,6%) и третьем (24,1%) триместрах. В 82,7% наблюдений отмечены своевременные роды, в 3,4% наблюдений – преждевременные роды и в 13,8% случаев – ранние самопроизвольные выкидыши. Среди женщин, не получавших лимфоцитоиммунотерапию, развитие угрозы прерывания в первом

триместре завершилось самопроизвольным выкидышем во всех случаях (100,0%).

MAMMADLI GUNAY HIKMAT

PROGNOSTICALLY ADVERSE FACTORS OF HABITUAL EARLY PREGNANCY LOSSES IN THE COUPLES COMPATIBLE ON HLA SYSTEM

SUMMARY

The aim of the study was to investigate the HLA compatibility of couples and evaluation of the lymphocyte immune therapy application in complex treatment of recurrent early pregnancy losses.

According to the results of the study patients were divided into two groups. The first group consisted of 100 women with various non-immune causes of early abortions (anatomical, infectious, hormonal). The second group included 60 women, the main reason for the usual early pregnancy loss in which were alloimmune disorders (compatibility with the spouse of 3 or more loci HLA system). In this group, 38 women in preparation for pregnancy got lymphocyte immune therapy by allogeneic lymphocytes of the spouse.

In the analysis of clinical-anamnestic parameters in women with recurrent early miscarriage the increase in the age structure, the presence of chronic somatic diseases, infectious diseases, gynecological diseases, genital infections, miscarriages and developing pregnancy were found. It was found that in women with recurrent early miscarriage most of the losses occur in the first trimester (68.0%) of the number of interrupted pregnancies.

In a study of couples with recurrent early miscarriage history, predisposing to a loss of pregnancy is a carrier matching allele * 0301, *0501 DQA1 locus and 0301 locus * DQB1 HLAII class system in the genotype. During the lymphocyte immune therapy in women with threatened usual early interruption compared to traditional preserving treatment pregnancy less complicated re-threat in the second (27.6%) and third (24.1%) trimesters. In 82.7% of cases timely delivery, 3.4% of cases - premature birth and in 13.8% of cases - early miscarriage are marked. Among women who did not receive the lymphocyte immune therapy the development of threats of spontaneous abortion in the first trimester was completed in all cases (100.0%).

Kağız formatı 60x84 1/16.
Sifariş 709 Tiraj 100.

Azərbaycan Tibb Universitetinin
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel: 595-55-76

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ГЮНАЙ ХИКМЕТ кызы МАМЕДЛИ

**ПРОГНОСТИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ФАКТОРЫ
НЛА СИСТЕМЫ У СУПРУЖЕСКИХ ПАР С
ПРИВЫЧНЫМИ РАННИМИ ПОТЕРЯМИ
БЕРЕМЕННОСТИ**

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 – 2017