

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ЮСУПОВА ГУЛАСАР КОМИЛЖОН ҚИЗИ

**БОЛАЛАРДА НОРЕВМАТИК КАРДИТНИНГ КЛИНИК ВА
ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология
14.00.09 – Педиатрия**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2025

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

Юсупова Гуласар Комилжон кизи

Болаларда норевматик кардитнинг клиник ва иммунологик
хусусиятлари..... 3

Юсупова Гуласар Комилжон кизи

Клинические и иммунологические особенности неревматического
кардита у детей 23

Yusupova Gulasar Komiljon qizi

Clinical and immunological features of non-rheumatic carditis in
children..... 37

Элон қилинган илмий ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 42

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ЮСУПОВА ГУЛАСАР КОМИЛЖОН ҚИЗИ

**БОЛАЛАРДА НОРЕВМАТИК КАРДИТНИНГ КЛИНИК ВА
ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология
14.00.09 – Педиатрия**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2024.1.PhD/Tib2740 рақами билан рўйхатга олинган.

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган. Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.immuno.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбарлар

Файзуллаева Нигора Яхяевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ашурова Дилфуза Тошпулатовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар

Ирсалиева Фатима Хуснитдиновна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Наврузова Шакар Истамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот

Самарканд давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти хузуридаги DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил “___” ___ соат ___даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100060, Тошкент ш., Я. Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс: 99871-207-08-30, e-mail: immunology@academy.uz).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№___ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент ш., Я. Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс: 99871-207-08 -30).

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2025 йил «___» _____даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Т.У. Арипова

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

Х.М. Хатамов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори (DSc)

А.А. Исмаилова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда юрак-қон томир касалликлари айниқса яллиғланишли ва яллиғланишсиз кечадиган миокарднинг норевматик зарарланишлари жамият ва оилага сезиларли ижтимоий-иқтисодий зарар келтирадиган касалликлардан бири бўлиб қолмоқда. Юрак-қон томир касалликлари «...одамнинг сурункали ноинфекцион касалликлари таркибида учинчи ўринни эгаллайди...»¹. Бир қатор тадқиқотларга кўра, юрак-қон томир тизимининг турли касалликларининг ривожланиши, уларнинг истиқболлини башоратлашда иммунитетнинг аутоиммун ва туғма омилларининг муҳимлиги таъкидланган. Болаларда миокардит ривожланиши бўйича хавф гуруҳига киради, айнан болалик даврида юрак-қон томир касалликлари ривожланишининг асосий омиллари шаклланади ва прогнозини ёмонлаштиради, кейинчалик ҳаёт сифати ва ижтимоий мослашувни пасайтиради. Эрта ёшдаги болаларда миокардит учраш даражасининг юқорилиги, патогенезининг мураккаблиги ва касаллик оқибатларининг оғирлиги ўз навбатида, уни эрта ташхислаш ва даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ва уни амалий тиббиётга тадбиқ қилишни тақозо этмоқда.

Жаҳон миқёсида, болалар касалликлари, жумладан норевматик кардитни клиник кўринишларини замонавий ташхислаш, прогнозлаш ва даволаш чора-тадбирларини такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада болалар орасида норевматик кардитни барвақт ташхислаш, учраш даражаси ва ривожланиш омилларини аниқлаш, беморлар биокимёвий ва иммунологик ҳолати ўзгаришларини аниқлаш, патологияни ўз вақтида рационал фармакотерапиясини ишлаб чиқиш, касалликка ирсий мойиллигини аниқлаш, норевматик кардитни дилатацион кардиомиопатияга ўтишининг предикторларини аниқлаш илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. Шулар билан бир қаторда болалик давридаги патологик ҳолатларни эрта ташхислаш, норевматик кардитни дилатацион кардиомиопатияга ўтишининг предикторларини аниқлаш, клиник, диагностик ва прогностик мезонларини ишлаб чиқиш ҳамда керакли профилактик тадбирларини белгилаш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади

Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамни такомиллаштириш, хусусан, юрак-қон томир тизимида асоратлар ривожланишининг олдини олиш чоралари бўйича ислоҳатлар олиб борилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги

¹ Бутунжаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти. 2022 йилги ҳисобот.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони

босқичга кўтариш, соғлом муҳит яратиш, айниқса, болаларда норевматик кардитни барвақт аниқлаш, прогнозлаш ва касалланиш даражасини камайтириш алоҳида аҳамият касб қилмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг таракқиётстратегияси тўғрисида» ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6610-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохатлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги фармонлари, 2017-йил 20-июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикасида аҳолига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Маълумки, турли аъзо ва тўқималарда ноинфекцион яллиғланишнинг асосий механизмлари аутоиммун ва аутояллиғланиш жараёнлари бўлиб ҳисобланади, бу жараёнлар иммун тизимининг тўлақонли фаолият кўрсатиши билан боғлиқ бўлиб, иммун тизими шаклланиш босқичида бўлган кичик ёшдаги болалар учун янада долзарблашади. Эрта ёшдаги болаларда аутоиммунизация маркёрлари, туғма носпецифик иммунитет кўрсаткичларининг юрак-қон томир тизимининг клиник-функционал ҳолати билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш олиб борилаётган даволаш ва профилактик чора-тадбирларни патогенетик коррекциялаш имконини беради.

Бир неча ўн йилликлар давомида юрак иммунологик эффектор ҳужайралар, шу жумладан Т- ва В-лимфоцитлар, шунингдек уларнинг антителалар, медиаторлар ва цитокинлар каби маҳсулотларига таъсир қилиш учун нишон бўлганлиги аниқланди (Dasgupta S., Iannucci G., Mao C., et al.2019, Tschore C., Ammirati E., Bozkurt B. et al.2021). Бугунги кунда юрак иммун тизимининг шикастланиши ва стрессига жавоб берадиган орган сифатида қаралади. Ҳайвонларнинг моделлари устида олиб борилган тадқиқотлар иммун тизимининг юрак гомеостазини сақлаш ва юрак-қон томир касалликларини ривожлантиришдаги ролини тушунишни янада чуқурлаштирди.

Норевматик кардитлар ва кардиомиопатиялар ҳанузгача болаларда юрак-қон томир тизими касалликлари орасида энг кам ўрганилган йўналишлардан бири бўлиб қолмоқда. Етакчи педиатрларнинг кўплаб ишларида кардиомиопатия ҳолатларининг болалар орасида ўсиб бораётгани қайд этилган (Вайханская Т.Г. ва

хаммуаллифлар, 2019; Edwards W.D., 2018). Шу билан бирга, болаларда норевматик кардит (НК) ва дилатацион кардиомиопатия (ДКМП) ҳолатида оғир асоратларни башоратлаш ва олдини олиш касаллик динамикасида клиник-функционал ҳамда лаборатор кўрсаткичларни баҳолаш орқали амалга оширилиши мумкин (Алексова А.М., 2017). ДНК-ташҳисот, биокимёвий маркёрлар ва функционал тадқиқот усуллари ёрдамида юрак етишмовчилигининг оғирлик даражасини баҳолаш бўйича тадқиқотлар мавжуд. Ушбу тадқиқотлар беморларнинг фақатгина катта ёшли контингентда ўтказилган ва қарама-қарши натижаларни кўрсатган (Алиева А.М. ва ҳаммуал., 2018; Ponikowski P. et al., 2016).

НК ва ДКМП орасидаги ташҳисот жиҳатларини етарлича билмаслик, бунинг натижада эса даволашга дифференциацияланмаган ёндашув нафақат даволашнинг самарадорлигига салбий таъсир кўрсатади, балки болаларда ушбу патологияларнинг кечишини сезиларли даражада ёмонлаштиради. Касалликнинг прогрессияланиши юрак етишмовчилигининг шаклланишига олиб келади. Юқорида айтилганларнинг барчаси болаларда НК ва ДКМПни ташҳислаш, башоратлаш ва даволашни малакали олиб бориш учун клиник-инструментал ва иммунобиокимёвий мезонларни ишлаб чиқиш долзарблигини белгилаб беради.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институти илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01980006703 «Болаларда туғма ва орттирилган касалликларнинг диагностикаси, даволаш ва олдини олиш усулларини такомиллаштириш» (2022-2026 йй.) амалий лойихаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади болаларда норевматик кардитнинг клиник ва иммунологик хусусиятларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

норевматик кардит ва дилатацион кардиомиопатиянинг учраш даражаси ва клиник кечиши хусусиятларини аниқлаш;

болаларда норевматик кардит ва дилатацион кардиомиопатияда туғма ва адаптив иммунитет кўрсаткичлари ҳамда яллиғланишга хос ва қарши цитокинлар миқдорини аниқлаш;

болаларда норевматик кардит ва дилатацион кардиомиопатиянинг ривожланишида аутоиммун маркёрлар ролини аниқлаш;

олинган маълумотлар асосида болаларда норевматик кардитнинг дилатацион кардиомиопатияга ўтишининг предикторларини аниқлаш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2021-2023 йилларда Тошкент педиатрия тиббиёт институти клиникаси ва Самарканд вилоят кўптармокли болалар марказида норевматик кардит ва дилатацион кардиомиопатия билан назоратида бўлган 106 нафар болалар ва 20 нафар амалий жиҳатдан соғлом шахслар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида бемор ва соғлом болалар вена қони ва қон зардоби иммунологик ва биокимёвий тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда анамнестик, умумклиник, биокимёвий, инструментал, иммунологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор норевматик кардитда CD16+ нинг ортиши фониди миокард шикастланиши маркёрлари (КФК-МВ ва NT-proBNP)нинг аутоиммун кўрсаткичлар (ANA, оДНК га АТ) билан ўзаро боғлиқлиги аутояллиғланиш, оксидатив стресс ва туғма иммунитет дисрегуляцияси жараёнлари ҳисобига миокарднинг ремоделланишига ва юрак етишмовчилигининг кучайишига олиб келиши исботланган;

илк бор дилатацион кардиопитияда Th1-жавоб ва цитотоксик реакцияларнинг сусайтирилишини акс эттирувчи, яллиғланиш ва яллиғланишга қарши механизмлар ўртасидаги мувозанатни ўзгартирувчи IL-4 ва INF γ , CD8+ ва NT-proBNP орасида ўзаро боғлиқлик ўз навбатида миокард тўқималарининг шикастланишини кучайтириши исботланган;

илк бор норевматик кардитда мембранага-хужум қилувчи комплексларнинг фаоллашуви натижасида яллиғланишни кучайтирувчи, миокард шикастланиш маркёрлари КФК-МВ ва NT-proBNP билан С3, С4 комплемент орасида ўзаро боғлиқлик мавжудлиги дилатацион кардиомиопатияда яққолроқ ифодаланиши исботланган;

болаларда КФК-МВ, NT-proBNP, IgG, IL-4, ANA миқдорлари билан норевматик кардит ва дилатацион кардиомиопатия кечиши оғирлиги орасида боғлиқлик мавжудлиги ушбу маркёрларнинг юрак ремоделлашувида ҳам аҳамиятли эканлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

норевматик кардит ва дилатацион кардиомиопатиянинг клиник кечишини баҳолашда иммунологик кўрсаткичларни (CD8+, CD16+, IgG, IL-4, IFN γ) аниқлаш асосланган;

норевматик кардит билан касалланган болаларда дилатацион кардиомиопатия ривожланишининг муҳим башоратли мезонлари ҳисобланган биокимёвий - (КФК-МВ и NT-proBNP) ва аутоиммун маркёрлар (оДНК, ANA) концентрацияларини аниқлаш асосланган.

олинган маълумотлар асосида болаларда норевматик кардитнинг дилатацион кардиомиопатияга ўтишининг предикторлари аниқланган.

Тадқиқот натижаларидаги ишончлилиги ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, клиник, лаборатор, биокимёвий, иммунологик ва статистик тадқиқот усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларидаги илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти норевматик кардит ва дилатацион кардиомиопатия билан касалланган болаларда иммунобиокимёвий маркёрларни комплекс қиёсий ўрганилганлиги, норевматик кардит ва дилатацион кардиомиопатия патогенезида иммунобиокимвий маркёрларнинг (CD8+, CD16+,

IgG, C3, IL-4, IFN γ , оДНК, ANA, КФК-МВ, NT-proBNP) аҳамиятли роли исботланганлиги, илк бор болаларда КФК-МВ, NT-proBNP, IgG, IL-4, ANA даражаларининг норевматик кардит ва дилатацион кардиомиопатия кечишининг оғирлиги билан боғлиқлиги аниқланганлиги, шунингдек юракнинг ремоделланишида уларнинг аҳамияти намоёиш этилганлиги, норевматик кардит билан касалланган болаларда дилатацион кардиомиопатия ривожланиши ва иммунбиокимёвий маркерлар (CD8+, CD16+, IgG, C3, IL-4, IFN γ , оДНК, ANA, КФК-МВ, NT-proBNP) даражаларининг ўзгариши ўртасида пропорционал боғлиқлик ва уларнинг чегаравий қийматлари аниқланганлиги билан изоҳланади.

Норевматик кардит ва дилатацион кардиомиопатиянинг клиник кечишини баҳолашда иммунологик кўрсаткичлар (CD8+, CD16+, IgG, IL-4, IFN γ) аниқланганлиги, норевматик кардит билан касалланган болаларда дилатацион кардиомиопатия ривожланишининг муҳим башоратли мезонлари ҳисобланган биокимёвий (КФК-МВ и NT-proBNP) ва аутоиммун (оДНК, ANA) маркерлар концентрациясини аниқлаш асосланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Болаларда норевматик кардитнинг клиник ва иммунологик хусусиятларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилиги: илк бор норевматик кардитда CD16+ нинг ортиши фонида миокард шикастланиши маркерлари (КФК-МВ ва NT-proBNP)нинг аутоиммун кўрсаткичлар (ANA, оДНК га АТ) билан ўзаро боғлиқлиги аутояллиғланиш, оксидатив стресс ва туғма иммунитет дисрегуляцияси жараёнлари ҳисобига миокарднинг ремоделланишига ва юрак етишмовчилигининг кучайишига олиб келиши исботланганлиги бўйича «Болаларда кардит ташҳисини оптималлаштиришда аутоиммун маркерларнинг роли» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий фаолиятни мувофиқлаштириш бўлимининг 2022-йил 23-декабрдаги 8н-м/1557-сонли хулосаси) билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Андижон болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича буйруқ 16.07.2024 йилдаги №71-1-сонли ҳамда Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича буйруқ 06.09.2024 йилдаги № 222-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 26-сентябрдаги № 06/104-сонли маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* норевматик кардитда аутояллиғланиш, оксидатив стресс ва туғма иммунитет дисрегуляцияси жараёнлари ҳисобига миокарднинг ремоделланиши ва юрак етишмовчилигининг кучайиши ривожланишини ўз вақтида башоратланиши асоратларни ривожланишини олдини олиш усулларидадан фойдаланиш учун имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларнинг Андижон болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази ҳамда Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази амалий фаолиятига жорий этилиши норевматик кардитда аутояллиғланиш, оксидатив стресс ва туғма иммунитет дисрегуляцияси жараёнлари ҳисобига миокарднинг ремоделланиши ва юрак етишмовчилигининг кучайиши ривожланишини ўз вақтида башоратланиши,

мазкур беморларни даволаш тактикасига такомиллаштирилган усулларни қўллаш орқали бир беморни даволашга сарфланган маблағнинг 500000 сўмгача тежалиши асосланган. *Хулоса:* норевматик кардитда аутояллиғланиш, оксидатив стресс ва туғма иммунитет дисрегуляцияси жараёнлари ҳисобига миокарднинг кучли ремоделланиши ва юрак етишмовчилигининг кучайиши ривожланишини ўз вақтида башоратланиши асоратларни ривожланишини олдини олиш усулларида фойдаланиш учун имкон яратиб, ушбу беморларни даволаш натижаларига сезиларли ижобий таъсир кўрсатади, асоратлар ҳамда ўлимни камайтириш имконини бериши асосланган;

иккинчи илмий янгилиги: илк бор дилатацион кардиопитияда Th1-жавоб ва цитотоксик реакцияларнинг сусайтирилишини акс эттирувчи, яллиғланиш ва яллиғланишга қарши механизмлар ўртасидаги мувозанатни ўзгартирувчи IL-4 ва INF γ , CD8+ ва NT-proBNP орасида ўзаро боғлиқлик ўз навбатида миокард тўқималарининг шикастланишини кучайтириши исботланганлиги бўйича «Болаларда кардит ташҳисини оптималлаштиришда аутоиммун маркерларнинг роли» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий фаолиятни мувофиқлаштириш бўлимининг 2022-йил 23-декабрдаги 8н-м/1557-сонли хулосаси) билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Андижон болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича буйруқ 16.07.2024 йилдаги №71-1-сонли ҳамда Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича буйруқ 06.09.2024 йилдаги № 222-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 26-сентябрдаги № 06/104-сонли маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* дилатацион кардиомиотияда миокард тўқималарининг шикастланишини олдини олиш усулидан фойдаланиш ривожланиши мумкин бўлган асоратларнинг камайтириш имкониятини беради; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларнинг Андижон болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази ҳамда Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази амалий фаолиятига жорий этилиши дилатацион кардиомиотияда миокард тўқималарининг шикастланишини олдини олиш усулидан қўллаш орқали бир беморни даволашга сарфланган маблағнинг 500000 сўмгача тежалиши асосланган. *Хулоса:* дилатацион кардиомиотияда миокард тўқималарининг шикастланишини олдини олиш усулидан фойдаланиш даволаниш самарасини оширишга ҳамда натижаларига сезиларли ижобий таъсир кўрсатиб, асоратларнинг камайтириш имконини бериши асосланган;

учинчи илмий янгилиги: илк бор норевматик кардитда мембранага-хужум қилувчи комплексларнинг фаоллашуви натижасида яллиғланишни кучайтирувчи, миокард шикастланиш маркёрлари КФК-МВ ва NT-proBNP билан С3, С4 комплемент орасида ўзаро боғлиқлик мавжудлиги дилатацион кардиомиопатияда яққолроқ фойдаланиши исботланганлиги бўйича «Болаларда кардит ташҳисини оптималлаштиришда аутоиммун маркерларнинг роли» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий фаолиятни мувофиқлаштириш бўлимининг 2022-йил

23-декабрдаги 8н-м/1557-сонли хулосаси) билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Андижон болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича буйруқ 16.07.2024 йилдаги №71-1-сонли ҳамда Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича буйруқ 06.09.2024 йилдаги № 222-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 26-сентябрдаги № 06/104-сонли маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* норевматик кардитда мембранага-ҳужум қилувчи комплексларнинг фаоллашуви орқали яллиғланишни кучайтирувчи, миокардининг шикастланиш маркёрлари КФК-МВ ва NT-proBNP билан С3, С4 комплемент орасида ўзаро боғлиқлик аниқланган, бу ўз навбатида беморларнинг барчасида касалликнинг асоратларини олдини олишда фойдаланиш имконини бериб, беморларни ташхислаш ва даволаш сифатини яхшилайти; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларнинг Андижон болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази ҳамда Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази амалий фаолиятига жорий этилиши норевматик кардитда мембранага-ҳужум қилувчи комплексларнинг фаоллашуви орқали яллиғланишни кучайтирувчи, миокардининг шикастланиш маркёрлари КФК-МВ ва NT-proBNP билан С3, С4 комплемент орасида ўзаро боғлиқлик аниқланган, бу ўз беморларнинг барчасида касалликнинг асоратларини олдини олишда инobatга олиниб даволашнинг замонавий технологияларидан фойдаланишни қўллаш орқали бир беморни даволашга сарфланган маблағнинг 500000 сўмгача тежалиши асосланган. *Хулоса:* норевматик кардитда мембранага-ҳужум қилувчи комплексларнинг фаоллашувини инobatга олиб асоратларни олдини олиш чора тадбирларидан фойдаланиш, даволашда кузатилиши мумкин бўлган асоратларни олдини олишга имконини бериши асосланган;

тўртинчи илмий янгиллиги: болаларда КФК-МВ, NT-proBNP, IgG, IL-4, ANA миқдорлари билан норевматик кардит ва дилатацион кардиомиопатия кечиши оғирлиги орасида боғлиқлик мавжудлиги ушбу маркёрларнинг юрак ремоделлашувида ҳам аҳамиятли эканлиги исботланганлиги бўйича «Болаларда кардит ташхисини оптималлаштиришда аутоиммун маркерларнинг роли» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий фаолиятни мувофиқлаштириш бўлимининг 2022-йил 23-декабрдаги 8н-м/1557-сонли хулосаси) билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Андижон болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича буйруқ 16.07.2024 йилдаги №71-1-сонли ҳамда Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича буйруқ 06.09.2024 йилдаги № 222-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2024 йил 26-сентябрдаги № 06/104-сонли маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* болаларда КФК-МВ, NT-proBNP, IgG, IL-4, ANA даражалари ва норевматик кардит ҳамда дилатацион кардиомиопатия кечишининг оғирлиги даражасини белгиловчи ушбу маркёрларнинг инobatга олиниши, ўз навбатида, ривожланиш эҳтимоли юқори бўлган ҳаётга хавф туғдирувчи асоратларни олдини олиш имконини

беради; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Андижон болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази ҳамда Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази амалий фаолиятига жорий этилиши болаларда норевматик кардит ҳамда дилатацион кардиомиопатия кечишининг оғирлиги даражасини белгиловчи маркёрлардан фойдаланиб, асоратларни олдини олишни қўллаш орқали бир беморни даволашга сарфланган маблағнинг 500000 сўмгача тежалиши асосланган. *Хулоса*: болаларда норевматик кардит ҳамда дилатацион кардиомиопатия кечишининг оғирлиги даражасини белгиловчи маркёрлардан фойдаланиб касаллик кечишини башорат қилишни имконини бериши асосланган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари жамиб та, жумладан 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинди.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш, шулардан, Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хотима, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва аҳамияти асосланган, мақсад, вазифалар, тадқиқот объекти ва предмети белгиланган, тадқиқотларнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижалари амалий тиббиётга жорий этилган, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Болаларда кардиологик патология муаммосининг замонавий ҳолати**» деб номланган биринчи бобида диссертация мавзуси бўйича илмий тадқиқотларнинг батафсил таҳлили келтирилган ва муаммонинг ўрганилганлик даражаси аниқланган. Таҳлилда болаларда норевматик кардитнинг этиопатогенези, хавф омиллари, тарқалиш частотаси ва диагностикаси, унинг иммунобиокимёвий жиҳатлари, шунингдек, замонавий даволаш усуллари ҳақидаги замонавий қарашлар баён қилинган ҳамда ҳал этилмаган масалалар кўрсатилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқот материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида ишнинг мақсад ва вазифаларига мувофиқ тадқиқот материаллари ва усуллари тасвирланган. Тадқиқот вазифасини ҳал қилиш учун 2021–2023 йиллар давомида Тошкент педиатрия тиббиёт институти ва Самарқанд тиббиёт университети клиникасининг кардиоревматология

бўлимида даволанган ва текширувдан ўтган 1-18 ёшдаги 106 нафар боланинг комплекс текшируви ўтказилган. Тадқиқотда клиник-анамнестик, лаборатория, инструментал, иммунологик ва статистик усуллардан фойдаланилган. 106 нафар боладан: 65 нафарида норевматик кардит (НК) аниқланган; 41 нафар болада дилатацион кардиомиопатия (ДКМП) ташхиси қўйилган. Барча беморларга тўлиқ клиник текширув, шу жумладан лаборатория ва инструментал тадқиқотлар ўтказилган. Солиштириш учун тегишли ёшдаги шартли соғлом 20 нафар бола текширувдан ўтказилган. Ташхис халқаро консенсус (МКБ-10) бўйича клиник ва функционал маълумотларга асосан аниқланган. Ташхислар анамнез, клиник, лаборатория (умумий қон ва сийдик таҳлиллари) ва биокимёвий таҳлиллар, шунингдек, инструментал (рентгенография, электрокардиография, эхокардиография) тадқиқотлар асосида тасдиқланган. Патологик жараённинг давомийлиги, ўтказилган ва ҳамроҳ касалликларга алоҳида эътибор берилган. Иммуномақомини баҳолашда имунитетнинг хужайравий звеноси (CD3+, CD4+, CD8+, ИРИ, CD16+, CD25+, CD95+ лимфоцитлари), гуморал звеноси (IgA, IgM, IgG, IgE), цитокинлар (IL-4, IFN- γ), комплемент компоненти (C3, C4), СРБ, биокимёвий маркерлар (КФК-МВ, NT-pro BNP) ва аутоиммун маркерлар (oДНК, ANA) кўрсаткичлари ўрганилган. Иммуно тизимини баҳолаш CD-дифференциация ва рўзетка ҳосил қилиш реакциясида моноклонал антитаначалар (LT серияси, «Сорбент» МЧЖ, Россия) ёрдамида ўтказилган. Серумдаги IgA, IgM, IgG, IgE, IL-4, IFN- γ , C3, C4, СРБ, КФК-МВ, NT-pro BNP, oДНК ва ANA миқдорини аниқлаш учун уч фазали ИФА усулининг «сэндвич» тури қўлланилган. Статистик маълумотларни қайта ишлаш ва график тасвирлаш MS Excel 4.0 дастури орқали амалга оширилган. Маълумотларнинг ишончлилиги (t) критерийси ёрдамида баҳоланган.

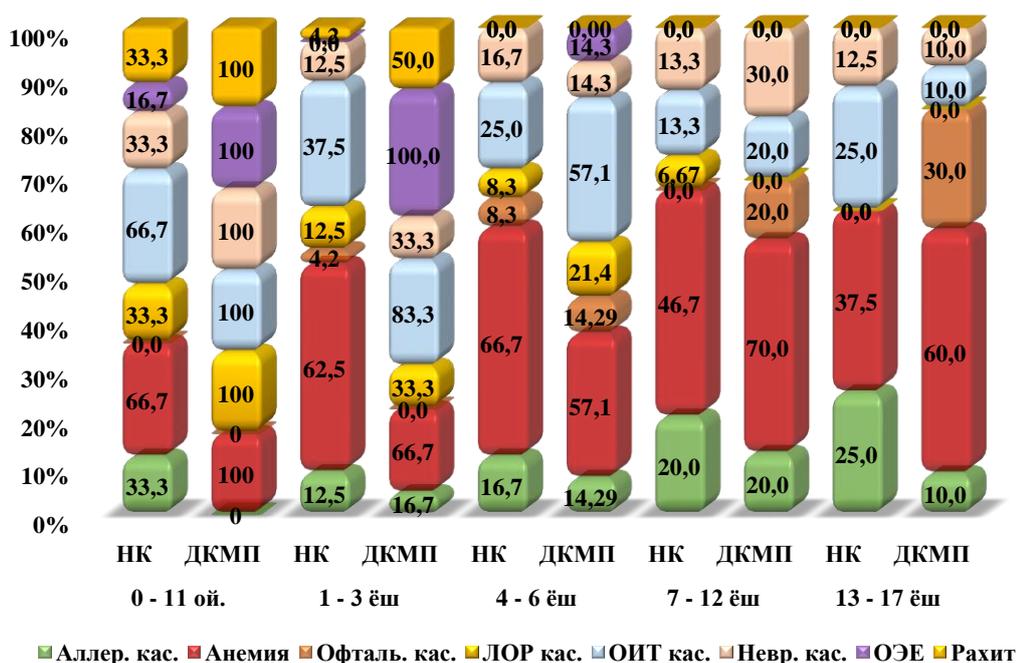
Диссертациянинг «**Болаларда кардит ва кардиомиопатиянинг клиник хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида норевматик кардит (НК) ва дилатацион кардиомиопатия (ДКМП) ташхиси қўйилган болаларни текшириш натижалари тақдим этилган. НК ва ДКМП билан касалланган болаларнинг ёш гуруҳлари бўйича таққословчи таҳлил натижалари қуйидаги кўрсаткичларни берди: 0–1 ёш оралиғидаги болалар орасида НК – 12,3%, ДКМП – 24,4%; 1–3 ёш оралиғида НК – 36,9%, ДКМП – 14,6%; 3–7 ёш оралиғида НК – 18,5%, ДКМП – 34,1%; 7–14 ёш оралиғида НК – 23,1%, ДКМП – 24,4%; 14 ёш ва ундан катта ёшдаги болалар орасида НК – 12,3%, ДКМП – 24,4%.

Гендер муносабатда таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, икки гуруҳда ҳам эркак жинс вакиллари устунлик қилади (НК – 54,4%, ДКМП – 51,2%).

Клиник симптоматика таҳлили шуни кўрсатдики, 0–11 ойлик чақалоқларда ДКМП билан касалланган болаларда йўтал, тахикардия, бурунлаб учбурчаги цианози, қўл-оёқ шишиши, иситма ва қусиш (100% ҳолларда) тез-тез учрайди. 1–3 ёшли болалар гуруҳида ДКМП билан касалланганларда тахикардия (100% га нисбатан 37,5%), цианоз (100% га нисбатан 12,5%) ва қўл-оёқ шиши (66,7% га нисбатан 25%) устунлик қилади, ҳолбуки, НК бўлган болаларда кўпроқ иштаха йўқолиши (83,3% га нисбатан 33,3%) қайд этилган.

4–6 ёш гуруҳида ДҚМП билан касалланганларда йўтал, тахикардия, цианоз ва шишлар кўпроқ учрайди, ҳолбуки, НК бўлган болаларда иштаҳа йўқолиши ва инжиқлик яққол намоён бўлади. 7–12 ёш оралиғида ДҚМП билан касалланган болаларда тахикардия, цианоз ва шишлар сақланиб қолади, ҳолбуки, НК бўлган болаларда кўпроқ иштаҳа йўқолиши қайд этилган. 13–17 ёшли ўсмирларда ДҚМП учун цианоз, тахикардия ва шишлар хос бўлса, НК бўлганларда асосан иштаҳа йўқолиши ва бошқа симптомларнинг нисбатан камроқ намоён бўлиши кузатилган.

Ҳамроҳ касалликларни таҳлил қилиш Ҳамроҳ касалликларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, 0–12 ойлик чақалоқлар орасида ДҚМП билан касалланган болаларда ЛОР-касаликлар, камқонлик, ошқозон-ичак тизими (ОИТ) патологиялари, неврологик бузилишлар, БЭН (бош мия энцефалопатияси) ва рахит анча кўпроқ учрайди (100% га нисбатан 16,7–66,7%). 1–3 ёшли болалар гуруҳида ДҚМП билан касалланганларда ОИТ касаликлари (83,3% га нисбатан 37,5%), ЛОР-патологиялар (33,3% га нисбатан 12,5%) ва неврологик бузилишлар (33,3% га нисбатан 12,5%) юқори даражада сақланиб қолади. 4–6 ёшли болалар гуруҳида ОИТ касаликлари ва ЛОР-касаликлари ДҚМП билан касалланганларда ҳам юқори даражада учрайди (57,1% га нисбатан 25% ва 21,4% га нисбатан 8,3% мос равишда). 7–12 ёшли болаларда ДҚМП билан касалланганлар орасида камқонлик (70% га нисбатан 46,7%) ва ОИТ касаликлари (20% га нисбатан 13,3%) кўпроқ кузатилади, ҳолбуки, ЛОР-патологиялар НК билан касалланган болаларда устунлик қилади (6,67% га нисбатан 0%). 13–17 ёшли ўсмирларда ДҚМП билан касалланганлар орасида камқонликнинг юқори учрашиш ҳолати сақланиб қолади (60% га нисбатан 37,5%), бироқ ОИТ касаликлари ва аллергия патологиялар НК билан касалланган болаларда кўпроқ учрайди. (расм 1).



1-расм. Ҳамроҳ касаликлар (%)

Болаларда НК ташхиси бўйича кўрсак бўшлиғи аъзоларининг ультра товуш текшируви (УТТ) маълумотларини таҳлил қилиш натижалари куйидагиларни кўрсатди: Жигарда реактив ўзгаришлар 29,3% ҳолларда аниқланди. Гепатомегалия ва ўт қопада димланиш 3,08% ҳолларда қайд этилди. Бўйракларда яллиғланиш жараёнлари 4,62% ҳолларда учради. ДКМП билан касалланган болаларда эса куйидаги ўзгаришлар кузатилди: Жигарда реактив ўзгаришлар 12,2% ҳолларда аниқланди. Гепатомегалия 14,6% ҳолларда қайд этилди. Ўт қопада димланиш 2,44% ҳолларда учради. Бўйракларда яллиғланиш жараёнлари 17,1% ҳолларда кузатилди.

Электрокардиографик таҳлил натижалари Шунингдек, биз НК билан касалланган болаларда электрокардиографик (ЭКГ) диагностика маълумотларини таҳлил қилдик. Натижалар куйидагича бўлди: Миокард гипертрофияси 38,5% ҳолларда учради. Синус тахикардияси 35,4% ҳолларда аниқланди. Гисса шохчаси блокадаси 10,8% ҳолларда қайд этилди. Юракнинг реполяризация бузилишлари 7,69% болаларда учради. Шунингдек, 1,54% ҳолларда экстрасистолия, миокардда ишемик ўзгаришлар ва синус брадиаритмия аниқланди.

ДКМП билан касалланган болаларда эса куйидаги натижалар қайд этилди: Миокард гипертрофияси 75,6% ҳолларда учради. Синус тахикардияси 70,7% ҳолларда аниқланди. Гисса шохчаси блокадаси 31,7% ҳолларда кузатилди. Юракнинг реполяризация бузилишлари 9,76% болаларда қайд этилди. Шунингдек, миокардда ишемик ўзгаришлар ва суправентрикуляр тахикардия 2,44% ҳолларда учради.

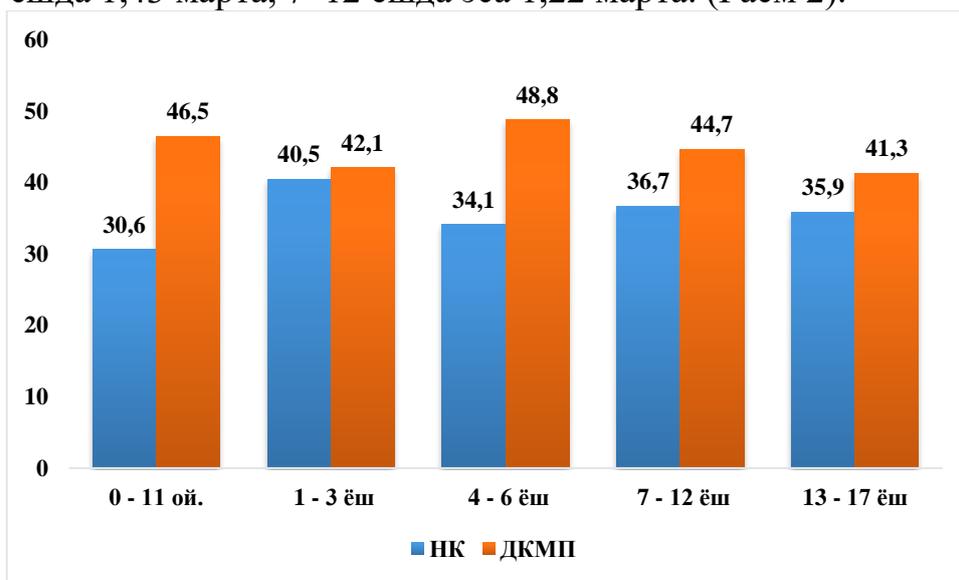
Норевматик кардит (НК) билан касалланган болаларда эхокардиографик (ЭХОКГ) таҳлил куйидаги натижаларни кўрсатди: Систолик дисфункция белгилари, чиқариш фракциясининг 26% дан 40% гача пасайиши 24,6% (n=16) ҳолларда қайд этилди. Юрак камераларининг кенгайиши 27,7% (n=18) ҳолларда аниқланди. Митрал ва трикуспид қопқоқларда регургитация мос равишда 32,3% (n=21) ва 9,23% (n=6) болаларда кузатилди. Сўл қоринча деворларининг гипокинезияси 7,69% (n=5) ҳолларда учради. Ўнг ва чап қизилўнгачлар орасидаги тешик аневризма 3,08% (n=2) болаларда қайд этилди. Дилатацион кардиомиопатия (ДКМП) ташхиси қўйилган болаларда ЭХОКГ таҳлили куйидаги ўзгаришларни кўрсатди: Систолик дисфункция белгилари, чиқариш фракциясининг 23% дан 40% гача пасайиши 48,8% (n=20) болаларда аниқланди. Юрак камераларининг кенгайиши 85,4% (n=35) ҳолларда кузатилди. Митрал ва трикуспид қопқоқларда регургитация мос равишда 58,5% (n=24) ва 14,6% (n=6) болаларда қайд этилди. Чап қоринча деворларининг гипокинезияси 24,4% (n=10) болаларда учради.

Клинико-инструментал ташхис усуллари асосида юрак етишмовчилигининг оғирлик даражасини баҳолаш мақсадида НК ва ДКМП билан касалланган болалар турли босқичларга ажратилди: I даражали юрак етишмовчилиги энг кўп учрайдиган ҳолат бўлиб, 43,1% (n=28) болаларда қайд этилди. III даражали сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) 1,54% (n=1) ҳолларда аниқланди. ДКМП билан касалланган болаларда IIА босқич юрак

етишмовчилиги 22% (n=9), IIВ босқич юрак етишмовчилиги 41,5% (n=17) ва III даражали СЮЕ 36,6% (n=15) болаларда учради.

Рентгенологик таҳлил натижалари қуйидагича бўлди: Норевматик кардит (НК) билан касалланган болаларда бронхит белгилари 4,62%, пневмония белгилари 3,08%, кардиомегалия эса 9,23% ҳолларда аниқланди. Дилатацион кардиомиопатия (ДКМП) билан касалланган болаларда бронхит ва пневмония белгилари 2,44% ҳолларда қайд этилди, кардиомегалия эса 51,2% ҳолларда кузатилди.

Креатинкиназа МВ (КФК-МВ) миокард шикастланишини кўрсатувчи специфик ва сезувчан биомаркер ҳисобланади. Ушбу фермент даражасини таҳлил қилиш натижалари қуйидагича бўлди: чақалоқлар (0–11 ой) орасида дилатацион кардиомиопатия (ДКМП) билан касалланган болаларда КФК-МВ даражаси $46,5 \pm 2,02$ Ед/л ни ташкил этди, норевматик кардит (НК) билан касалланган болаларда эса $30,6 \pm 1,03$ Ед/л бўлди, яъни ДКМП ҳолатида КФК-МВ 1,52 марта юқори ($p < 0,05$). Ўсмирлар (13–17 ёш) гуруҳида ДКМП билан касалланганларда КФК-МВ даражаси $41,3 \pm 1,63$ Ед/л, НК ҳолатида эса $35,9 \pm 1,38$ Ед/л бўлиб, ДКМПда 1,15 марта юқори эканлиги аниқланди. Бошқа ёш гуруҳларида ҳам КФК-МВ даражаси ДКМП билан касалланганларда юқори бўлган: 4–6 ёшда 1,43 марта, 7–12 ёшда эса 1,22 марта. (Расм 2).



2-расм. Текширилиган болаларда КФК-МВ миқдори, Ед/л

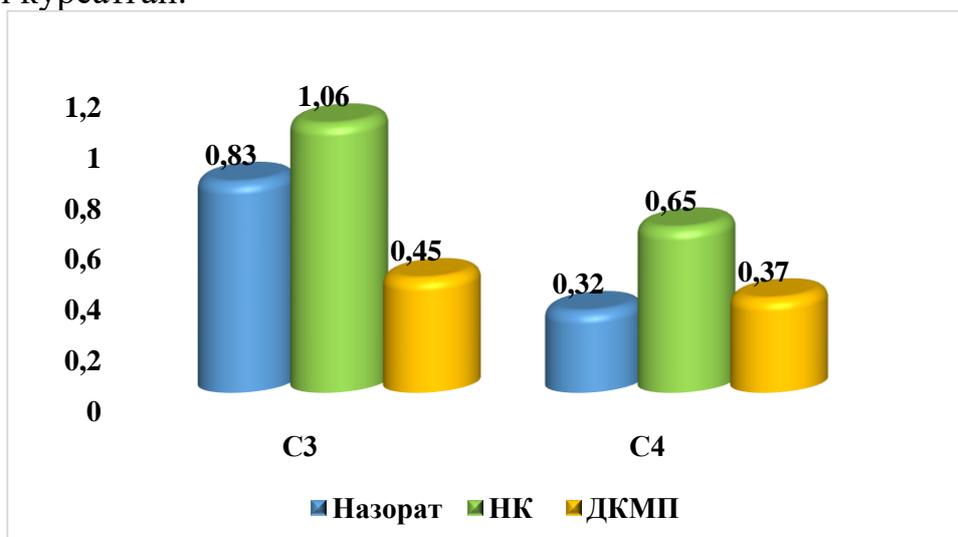
Бизнинг таҳлилларимизда норевматик кардит (НК) ва дилатацион кардиомиопатия (ДКМП) билан касалланган болаларда натрийуретик пептид (NT-proBNP) миқдори аниқланди. Таҳлил натижалари шундан далolat берадики, иккала гуруҳда ҳам юрак-қон томир гемодинамикасининг ёмонлашиши билан биргаликда NT-proBNP даражасининг ошиши кузатилди. Энг яққол ўсиш ДКМП гуруҳида қайд этилди. ДКМП билан касалланган болаларда- III даражали сурункали юрак етишмовчилиги (ССН III) бўлган болаларда NT-proBNP миқдори 34 500 пг/мл гача етган. Бу кўрсаткич ДКМПда юрак етишмовчилигининг оғирлик даражасини баҳолашда аҳамиятли биомаркер эканлигини тасдиқлайди. Норевматик кардит билан касалланган болаларда ССН III даражасида NT-proBNP даражаси 1 100 пг/мл гача ошган.

Гурухлар орасидаги фарқ аҳамиятли даражада катта эмас, аммо ДКМП гуруҳида NT-proBNP миқдори анча юқори экани аниқланди.

Диссертациянинг «**Неревматик кардит ва дилатацион кардиомиопатиянинг иммунологик маркерлари**» деб номланган тўртинчи бобида НК ва ДКМП бўлган болаларнинг иммунологик текширув натижалари келтирилган. Т-лимфоцитлар субпопуляция таркибини ўрганиш натижасида Т-хелперлар даражаси НК ва ДКМП бўлган болалар гуруҳида ишончли пасайгани аниқланди ($23,4 \pm 1,8\%$, $20,1 \pm 1,3\%$ га нисбатан $37,5 \pm 1,1\%$), ($P < 0,05$). Супрессор фаоллик кўрсаткичлари ДКМП бўлган болаларда $12,7 \pm 0,65\%$ ва НК бўлган болаларда $14,3 \pm 0,72\%$, назорат гуруҳида эса $18,7 \pm 1,15\%$ бўлган. Т-лимфоцитлар субпопуляция таркибидаги ушбу дисбаланс иммунорегулятор индексида акс этди, у НК ва ДКМП бўлган болалар гуруҳида пасайган.

В-лимфоцитлар Т-хелперлар ёрдамида адекват иммун жавобни шакллантириши мумкин. CD20+-лимфоцитлар даражасида НК ва ДКМП бўлган болаларда ўсиш тенденцияси кузатилган ($25,4 \pm 3,1$). Сурункали иммуноглобулинлар даражасини ўрганиш натижаларига кўра, ҳар икки гуруҳда ҳам IgG ва IgM синтезининг ошиш тенденцияси аниқланган (4.4-расм). Бунда IgA даражаси ДКМП бўлган болалар гуруҳида ишончли равишда назорат гуруҳига нисбатан 1,8 баробар юқори эканлиги аниқланган ($2,35 \pm 0,3$) ($P < 0,05$). Шунингдек, иммуноглобулин E даражаси ҳам ўрганилди, у ДКМП бўлган болаларда икки баробар, НК бўлган болалар гуруҳида эса 1,38 баробар ошган бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан $97,5 \pm 8,6$ г/л, $72,6 \pm 7,4$ г/л ва $52,4 \pm 5,42$ г/л даражада бўлган.

С-реактив оксил натижаларини таҳлил қилиш натижасида ДКМП ва НК бўлган болаларда унинг даражаси мос равишда $62,8\%$ ва $54,2\%$ ҳолатда ошган. ДКМП бўлган болаларда С-реактив оксилнинг ўртача қиймати $7,56 \pm 2,05$ мг/л, НК бўлган болаларда эса $6,28 \pm 1,85$ мг/л ташкил этган. Бу эса назорат гуруҳи кўрсаткичларига ($2,94 \pm 0,96$ мг/л) нисбатан 2,57 ва 2,14 баробар юқори эканлигини кўрсатган.



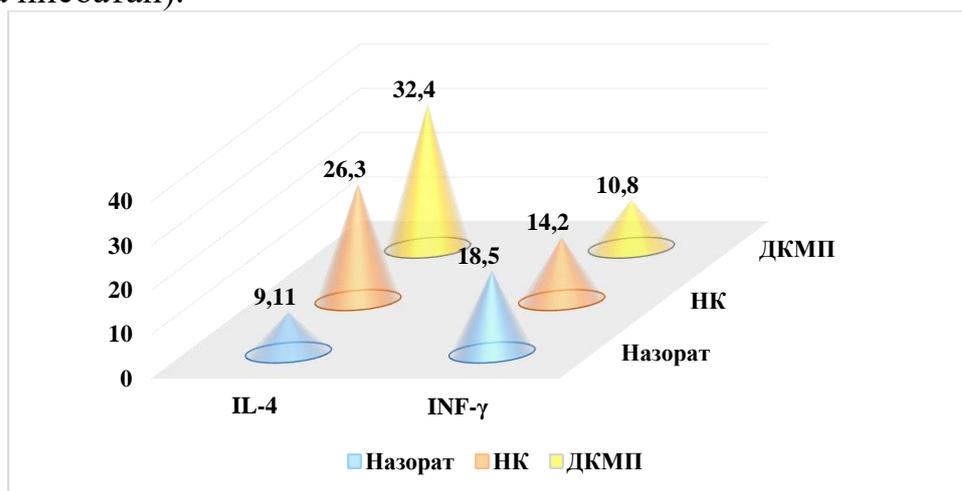
3-расм. Комплемент компонентлари тизими текширилган болалар (г/л)

НК ва ДКМП бўлган болалар гуруҳида киллер фаолликнинг ишончли юқори даражада эканлиги аниқланди ($22,4 \pm 1,1\%$, $20,8 \pm 0,6\%$ га нисбатан назоратда $13,4 \pm 0,2\%$).

С3 ва С4 даражаларини таҳлил қилиш натижасида НК бўлган болалар гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан ушбу даражаларнинг ошиш тенденцияси қайд этилган ($0,95 \pm 0,02$ г/л ва $0,16 \pm 0,001$ г/л) (3-расм)

ДКМП бўлган болаларда С3 даражаси ($0,45 \pm 0,02$ г/л) назорат гуруҳига нисбатан 1,84 марта ишончли равишда паст бўлган, С4 даражасида эса ишончли ўзгаришлар қайд этилмаган ($P < 0,001$) (4.6-расм). С3нинг пасайиши ва С4нинг нормал даражада бўлиши аутоиммун комплекслар шаклланиши ва уларнинг ортиқча сарфи билан боғлиқ бўлиши мумкин ёки ДКМП бўлган болалар гуруҳида С3нинг туғма танқислигини кўрсатиши мумкин.

Т-пролиферация қилувчи хужайралар даражасини ўрганиш натижасида ҳар икки болалар гуруҳида ҳам унинг даражаси назорат гуруҳига нисбатан ишончли равишда юқори эканлиги аниқланган ($24,8 \pm 3,4\%$, $26,7 \pm 3,9\%$ назоратдаги $16,5 \pm 1,2\%$ га нисбатан). Апоптоз хужайралари даражасида эса ишончли фарқлар қайд этилмаган ($25,9 \pm 3,5\%$, $24,2 \pm 3,1\%$ назорат гуруҳидаги $22,3 \pm 2,5\%$ га нисбатан).



4-расм. Текширилаётган болаларда яллиғланишга қарши ва яллиғланишга қарши ситокинлар даражаси, пг/мл ($P \leq 0,05$)

Кейинчалик, НК ва ДКМП бўлган болаларда яллиғланишга қарши ситокинларни ўргандик. Соғлом болаларда IFN-γ даражаси ўртача $18,5 \pm 3,18$ pg/ml ни ташкил этган бўлса, НК ва ДКМП бўлган болаларда бу кўрсаткич $14,2 \pm 3,07$ pg/ml ва $10,8 \pm 2,36$ pg/ml ни ташкил қилди. ДКМП бўлган болаларда IFN-γ даражаси 1,71 марта сезиларли даражада паст бўлган, бу яллиғланиш жараёнининг интенсивлигини кўрсатди ($P \leq 0,05$) (4-расм).

Назорат гуруҳидаги болаларда IL-4 даражасини ўрганишда у $9,1 \pm 1,15$ pg/ml, ДКМП ва НК бўлган болаларда мос равишда $32,4 \pm 4,01$ pg/ml ва $26,3 \pm 3,93$ pg/ml ни ташкил этди. Шу билан бирга, яллиғланишга қарши ситокин IL-4 даражаси сезиларли даражада 3,56 ва 2,89 марта ошди.

Қонда антинуклеар антителлар ва бир занжирли ДНКни аниқлаш асосан

бириктирувчи тўқималарнинг аутоиммун касалликлари ва яллиғланишли юрак касалликлари, масалан, ревматик кардит ва номаълум этиологиянинг кенгайган кардиомиопатияларида қўлланилса-да, бу тест шаклланган аутоиммун йўналишларини аниқлаши мумкин. Бизнинг тадқиқотимиз учун истисно мезонлари каторига аутоиммун касалликлар, ревматик касалликлар ва бириктирувчи тўқима касалликлари киритилди.



5-расм. Текширилаётган болаларда ANA ва oDNKга антитаналарнинг миқдорий таҳлили

Антинуклиар антитаналар даражасини таҳлил қилганда, НК билан оғриган болалар гуруҳида 25,4% ($n = 15$) ва ДКМП бўлган гуруҳида 27,5% ($n = 11$) 6,70 дан 45 гача ўзгаришлар билан ўсиш аниқланди, 1 ва 7,09 дан 99,8 стандарт бирликкача. (5-расм) Шунингдек, бир занжирли ДНКга антитаналар даражасини таҳлил қилиш НК билан оғриган болалар гуруҳида 18,6% ($n = 11$) ва ДКМП бўлган гуруҳида 20% ($n = 8$) даражасида ўсишини аниқлади. 3,25 дан 13,8 гача ва 4,37 дан 17,5 U/ml гача бўлган ўзгаришлар диапазони.

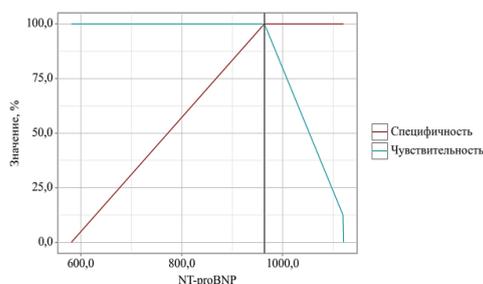
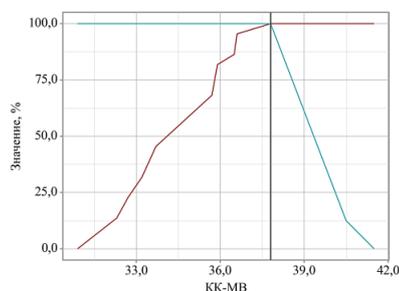
Диссертациянинг «НК ва ДКМП билан касалланган болаларда клиник ва иммунобиохимик кўрсаткичларнинг корреляцияси ва РОК таҳлили» деб номланган бешинчи бобида биз томонимиздан НК билан болаларда 20 клиник ва иммунобиокимёвий кўрсаткичлар ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар ўрганилди.

Қуйидагилар аниқланди: Кучли тўғри боғлиқликлар: IgG ва IL-4 ($r=0.59$). Ўртача тўғри боғлиқликлар: CD4+ ва CD25+ ($r=0.39$); CD20+ ва CD95+ ($r=0.40$). Кучли тескари боғлиқликлар: CD8+ ва IgG ($r=-0.65$); CD8+ ва IL-4 ($r=-0.64$); CD8+ ва oDNK ($r=-0.61$); CD8+ ва ANA ($r=-0.62$); CD16+ ва IgG ($r=-0.70$); CD16+ ва IL-4 ($r=-0.58$). Шундан сўнг, ДКМП билан болаларда 20 клиник ва иммунобиокимёвий кўрсаткичлар ўртасидаги корреляцион боғлиқликлар ўрганилди. Анализ натижалари қуйидагича: Кучли тўғри боғлиқликлар: INF- γ ва IL-4 (0.71); IL-4 ва C3 (0.62); IL-4 ва oDNK (0.63); IL-4 ва ANA (0.62); IgG г/л ва NT-proBNP (0.68). Ўртача тўғри боғлиқликлар: INF- γ ва CD8+ (0.43); INF- γ ва CD3+ (0.46); INF- γ ва CD16+ (0.46); IL-4 ва IgM г/л (0.46); CD3+ ва

CD16+ (0.32). Кучли тескари боғлиқликлар: CD16+ ва C3 (-0.64); CD3+ ва C3 (-0.64); CD16+ ва IL-4 (-0.58). Ўртача тескари боғлиқликлар: CD16+ ва IgM г/л (-0.36).

ДКМП билан болалардаги иммун тизими ҳужайравий ва гуморал компонентлар ўртасида мураккаб ўзаро таъсирлар билан тавсифланади. Кучли боғлиқликлар цитокинларнинг регуляцияси ва комплементнинг активлашуви каби асосий жараёнларни таъкидлаб, касаллик патогенезининг муҳим жиҳатларини кўрсатади. Бу таҳлил иммунологик механизмларни тушуниш ва болаларда ДКМПни даволаш учун самарали терапевтик стратегияларни ишлаб чиқиш зарурлигини таъкидлайди.

Шундан сўнг, биз томонимиздан НКдан ДКМПга ўтиш жараёнидаги иммунобиокимёвий кўрсаткичларнинг спецификлиги ва сезгирлигини, шунингдек, ташхисий аҳамиятини баҳолаш учун ROC таҳлили ўтказилди. CD8+ учун қисмдаги майдон (AUC) 1.000 ни ташкил этди, бу идеал ташхис қобилиятини кўрсатади. CD8+ учун чегаравий қиймат 12.4 даражада 100% сезгирлик ва спецификлик билан аниқланди. CD16+ лимфоцитлар учун AUC ҳам 1.000 ни ташкил этди. CD16+ учун чегаравий қиймат 18.4 даражада 100% сезгирлик ва спецификлик билан белгиланди. IgG учун AUC 1.000 ни ташкил этди, чегаравий қиймат — 16.20 г/л. IL-4 ва INF- γ кўрсаткичларидан НК билан болаларда ДКМП ривожланиш эҳтимолига боғлиқлик баҳоланганда, AUC 1.000 ни ташкил этди. IL-4 ва INF- γ учун чегаравий қийматлар 28.8 ва 11.90 пг/мл мос равишда. C3 учун AUC 1.000 ни ташкил этди, чегаравий қиймат — 1.36 г/л. анти-ДНК ва оДНК антитаначалари учун қисмдаги майдон (AUC) 1.000 ни ташкил этди. Чегаравий қийматлар мос равишда 11.90 Ед/мл ва 33.8 усл/ед этиб белгиланди



6-расм. КФК-МБ, NT-proBNP чегара қимматларига қараб моделнинг сезгирлиги ва ўзига хослигини таҳлил қилиш

РОК-нинг КФК-МБ бўйича майдони 95% ишончли интервал (ДИ) билан 1,000 ни ташкил этди. Олинган модель статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлиб чиқди ($p < 0,001$). Юден индекси энг юқори қийматга эга бўлган cut-off нуқтада КФК-МБ учун чегаравий қиймат 37,8 Ед/л этиб белгиланди. ROC-кривойнинг NT-proBNP бўйича майдони ҳам 95% ишончли интервал (ДИ) билан 1,000 ни ташкил этди. Олинган модель статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлиб чиқди ($p < 0,001$). Юден индекси энг юқори қийматга эга бўлган cut-off нуқтада NT-proBNP учун чегаравий қиймат 964 пг/мл этиб белгиланди. Шундай қилиб, РОК таҳлили CD8+, CD16+, IgG, IL-4, INF- γ , C3, ANA, оДНК, КФК-МБ ва

NT-proBNP кўрсаткичларининг юқори ташхисий аҳамиятини тасдиқлади. Уларнинг чегаравий қийматлари 100% сезгирлик ва спецификлик билан болалардаги норевматик кардитдан ДКМПга ўтиш жараёнининг маркерлари сифатида тасдиқланди. Хулоса қилиб айтганда, НКдан ДКМПга ўтиш жараёнидаги болаларнинг иммунобиокимёвий кўрсаткичларини тадқиқ қилиш ушбу патологиянинг асосида ётган муҳим иммунологик механизмларни аниқлади. Хроник яллиғланиш, хужайравий ва гуморал иммунитет бузилишлари, шунингдек, аутоиммун жараёнлар миокардга зарар етказиш ва кардиомиопатиянинг ривожланишида муҳим роль ўйнайди.

ХУЛОСА

1. Беморларнинг ушбу танловида норевматик кардит 1 ёшдан 3 ёшгача бўлган болаларда 36,9% ҳолларда, ДКМП эса 3 ёшдан 16 ёшгача бўлган болаларда 27,6% ҳолатларда учраган.

2. Норевматик кардит ва дилатацион кардиомиопатия билан оғриган болаларда ЭхоКГ маълумотларини таҳлил қилиш ДКМПда отилиш фракциясининг пасайиши (24,6%га қарши 48,8%), юрак камераларининг тез-тез кенгайишини (27,7%га қарши 85%), митрал ва трикуспидал клапанларнинг регургитациясини (32,3% ва 9,23%га қарши 58,5% ва 14,6%), шунингдек чап қоринча деворларининг гипокинезиясини (7,69%га қарши 24,4%) ўз ичига олган яққолроқ ифодаланган структуравий ўзгаришлар ва систолик дисфункция аниқланди, бу ДКМПнинг НКга қараганда оғир кечишини таъкидлайди.

3. ДКМП билан оғриган болаларда NT-proBNP даражасининг қиёсий таҳлили III даражали систолик юрак етишмовчилиги (СЮЕ) ҳолатида 34500 пг/мл гача қиймат билан энг юқори қийматни кўрсатди. Норевматик кардит билан болаларда натрийуретик пептид кўрсаткичи бўйича, гарчи СЮЕда гуруҳлар ўртасидаги фарқ ишончли бўлмасада, III даражали СЮЕда шунингдек 1100 пг/мл гача ошган.

4. ДКМП билан болалар гуруҳида С3 даражаси қиёсий таҳлилида ($0,45 \pm 0,02$ г/л) назорат гуруҳига нисбатан 1,84 мартага пасайган, С4 даражасида ($0,37 \pm 0,001$ г/л) эса ишонарли ўзгаришлар кузатилмади ($P < 0,001$). С4 меъёрий бўлган ҳолда С3 нинг пасайиши эҳтимол аутоиммун комплексларнинг ортиқча шаклланиши ва С3 нинг юқори сарфи ёки туғма танқислигига гувоҳлик қилиши мумкин.

5. НК ва ДКМП билан болаларда CD8+ ва IFN γ ўртасидаги салбий корреляция фонида ($r = -0,58$), IL-4, ANA, оДНК, КФК-МВ ва NT-proBNP ўртасида аҳамиятли ижобий корреляция ($r = 0,66$) аниқланди ($P < 0,05$).

6. ROC-таҳлил натижалари норевматик кардитли болаларда ДКМПнинг прогрессияланиш маркери сифатида CD8+, CD16+, IgG, IL-4, IFN γ , С3, ANA, оДНК, КФК-МВ ва NT-proBNP кўрсаткичларининг чегаравий қийматлар билан 100% сезгирлик ва спецификлик билан юқори ташхисот аҳамиятини тасдиқлади.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01
ПРИ ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

ЮСУПОВА ГУЛАСАР КОМИЛЖОН КИЗИ

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
НЕРЕВМАТИЧЕСКОГО КАРДИТА У ДЕТЕЙ**

**14.00.36 – Аллергология и иммунология
14.00.09 – Педиатрия**

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

ТАШКЕНТ–2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № В2024.1.PhD/Tib2740

Диссертация доктора философии (PhD) выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.immuno.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научные руководители

Файзуллаева Нигора Яхьяевна
доктор медицинских наук, профессор

Ашурова Дилфуза Тошпулатовна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты

Ирсалиева Фатима Хуснитдиновна
доктор медицинских наук, профессор

Наврузова Шакар Истамовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация

Самаркандский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес: 100060, г.Ташкент, ул. Я. Гулямов, 74.Тел./факс: 99871-207-08-30, e-mail: immunology@academy.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за № _____), (Адрес:100060, г.Ташкент, ул. Я Гулямов, 74.Тел./факс: 99871-207-08-30).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2025 год.
(реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2025 года).

Т.У. Арипова

Председатель научного совета
по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор, академик

Х.М. Хатамов

Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук

А.А. Исмаилова

Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире сердечно-сосудистые заболевания, особенно неревматические поражения миокарда воспалительного и невоспалительного характера, остаются одной из значимых проблем, наносящих существенный социально-экономический ущерб как обществу, так и семье. Сердечно-сосудистые заболевания занимают «...третье место в структуре хронических неинфекционных заболеваний человека...»¹. Ряд исследований подчеркивает важную роль аутоиммунных и врожденных факторов иммунной системы в развитии различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также в прогнозировании их течения и исходов. Дети входят в группу риска по развитию миокардита, поскольку именно в детском возрасте формируются основные факторы, способствующие возникновению сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшению их прогноза, что в дальнейшем отрицательно сказывается на качестве жизни и социальной адаптации. Высокая частота встречаемости миокардита у детей раннего возраста, сложность его патогенеза и тяжесть последствий требуют разработки эффективных мер по ранней диагностике и лечению данного заболевания, а также внедрения этих подходов в клиническую практику.

На мировом уровне особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на совершенствование современных методов диагностики, прогнозирования и лечения детских заболеваний, в том числе неревматического кардита. В данной области приоритетными направлениями остаются: ранняя диагностика неревматического кардита у детей, изучение частоты его встречаемости и факторов развития, выявление биохимических и иммунологических изменений у пациентов, разработка своевременной и рациональной фармакотерапии, а также определение генетической предрасположенности к заболеванию. Кроме того, одной из актуальных задач является выявление предикторов перехода неревматического кардита в дилатационную кардиомиопатию, что позволяет улучшить диагностику и своевременную коррекцию лечения. Разработка клинических, диагностических и прогностических критериев, а также эффективных профилактических мероприятий, направленных на предупреждение данного заболевания, остается важнейшей задачей специалистов в области детской кардиологии.

В нашей стране проводятся реформы по совершенствованию медицинской помощи, оказываемой населению, в частности, меры по профилактике развития осложнений в сердечно-сосудистой системе. В связи с этим в соответствии с семью приоритетными направлениями новой Стратегии развития Узбекистана на 2022-2026 гг. в первичной медико-санитарной службе определены такие задачи, как «улучшение качества оказания квалифицированных услуг населению...»². Исходя из этого немаловажно вести здоровый образ жизни, укрепление здоровья,

¹ Всемирная организация здравоохранения. Отчет за 2022г.

² Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года №ПФ-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

разработка современных, высокоэффективных методов диагностики и лечения наиболее часто встречающихся неинфекционных заболеваний в детском возрасте.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, установленных в УП-60 от 28 января 2022 года Президента Республики Узбекистан «О новой стратегии развития Республики Узбекистан на 2022-2026 годы» и УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения» ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 гг.», Указу Президента Республики Узбекистан № УП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также другими нормативно-правовыми документами данной сферы.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Известно, что основными механизмами неинфекционного воспаления различных органов и тканей являются аутоиммунные и аутовоспалительные процессы, которые в полной мере зависят от полноценного функционирования иммунитета, что у детей раннего возраста в связи со становлением у них иммунной системы становится наиболее актуальным. Изучение взаимосвязи маркеров аутоиммунизации, неспецифического врожденного иммунитета с клинико-функциональными показателями сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста даст возможность патогенетической коррекции проводимых лечебных и профилактических мероприятий.

На протяжении нескольких десятилетий установлено, что сердце является мишенью для воздействия иммунологических эффекторных клеток, включая Т- и В-лимфоциты, а также их продуктов, таких как антитела, медиаторы и цитокины (Dasgupta S., Iannucci G., Mao C., et al., 2019; Tschöpe C., Ammirati E., Bozkurt B., et al., 2021). В настоящее время сердце рассматривается как орган, реагирующий на повреждение и стресс со стороны иммунной системы. Исследования на животных моделях значительно углубили понимание роли иммунной системы в поддержании гомеостаза сердца и развитии сердечно-сосудистых заболеваний, что открывает новые перспективы для диагностики и терапии кардиологических патологий.

Неревматические кардиты и кардиомиопатии по-прежнему остаются одними из наименее изученных сердечно-сосудистых заболеваний у детей. В большинстве работ ведущих педиатров отмечается увеличение случаев кардиомиопатий у детей (Вайханская Т.Г. и соавт., 2019; Edwards W.D., 2018).

Вместе с тем, прогнозирование и предупреждение развития тяжелых осложнений при НК и ДКМП у детей возможно при оценке клинико-

функциональных и лабораторных показателей в динамике заболевания (Алексова А.М., 2017). Имеются работы по изучению ДНК-диагностике, биохимических маркеров и функциональных методов исследования для оценки степени тяжести сердечной недостаточности. Данные исследования показали противоречивые результаты и проводились исключительно у взрослого контингента больных (Алиева А.М. и соавт., 2018; Ponikowski P. et al., 2016).

Недостаточное знание аспектов диагностики между НК и ДКМП, а вследствие этого недифференцированный подход к терапии не только затрудняют прогресс в лечении, но и существенно ухудшают течение данных патологий у детей. Прогрессирование заболевания способствует формированию сердечной недостаточности.

Все вышесказанное обуславливает актуальность разработки клинко-инструментальных и иммунобиохимических критериев, позволяющих квалифицированно проводить диагностику, прогнозирование и лечение НК и ДКМП у детей.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института 03.191, №01980006703 «Совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики врожденных и приобретенных заболеваний у детей (2022-2026гг.)».

Целью исследования является изучение клинко-иммунологических и биохимических особенностей неревматического кардита у детей.

Задачи исследования:

выявить частоту встречаемости и особенности клинического течения неревматического кардита и дилатационной кардиомиопатии у детей

изучить показатели врожденного и адаптивного иммунитета и уровни про- и противовоспалительных цитокинов у детей с неревматическим кардитом и дилатационной кардиомиопатией

определить роль аутоиммунных маркеров в развитии неревматического кардита и дилатационной кардиомиопатии у детей

на основании полученных данных определить предикторы перехода неревматического кардита в дилатационную кардиомиопатию у детей.

Объектом исследования были 106 детей с неревматическим кардитом и дилатационной кардиомиопатией, находившиеся на стационарном лечении в клинике Ташкентского педиатрического медицинского института и Самаркандском областном многопрофильном детском центре в период с 2021-2023 гг. и 20 практически здоровых лиц.

Предмет исследования явилась сыворотка венозной крови больных и здоровых детей для лабораторных, биохимических и иммунологических исследований.

Методы исследования. В исследовании были использованы анамнестические, клинические, лабораторные, биохимические, инструментальные, иммунологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Впервые доказано что, при неревматическом кардите выявленная взаимосвязь маркеров повреждения миокарда (КФК-МВ и NT-proBNP) с аутоиммунными показателями (ANA, АТ к оДНК) на фоне повышенного уровня CD16+ лимфоцитов, приводит к усиленному ремоделированию миокарда и прогрессированию сердечной недостаточности за счет процессов аутовоспаления, оксидативного стресса и дисрегуляции врожденного иммунитета;

впервые при дилатационной кардиомиоптии выявлена взаимосвязь между IL-4 с INF γ , CD8+ и NT-proBNP отражающая подавление Th1-ответа и цитотоксических реакций, нарушающее баланс между про- и противовоспалительными механизмами, что усиливает повреждение тканей миокарда;

впервые при неревматическом кардите выявлена связь компонента C3, C4 компонента с маркерами повреждения миокарда КФК-МВ и NT-proBNP, усиливающими воспаление через активацию мембранно-атакующих комплексов, наиболее выраженная при дилатационной кардиомиопатии на фоне достоверного снижения C3 компонента комплемента;

выявлена связь между уровнями КФК-МВ, NT-proBNP, IgG, IL-4, ANA и тяжестью течения неревматического кардита и дилатационной кардиомиопатии у детей и продемонстрирована их значимость в ремоделировании сердца.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обосновано определение иммунологических показателей (CD8+, CD16+, IgG, IL-4, IFN γ) при оценке клинического течения неревматического кардита и дилатационной кардиомиопатии;

обосновано определение концентрации биохимических - (КФК-МВ и NT-proBNP) и аутоиммунных маркеров (оДНК, ANA), являющиеся важными прогностическими критериями развития дилатационной кардиомиопатии у детей с неревматическим кардитом.

на основе полученных данных выявлены предикторы перехода неревматического кардита в дилатационную кардиомиопатию у детей.

Достоверность результатов исследования основывается на использованных в работе подходе и методах, на соответствии теоретических данных полученным результатам, методологической корректности проведенных обследований, достаточности количества больных, их обработке с использованием клинических, лабораторных, биохимических, иммунологических и статистических исследований. методы, а также сделанные выводы и полученные результаты.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в проведении комплексного сравнительного исследования иммунобиохимических маркеров у

детей с неревматическим кардитом и дилатационной кардиомиопатией, доказана значимая роль как иммунобиохимических маркеров (CD8+, CD16+, IgG, C3, IL-4, IFN γ , оДНК, ANA, КФК-МВ, NT-proBNP) в патогенезе неревматического кардита и дилатационной кардиомиопатии, впервые выявлена связь между уровнями КФК-МВ, NT-proBNP, IgG, IL-4, ANA с тяжестью течения неревматического кардита и дилатационной кардиомиопатии у детей, а также продемонстрирована их значимость в ремоделировании сердца, у детей с неревматическим кардитом выявлена пропорциональная связь между развитием дилатационной кардиомиопатии и изменением уровней иммунобиохимических маркеров (CD8+, CD16+, IgG, C3, IL-4, IFN γ , оДНК, ANA, КФК-МВ, NT-proBNP), а также определены их пороговые значения.

Оценка клинического течения неревматического кардита и дилатационной кардиомиопатии обоснована выявлением иммунологических показателей (CD8+, CD16+, IgG, IL-4, IFN γ), а также определением биохимических (КФК-МВ, NT-proBNP) и аутоиммунных (оДНК, ANA) маркеров, которые являются важными прогностическими критериями развития дилатационной кардиомиопатии у детей с неревматическим кардитом.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов, полученных при изучении клинико-иммунологических и биохимических аспектов неревматического кардита у детей:

первая научная новизна: впервые при неревматическом кардите выявлена взаимосвязь маркеров повреждения миокарда (КФК-МВ и NT-proBNP) с аутоиммунными показателями (ANA, АТ к оДНК) на фоне повышенного уровня CD16+ лимфоцитов, приводящая к усиленному ремоделированию миокарда и прогрессированию сердечной недостаточности за счет процессов аутовоспаления, оксидативного стресса и дисрегуляции врожденного иммунитета, даны методические рекомендации на тему «Роль аутоиммунных маркеров в оптимизации диагностики кардитов у детей» по результатам роли аутоиммунных маркеров в диагностике кардитов у детей (Заключение отдела координации научной деятельности Министерства здравоохранения от 23 декабря 2022 года № 8н-м/1557). Данное предложение было внедрено Приказом № 73-1 от 16.07.2024 г. в практику Андижанского детского многопрофильного медицинского центра, а также приказом № 222 от 06.09.2024 г. в практику Ташкентского областного детского многопрофильного медицинского центра (Справка № 06/104 научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 26 сентября 2024 года); *социальная эффективность:* возможность своевременного прогнозирования, выраженного ремоделирования миокарда и усугубления сердечной недостаточности при НК за счет аутоинфламации, окислительного стресса и дисрегуляции врожденного иммунитета позволяет эффективно предотвращать развитие осложнений; *экономическая эффективность:* внедрение научных результатов в практическую деятельность Андижанского детского многопрофильного медицинского центра и Ташкентского областного детского многопрофильного медицинского центра основано на экономии 500000 сум, затраченных на лечение для одного больного с

использованием своевременного прогнозирования ремоделирования миокарда и усугубления сердечной недостаточности при НК. *Заключение:* при неревматическом кардите (НК) своевременное прогнозирование выраженного ремоделирования миокарда и усиления сердечной недостаточности, обусловленных аутоинфламацией, окислительным стрессом и дисрегуляцией врожденного иммунитета, позволяет эффективно предотвратить развитие осложнений, что оказывает значительное положительное влияние на результаты лечения, снижает частоту осложнений и летальность.

вторая научная новизна: впервые при дилатационной кардиомиоптии выявлена взаимосвязь между IL-4 с INF γ , CD8+ и NT-proBNP отражающая подавление Th1-ответа и цитотоксических реакций, нарушающее баланс между про- и противовоспалительными механизмами, что усиливает повреждение тканей миокарда, даны методические рекомендации на тему «Роль аутоиммунных маркеров в оптимизации диагностики кардитов у детей» по результатам роли аутоиммунных маркеров в диагностике кардитов у детей (Заключение отдела координации научной деятельности Министерства здравоохранения от 23 декабря 2022 года № 8н-м/1557). Данное предложение было внедрено Приказом № 73-1 от 16.07.2024 г. в практику Андижанского детского многопрофильного медицинского центра, а также приказом № 222 от 06.09.2024 г. в практику Ташкентского областного детского многопрофильного медицинского центра (Справка № 06/104 научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 26 сентября 2024 года); *социальная эффективность:* применение метода предотвращения повреждения тканей миокарда при ДКМП позволяет снизить вероятность развития осложнений и улучшить исходы лечения; *экономическая эффективность:* внедрение научных результатов в практическую деятельность Андижанского детского многопрофильного медицинского центра и Ташкентского областного детского многопрофильного медицинского центра основано на экономии 500000 сум, затраченных на лечение для одного больного с использованием своевременного прогнозирования ремоделирования миокарда и усугубления сердечной недостаточности при НК. *Заключение:* методы предотвращения повреждения тканей миокарда при ДКМП способствуют повышению эффективности лечения, оказывают значительное положительное влияние на результаты терапии и снижают вероятность развития осложнений.

третья научная новизна: впервые при неревматическом кардите выявлена связь комплемента C3, C4 компонента с маркерами повреждения миокарда КФК-МВ и NT-proBNP, усиливающими воспаление через активацию мембранно-атакующих комплексов, наиболее выраженная при дилатационной кардиомиопатии на фоне достоверного снижения C3 компонента комплемента, даны методические рекомендации на тему «Роль аутоиммунных маркеров в оптимизации диагностики кардитов у детей» по результатам роли аутоиммунных маркеров в диагностике кардитов у детей (Заключение отдела координации научной деятельности Министерства здравоохранения от 23 декабря 2022 года № 8н-м/1557). Данное предложение

было внедрено Приказом № 73-1 от 16.07.2024 г. в практику Андижанского детского многопрофильного медицинского центра, а также приказом № 222 от 06.09.2024 г. в практику Ташкентского областного детского многопрофильного медицинского центра (Справка № 06/104 научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 26 сентября 2024 года); *социальная эффективность*: установленная взаимосвязь между активацией мембраноатакующего комплекса, маркерами повреждения миокарда (КФК-МВ и NT-proBNP) и уровнями компонентов комплемента С3 и С4 позволяет предотвратить развитие осложнений. Это повышает качество диагностики и лечения пациентов; *экономическая эффективность*: внедрение научных результатов в практическую деятельность Андижанского детского многопрофильного медицинского центра и Ташкентского областного детского многопрофильного медицинского центра основано на экономии 500000 сум, затраченных на лечение для одного больного с использованием своевременного прогнозирования ремоделирования миокарда и усугубления сердечной недостаточности при НК. *Заключение*: учет активации мембраноатакующего комплекса при НК и внедрение мер по предотвращению осложнений позволили значительно снизить вероятность развития осложнений.

четвертая научная новизна: выявлена связь между уровнями КФК-МВ, NT-proBNP, IgG, IL-4, ANA и тяжестью течения неревматического кардита и дилатационной кардиомиопатии у детей и продемонстрирована их значимость в ремоделировании сердца, даны методические рекомендации на тему «Роль аутоиммунных маркеров в оптимизации диагностики кардитов у детей» по результатам роли аутоиммунных маркеров в диагностике кардитов у детей (Заключение отдела координации научной деятельности Министерства здравоохранения от 23 декабря 2022 года № 8н-м/1557). Данное предложение было внедрено Приказом № 73-1 от 16.07.2024 г. в практику Андижанского детского многопрофильного медицинского центра, а также приказом № 222 от 06.09.2024 г. в практику Ташкентского областного детского многопрофильного медицинского центра (Справка № 06/104 научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 26 сентября 2024 года); *социальная эффективность*: использование маркеров КФК-МВ, NT-proBNP, IgG, IL-4 и ANA, определяющих степень тяжести неревматического кардита и дилатационной кардиомиопатии, позволило своевременно предотвращать развитие потенциально жизнеугрожающих осложнений у детей; *экономическая эффективность*: внедрение научных результатов в практическую деятельность Андижанского детского многопрофильного медицинского центра и Ташкентского областного детского многопрофильного медицинского центра основано на экономии 500000 сум, затраченных на лечение для одного больного с использованием своевременного прогнозирования ремоделирования миокарда и усугубления сердечной недостаточности при НК. *Заключение*: внедрение в практику методов прогнозирования течения неревматического кардита и дилатационной кардиомиопатии с использованием маркеров КФК-МВ, NT-proBNP, IgG, IL-4 и ANA позволило значительно снизить вероятность развития

осложнений.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе на 3 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 15 научных работ, из них 7 статей в научных изданиях, в том числе 3 в республиканских и 4 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций..

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и важность исследования, определены цель, задачи, объект и предметы исследования, показано соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложена научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость полученных результатов, результаты исследования внедрены в практическое здравоохранение, даны сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Современное состояние проблемы кардиологической патологии у детей»** представлен подробный обзор научных исследований по теме диссертации и определена степень изученности проблемы. В обзоре описаны современные представления об этиопатогенезе, факторах риска, частоты распространения и диагностики неревматических кардитов у детей, его иммунобиохимические аспекты, а также современные методы терапии, определены нерешенные вопросы.

Во второй главе **«Материалы и методы исследования»** диссертационной работы в соответствии с целями и задачами работы описаны материалы и методы исследования.

Для решения поставленной задачи было проведено комплексное обследование 106 детей от 1-18 лет с НК и ДКМП, которые были обследованы и получали лечение в период 2021 – 2023 гг. на базе отделения кардиоревматологии при клинике Ташкенского педиатрического медицинского института и клиники Самаркандского медицинского университета. В работе были использованы клинико-anamнестические, лабораторные, инструментальные, иммунологические, статистические методы.

Из 106 детей: 65 детей были с установленным диагнозом неревматический кардит, 41 ребенок с дилатационной кардиомиопатией. Все больные прошли полное клиническое обследование, включая лабораторные и инструментальные исследования. В качестве группы сравнения было обследовано 20 условно здоровых детей соответствующего возраста.

Диагноз был определен на основе клинических и функциональных данных в соответствии с международным консенсусом по диагностике и лечению кардиологических заболеваний (МКБ10). Диагнозы верифицированы на основании тщательного сбора анамнеза, клинических, лабораторных (общий анализ крови, мочи) биохимических анализов крови, инструментальных (рентгенография, электрокардиография, эхокардиографическое исследование). Особое внимание уделялось давности патологического процесса, перенесенным и сопутствующим заболеваниям.

Оценка иммунного статуса включала в себя изучение показателей клеточного звена иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+, ИРИ, CD16+, CD25+, CD95+ лимфоцитов), гуморального звена (IgA, IgM, IgG, IgE), цитокинов (IL-4, IFN- γ), компонента комплемента (C3, C4), биохимических маркеров (СРБ, КФК-МВ, NT-pro BNP) и аутоиммунных показателей (АТ к оДНК, АНА).

Оценку состояния иммунной системы проводили по экспрессии антигенов CD- дифференцировочных и активационных в реакции розеткообразования с помощью моноклональных антител серии LT производства ООО «Сорбент», Россия.

Для определения содержания IgA, IgM, IgG, IgE, IL-4, IFN- γ , C3, C4, СРБ, КФК-МВ, NT-pro BNP, АТ к оДНК, АНА в сыворотке крови исследуемых групп пользовались методом трехстадийного «сэндвича» –разновидность трехфазного ИФА.

Статистическую обработку фактического материала и графические изображения проводили с использованием программных средств MS Excel 4,0. Достоверность данных оценивали с помощью критерия достоверности (t).

В третьей главе **«Клиническая характеристика течения кардита и кардиомиопатия у детей»** диссертационной работы представлены результаты обследования детей с неревматическим кардитом и дилатационной кардиомиопатией.

При сравнительном анализе полученных данных по возрасту детей с НК и ДКМП нами были полученные следующие результаты: среди обследованных детей от 0 до 1 года с НК - 12,3%, ДКМП - 24,4%; среди детей от 1 года до 3 лет НК - 36,9%, ДКМП - 14,6%; от 3 до 7 лет НК - 18,5%, ДКМП - 34,1%; от 7 до 14 лет – НК 23,1%, ДКМП – 24,4%; от 14 лет и старше НК - 12,3%, ДКМП – 24,4%.

При анализе гендерной принадлежности выявлено превалирование мужского пола (54,4% и 51,2% соответственно) в обеих группах обследованных детей.

Анализ клинической симптоматики показал, что у детей с ДКМП в младенческом возрасте (0–11 месяцев) чаще встречаются кашель, тахикардия, цианоз носогубного треугольника, отеки конечностей, повышение температуры и рвота (100% случаев). У детей 1–3 лет с ДКМП преобладают тахикардия (100% против 37,5%), цианоз (100% против 12,5%) и отеки конечностей (66,7% против 25%), тогда как при НК чаще фиксируется потеря аппетита (83,3% против 33,3%). В группе 4–6 лет при ДКМП чаще регистрируются кашель, тахикардия, цианоз и отеки, тогда как при НК отмечается более выраженная потеря аппетита и

капризность. В возрасте 7–12 лет у пациентов с ДКМП сохраняются тахикардия, цианоз и отеки, тогда как при НК чаще фиксируется потеря аппетита. У подростков (13–17 лет) для ДКМП характерны цианоз, тахикардия и отеки, а для НК — потеря аппетита и меньшая выраженность остальных симптомов.

Анализ сопутствующих заболеваний показал, что в младенческом возрасте (0–12 месяцев) при ДКМП значительно чаще наблюдаются ЛОР-заболевания, анемия, патологии ЖКТ, неврологические нарушения, БЭН и рахит (100% против 16,7–66,7%). У детей 1–3 лет при ДКМП сохраняется высокая частота заболеваний ЖКТ (83,3% против 37,5%), ЛОР-патологий (33,3% против 12,5%) и неврологических нарушений (33,3% против 12,5%). В возрастной группе 4–6 лет патологии ЖКТ и ЛОР-заболевания продолжают чаще встречаться при ДКМП (57,1% против 25% и 21,4% против 8,3% соответственно). У детей 7–12 лет при ДКМП чаще фиксируются анемия (70% против 46,7%) и заболевания ЖКТ (20% против 13,3%), в то время как ЛОР-патологии преобладают при НК (6,67% против 0%). У подростков (13–17 лет) при ДКМП сохраняется более высокая частота анемии (60% против 37,5%), но заболевания ЖКТ и аллергические патологии чаще встречаются при НК. (рис.1.).

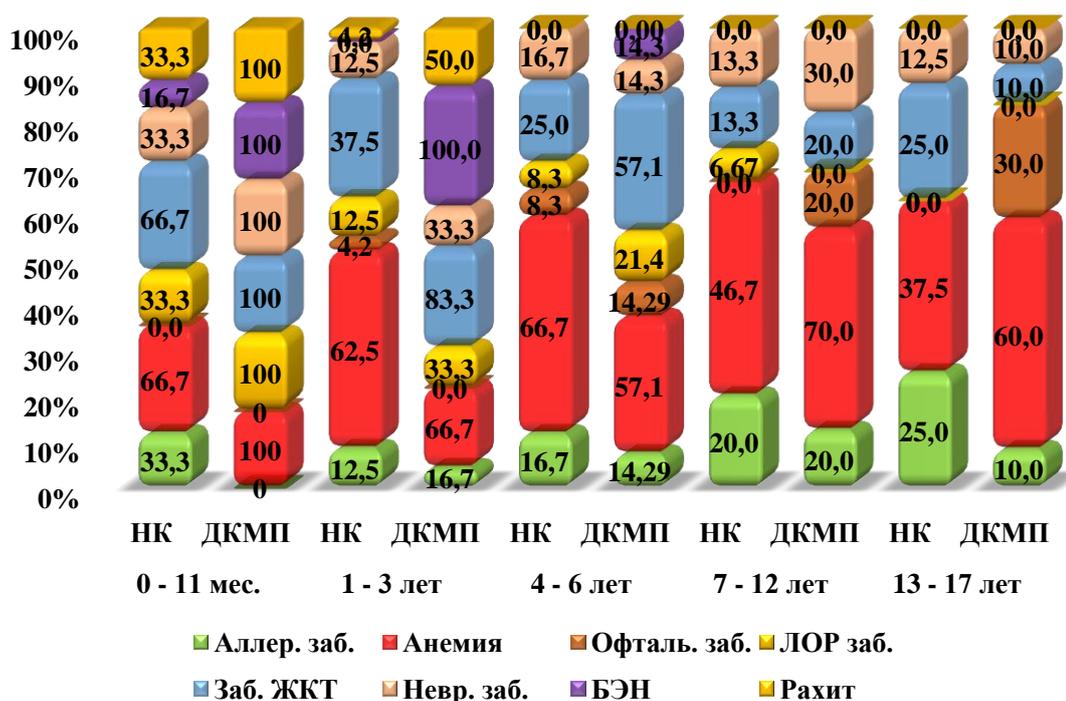


Рис.1. Сопутствующая патология у обследованных детей (%)

Анализ данных по ультразвуковому исследованию органов брюшной полости у детей с НК выявил реактивные изменения в печени у 29,3%, гепатомегалию и застойные явления в желчном пузыре 3,08%, а также, воспалительные изменения в почках у 4,62%. А у детей с ДКМП выявлены реактивные изменения в печени у 12,2%, гепатомегалия у 14,6%, застойные явления в желчном пузыре 2,44% и воспалительные изменения в почках у 17,1%.

Далее мы провели анализ данных электрокардиографической диагностики у детей с НК. Явление гипертрофии миокарда встречались у 38,5%, синусовая тахикардия у 35,4%, блокада пучка Гисса у 10,8%, нарушения реполяризации сердца выявлено у 7,69 % детей с неревматическим кардитом. Также, были выявлены экстрасистолы, ишемические изменения миокарда и синусовая брадиаритмия в среднем 1,54%. У детей с ДКМП явление гипертрофии миокарда встречалась у 75,6%, синусовая тахикардия у 70,7%, блокада пучков Гисса у 31,7%, нарушения реполяризации сердца выявлено у 9,76 % детей с ДКМП. Также, были выявлены ишемические изменения миокарда и суправентрикулярная тахикардия в 2,44%.

Анализ данных ЭХОКГ у детей с неревматическим кардитом выявил признаки систолической дисфункции со снижением фракции выброса от 26% до 40% у 24,6% (n=16), расширение камер сердца выявлено у 27,7% (n=18), регургитация в митральном и трикуспидальном клапанах наблюдалось у 32,3% (n=21) и 9,23% (n=6) детей соответственно. Гипокинезия стенок левого желудочка были у 7,69 % (n=5) и аневризма меж предсердной перегородки у 3,08% (n=2) детей с НК. При ЭХОКГ у детей с делятационной кардиомиопатией выявлены признаки систолической дисфункции со снижением фракции выброса от 23% до 40% у 48,8% (n=20), расширение камер сердца выявлено у 85,4% (n=35), регургитация в митральном и трикуспидальном клапанах наблюдались у 58,5% (n=24) и 14,6% (n=6) детей соответственно. Гипокинезия стенок левого желудочка были у 24,4 % (n=10) детей с ДКМП.

На основании проведённых клинико-инструментальных методов диагностики для оценки степени тяжести сердечной недостаточности, дети с НК и ДКМП были распределены по стадиям недостаточности кровообращения. Наибольшая доля случаев пришлась на недостаточность кровообращения I степени, которая была выявлена у 43,1% пациентов (n=28). В то же время хроническая сердечная недостаточность III степени была зафиксирована лишь у 1,54% (n=1). У детей с ДКМП недостаточность кровообращения IIА степени встречалась у 22 % (n=9), IIВ степени у 41,5% (n=17) и ССН III степени у 36,6% (n=15).

При изучении рентгенологических данных нами было выявлено следующее; признаки бронхита у 4,62%, признаки пневмонии у 3,08%, признаки кардиомегалии у 9,23 % обследованных детей с НК. А у детей с ДКМП признаки бронхита и пневмонии встречались у 2,44%, а кардиомегалия наблюдалось у 51,2 % обследованных.

Креатинкиназа МВ – внутриклеточный фермент, специфичный и чувствительный индикатор повреждения миокарда. Анализ уровня креатинфосфокиназы МВ (КФК-МВ) показал повышение показателей во всех возрастных группах у детей с ДКМП по сравнению с НК. У младенцев (0–11 месяцев) уровень КФК-МВ при ДКМП ($46,5 \pm 2,02$ Ед/л) в 1,52 раза выше, чем при НК ($30,6 \pm 1,03$ Ед/л) ($p < 0,05$), в то время как у подростков (13–17 лет) разница снижается до 1,15 раза ($41,3 \pm 1,63$ Ед/л против $35,9 \pm 1,38$ Ед/л). В возрастных

группах 4–6 и 7–12 лет также сохраняется превышение КФК-МВ при ДКМП, достигая 1,43 и 1,22 раза соответственно (рис.2).

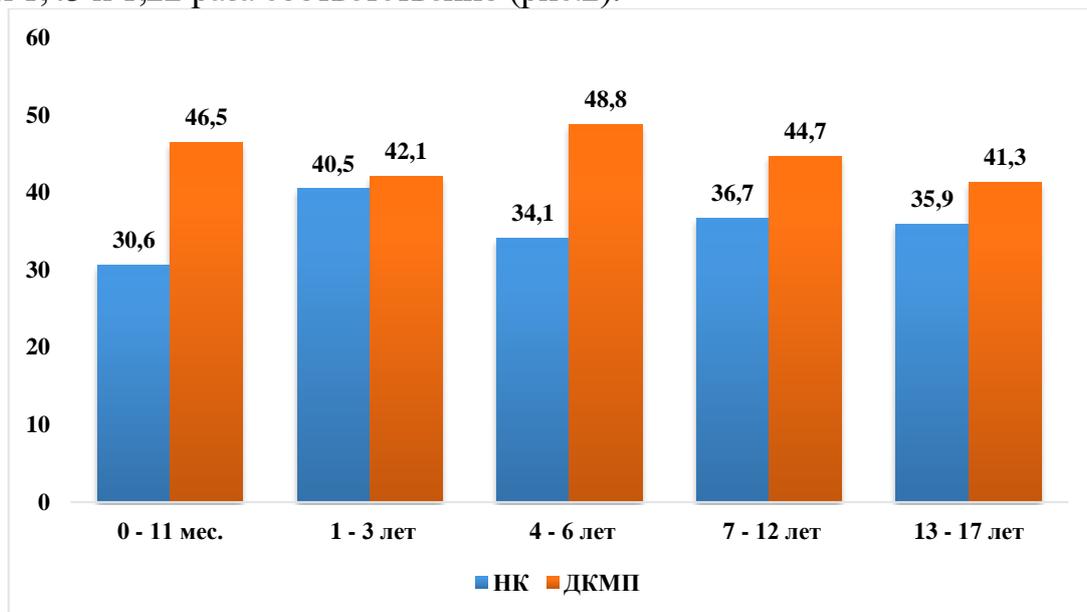


Рис.2. Уровень КФК-МВ у обследованных детей, Ед/л

Для оценки прогноза сердечной недостаточности у детей с НК и ДКМП нами был определен уровень натрийуретического пептида (NT-pro BNP).

При анализе полученных данных выявлено, что в обеих группах наблюдается достоверная прогрессия по мере усугубления сердечно-сосудистой гемодинамики, особенно в группе детей с ДКМП. Сравнительный анализ NT-proBNP в группе детей с ДКМП показал самые высокие значения при ССН III степени со значением до 34500 пг/мл, что говорит о его значимости при данной патологии. У детей с неревматическим кардитом показатель натрийуретического пептида также был повышен при ССН III степени до 1100 пг/мл, хотя разница между группами при ССН не была достоверной.

В четвертой главе «**Имунобиохимические маркеры при неревматическом кардите и дилатационной кардиомиопатии**» диссертационной работы представлены результаты иммунологического обследования детей с НК и ДКМП.

Изучение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов показало, что уровень Т-хелперов был достоверно снижен в группе детей с НК и ДКМП ($23,4 \pm 1,8\%$, $20,1 \pm 1,3\%$ против $37,5 \pm 1,1\%$), ($P < 0,05$). Показатели супрессорной активности были ниже у детей с ДКМП – $12,7 \pm 0,65\%$ и неревматическим кардитом – $14,3 \pm 0,72\%$ по сравнению с контрольной группой ($18,7 \pm 1,15\%$).

Данный дисбаланс в содержании субпопуляционного состава Т-лимфоцитов отразился на иммунорегуляторном индексе, который был снижен в группе больных детей с НК и ДКМП.

В-лимфоциты могут развивать адекватный иммунный ответ только с помощью Т-хелперов. Было выявлено, что в уровне CD20⁺-лимфоцитов наблюдалась тенденция к повышению у детей с ДКМП и НК.

Результаты изучения содержания сывороточных иммуноглобулинов в

крови больных показали тенденцию к повышению синтеза IgG и IgM в обеих группах (рис.4.4). При этом уровень IgA был достоверно повышен в группе детей с ДКМП в 1,8 раз соответственно по сравнению с группой контроля $2,35 \pm 0,3$ ($P < 0,05$). Также, нами был изучен уровень иммуноглобулина E, который выявил достоверное повышение его уровня почти в два раза у детей с ДКМП и тенденцию к повышению в группе с НК 1,38 раз по сравнению с контрольной группой ($97,5 \pm 8,6$ г/л, $72,6 \pm 7,4$ г/л и $52,4 \pm 5,42$ г/л в контроле соответственно).

При анализе полученных результатов С-реактивного белка у детей с ДКМП и НК выявлено повышение их уровня у 62,8% и 54,2% соответственно. У детей с ДКМП среднее значение С-реактивного белка составило $7,56 \pm 2,05$ мг/л, а детей с НК в среднем составило $6,28 \pm 1,85$ мг/л, что 2,57 и 2,14 раз было больше показателей контрольной группы ($2,94 \pm 0,96$ мг/л).

У обследованных детей с НК и ДКМП был выявлен достоверно повышенный уровень киллерной активности ($22,4 \pm 1,1\%$ и $20,8 \pm 0,6\%$ по сравнению с $13,4 \pm 0,2\%$ в контрольной группе). При анализе уровней С3 и С4 была отмечена тенденция к их повышению в группе детей с НК по сравнению с контрольной группой ($0,95 \pm 0,02$ г/л и $0,16 \pm 0,001$ г/л соответственно). (рис.3).

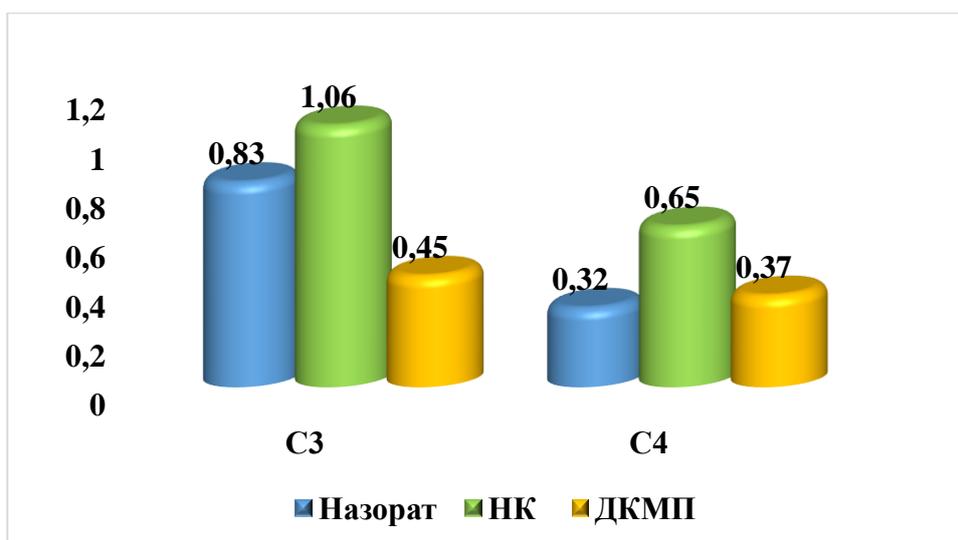


Рис.3. Система компонент комплимента у обследованных детей (г/л)

У детей с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) уровень С3 составлял $0,45 \pm 0,02$ г/л, что было достоверно ниже показателей контрольной группы в 1,84 раза. В то же время уровень С4 ($0,37 \pm 0,001$ г/л) значительных изменений не показал ($P < 0,001$) (рис. 4.6). Снижение уровня С3 компонента может быть связано либо с его повышенным расходом, либо с врожденным дефицитом в группе детей с ДКМП.

При изучении результатов уровня Т-пролифилирующих клеток выявил достоверное повышение его уровня в обеих группах детей ($24,8 \pm 3,4\%$ и $26,7 \pm 3,9\%$) по сравнению с группой контроля ($16,5 \pm 1,2\%$). А по уровню клеток апоптоза достоверных различий не выявлено ($25,9 \pm 3,5\%$ и $24,2 \pm 3,1\%$ против $22,3 \pm 2,5$ соответственно).

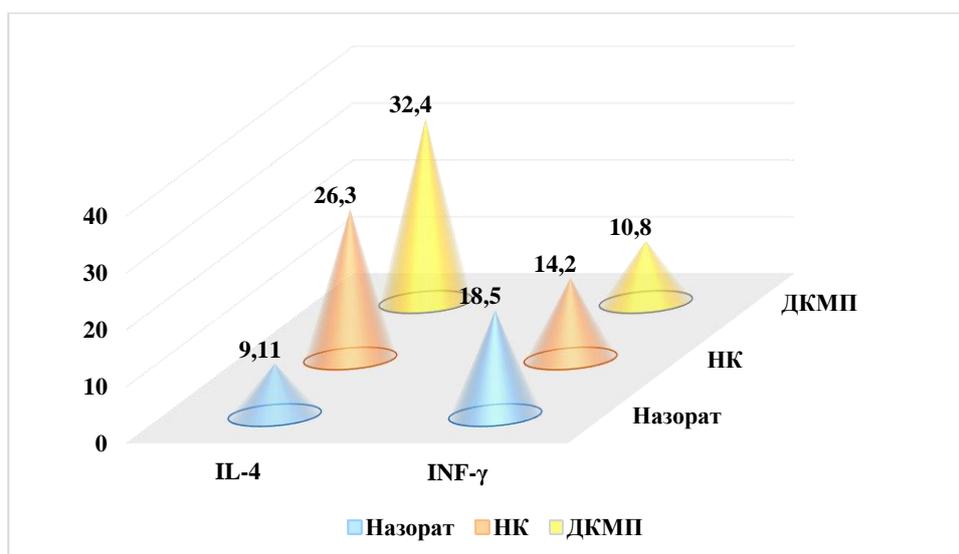


Рис.4. Уровень про и противовоспалительных цитокинов и обследованных детей, пг/мл, ($P \leq 0,05$)

Далее нами было изучен уровень про- и противовоспалительных цитокинов у детей с НК и ДКМП. Уровень IFN-у у здоровых детей составил в среднем $18,5 \pm 3,18$ пг/мл, тогда как у детей НК и ДКМП этот показатель был равен $14,2 \pm 3,07$ пг/мл и $10,8 \pm 2,36$ пг/мл. У детей с ДКМП уровень IFN-у был достоверно ниже в 1,71 раза ($P \leq 0,05$) (рис.4).

При изучении уровня IL-4 у детей контрольной группы он составил $9,1 \pm 1,15$ пг/мл, а у детей ДКМП и НК - $32,4 \pm 4,01$ пг/мл и $26,3 \pm 3,93$ пг/мл соответственно. При этом уровень противовоспалительного цитокина IL-4 был достоверно повышен в 3,56 и 2,89 раза.

В критерии исключения для нашего исследования входили аутоиммунные болезни, ревматические заболевания и заболевания соединительной ткани.

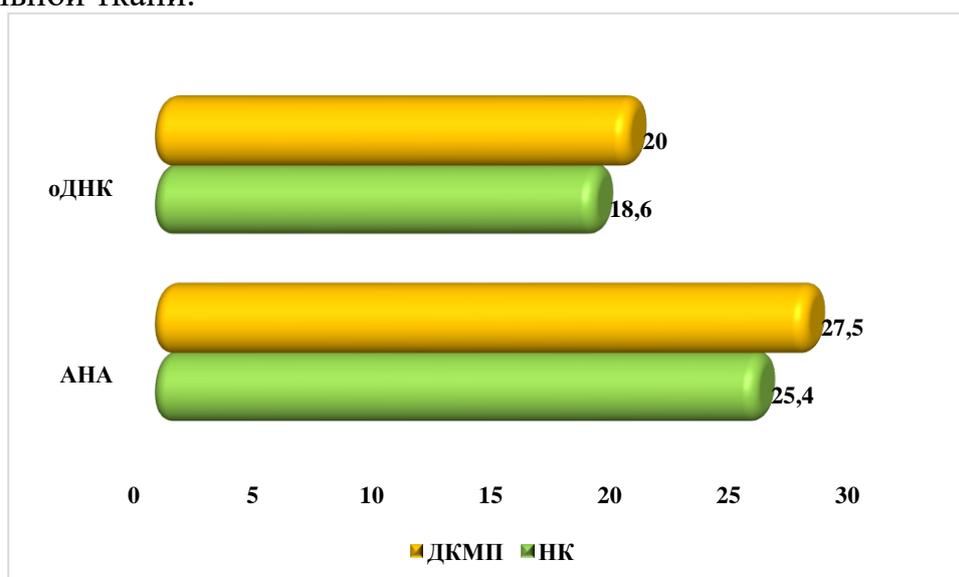


Рис.5. Количественный анализ АНА и антител к одНК у обследованных детей

При анализе определения уровня антинуклеарных антител было обнаружено его повышение в группе детей с НК у 25,4% ($n=15$) и в группе с

ДКМП у 27,5% (n=11) с пределом варьирования от 6,70 до 45,1 и от 7,09 до 99,8 ус.ед. (рис.5)

Также, анализ уровня антител к одноцепочечной ДНК выявил повышение его уровня в группе детей с НК у 18,6% (n=11) и в группе с ДКМП у 20% (n=8) с пределом варьирования от 3,25 до 13,8 и от 4,37 до 17,5 Ед/мл.

В пятой главе диссертации «**Корреляция и ROC анализ клинических и иммунобиохимических показателей у детей с НК и ДКМП**» диссертации представлены результаты корреляционного и ROC-исследования у детей с изученной патологией.

Нами были изучены корреляционные взаимосвязи 20 клинических и иммунобиохимических показателей у детей с НК, который выявил: сильные прямые связи между: IgG и IL-4 ($r=0.59$); умеренные прямые связи между: CD4+ и CD25+ ($r=0.39$), CD20+ и CD95+ ($r=0.40$); сильные обратные связи между: CD8+ и IgG ($r=-0.65$), CD8+ и IL-4 ($r=-0.64$), CD8+ и 0ДНК ($r=-0.61$), CD8+ и ANA ($r=-0.62$), CD16+ и IgG ($r=-0.70$), CD16+ и IL-4 ($r=-0.58$):

Далее были изучены корреляционные взаимосвязи 20 клинических и иммунобиохимических показателей у детей с ДКМП. Анализ выявил: сильные прямые связи между: INF- γ и IL-4 (0.71), IL-4 и C3 (0.62), IL-4 и 0ДНК (0.63), IL-4 и ANA (0.62), IgG г/л и NT-proBNP (0.68); умеренные прямые связи между: INF- γ и CD8+ (0.43), INF- γ и CD3+ (0.46), INF- γ и CD16+ (0.46), IL-4 и IgM г/л (0.46), CD3+ и CD16+ (0.32); сильные обратные связи между: CD16+ и C3 (-0.64), CD3+ и C3 (-0.64), CD16+ и IL-4 (-0.58); умеренные обратные связи между: CD16+ и IgM г/л (-0.36).

Иммунная система детей с ДКМП характеризуется сложными взаимодействиями между клеточными и гуморальными компонентами. Сильные связи подчеркивают ключевые взаимодействия, такие как регуляция цитокинов и активация комплемента, что важно для патогенеза заболевания. Этот анализ подчеркивает необходимость дальнейших исследований для понимания иммунологических механизмов и разработки эффективных терапевтических стратегий для лечения ДКМП у детей.

Далее нами был проведен ROC-анализ для оценки специфичности и чувствительности, а также диагностической значимости иммунобиохимических показателей у детей с неревматическими кардитами (НК), переходящими в дилатационную кардиомиопатию (ДКМП).

Площадь под кривой (AUC) для CD8+ составила 1.000, что указывает на идеальную диагностическую значимость. Пороговое значение CD8+ установлено на уровне 12,4 с 100% чувствительностью и специфичностью. AUC CD16+ лимфоцитов также составила 1.000. Пороговое значение CD16+ составило 18,4 с 100% чувствительностью и специфичностью. AUC для IgG составила 1.000, пороговое значение — 16,20 г/л (рис.5.4).

При оценке зависимости вероятности формирования ДКМП у детей с НК от IL-4 и INF- γ с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

AUC для IL-4 и INF- γ составила 1.000, пороговое значение — 28,8 и 11,90 пг/мл соответственно

AUC для C3 составила 1.000, пороговое значение — 1,36 г/л

Площадь под кривой (AUC) для анти-ДНК и оДНК антител составила 1.000, пороговое значение — 11,90 Ед/мл и 33,8 ус/ед соответственно.

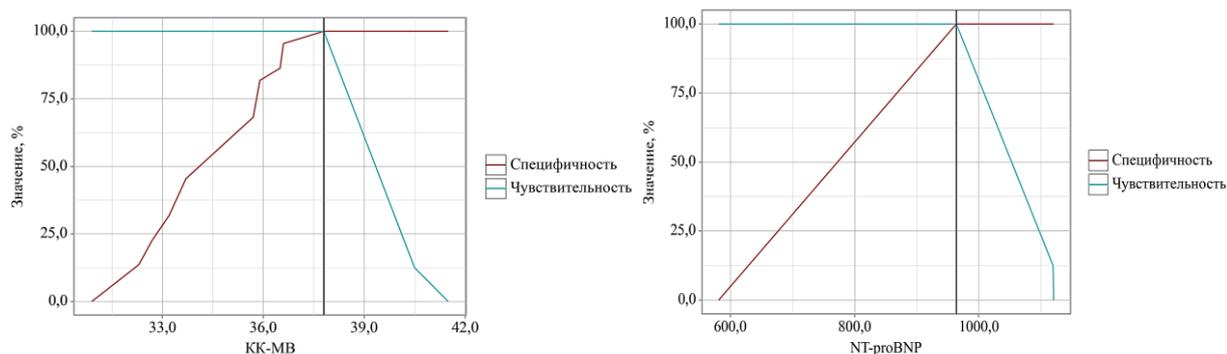


Рис.6. – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений КК-МВ, NT-proBNP

Площадь под ROC-кривой КФК-МВ составила 1,000 с 95% ДИ. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение КФК-МВ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 37,8 Ед/л.

Площадь под ROC-кривой NT-proBNP составила 1,000 с 95% ДИ. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение NT-proBNP в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 964 пг/мл.

Таким образом, ROC-анализ подтвердил высокую диагностическую значимость показателей CD8+, CD16+, IgG, IL-4, INF- γ , C3, ANA, АТ к оДНК, КФК-МВ и NT-proBNP с пороговыми значениями с 100% чувствительностью и специфичностью как маркера прогрессирования ДКМП у детей с неревматическим кардитом.

В заключении, исследование иммунобиохимических показателей у детей с НК, переходящими в ДКМП, выявило важные иммунологические механизмы, лежащие в основе этой патологии. Хроническое воспаление, нарушения клеточного и гуморального иммунитета, а также аутоиммунные процессы играют ключевую роль в повреждении миокарда и прогрессировании кардиомиопатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В данной выборке больных неревматический кардит встречался в 36,9% случаев у детей от 1 до 3 лет, а ДКМП в 27,6% случаев в возрасте от 3 до 16 лет.

2. Анализ данных ЭХОКГ у детей с неревматическим кардитом и дилатационной кардиомиопатией выявил более выраженные структурные изменения и систолическую дисфункцию при ДКМП, включая снижение фракции выброса (48,8% против 24,6%), частое расширение камер сердца (85,4% против 27,7%), регургитацию митрального и трикуспидального клапанов (58,5% и 14,6% против 32,3% и 9,23%), а также гипокинезию стенок левого желудочка (24,4% против 7,69%), что подчёркивает тяжёлое течение ДКМП по сравнению с НК.

3. Сравнительный анализ NT-проВNP в группе детей с ДКМП показал самые высокие значения при ССН III степени со значением до 34500 пг/мл, что говорит о его значимости при данной патологии. У детей с неревматическим кардитом показатель натрийуретического пептида также был повышен при ССН III степени до 1100 пг/мл, хотя разница между группами при ССН не была достоверной.

4. При сравнительном анализе уровня С3 у детей с ДКМП ($0,45 \pm 0,02$ г/л) был достоверно снижен по сравнению с группой контроля в 1,84 раза, а в уровне С4 ($0,37 \pm 0,001$ г/л) не было выявлено достоверных изменений ($P < 0,001$), по сравнению с группой контроля. Снижение С3 при нормальном С4 возможно связано формированием аутоиммунных комплексов и повышенным расходом С3 или свидетельствует о врождённом дефиците С3 в группе детей с дилатационной кардиомиопатией.

5. У детей с НК и ДКМП выявлены значимые положительные корреляционные взаимосвязи между IL-4, ANA, АТ к оДНК, КФК-МВ и NT-проВNP ($r=0,66$) на фоне отрицательной связи CD8+ и IFN γ ($r=-0,58$) ($P < 0,05$).

6. ROC-анализ подтвердил высокую диагностическую значимость показателей CD8+, CD16+, IgG, IL-4, INF- γ , С3, ANA, АТ к оДНК, КФК-МВ и NT-проВNP с пороговыми значениями с 100% чувствительностью и специфичностью как маркера прогрессирования ДКМП у детей с неревматическим кардитом.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 AT THE INSTITUTE OF
IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

YUSUPOVA GULASAR KOMIJON KIZI

**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF NON-RHEUMATIC
CARDITIS IN CHILDREN**

**14.00.36 – Allergology and Immunology
14.00.09 - Pediatric**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2025

The topic of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) is registered with the Suprema Attestation Commission under by Ministry of Higher Education, Science and Innovation of Republic Uzbekistan №. B2024.1.PhD/Tib2740.

The dissertation was completed at the Tashkent pediatric medical institute.

The dissertation abstract in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.immuno.uz) and the Information and Educational Portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific adviser: **Fayzullaeva Nigora Yakhyaevna**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Ashurova Dilfuza Toshpulatovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents: **Irsaliev Fatima Khusnitdinovna**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Navruzova Shakar Istamovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization: **Samarkand State Medical University**

Protection will be held " _____ " _____ 2025 at _____ o'clock at the meeting of the scientific council DSc. 02/30.12.2019.Tib.50.01 at the Institute of immunology and human genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel/Fax: (99871) 207-08-30, e-mail: immunology@academy.uz)

With dissertation is available at the Information Resource at the Institute of immunology and human genomics (registered for the number _____) (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 207-08-30))

Abstract of the thesis sent out on « _____ » _____ 2025 y.
(Mailing report number _____ on « _____ » _____ 2025 y).

T.U. Aripova

Chairman of the Scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor, academician

H.M. Khatamov

Scientific secretary of the Scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences

A.A. Ismailova

Chairman of the academic seminar under the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

INDRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research: the purpose of the study was to study the clinical, immunological and biochemical features of the course of non-rheumatic carditis in children to prevent the development of complications.

The object of the study: 106 patients with non-rheumatic carditis and dilatational cardiomyopathy in children who were treated at the TashPMI clinic in the period from 2020-2023. and 20 practically healthy individuals.

The scientific novelty of the research is as follows:

Modern epidemiological and clinical laboratory features of the course of NC and DCM in children were established and risk factors for development were identified.

It was established for the first time that parameters of innate immunity (killer activity, acute phase proteins, interferon gamma, complement components) and autoimmune markers (oDNK, ANA) are associated with the clinical course of non-rheumatic carditis and dilated cardiomyopathy.

the role of CPK-MB and sodium diuretic peptide as a marker of the severity of non-rheumatic carditis and dilated cardiomyopathy in children is shown

a pronounced autoimmune orientation has been proven in dilated cardiomyopathy in children.

an algorithm for early diagnosis of the development of complications in non-rheumatic carditis in children has been developed.

Implementation of research results. Based on the results of a scientific study examining the clinical, immunological and biochemical aspects of non-rheumatic carditis and dilated cardiomyopathy in children:

methodological recommendations "The role of autoimmune markers in optimizing the diagnosis of carditis in children" were developed and approved (approved at a meeting of the Expert Council of the Institute of Human Immunology and Genomics of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan on March 6, 2024, protocol №. PhD 3 u-t/007). The implementation of scientific results contributed to the optimization of the therapeutic approach, reducing the number of exacerbations per year, improving the premorbid background, predicting the outcome of the disease and improving the quality of life;

The scientific findings on the role of autoimmune markers in optimizing the diagnosis of carditis in children have been implemented into the practical healthcare system, including the Andijan Children's Multidisciplinary Medical Center and the Tashkent Regional Children's Multidisciplinary Medical Center (approved at the meeting of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan on September 25, 2024, protocol №. 06/104). The integration of these scientific results into clinical practice will contribute to early diagnosis, optimization of treatment strategies, reduction of complications, improvement in the quality of medical care, shortening of hospital stays, and a decrease in disability rates.

The significance of scientific novelty: for the first time, a relationship has been identified between increased CD16+ levels in non-rheumatic carditis (NRC) and

myocardial damage markers (CK-MB and NT-proBNP) with autoimmune indicators (ANA antibodies and oDNA). It has been established that these processes lead to significant myocardial remodeling and worsening heart failure due to autoinflammation, oxidative stress, and dysregulation of innate immunity.

The essence of scientific work: it has been determined that autoinflammation, oxidative stress, and dysregulation of innate immunity in NRC are key factors contributing to pronounced myocardial remodeling and worsening heart failure. This, in turn, opens opportunities for the timely prevention of complications in such patients.

Introduction of scientific innovation into practice: the obtained scientific and practical data have been integrated into clinical practice based on the order of the Andijan Multidisciplinary Medical Center for Children (dated 16.07.2024, No. 73-1) and the order of the Tashkent Regional Multidisciplinary Medical Center for Children (dated 06.09.2024, No. 222).

The social effectiveness of scientific innovation lies in: the ability to timely predict myocardial remodeling and worsening heart failure in NRC due to autoinflammation, oxidative stress, and dysregulation of innate immunity allows for effective prevention of complications.

The economic efficiency of scientific innovation is as follows: timely prediction of myocardial remodeling and worsening heart failure in NRC has enabled the implementation of improved treatment methods. This reduced the average hospital stay from 11 to 7 days, decreasing hospitalization costs by 500,000 Uzbek sums.

Conclusion: in non-rheumatic carditis (NRC), timely prediction of severe myocardial remodeling and worsening heart failure caused by autoinflammation, oxidative stress, and innate immunity dysregulation allows for effective prevention of complications. This has a significant positive impact on treatment outcomes, reducing both complication rates and mortality.

The significance of scientific novelty: for the first time, a relationship has been established between IL-4 and IFN γ , CD8 $^{+}$ and NT-proBNP in dilated cardiomyopathy (DCM), reflecting an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory mechanisms, as well as suppression of the Th1 response and cytotoxic reactions. It has been proven that these processes enhance myocardial tissue damage.

The essence of scientific work: it has been demonstrated that an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory mechanisms (the relationship between IL-4, IFN γ , CD8 $^{+}$, and NT-proBNP) in DCM exacerbates myocardial tissue damage. This discovery allows for the timely prevention of complications in patients at high risk of their development.

Introduction of scientific innovation into practice: the obtained scientific and practical data have been integrated into clinical practice based on the order of the Andijan Multidisciplinary Medical Center for Children (dated 16.07.2024, No. 73-1) and the order of the Tashkent Regional Multidisciplinary Medical Center for Children (dated 06.09.2024, No. 222).

The social effectiveness of scientific innovation lies in: applying a method to prevent myocardial tissue damage in dcm helps reduce the likelihood of complications and improves treatment outcomes.

The economic efficiency of scientific innovation is as follows: the use of methods to prevent myocardial tissue damage in dcm has reduced the average hospital stay by 4 days, cutting inpatient costs by 500,000 uzbek sums.

Conclusion: methods for preventing myocardial tissue damage in DCM contribute to improving treatment effectiveness, significantly enhancing therapeutic outcomes and reducing the risk of complications.

The significance of scientific novelty: for the first time, in non-rheumatic carditis (NRC), a relationship has been established between the activation of the membrane attack complex, which enhances inflammation, and myocardial damage markers (CK-MB and NT-proBNP) with complement components C3 and C4. This relationship is particularly pronounced in patients with dilated cardiomyopathy (DCM) when C3 levels decrease while C4 remains within the normal range.

The essence of scientific work: it has been proven that activation of the membrane attack complex, which enhances inflammation, is associated with myocardial damage markers (CK-MB and NT-proBNP) and complement components C3 and C4. This discovery contributes to the prevention of complications in all patients, improves treatment outcomes, reduces the risk of complications and mortality, and accelerates recovery.

Introduction of scientific innovation into practice: the obtained scientific and practical data have been integrated into clinical practice based on the order of the Andijan Multidisciplinary Medical Center for Children (dated 16.07.2024, No. 73-1) and the order of the Tashkent Regional Multidisciplinary Medical Center for Children (dated 06.09.2024, No. 222).

The social effectiveness of scientific innovation lies in: the established relationship between the activation of the membrane attack complex, myocardial damage markers (CK-MB and NT-proBNP), and complement components C3 and C4 allows for the prevention of complications. This improves the quality of diagnostics and treatment for patients.

The economic efficiency of scientific innovation is as follows: the application of modern treatment technologies that consider the activation of the membrane attack complex and its relationship with myocardial damage markers and complement components has reduced treatment costs per patient by 500,000 Uzbek sums.

Conclusion: accounting for the activation of the membrane attack complex in NRC and implementing measures to prevent complications has reduced treatment costs per patient by 500,000 sums.

The significance of scientific novelty: a relationship has been established between the levels of CK-MB, NT-proBNP, IgG, IL-4, and ANA and the severity of non-rheumatic carditis and dilated cardiomyopathy in children. The significance of these markers in the heart remodeling process has been demonstrated.

The essence of scientific work: considering CK-MB, NT-proBNP, IgG, IL-4, and ANA levels as markers determining the severity of non-rheumatic carditis and dilated cardiomyopathy has accelerated recovery and reduced complication rates in patients.

Introduction of scientific innovation into practice: the obtained scientific and practical data have been integrated into clinical practice based on the order of the Andijan Multidisciplinary Medical Center for Children (dated 16.07.2024, No. 73-1) and the order of the Tashkent Regional Multidisciplinary Medical Center for Children (dated 06.09.2024, No. 222).

The social effectiveness of scientific innovation lies in: using CK-MB, NT-proBNP, IgG, IL-4, and ANA markers to determine the severity of non-rheumatic carditis and dilated cardiomyopathy has enabled the timely prevention of potentially life-threatening complications in children.

The economic efficiency of scientific innovation is as follows: the use of markers to predict the severity of non-rheumatic carditis and dilated cardiomyopathy has reduced the average hospital stay by 4 days. This has saved 500,000 Uzbek sums per patient from the budget and 440,000 Uzbek sums from extrabudgetary funds.

Conclusion: integrating predictive methods for non-rheumatic carditis and dilated cardiomyopathy using CK-MB, NT-proBNP, IgG, IL-4, and ANA markers into practice has reduced costs per patient by 500,000 sums.

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

E'LON QILINGAN ILMIY ISHLAR RO'YXATI
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; I part)

1. Юсупова Г.К. Ашурова Д.Т Арипова Г.М Клинические особенности кардита у детей// Журнал Новый день в медицине. Ташкент, 2023– №2.- С.135-141 (14.00.00; №22)
2. Юсупова Г.К. Ашурова Д.Т, Файзуллаева Н.Я Clinical and immunological features of Carditis in Children // Педиатрия. Ташкент, 2023- №6. – С.45-53. (14.00.00; №16)
3. Yusupova G.K., Fayzullaeva N.Ya., Raufov A.A., Ashurova D.T: Immunological markers of non-rheumatic carditis and dilated cardiomyopathy // American journal of Medicine and Medical Sciences.USA. 2024 - №14(7) – P.1925–1930. (14.00.00; №002)
4. Юсупова Г.К. Ашурова Д.Т Взаимообусловленность перинатального поражения центральной нервной системы и функции сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста. // Central Asian journal of medical and natural sciences. Испания, 2021– №6. – С.303–310. IF–5,72
5. Юсупова Г.К Ашурова Д.Т Иммунологические и аутоиммунные нарушения при различных миокардитах у детей. // Central Asian journal of medical and natural sciences. Испания, 2021– №6. – С.184–192. IF–5,72
6. Yusupova G.K. Correlation analysis of immunobiochemical indicators in children with NC and DCM // European Journal of Innovation in Nonformal Education. Belgium, 2024 – №4. – P. 121–125. IF – 5,4
7. D.T Ashurova, G.K Yusupova. The first years characteristics of growth and development of children residing in the regions of Uzbekistan. // Medico-legal update An International journal. India (Scopus, Q4), 2021- С.1447-1453.

II қисм (II часть; II part)

8. Юсупова Г.К. Характеристика нарушений ритма сердца у детей первых трех лет жизни // Наука и образование: Актуальные вопросы достижения и инновации в медицине, 2021- №32. –С.30-31
9. Юсупова Г.К, Ашурова Д.Т., Набиева У. Выявления аутоиммунных маркеров при кардитах у детей // Материалы международной научно-практической конференции «Образование, наука, медицина», посвященной 80-летию Академии Наук Республики Узбекистан, г.Ташкент, 22 июня 2023 г. Журнал теоретической и клинической медицины. Ташкент, 2023- № 3.-С.186
10. Yusupova G.K, Fayzullaeva N.Y, Ashurova D.T Role of immunological and autoimmune markers in optimizing the diagnosis of carditis in children // XI Международная Научно-Практическая Конференция «Актуальные вопросы медицины» и «V спутниковый форум по общественному здоровью и политике здравоохранения», Баку, март 2024 - С.115.

11. Юсупова Г.К. Факторы риска развития Аритмии у детей раннего возраста // Международная Онлайн-Конференция “Наука и образование; Актуальные вопросы, Достижения и Инновации в Медицине” 2021 - С.30-31.
12. G.K Yusupova, D.T Ashurova. Autoimmune disorders in cardits in childrens // Current problems of modern science. 2022 - С.101-102.
13. Юсупова Г.К., Файзуллаева Н.Я., Исломова О.М. Immunological markers in pediatric non-rheumatic cardits// InterConf Scientific Publishing center Geneve, Switzerland 16-18.07.2024 - С.114
14. Юсупова Г.К., Файзуллаева Н.Я, Рауфов А.А. Рок Анализ иммунобиохимических показателей у детей с неревматическим кардитом // Journal of Interdisciplinary Science. South Africa, 2024 – №10. – Р. 12–17. IF – 5,7
15. Юсупова Г.К, Ашурова Д.Т., Файзуллаева Н.Я. Роль аутоиммунных маркеров в оптимизации диагностики кардитов у детей // Методическая рекомендация – Ташкент, 2023 – 22 с.

Avtoreferat «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» jurnali
tahririyatida tahrirdan o'tkazilib, o'zbek, ingliz va rus tillaridagi matnlar
o'zaro muvofiqlashtirildi.