

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

МУХСИНОВА МАХЗУНА ХОЛМУРАДОВНА

**ЯНГИ ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАРДА ТУҒМА ҚИЗИЛЎНГАЧ
АНОМАЛИЯЛАРИНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШНИ
РЕЖАЛАШДА ПАТОМОРФОЛОГИК ТЕКШИРУВЛАРНИНГ РОЛИ**

**14.00.15 – Патологик анатомия
14.00.09 – Педиатрия**

**тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of dissertation abstract of doctor of sciens (DSc)

Мухсинова Махзуна Холмурадовна

Янги туғилган чақалокларда туғма қизилўнгач
аномалияларини ташхислаш ва даволашни
режалашда патоморфологик текширувларнинг роли 3

Мухсинова Махзуна Холмурадовна

Роль патоморфологических исследований
в диагностике и планировании лечения
новорожденных с врожденными аномалиями пищевода..... 29

Mukhsinova Makhzuna Kholmuradovna

The role of pathomorphological studies in the
diagnosis and treatment planning of newborns
with congenital anomalies of the esophagus..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 61

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

МУХСИНОВА МАХЗУНА ХОЛМУРАДОВНА

**ЯНГИ ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАРДА ТУҒМА ҚИЗИЛЎНГАЧ
АНОМАЛИЯЛАРИНИ ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШНИ
РЕЖАЛАШДА ПАТОМОРФОЛОГИК ТЕКШИРУВЛАРНИНГ РОЛИ**

**14.00.15 – Патологик анатомия
14.00.09 – Педиатрия**

**тиббиёт фанлари доктори (DSc) диссертацияси
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2025

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2024.2.DSc/Tib1056 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент давлат стоматология институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчилар:

Эшбаев Эркин Абдухалимович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Зуфаров Азиз Алимжанович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Хамидова Фарида Муиновна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Гаффарова Феруза Муратходжаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Эргашев Бахтиёр Бердалиевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

**Хўжа Аҳмад Яссавий номидаги халқаро
қозоқ-турк университети (Қозоғистон)**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2025 йил « ____ » _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тошкент тиббиёт академиясининг 10-ўқув биноси, 1-қават. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув биноси «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2025 йил « ____ » _____ да тарқатилди.
(2025 йил « ____ » _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.И.Шайхова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.Ш. Алимухамедов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Р.Дж.Усманов

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

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда янги туғилган чақалоқларда қизилўнгач ривожланиш аномалиялари асосан бошқа патологиялар билан бирга қўшилиб келувчи мураккаб комплексли касаллик бўлиб, жами аномалияларни 3,2% ни ташкил қилади. Ҳомила ичи ривожланишининг эмбрионал даврида қизилўнгач ва унинг таркибий тузилмаларининг ривожланишини анатомик ва гистологик ўзгаришлари билан давом этадиган жараён дур. Дунё бўйича қизилўнгач ривожланиш аномалияларининг учраш кўрсаткичи ҳар 100 000 чақалоқдан 40 тасига тўғри келади. АҚШ ва Европа давлатларида ҳомиладорликни эрта скрининг қилиш даврида ушбу патологияни аниқланиши, «...ҳомиладорликни тугатишга берилган қатъий тавсиялар асосида, ҳар 100 мингта чақалоқда учраш даражаси ўртача 4-8 тани ташкил этади...»¹. Ҳозирги кунда мазкур муаммо педиатр ва неонатологлар учун долзарб бўлиб, ирсий мойиллиги юқори бўлган қариндошлар ўртасидаги никоҳдан туғилган болаларда касалланиш 2,5 баробарга юқори эканлиги аниқланган. Айнан бронх-қизилўнгач битишмалари билан бирга келган қизилўнгач ривожланиш аномалияларининг 85% дан ортиги ўлимга олиб келади, болалар эса эрта неонатал даврнинг дастлабки кунларида аспирацион пневмониядан вафот этади. Мазкур муаммони ечими сифатида замонавий педиатрлардан эрта неонатал даврда аниқланган нуқсонни тор ихтисослаштирилган текширув усулларидадан фойдаланган ҳолда, босқичма-босқич жарроҳлик аралашувлар орқали даволаш усуллари жорий этиш долзарб масалаларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда янги туғилган чақалоқларда қизилўнгач ривожланиш аномалияларининг турли клиник морфологик вариантларини морфологик ва иммуногистокимёвий хусусиятлари асосида баҳолаш борасида қатор мақсадли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада янги туғилган чақалоқларда қизилўнгач атрезияларини 5 хил вариантыда энг кўп учрайдиган ривожланиш аномалияларини турли кўринишдаги морфологик ва иммуногистокимёвий хос жиҳатларини баҳолаш орқали чақалоқлар ўлимини камайтиришга қаратилган илмий тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимиз соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантириш, тиббиёт соҳасини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, она бола муҳофазасини ташкиллаштиришда чақалоқлар туғма қизилўнгач атрезиясидан келиб чиқадиган ўлим кўрсаткичларини камайтиришга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устивор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби

¹ Burgmeier C, Schier F. Hemodynamic effects of thoracoscopic surgery in neonates with cardiac anomalies. //J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2014 Apr;24(4):265-7.

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

вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан ҳолда аҳоли ўртасида чақалоқлар туғма аномалияларини, жумладан, қизилўнғач атрезиясини ташхислаш ва даволашда замонавий технологиялардан фойдаланишни яхшилаш, ҳамда асоратлар ва чақалоқлар ўлимини камайтириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи соғлиқни сақлаш муассасалари фаолиятига принципиал янги механизмларни жорий этиш ва соғлиқни сақлаш тизимини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика бўйича ишлар самарадорлигини янада ошириш орқали аҳоли саломатлигини таъминлашга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлашнинг комплекс ривожлантириш бўйича қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида», 2021 йил 28 июлдаги ПҚ-5199-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари 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 технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³. Қизилўнғачнинг бирга қўшилиб келган ривожланиш аномалиянинг патоморфологик хусусиятларини ва чақалоқларда аниқланган қизилўнғач аномалияларини даволашнинг турли комбинацияларини такомиллаштиришга йўналтирилган қатор илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказ ва олий таълим муассасалари, жумладан: University of California (АҚШ); University of Washington, University of Cornell (АҚШ); University of Louisville (Германия); King's College London (Буюк Британия); Chinese Academy of Medical Science; Sichuan University (Хитой); University Vita-Salute, University of Pavia (Италия); University Hospital Schleswig-Holstein (Германия); Federal University of Santa Catarina (Бразилия); University of Sydney (Австралия); Oswaldo Cruz Institute; University of Lviv, Dnipropetrovsk Medical Academy, University of Ternopil (Украина); Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Қизилўнғач аномалиялари орасида энг кўп учрайдиган атрезиянинг турли шакллари патоморфологик хусусиятларини яхшилаш борасида олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, куйидаги натижалар олинган: чақалоқларнинг қизилўнғач артериолаларида ўтказилган жарроҳлик

³Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.washington.edu, www.ku.edu, www.atlantaoralpathology.com, www.unisr.it, www.unipv.it, www.uksh.de, www.keio.ac.jp, www.ico.gencat.cat, www.uoa.gr, www.ufsc.br, www.yonsei.ac.kr, www.sydney.edu.au, www.jazanu.edu.sa, www.rims.edu.in, www.rnioi.ru, www.cancercenter.uz, www.toshvilonko.uz сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

амалиётида тўқима нуқсонларини ёпиш учун аллотрансплантатлардан фойдаланиш натижасида, қизилўнғач деворида турли хил дисфункционал ўзгаришлар ва ўсма олди жараёнларининг ривожланиши исботланган (Sichuan University (Хитой)); қизилўнғач аномалиялари барча чакалоқлар ўлим ҳолатларининг 2% га сабаб бўлади; мамлакатимизда ушбу аномалияларнинг патологик анатомиясини комплекс морфологик ўрганиш давом этмоқда (Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон).

Дунёда қизилўнғач ривожланишининг морфологик жиҳатларини аниқлаш юзасидан қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: жумладан, қизилўнғачни ривожланиш аномалияларида юзага келадиган иммуногистокимёвий ўзгаришларда аниқланган иммуномаркерларни экспрессияланиш кўрсаткичларини баҳолаш орқали ташхислаш ва даволаш алгоритмининг ишлаб чиқишни тақозо этади.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнгги йилларда италиялик олимлар (La Placa С., Guiffre M., 2017) томонидан қизилўнғач атрезияси бўйича бир қатор диагностик ва босқичма-босқич жарроҳлик амалиёти бўйича тавсиялар ишлаб чиқилган бўлиб, улардан 635 таси самарали ҳисобланади, аммо уларнинг морфологик жиҳатлари ўрганилмаган. 2010 йилда Америкалик олим Spitz L қизилўнғач атрезиясини даволашнинг бир нечта босқичма-босқич усулларини таклиф қилган. Бироқ, клиник-морфологик жиҳатлари бир вақтда ўрганилмаган ва муаммони ҳал қилишнинг этиологик омил алгоритми ишлаб чиқилмаган. Jacobs IJ, Ku WY, Que J. (2012) ва бошқалар томонидан ҳомила ривожланиш даврида ичак дифференциациясини тартибга солувчи сигнал йўллари трахея ва қизилўнғачнинг кейинги органогенезидаги роли ўрганилган, шунингдек, функционал бузилиш жиҳатлари тўғрисида маълумотлар келтирилган. Achildi O, Grewal N. ва бошқалар (2007) қизилўнғач ривожланиш аномалияларида атрезия ва стеноз ўртасидаги морфологик жиҳатдан ўхшашлик жуда яқин эканлигини таъкидлашган. Bass ва бошқалар (2009) қизилўнғач ривожланиш аномалияларидан кейинги даврда саратон ривожланиш хавфи 8-10 баробарга ошганлиги тўғрисида кўп маротаба маълумот берган, шу билан бирга, қизилўнғач аномалияларининг морфологик жиҳатларини таҳлил қилишган. Tertychnyū AS, Zhakota DA (2012) қизилўнғач аномалияларида, айниқса атрезияда, секретор безлар қизилўнғач шиллик қаватида аниқланмаслигини ва кейинчалик гистокимёвий ўзгаришларни ўрганиб, Барретта қизилўнғачи онтогенетик ва ўсма олди жараёни эканлигини қайд қилиб ўтган. МДХ мамлакатларида ҳам қизилўнғач атрезияси бўйича тадқиқотлар олиб борилган, жумладан, пластик жарроҳликдан фойдаланган ҳолда қизилўнғач атрезиясини босқичма-босқич ксенопластика қилиш амалга оширилган.

Ўзбекистонда ошқозон-ичак трактининг ривожланиш аномалиялари, қизилўнғач аномалияларида юзага келадиган морфологик ўзгаришларнинг умумий жиҳатлари қатор олимлар томонидан ўрганилган ҳамда даволаш ва ташхислашда қатор илмий ва амалий кўникмалар тақдим этилган (М.С.Абдуллахўжаева, И.Р.Исроилов, 2012; Ж.О.Атакулов, Ш.А.Юсупов, А.М.Шамсиев ва бошқ., 2022). Бироқ, параллел равишда клиник ва

морфологик тадқиқотлар ўтказилганлиги ва клиник-морфологик диагностика мезонлари ишлаб чиқилганлиги тўғрисида бирор-бир маълумотлар чоп қилинмаган.

Юқорида келтирилган маълумотлар таҳлили асосида, қизилўнғач ривожланиш аномалияларини даволашнинг клиник, морфологик ва иммуногистохимёвий хусусиятларига асосланган ташхислаш ва даволаш мезонларини, шунингдек, даволашни режалаштиришда муҳим амалий тавсиялар ва кўрсатмаларга асосланган системали ва амалий тавсиялар ишлаб чиқишни тақозо этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент давлат стоматология институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Турли патологик омиллар таъсирида одам ва тажриба ҳайвонлари ҳаёт фаолияти кўрсаткичларининг функционал, метаболик ва структур ўзгаришларининг ўзига хос хусусиятлари, уларни коррекциялаш йўллари ва эксперт баҳолашнинг янги имкониятлари» (2019-2023 йй.) мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади қизилўнғач ривожланиш аномалиялари бўлган қизилўнғач атрезияларини турли хил клиник таснифлари бўйича морфологик, морфометрик, иммуногистохимёвий хос жиҳатларини ўрганиш асосида ташхислаш ва даволашни режалаштириш бўйича амалий тавсиялар ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

янги туғилган чақалоқларда қизилўнғач туғма атрезияларининг клиник-анамнестик, аутопсия маълумотлари асосида, ўлимга олиб келувчи омилларни аниқлаш;

янги туғилган чақалоқларда қизилўнғач туғма атрезияларининг клиник-лаборатор текшириш усуллари натижаларини таҳлил қилиш;

янги туғилган чақалоқларда қизилўнғач туғма атрезияларининг клиник вариантлари бўйича морфологик ва морфометрик кўрсаткичларни ўзгаришларини баҳолаш;

янги туғилган чақалоқларда қизилўнғач туғма атрезияларининг клиник вариантлари бўйича морфологик ва морфометрик кўрсаткичларни ўзгаришларини баҳолаш;

янги туғилган чақалоқларда қизилўнғач туғма атрезияларининг морфологик етилганлик жиҳатларини иммуногистохимёвий (VEGFA-1, Chromogranin-A, Sinaptophysin маркерларининг) экспрессияланиш даражасини баҳолаш ва таҳлил қилиш;

янги туғилган чақалоқларда туғма қизилўнғач аномалияларини патоморфологик ўзгаришлари негизида ташхислаш ва даволашни режалаштириш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика перинатал маркази патологик анатомия бўлими ҳамда Республика патологик анатомия марказида қизилўнғач туғма аномалияларидан вафот этган 113 та ва назорат гуруҳи сифатида зотилжамдан вафот этган 16 та чақалоқлар касаллик тарихи, клиник-

анамнестик маълумотлари, аутопсия текширув жараёнидаги қизилўнғач тўқимаси материаллари олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида қизилўнғач туғма аномалияларини даволаш натижалари, клиник-анамнестик маълумотлари таҳлили ва қизилўнғачда юзага келган морфологик, морфометрик, иммуногистокимёвий ўзгаришлар таҳлили натижалари маълумотлари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник-анамнестик, морфологик гематоксилин, эозин, гистокимёвий Ван Гизон, ШИФФ усулида бўяш, иммуногистокимёвий, мультиплексли конфокал морфометрик ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

клиник-анамнестик маълумотлар бўйича қизилўнғачнинг туғма аномалиялари орасида туғма атрезия энг кўп учрагани, ўлим танотогенези структурасида аспирацион пневмония етакчи ўринда эканлиги аниқланган;

янги туғилган чақалоқларда клиник-анамнестик маълумотлари асосида қизилўнғач туғма атрезиялари хавф омилларининг устунлиги, уларда гипотермия, гипоксия, гиповолемия ва гипогликемик белгилар билан намоён бўлиши исботланган;

қизилўнғач туғма атрезияларининг клиник оғир турлари орасида 3, 4, 5-вариантларига хос бўлган қизилўнғач девори бўйлама мушак толаларининг гипертрофияси, циркуляр мушаклар стенози, шиллиқ қаватининг шаклланмаганлиги ва метаплазияси аниқланган;

морфологик етилмаганлик белгиси бўлган қизилўнғач атрезияси девор мушак қаватининг миофибрози, миосклерози, стеноз жараёнларининг кучайиши натижасида ахалазия ва морфофункционал лаёқатсизликни кескин ошишига олиб келиши Chromogranin-A маркерининг паст даражали экспрессияси орқали аниқланган;

Synaptophysin маркерининг ўрта ва паст позитив экспрессияси қизилўнғачнинг морфологик етилмаганлик белгиси бўлиб, морфометрик кўрсаткичлари бўйича назорат гуруҳига нисбатан нерв ганглиялари эгаллаган майдонининг 5-7,2 мартага камайиши, ўз навбатида радикал коррекциялашдан кейинги реабилитация даврида нерв-мушак иннервациясининг етишмовчилиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

қизилўнғач туғма атрезияларининг дифференциал ташхислашда патоморфологик маълумотларнинг аҳамияти исботланган;

қизилўнғач туғма атрезияларини турли вариантлари бўйича илк маротаба хос патоморфологик ўзгаришлар ёритилган ва тизимлаштирилган;

қизилўнғач туғма атрезияларининг энг оғир вариантларида тўқима дефектида юзага келадиган морфологик ва гистокимёвий ўзгаришларни ташхисий аҳамияти ёритилган бўлиб, олдиндан берилган проспектив башорат ўлим кўрсаткичини камайишига олиб келган;

илк маротаба қизилўнғач атрезияларини 5 та хил клиник-морфологик вариантларида юзага келган патоморфологик ва иммуногистокимёвий

жиҳатларидаги морфологик етилиш даражаси баҳоланган ва тавсиялар ишлаб чиқарилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник-анамнестик, морфологик, морфометрик, иммуногистокимёвий, клиник, инструментал ва статистик тадқиқот усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, қизилўнгач аномалияларини клиник-анамнестик, морфологик жиҳатларини ўрганиш, касалликларни клиник-анамнестик ва патоморфологик ўзгаришларини такомиллаштиришда халқаро, ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти чақалоқларда қизилўнгач туғма атрезияларининг турли хил клиник вариантларида морфологик ва морфометрик, иммуногистокимёвий жиҳатлари асосида касалликнинг ривожланиш морфогенези ва патоморфологик ўзгаришлари ҳақидаги маълумотларнинг касаллик ривожланишидаги ўрни ва аҳамияти, чақалоқлар ўлими юзага келишида танотогенез сабабларнинг ва қизилўнгач туғма атрезияси оғир шаклларида ривожланиши билан боғлиқлиги, танотогенез механизмининг сабаблари сифатида назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти чақалоқларда туғма қизилўнгач атрезияларининг турли клиник вариантларини илк марта ҳар бир турига хос бўлган патоморфологик тавсифини такомиллаштиришда ривожланиш морфогенези ва патоморфологик ўзгаришларни иммуногистокимёвий усулларда олинган натижалар бўйича олдиндан патоморфологик башоратлаш ва эрта ташхислаш ўлим хавф даражасига ўтишини олдини олиш ва камайтириш, келажақда ҳаёт учун хавфли патологик жараёнлар ривожланиши мумкинлигини инобатга олиб, уларни олдини олиш учун кўриладиган чора-тадбирларни кучайтиришда аҳамиятли эканлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

Янги туғилган чақалоқларда қизилўнгач туғма атрезиясининг морфологик, морфометрик ва иммуногистокимёвий хусусиятларини комплекс ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: клиник-анамнестик маълумотлар бўйича қизилўнгачнинг туғма аномалиялари орасида туғма атрезия энг кўп учрагани, ўлим танотогенези структурасида аспирацион пневмония етакчи ўринда эканлиги аниқланганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат стоматология институтининг Эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 28 мартда 01-р/97-сон билан тасдиқланган «Янги туғилган чақалоқларда туғма қизилўнгач аномалияларидан бири булган атрезияларни турли шаклларида патоморфологик ва морфометрик кўрсаткичларини баҳолаш» ва «Туғма

қизилўнғач атрезиясларини ташхислашни режалаштиришда иммуногистокимёвий тадқиқотларнинг аҳамияти» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Қорақалпоғистон Республика патологик анатомия бюроси бўйича 09.04.2025 йилдаги 16-сон ва 17-сон ҳамда Бухоро вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 08.04.2025 йилдаги 15-сон ва 16-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий-техник кенгашининг 2025 йил 22 майдаги 18/24-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* ишлаб чиқилган услубий ёндашувларни қўллаш қизилўнғач атрезиясининг оғир шакллари (1, 3, 4, 5 вариантлар) билан туғилган чақалоқлар орасида ўлимни 30% гача камайтириш, асоратларни (дисфагия, ахалазия, ГЕР ва аспирация) эрта башорат қилиш имкониятини таъминлаш, ҳаётнинг дастлабки 7 кунда омон қолишни яхшилаш, иннервация ва қон томир тармоғининг ҳолатини баҳолаш орқали операциядан кейинги реабилитация самарадорлигини ошириш, аралашув тактикасини (стандарт пластика, реиннервация, паллиатив тузатиш) танлашни оқилоналаштириш имкон берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаниш учун сарфланадиган 675000-945000 сўм бюджет маблағлар янги туғилган чақалоқларда туғма қизилўнғач атрезиясини ташхислаш ва даволашни режалаштиришда таклиф этилган морфоиммуногистокимёвий ёндашувни қўллаш неонатал жарроҳлик сифатини ошириш, перинатал ўлим ва ногиронликни камайтириш, операциядан кейинги реабилитация муддатларини қисқартириш натижасида иқтисод қилинади;

иккинчи илмий янгилик: янги туғилган чақалоқларда клиник-анамнестик маълумотлари асосида қизилўнғач туғма атрезиялари хавф омилларининг устунлиги, уларда гипотермия, гипоксия, гиповолемия ва гипогликемик белгилар билан намоён бўлиши исботланганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат стоматология институтининг Эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 28 мартда 01-р/97-сон билан тасдиқланган «Янги туғилган чақалоқларда туғма қизилўнғач аномалияларидан бири булган атрезияларни турли шаклларида патоморфологик ва морфометрик кўрсаткичларини баҳолаш» ва «Туғма қизилўнғач атрезиясларини ташхислашни режалаштиришда иммуногистокимёвий тадқиқотларнинг аҳамияти» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Қорақалпоғистон Республика патологик анатомия бюроси бўйича 09.04.2025 йилдаги 16-сон ва 17-сон ҳамда Бухоро вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 08.04.2025 йилдаги 15-сон ва 16-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий-техник кенгашининг 2025 йил 22 майдаги 18/24-сон хулосаси). Мазкур таклиф Қорақалпоғистон Республика патологик анатомия бюроси бўйича 09.04.2025 йилдаги 16-сон ва 17-сон ҳамда Бухоро вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 08.04.2025 йилдаги 15-сон ва 16-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* ишлаб чиқилган услубий ёндашувларни қўллаш қизилўнғач атрезиясининг оғир шакллари (1, 3, 4, 5 вариантлар) билан туғилган чақалоқлар орасида ўлимни 30% гача камайтириш, асоратларни

(дисфагия, ахалазия, ГЕР ва аспирация) эрта башорат қилиш имкониятини таъминлаш, ҳаётнинг дастлабки 7 кунда омон қолишни яхшилаш, иннервация ва қон томир тармоғининг ҳолатини баҳолаш орқали операциядан кейинги реабилитация самарадорлигини ошириш, аралашув тактикасини (стандарт пластика, реиннервация, паллиатив тузатиш) танлашни оқилонлаштириш имкон берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаниш учун сарфланадиган 675000-945000 сўм бюджет маблағлар янги туғилган чақалоқларда туғма қизилўнгач атрезиясини ташхислаш ва даволашни режалаштиришда таклиф этилган морфоиммуногистокимёвий ёндашувни қўллаш неонатал жарроҳлик сифатини ошириш, перинатал ўлим ва ногиронликни камайтириш, операциядан кейинги реабилитация муддатларини қисқартириш натижасида иқтисод қилинади;

учинчи илмий янгилик: қизилўнгач девори анатомик қаватларида ШИФФ-мусбат тузилмаларнинг тўпланиши, секретор безларда аутолиз ва некроз жараёнининг кучайиши, шиллик қаватида десквамация ўчоқларининг юзага келиши гистокимёвий тадқиқотлар асосида исботланганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат стоматология институтининг Эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 28 мартда 01-р/97-сон билан тасдиқланган «Янги туғилган чақалоқларда туғма қизилўнгач аномалияларидан бири булган атрезияларни турли шаклларида патоморфологик ва морфометрик кўрсаткичларини баҳолаш» ва «Туғма қизилўнгач атрезияларини ташхислашни режалаштиришда иммуногистокимёвий тадқиқотларнинг аҳамияти» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Қорақалпоғистон Республика патологик анатомия бюроси бўйича 09.04.2025 йилдаги 16-сон ва 17-сон ҳамда Бухоро вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 08.04.2025 йилдаги 15-сон ва 16-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашининг 2025 йил 22 майдаги 18/24-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* ишлаб чиқилган услубий ёндашувларни қўллаш қизилўнгач атрезиясининг оғир шакллари (1, 3, 4, 5 вариантлар) билан туғилган чақалоқлар орасида ўлимни 30% гача камайтириш, асоратларни (дисфагия, ахалазия, ГЕР ва аспирация) эрта башорат қилиш имкониятини таъминлаш, ҳаётнинг дастлабки 7 кунда омон қолишни яхшилаш, иннервация ва қон томир тармоғининг ҳолатини баҳолаш орқали операциядан кейинги реабилитация самарадорлигини ошириш, аралашув тактикасини (стандарт пластика, реиннервация, паллиатив тузатиш) танлашни оқилонлаштириш имкон берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаниш учун сарфланадиган 675000-945000 сўм бюджет маблағлар янги туғилган чақалоқларда туғма қизилўнгач атрезиясини ташхислаш ва даволашни режалаштиришда таклиф этилган морфоиммуногистокимёвий ёндашувни қўллаш неонатал жарроҳлик сифатини ошириш, перинатал ўлим ва ногиронликни камайтириш,

операциядан кейинги реабилитация муддатларини қисқартириш натижасида иқтисод қилинади;

тўртинчи илмий янгилик: морфологик етилмаганлик белгиси бўлган қизилўнгач атрезияси девор мушак қаватининг миофибрози, миосклерози, стеноз жараёнларининг кучайиши натижасида ахалазия ва морфофункционал лаёқатсизликни кескин ошишига олиб келиши Chromogranin-A маркерининг паст даражали экспрессияси орқали аниқланганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат стоматология институтининг Эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 28 мартда 01-р/97-сон билан тасдиқланган «Янги туғилган чақалоқларда туғма қизилўнгач аномалияларидан бири булган атрезияларни турли шаклларида патоморфологик ва морфометрик кўрсаткичларини баҳолаш» ва «Туғма қизилўнгач атрезияларини ташхислашни режалаштиришда иммуногистохимёвий тадқиқотларнинг аҳамияти» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Қорақалпоғистон Республика патологик анатомия бюроси бўйича 09.04.2025 йилдаги 16-сон ва 17-сон ҳамда Бухоро вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 08.04.2025 йилдаги 15-сон ва 16-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашининг 2025 йил 22 майдаги 18/24-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* ишлаб чиқилган услубий ёндашувларни қўллаш қизилўнгач атрезиясининг оғир шакллари (1, 3, 4, 5 вариантлар) билан туғилган чақалоқлар орасида ўлимни 30% гача камайтириш, асоратларни (дисфагия, ахалазия, ГЕР ва аспирация) эрта башорат қилиш имкониятини таъминлаш, ҳаётнинг дастлабки 7 кунда омон қолишни яхшилаш, иннервация ва қон томир тармоғининг ҳолатини баҳолаш орқали операциядан кейинги реабилитация самарадорлигини ошириш, аралашув тактикасини (стандарт пластика, реиннервация, паллиатив тузатиш) танлашни оқилонлаштириш имкон берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаниш учун сарфланадиган 675000-945000 сўм бюджет маблағлар янги туғилган чақалоқларда туғма қизилўнгач атрезиясини ташхислаш ва даволашни режалаштиришда таклиф этилган морфоиммуногистохимёвий ёндашувни қўллаш неонатал жарроҳлик сифатини ошириш, перинатал ўлим ва ногиронликни камайтириш, операциядан кейинги реабилитация муддатларини қисқартириш натижасида иқтисод қилинади;

бешинчи илмий янгилик: Synaptophysin маркерининг ўрта ва паст позитив экспрессияси қизилўнгачнинг морфологик етилмаганлик белгиси бўлиб, морфометрик кўрсаткичлари бўйича назорат гуруҳига нисбатан нерв ганглиялари эгаллаган майдонининг 5-7,2 мартага камайиши, ўз навбатида радикал коррекциялашдан кейинги реабилитация даврида нерв-мушак иннервациясининг етишмовчилиги исботланганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат стоматология институтининг Эксперт кенгаши томонидан 2025 йил 28 мартда 01-р/97-сон билан тасдиқланган «Янги туғилган чақалоқларда туғма қизилўнгач аномалияларидан бири булган атрезияларни турли шаклларида патоморфологик ва морфометрик кўрсаткичларини

баҳолаш» ва «Туғма қизилўнғач атрезиясларини ташхислашни режалаштиришда иммуногистокимёвий тадқиқотларнинг аҳамияти» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур тақлиф Қорақалпоғистон Республика патологик анатомия бюроси бўйича 09.04.2025 йилдаги 16-сон ва 17-сон ҳамда Бухоро вилояти патологик анатомия бюроси бўйича 08.04.2025 йилдаги 15-сон ва 16-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашининг 2025 йил 22 майдаги 18/24-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* ишлаб чиқилган услубий ёндашувларни қўллаш қизилўнғач атрезиясининг оғир шакллари (1, 3, 4, 5 вариантлар) билан туғилган чақалоқлар орасида ўлимни 30% гача камайтириш, асоратларни (дисфагия, ахалазия, ГЕР ва аспирация) эрта башорат қилиш имкониятини таъминлаш, ҳаётнинг дастлабки 7 кунда омон қолишни яхшилаш, иннервация ва қон томир тармоғининг ҳолатини баҳолаш орқали операциядан кейинги реабилитация самарадорлигини ошириш, аралашув тактикасини (стандарт пластика, реиннервация, паллиатив тузатиш) танлашни оқилонлаштириш имкон берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* мазкур касалликни стационар шароитида даволаниш учун сарфланадиган 675000-945000 сўм бюджет маблағлар янги туғилган чақалоқларда туғма қизилўнғач атрезиясини ташхислаш ва даволашни режалаштиришда тақлиф этилган морфоиммуногистокимёвий ёндашувни қўллаш неонатал жарроҳлик сифатини ошириш, перинатал ўлим ва ногиронликни камайтириш, операциядан кейинги реабилитация муддатларини қисқартириш натижасида иқтисод қилинади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 21 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 9 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, етита боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 199 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги ва заруриятининг асосланиши тақдим этилган, мақсад ва вазифалар, объектлар ва тадқиқот предмети шакллантирилган, тадқиқотни Ўзбекистон республикаси фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари кетма-кет баён этилган, ишнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асослаб берилган, тадқиқот натижаларини

амалиётга жорий этиш бўйича материаллар, нашр этилган илмий ишлар ва диссертациянинг структураси ёритилган.

Диссертациянинг «**Адабиётлар шарҳи**» деб номланган биринчи бобида қизилўнгач туғма нуқсонларининг этиологияси, эпидемиологияси, касалланиш хусусиятлари, морфологик, морфометрик, иммуногистокимёвий ўзгаришлари муаммосининг замонавий ҳолатига бағишланган маҳаллий ва хорижий адабиёт маълумотлари таҳлил қилинган бўлиб, ушбу маълумотлар асосида турли клиник-морфологик таснифлар бўйича қизилўнгач атрезияси вариантларининг морфологияси, диагностикаси ва даволаш бўйича илмий ва амалий маълумотлар таҳлил қилинган.

Диссертациянинг «**Тадқиқот материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида текширишнинг материал ва усуллари баён этилган бўлиб, қизилўнгач туғма нуқсонларидан бири бўлган қизилўнгач атрезияларининг турлари клиник материаллари ва клиник анамнестик-аутопсия маълумотлар асосида тасдиқланган қизилўнгач атрезиясининг турли вариантларида жарроҳлик амалиётидан олдин ва кейин вафот этган чақалоқлар аутопсиясида қизилўнгач тўқимаси олинган. Республика перинатал маркази ва Республика патологик анатомия марказига «ТТАКТК ва РИПИАТМ» даволаш муассасаларидан патологоанатомик текшириш учун олиб келинган чақалоқлар мурдаси ташкил этади. Шулардан 2015-2023 йилларда жарроҳлик амалиётига ва жарроҳлик амалиётидан кейинги даврда вафот этган 113 та чақалоқлар ташкил этган.

Республика патологик анатомия марказига олиб келинганларнинг касаллик тарихидан кўчирмалар олинди. Тадқиқотни амалга ошириш учун қуйидаги усуллардан фойдаланилди: морфологик, морфометрик, иммуногистокимёвий, клиник-лаборатор маълумотлар таҳлил қилинди. Қизилўнгач тўқимасини морфологик текшириш учун гематоксилин-эозин, гистокимёвий усулда ШИФФ ва Ван Гизон бўёғидан фойдаланилган. Қизилўнгач атрезиясини турли хил клиник-морфологик вариантларида қизилўнгачни ўзгарган соҳаларининг морфологик, морфометрик, иммуногистокимёвий жиҳатларини баҳолаш ва таҳлил қилиш учун гистокимёвий бўйаш усулларидан ҳам фойдаланилди. Ҳар бир ҳолат бўйича патологоанатомик текширув баённомасида келтирилган маълумотлар киритилди, амбулатор карта, касаллик тарихи, аутопсия маълумотлари синчковлик билан ўрганилди. Қизилўнгач тўқимасининг гистологик текшируви гематоксилин-эозин усули билан ўрганилди.

Тадқиқот учун тайёр парафин блоклар ва ҳўл архив материаллари оқар сувда 3-4 соат давомида ювилди, сўнгра 70, 80, 90, 96, 100% ли спиртлар ва хлороформда сувсизлантирилди, мум кўшилган парафин қуйилди ва блоклар тайёрланди. Кесмалардаги парафин 57°C ҳароратда термостатда ксиллол билан эритиш орқали йўқотилди, сўнгра қизилўнгач тўқимасининг умумий гистологик ҳолатини ўрганиш учун гематоксилин ва эозин эритмалари билан бўялди. Парафин блоклардан микротомда 3-5 мкм қалинликдаги кесмалар тайёрланди. Кесмалардаги парафин 57°C ҳароратда термостатда ксиллол билан

эритиш орқали парафинсизлантирилди, сўнгра гистокимёвий бўёқлар ёрдамида қизилўнгач тўқималарининг умумий гистологик ҳолати ўрганилди.

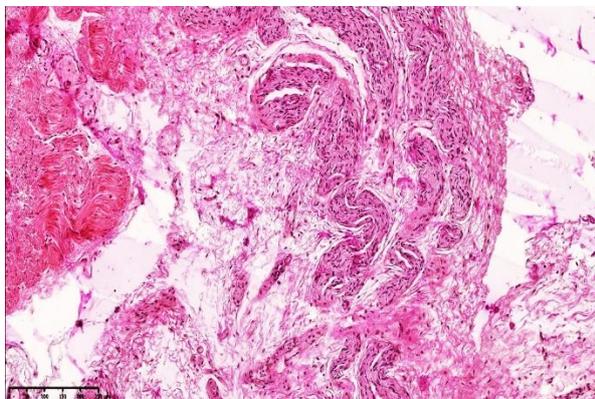
Пикрофуксин ёрдамида Ван-Гизон усули. Парафинли блоклардан тайёрланган кесмалар парафин хлороформга солиниб эритилади ва сувда ювилгандан сўнг янги тайёрланган Вейгерт гематоксилинга 3-5 дақиқага солинади. Сўнгра диққат билан сувда икки марта ювилиб, 2-3 дақиқа пикрофуксинда бўялади ва тезда 5-15 сония сувда ювилади. Кесмалар 96о спиртдан 2 марта 1-3 дақиқа ўтказилади. Карбол-ксилол билан оқартирилиб, бальзам билан ёпиштирилади. **Натижа:** хужайралар ядроси кўк сиёҳ рангга, цитоплазма бинафша рангга бўялди.

Мукополисахаридларни ШИФФ реакцияси билан бўйаш. Парафинсизлантирилган гистологик кесмалар сувда ювилиб, 5-10 дақиқа янги тайёрланган 3%ли сирка билан аралаштирилган 0,1%ли альциан спиртида бўялди. Кейин дистилланган сувда ювилиб, йод кислотасининг 0,5%ли сувли эритмасида 2-5 дақиқа оксидланди. Кейин 10-15 дақиқа ШИФФ реактиви билан ишлов берилди. Оқар сувда ювилиб, гематоксин билан бўйашда давом этилди, яна сувда ювилиб, спиртда сувсизлантирилди ва ксилолда депарафинизациялаштирилиб бальзам билан ёпиштирилди. **Натижа:** мукопротеидлар, нордон мукополисахаридлар мовий кўк рангга, нейтрал мукополисахаридлар пушти қизил рангга, ядролар кўк рангга бўялди.

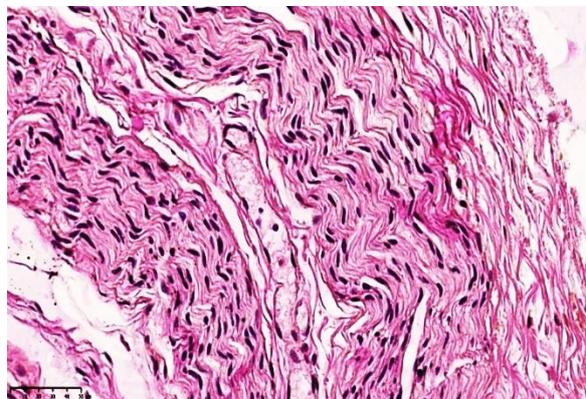
Конфокал мултиплексли морфометрия усулида қизилўнгач тўқимасини морфометрик (гистометрик) текшириш учун замонавий рақамли текшириш усулларида фойдаланилди. Ушбу амалиётни бажариш учун NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/ HAMAMATSU PHOTONICS/431-3196 JAPAN)да сканер қилинди. Морфометрик текшириш учун қизилўнгач тўқимасидан тайёрланган микропрепаратларни микротасвирлар кўринишида икки ўлчамда сканер қилинди. Қизилўнгач туғма нуқсонларининг ҳар хил шаклларида юзага келадиган морфологик ўзгаришларида, девори қалинлиги, сероз, мушак, шиллиқ ости, шиллиқ қавати, таркибидаги безларни морфометрик кўрсаткичлари, хужайралар ва толали тузилмалар ва эгаллаган майдонларининг ҳажми, иккита текислик бўйича морфометрик ўлчанган катталикларини аниқ бир чегарадаги траекториясини рақамлар орқали ифодалаш учун асос қилиб олинди.

Диссертациянинг “Қизилўнгач туғма атрезияларининг морфологик хусусиятлари” деб номланган учинчи бобида қизилўнгач туғма аномалияларининг локализацияси, қизилўнгач атрезиясининг клиник-морфологик турлари, шунингдек, 5 хил турларининг этиологияси, патогенези, морфогенези ва морфологик тавсифи тўғрисида тўлиқ маълумотлар берилган. Қизилўнгач найининг атрезияси натижасида қизилўнгач девори барча анатомик қаватларининг ривожланмаганлиги, шиллиқ қават юзасини қоплаган кўп қаватли ясси мугузланмайдиган эпителий, вакуолли цитоплазма, гиперхром ядролар ва улар орасида шиллиқ қаватга ўхшаш субстратларнинг мавжудлиги билан характерланади. Шиллиқ қават эпителийсида 1-3 қаватли ясси ва ярим кубсимон хужайраларнинг мавжудлиги, шунингдек, ҳали шакланмаган ясси, призматик ва кубсимон эпителийнинг метаплазияси

ҳисобига ҳосил бўлган қатламнинг мавжудлиги билан тавсифланади. Бундай ўзгаришлар бола туғилганидан кейин 6 ой давомида сақланиб қолиши нормал ҳолат ҳисобланади. Шиллиқ қаватнинг анатомик ва физиологик торайган соҳаларида шиллиқ қаватнинг юпқалашган ўчоқлари аниқланади.



1-расм. Қизилўнғач атрезиясининг 1-варианти. Қизилўнғач деворининг анатомик қаватлари қисман шаклланган. Деворларда ривожланиш дисплазияси мавжуд. Бўёқ Г.Э. Ўлчами 4x10.



2-расм. Қизилўнғач атрезиясининг 2-варианти. Қизилўнғач деворининг анатомик қаватлари қисман шаклланган. Бўёқ Г.Э. Ўлчами 40x10.

Шиллиқ ости қаватида интерстициал шиш, қон томирларнинг нотекис тўлақонлиги, шиллиқ қават юзасида эрозив-дескватив эзофагит белгилари аниқланади. Албатта, бу белгилар қизилўнғач бўшлиғида туриб қолган овқат маҳсулотларининг шиллиқ қаватга таъсири натижасида юзага келиб, носпецифик морфологик белгиларидан ҳисобланади. Айнан қизилўнғач атрезиясида овқатнинг қизилўнғач бўшлиғида туриб қолиши ва тез-тез рефлюксларни юзага келиши натижасида, мушак қатлами ва ҳар хил тугунли кўринишдаги миоцитлар тутамларининг гипертрофияси аниқланади. Энг қизиқарли хусусиятлардан бири, ҳалқасимон мушак фасцияси атрофи бўйлаб мушак тутамларининг шиши ва гипертрофияси, шунингдек, бўйлама мушакларда зигзагсимон контрактуралар шаклида толаларнинг пайдо бўлиши кузатилиб, бу қизилўнғач перистальтикасини бузилишини тасдиқловчи морфологик субстрат ҳисобланади. Натижада, қизилўнғач деворларининг асинхрон нотекис қалинлашиши, тўқима консистенциясининг ўзгариши, кардиал қисмга ёндош соҳаларда турли катталиқдаги кўчиб тушган майдонлар аниқланади (1 ва 2-расмлар). Кенгайган кистоз соҳалардан олинган тўқимада қизилўнғачнинг шиллиқ ва шиллиқ ости қаватида жойлашган альвеоляр безларнинг кескин камлиги, мушак тутамларининг кескин атрофик ва склеротик ўзгаришларга учраганлиги аниқланди.

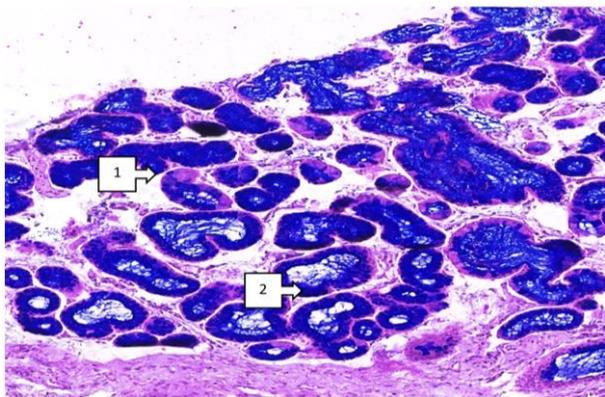
Шундай қилиб, қизилўнғач атрезиясининг 1-вариантининг морфологик жиҳатларига кўра, қизилўнғачнинг атрезияланган проксимал қисми бўйин соҳасининг медиал қатламида тўлиқ шаклланмаган мушак толалари тутамларидан иборат эканлиги аниқланди. Сероз парданинг қолган қисми ва шиллиқ ости қатлами эса дисплазияга учраган турли даражадаги

шаклланмаган сийрак толалар кўринишидаги бириктирувчи тўқима билан қопланган. Шиллиқ қават шаклланмаган эпителийдан иборатлиги аниқланди. 2-вариантда, қизилўнгачнинг изоляцияланиб битмаган атрезиясида қизилўнгачнинг анатомик қаватлари, асосан аорта ва бронхлар бифуркация соҳасидаги физиологик торайиш зоналарида анатомик қаватларнинг тўлиқ шаклланмаганлиги билан характерланади ва қизилўнгачнинг ўрта қисмида сероз, мушак, шиллиқ ости ва шиллиқ қаватларнинг нисбати назорат гуруҳига нисбатан гипопластик бўлади. Макроскопик жиҳатдан қизилўнгачнинг изоляцияланган атрезиясида қопсимон ўзгаришларга учраган соҳалар асосан дистал қисмининг кескин кенгайиши ва анатомик қаватларнинг фиброз-мушак гипоплазияси, кистоз кенгайиш ва ички юзаси тўлиқ шаклланмаган сийрак толали бириктирувчи тўқимадан иборат асосий компонент эканлиги аниқланади.

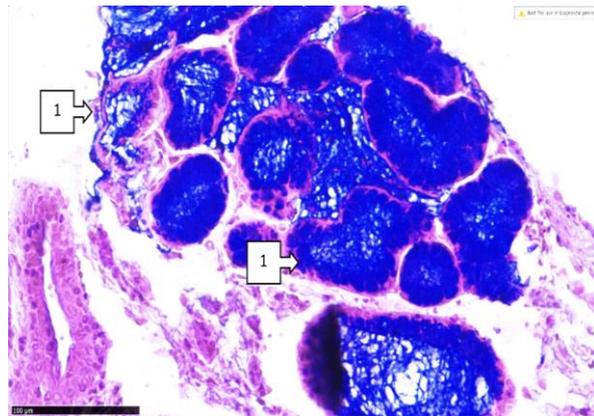
3-вариантда изоляцияланган эзофагит трахеал оқма кўринишидаги нисбатан нормал шаклланган қизилўнгач бўлиб, бу барча анатомик қаватларнинг морфологияси ва функцияси бўйича нормага яқинлиги билан характерланади. Қизилўнгачнинг проксимал қисмида барча анатомик қаватлар тўлиқ шаклланганлиги аниқланади. Жумладан, сероз парда бир хил қалинликда бўлиб, стромада суст шаклланган интерстициал шишлар, томирларда суст шаклланган тўлақонлик белгилари аниқланади. 1- ва 2-вариантларга нисбатан мушак қаватларида морфологик ҳалқасимон ва бўйлама мушак тутамлари, мушак тутамлари бир хил йўналган, ядролари назорат гуруҳига яқин, цитоплазмаси бир хил пушти рангда, чегаралари аниқ, ривожланаётган дистрофик ўзгаришлар кўринади. Мушак тутамлари орасида кам миқдорда интерстициал шишлар, қон томирлар атрофида суст ривожланган сийрак толали тузулмалар шаклланган бўлиб, мушак тутамлари атрофида фибробластларнинг пролифератив фаол ўчоқлари аниқланади.

Шундай қилиб, қизилўнгачнинг 3-вариантида қизилўнгач пастки учдан бир қисмини морфологик жиҳатдан проксимал қисмига ўхшаш ўзгаришлар, мушак қаватида силлиқ мушак гуруҳлари ва шиллиқ қаватида кўп қаватли ясси эпителий қопламасининг шаклланиши, ҳали шаклланмаган ўчоқларнинг мавжудлиги, стромада интерстициал шишлар, қон томирларининг нотекис тўлақонлиги, сийрак ва дағал толали бириктирувчи тўқималарнинг кўпайиши аниқланди. Қизилўнгач атрезиясининг 4-варианти. Қизилўнгачнинг проксимал трахея-қизилўнгач атрезияси бўлмаган ҳолатлар умумий қизилўнгач атрезияларининг 2% ни ташкил қилади ва асосий морфологик ўзгаришлар қуйидагилардан иборат. Бунда қизилўнгач деворининг дисплазияси ва стенози кузатилади, шунингдек, морфофункционал жиҳатдан қизилўнгач ўтказувчанлиги бузилади. Бу турда қизилўнгач атрезияси нотўлиқ ва ярим ўтказувчан бўлиб, проксимал-дистал ва ўрта учлигида пайдо бўлиши мумкин. Морфологик ўзгаришларни ўрганиш натижасида қуйидагилар аниқланди. Хусусан, қизилўнгачнинг шиллиқ қаватларини қоплаб турувчи кўп қаватли ясси эпителий ўрнида, бир қаватли кубсимон ва кўчиб тушган призматик эпителий хужайраларининг бўлиши, шиллиқ ва шиллиқ ости парда орасида базал мембранада сийрак фиброз чегаранинг бўлиши билан

характерланади. Қизилўнғач атрезиясининг 5-варианти. Атрезиянинг бу турида асосий ўзгаришлар қизилўнғач дистал қисмининг трахея билан қўшилиб кетиши ва кардиал қисми атрезияси бўлиб, қизилўнғачнинг морфологик ва функционал жиҳатдан бутунлай ўз вазифасини бажармаслиги билан ифодаланади. Атрезиянинг бу тури қизилўнғач ва ошқозон атрезияси соҳасида қизилўнғач деворининг морфологик дисплазияси, барча анатомик қаватларнинг ривожланмаганлиги ва атрезиянинг учларида фиброз-мушак қопча кўринишидаги кўриниш билан тавсифланади. Қизилўнғач атрезиясининг ушбу вариантыда асосий морфофункционал ўзгаришлар аниқланиб, қизилўнғачнинг ўрта қисмини дисплазияси, гипоплазияси ва аплазияси ҳамда мушак-фиброз тўқима билан ифодаланиб, қизилўнғачнинг барча анатомик қатламларида Н-турдаги, шу билан бирга ошқозоннинг кардиал қисмида трахеяга ўтувчи ва кардиал қисми сақланиб қолган бўлади. Қизилўнғач шиллик қавати 1-3 қаватли ясси эпителий билан қопланган бўлиб, улар орасида шакланмаган призматик эпителийлар, вакуолли дистрофия ва десквамация ўчоқлари ҳам аниқланади. Бу эса қизилўнғач ривожланишида синхрон дифференциалланиш бир текис кечмаганлигини тасдиқлайди.



3-расм. 13 кунлик нобуд бўлган чақалоқ қизилўнғачи. Д-11 баённома. Қизилўнғач атрезияси. Шиллик ва шиллик ости қаватида ШИФФ мусбат тузилмаларга бой бўлган киритмалар аниқланади. Бўёк ШИФФ. Ўлчами 40x10.



4-расм. 6 кунлик нобуд бўлган чақалоқ қизилўнғачи. Д-19 баённома. Қизилўнғач атрезияси. Шиллик ва шиллик ости қаватида ШИФФ мусбат аниқланади (1). Бўёк ШИФФ. Ўлчами 40x10.

Диссертациянинг “Қизилўнғач туғма атрезиясининг гистокимёвий жиҳатлари” деб номланган тўртинчи бобида қизилўнғач атрезиясининг турли шакллари гистокимёвий усулда бўйша орқали олинган маълумотлар таҳлил қилинган. Бизнинг тадқиқотимизда тўқимани гистокимёвий текшириш, тўқима таркибидаги нордон мукополисахаридларни альциан кўкида ШИФФ билан мусбат бўйша орқали аниқлаш имконини беради. Айнан тўқималарда ва ҳужайралараро бўшлиқда нордон мукополисахаридларнинг кўпроқ тўпланиши биринчи навбатда гомеостазнинг бузилиши ва тўқималарда қон айланишининг бузилишини англатади. Натижада, тўқимада ШИФФ мусбат структураларнинг тўпланиши тўқима гистолозини кучайишига ва шиллик қаватлар эрозиясига олиб келади. ШИФФ мусбат тузилмаларнинг шиллик ва

шиллик ости қават базал мембранасида кўп миқдорда тўпланиши, майда ва ингичка чизиклар ҳосил бўлишига, гистогематик тўсиқларнинг бузилишига ва интерстициал шикастланишларга, асосан толали тузилмаларнинг парчаланиши ва дефиброзланишга, без тўқималарида без секретининг тўпланишига, кислотали муҳитга эга бўлган безларнинг тўпланишига олиб келади. Айнан қизилўнгач атрезиясида овқатнинг қизилўнгач бўшлиғида туриб қолиши ва тезда рефлюксни юзага келиши натижасида, мушак қавати ва турли тугунли кўринишдаги миоцитлар тутамларининг қисқа муддатли гипертрофияси аниқланади. Энг қизиқарли жиҳатларидан бири, ҳалқасимон мушак фассияси атрофи бўйлаб мушак тутамларининг шиши ва гипертрофиясининг пайдо бўлиши, шунингдек, қизилўнгач перистальтикасининг бузилишини тасдиқловчи морфологик субстрат бўлиб, бўйлама мушакларда зигзагсимон қисқарувчи толаларнинг пайдо бўлиши ҳисобланади. Натижада, қизилўнгач деворларининг асинхрон нотекис қалинлашиши, тўқималар консистенциясининг ўзгариши, кардиал қисмга ёндош соҳаларда турли катталиқдаги кўчиб тушган майдонлар аниқланади. Бу шунини тасдиқлайдики, чиқиш тешигининг йўқлиги ва қизилўнгач деворининг барча анатомик қаватларининг ўтказувчанлиги туфайли, овқатнинг туриб қолиши ва қизилўнгачнинг кистоз кенгайишига олиб келади (4-расм).

Хулоса. Шундай қилиб, қизилўнгач деворининг барча қаватларида ШИФФ-мусбат тузилмаларнинг тўпланиши, шунингдек, интерстициал тўқимада сийрак ва дағал толали тузилмаларнинг ўсиши девор мушак қатламининг миофибрози ва миосклерози билан яқунланиши аниқланди. ШИК-мусбат моддалар асосан нейтрал мукополисахаридлар бўлиб, улар шиллик қаватда ортиқча суюқлик тўпланишига, сийрак толаларнинг узилишига ва шилликнинг қуюқлашишига сабаб бўлади. Натижада, муҳитнинг кислотали томонга силжиши бириктирувчи тўқиманинг ўсишига олиб келиши аниқланди.

Диссертациянинг **“Қизилўнгач туғма атрезиясининг турли шакллари ни морфометрик кўрсаткичлари”** деб номланган бешинчи бобида қизилўнгач атрезиясининг турли клиник-морфологик шакллари кўрсаткичлари тўғрисидаги маълумотлар таҳлили келтирилган. Асосий йўналишлардан бири қизилўнгач аномалияларини морфофункционал текшириш бўлиб, бунинг учун қизилўнгач атрезиясининг бутун узунлиги бўйлаб камида 0,5 см узунликда кесма қилиниб, микро намуналар тайёрланди. Тадқиқотимизда ўтказилган морфометрик кўрсаткичлар маълумотларига кўра, А-типда (1-вариант) қизилўнгач деворининг қалинлиги $426,42 \pm 2,02$ мкм ни ташкил этган бўлса, назорат гуруҳида бу кўрсаткич $652,98 \pm 2,12$ га эга бўлди. Бу қизилўнгач атрезиясининг А турида девор қалинлигининг назорат гуруҳига нисбатан 1,53 мартага камайганлигини кўрсатади, бу эса статистик жиҳатдан аҳамиятли саналади. Бундай морфологик текширувлар, қизилўнгач деворида дисплазия ривожланганлигини тасдиқлайди.

**Қизилўнғач атрезиясининг турли клиник-морфологик вариантларида
(R. Gross 1953 йил) қизилўнғач девори анатомик қаватларининг
қалинлиги мкм да келтирилган морфометрик кўрсаткичлари**

ҚА клиник-морфологик вариантлари	деворнинг умумий қалинлиги	сероз қавати	мушак қавати	шиллик ости қавати	шиллик қавати
назорат	652,98±2,1 2	28,74±1,5	388,32±1,7	214,71±1,23	21,21±1,6
А -тип	426,42±2,0 2	40,67±1,22* *	273,74±1,12* *	101,19±0,11* *	10,72±0,9**
В-тип	428,13±1,0 2	35,72±1,16*	264,64±1,02* *	117,7±0,22**	9,92±0,14**
С-тип	512,81±1,6 2	51,84±1,89*	284,25±1,65* *	164,1±0,16**	12,64±0,91* *
Н-тип	554,28±1,1 2	47,25±2,16*	415,38±1,06*	122,69±0,66* *	16,01±0,31* *
Ғ- тип	325,26±1,1 8	52,93±5,16*	184,65±1,43*	76,72±0,21*	10,94±1,33*

Изоҳ: * P≤0,05 – назорат гуруҳига нисбатан ишончлилик кўрсаткичи

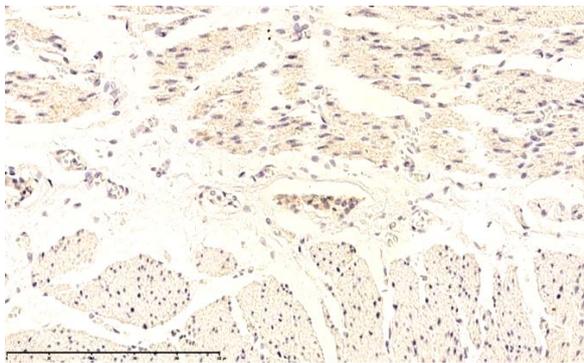
** P≤0,01 - назорат гуруҳига нисбатан ишончлилик кўрсаткичи

Қизилўнғач атрезиясининг В-типида девор қалинлиги 428,13±1,02 мкм, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич 652,98±2,12 га тенг бўлиб, 1,52 марта кам. Бу ҳам В вариантда дисплазия ривожланганлигини тасдиқлайди. S-типдаги қизилўнғач атрезиясида девори қалинлиги 512,81±1,62 мкмни ташкил этиб, назорат гуруҳида бу кўрсаткич 652,98±2,12 ни ташкил этиб, 1,27 мартага камайганлиги, қизилўнғач деворида дисплазия ривожланганлигини тасдиқлайди. Н-типдаги қизилўнғач атрезиясида девори қалинлиги 554,28±1,12 мкмни ташкил этиб, назорат гуруҳида бу кўрсаткич 652,98±2,12 ни ташкил этиб, 1,18 мартага камайганлиги, қизилўнғач деворида ривожланиш дисплазияси мавжудлигини тасдиқлайди (1-жадвал).

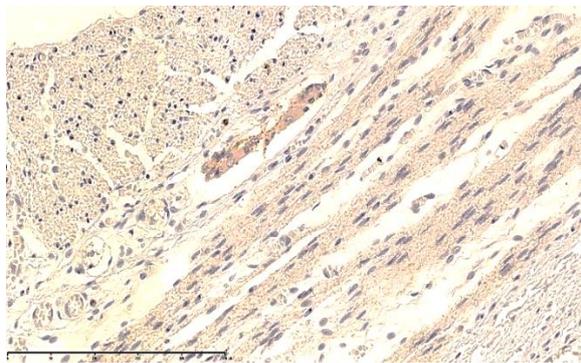
Қизилўнғач атрезиясининг Ғ типиде девор қалинлиги 325,26±1,18 мкм ни ташкил этган бўлса, назорат гуруҳида бу кўрсаткич 652,98±2,12 ни ташкил этиб, 2 баробарга кам бўлганлиги қизилўнғач девори дисплазиясининг чуқур шаклда (эмбрионал даврнинг биринчи триместрида) сақланиб қолганлигини тасдиқлайди. Мультиплекс конфокал морфометрия маълумотларига кўра, қизилўнғач деворидаги мушак тутамларининг ўртача ҳажми, ҳажм бирлиги эгаллаган умумий ҳажмий майдон назорат гуруҳида 278,4 мкм³ ни ташкил этган бўлса, энг паст кўрсаткич А типиде бўлиб, 77,53 мкм³ ни ташкил этди, бу эса 3,6 баробарга камлигини кўрсатди. Бу эса, қизилўнғач деворининг қисқариш қобиляти пастлигини, ахалазиянинг ривожланиши ва қизилўнғачни тесқари ҳаракатини кузатилишини тасдиқлайди. Бу нерв-

мускул синапсларида иннервация жараёни бир хил кечишини, қизилўнғач атрезиясида кистоз кенгайган халтачалар пайдо бўлишини исботлайди. Қизилўнғач атрезиясининг барча вариантларида назорат гуруҳига нисбатан нерв тугунлари эгаллаган ҳажмий улуш, энг паст кўрсаткич эса А, В ва F турларида аниқланди.

Диссертациянинг **“Қизилўнғач туғма атрезиясининг турли клиник-морфологик вариантларининг иммуногистохимёвий жиҳатлари”** деб номланган олтинчи бобида қизилўнғачнинг ривожланиш аномалияларида уларнинг структураларини ривожланишдан орқада қолиши ва морфологик жиҳатдан етилганлик даражасини аниқлаш учун муҳим бўлган иммуногистохимёвий тадқиқотларнинг асосий жиҳатлари кўриб чиқилган. Ушбу жиҳатларни ўрганиш учун VEGFA-1, Synapto, Cytokeratin-7 ва Chromagranin маркерлари ўрганилди. VEGFA-1 маркерининг асосий хусусиятларидан бири шундаки, у қон-томир эндотелийсининг ўзига хос кўп функцияли оқсил бўлган гликопротеинли цитокин ҳисобланади. Айнан шу оқсил митоз ва ангиогенезнинг эндотелий хужайралари миграцияси босқичларида қон-томир бўшлиқларининг шаклланиши ва эндотелий хужайраларида тешиқлар ҳосил бўлишида, шунингдек, макрофаглар ва гранулоцитлар хемотаксиси, вазодилатация каби босқичларида иштирок этади. Қизилўнғач атрезиясининг 1-вариантида мушак ва шиллиқ қаватларда майда калибрли артериолалар ва капиллярларида VEGFA-1 маркерининг ўртача даражали позитив экспрессияси кузатилади, бу клиник ва морфологик белгилар бўйича изоляцияланган атрезиялар туфайли ижобий натижани кўрсатиб, илгари берилган башоратлашга кўра радикал коррекция учун тавсия этилади. Қизилўнғач атрезиясининг 2 ва 3 вариантларида VEGFA-1 маркерининг паст ижобий экспрессияси шуни тасдиқлайдики, қизилўнғач касалликларини даволашни режалаштиришда, жарроҳлик аралашувида ўлим кўрсаткичи 30-50% ни, кўшма аномалияларда эса бу кўрсаткич 90% ни ташкил этишини инобатга олиб, ушбу кўрсаткич дастлаб симптоматик даво чораларини таклиф қилиш учун асос бўлади. 4 ва 5-вариантларда VEGFA-1 маркерининг манфий экспрессияси қизилўнғач атрезияси, асосан қизилўнғач деворининг чандиқланиши, мезенхимал хужайраларнинг пролифератив индексининг ошиши ва тўқималар перфузиясининг паст кўрсаткичларида даволаш самарадорлиги пастлигидан далолат беради. Кейинги ИГХ тадқиқотимизда қўлланилган Synaptophysin маркери, қизилўнғач деворидаги нейроэндокрин хужайралар бўлган апудоцитлар аминларини ютувчи ва улардан декарбоксилланиш орқали фаол аминлар ишлаб чиқарувчи хужайраларни (АПУД) бўйаш орқали, морфологик жиҳатдан етукликни аниқлашда муҳим аҳамиятга эга. Бу эса ўз навбатида ушбу маркер экспрессияси орқали нейроэндокрин хужайралар ва уларнинг ўсмаларини ташхислашда қўлланилади.



5-расм. Қизилўнғач туғма атрезиясинг 1-вариантида Synaptophysin маркери ўрта позитив экспрессияси (1), мушаклар орасида нейроэндокрин хужайралар тўплами аниқланади. Қолган соҳаларида нуктасимон тарқок кўринишида аниқланади. Бўёқ Даб хромоген. Ўлчами 10x10.



6-расм. Қизилўнғач туғма атрезияси 1-вариантида Synaptophysin маркери ўрта позитив экспрессияси (1), мушаклар орасида нейроэндокрин хужайралар аниқланади. Мушак тўқимаси бошқа соҳаларида нуктасимон тарқок кўринишида реакция излари аниқланди. Бўёқ Даб хромоген. Ўлчами 10x10.

Муҳим жиҳатларидан бири шундаки, ушбу маркер барча аъзоларда мавжуд бўлиб, фақат морфологик жиҳатдан етилган аъзоларда учрайди. Бизнинг тадқиқотларимизда, қизилўнғач туғма аномалияларни ташхислаш ва унинг морфофункционал кўрсаткичларини баҳолаш сифатида қаралади. Бу маркернинг тўқ бўялиши ва юқори мусбат экспрессияси нейроэндокрин хужайралар ўсмаси борлигини, ўртача мусбат экспрессияси нейроэндокрин хужайралар борлигини, манфий экспрессияси нейроэндокрин хужайралар йўқлигини кўрсатади. Хромогранин маркери, шунингдек, нейроэндокрин хужайраларни, нерв-мушак синапсларини белгилайдиган секретор нейронларни аниқлаш ва функционал пептид боғларидаги синтез жараёнини аниқлаш учун ишлатилади. Бу табиатан гликопротеинли маркер бўлиб, мушак қаватининг нерв-мушак синапсларидаги везикулаларни бўяш орқали морфофункционал ҳолатни баҳолаш имконини беради. Ушбу маркернинг жуда паст титрлардаги юқори сезгирлиги, унга нерв-мушак синапсларидаги АПУД хужайралари ва везикулаларининг барча белгиларини ёпиб қўйиш (ниқоблаш) имконини беради. Ушбу маркер фақат қизилўнғач атрезиясининг 1-вариантида паст ижобий экспрессия билан, қолган вариантларда паст ва салбий реакциялар билан характерланади.

Шундай қилиб, қизилўнғачнинг ривожланиш аномалиялари орасида изоляцияланган атрезиясидан ташқари барча турлар оғир кечиши билан характерланиб, кўшма ривожланган аномалияларда эса қизилўнғач деворидаги АПУД хужайралари сони жуда паст ва морфофункционал кўрсаткичлар ҳам паст бўлади. Бу оксил маркери гликопротеинлар билан комплекс ҳосил қилади ва мусбат реакция бериб, нейросекретор хужайралар мембранасини бўяйди. Бу ўз навбатида функционал фаол аъзоларда оч сарик рангга қараб аниқланади. Агар у тўқ жигарранг билан бўялса, гликопротеин оксилининг концентрацияси юқорилиги, нейросекретор хужайраларда юқори фаоллик ва ўсма жараёнидан далолат беради. Тадқиқот ишимизда 1-вариант интенсивлик бўйича ўртача деб белгиланди. Демак, хромогранин маркерининг паст реакцияси нерв-мушак синапслари ва АПУД хужайралари томонидан ишлаб чиқариладиган биологик актив моддалардан фойдаланишни тақозо этади. Бу қизилўнғач атрезиясининг турли хил вариантларида мушак ва

нервлар ўртасидаги ўзаро боғлиқлик ҳолда ривожланишида умумий қонуният борлигини тасдиқлайди. Даволаш алгоритми таклиф қилинганда, ушбу тамойил бўйича даволаш бемор ҳаётини 50-92% гача сақлаб қолиш имконини беради.

Диссертациянинг **“Қизилўнғач туғма атрезияларининг клиник-анамнестик маълумотлари таҳлили”** деб номланган еттинчи бобида қизилўнғач туғма нуқсонларини ташхислашда қизилўнғач атрезиясининг пренатал диагностикаси қоғоноқ суви ҳажмини меъёридан ортқчалиги, ҳомила ошқозонининг кўринмаслиги ёки кичик ўлчамлари, қизилўнғач проксимал қисмининг кенгайиши каби билвосита белгиларни аниқлашга асосланиши кўрсатилган. Бироқ, сўнгги иккита белгини ҳар доим ҳам кузатиш имконсиз, шу сабабли антенатал диагностика кўрсаткичлари паст даражада қолмоқда.

Даволаш натижаларига сезиларли таъсир кўрсатадиган объектив омил сифатида йўлланмадаги муассасани ажратиб кўрсатиш керак. Ўзбекистонда соғлом оилани шакллантириш, аёллар ва болалар саломатлигини мустаҳкамлаш, соғлом авлодни тарбиялаш давлат сиёсатининг устувор йўналишларидан бири ҳисобланади. Ушбу вазифаларни ҳал қилиш учун республикада 1998 йилдан бошлаб ҳомиладор аёллар ва болаларда туғма касалликларни эрта аниқлашни таъминлаш, болалик даврида ногиронликни олдини олиш бўйича чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Асосий эътибор аҳолига тиббий-генетик ёрдам кўрсатадиган, шунингдек, бўлажак оналар ва болаларни скринингдан ўтказадиган ихтисослаштирилган тиббий тизимни яратишга қаратилмоқда.

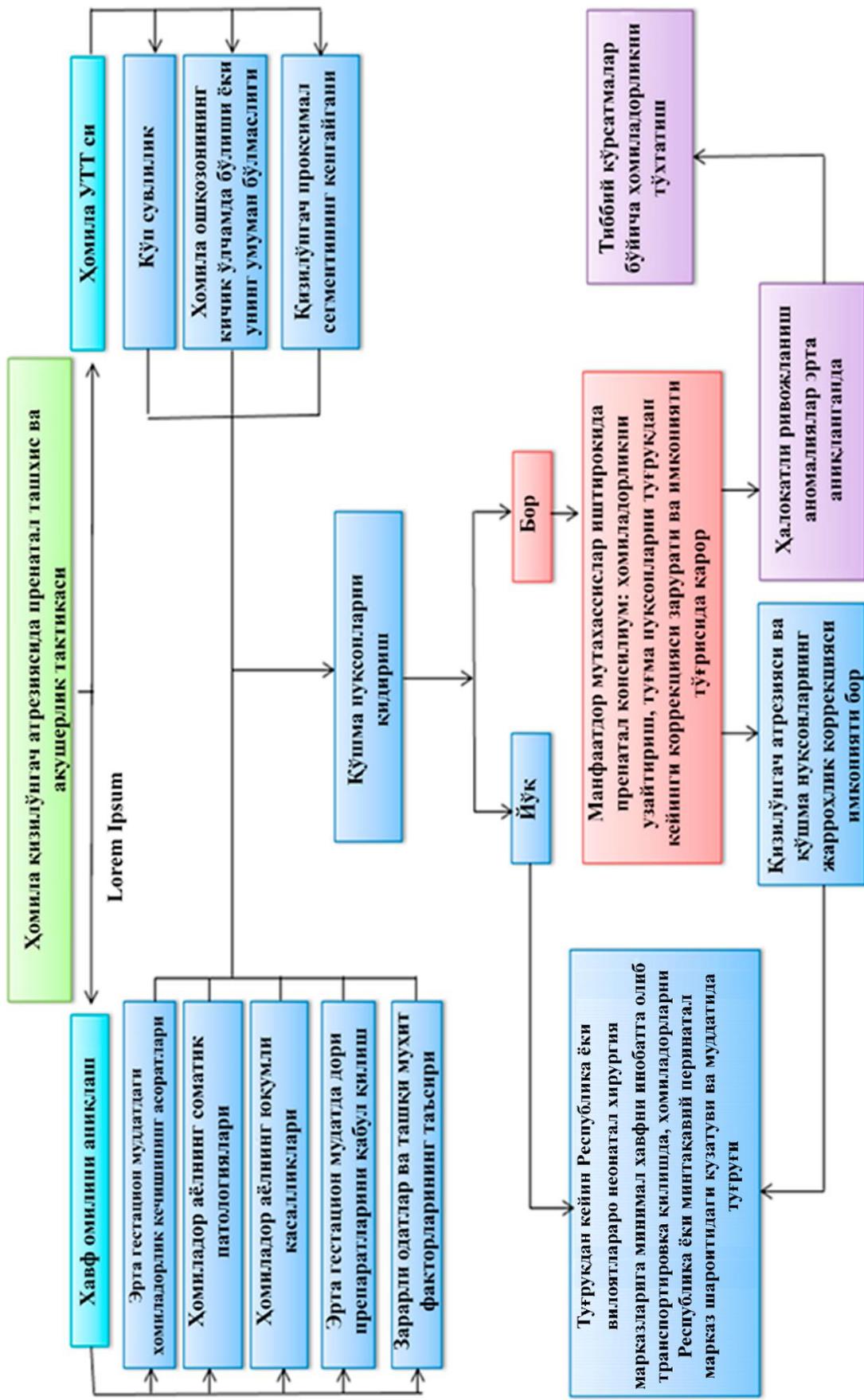
Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2012 йил 18 майдаги 137-сонли **“Бирламчи тиббий-санитар ёрдам муассасаларида ҳомиладорларга тиббий ёрдам кўрсатиш, антенатал парваришни таъминлаш ва ташкиллаштириш тўғрисида”**ги буйруғига асосан хавф гуруҳига кирувчи ҳомиладор аёллар ҳомиланинг ривожланиш нуқсонларини истисно қилиш мақсадида 16-20 ҳафталик муддатда скрининг текширувига юборилади. Скрининг натижалари асосида ҳомиладорликни кузатиш ва туғруққа тайёргарлик режаси ишлаб чиқилади; туғруқ жойи ҳомиладор ва туғувчи аёлларга тиббий ёрдам кўрсатишни яшаш жойи бўйича тақсимлаш тамойилини инобатга олган ҳолда танланади. Қизилўнғач атрезияси бўлган болалар анамнезида антенатал ва интранатал даврларда она билан боғлиқ омиллар таҳлили ўтказилди. Оналарнинг ёш таркиби ўрганилганда, қизилўнғач атрезияси бўлган болалар 18 ёшдан 42 ёшгача бўлган оналардан туғилганлиги аниқланди, ўртача ёш $27,8 \pm 4,85$ ни ташкил этди. ҚА ташхиси қўйилган болаларнинг аксарияти 18-35 ёшдаги оналардан туғилган. Таъкидлаш жоизки, 59 нафар (52,2%) чақалоқ кесарча кесиш йўли билан туғилган. 92 нафар бола (81,4%) ҳомиладорликнинг 34-37 ҳафталарида туғилган, қолган 21 нафар бола (18,5%) ҳомиладорликнинг 38-42 ҳафталарида туғилган. Энг кўп учрайдиган патоген омил юқори тана ҳарорати билан бирга келган ўткир респиратор вирусли инфекция (ЎРВИ) бўлиб, бу 113 (100%) нафар ҳомиладор аёлда кузатилган. Беморларда вирусли инфекцияларнинг кўпроқ тарқалиши уларда ҳомиладорлик асосан ЎРВИ билан касалланишнинг энг юқори даврига тўғри келиши билан изоҳланади. Ҳомиладорлик даврида аёлларда 64 (57%) ҳолатда яққол патоген табиатли TORCH-инфекция қайд этилган. Ўткир ва сурункали экстрагенитал ўчоқли бактериал инфекция 27

(24%) нафар аёлда, генитал кольпит 11 (9,7%) нафар аёлда аниқланган. Ҳомилада ҚА шаклланишига таъсир қилиши мумкин бўлган оналарнинг соматик патологиялари орасида ҳомиладор аёлларнинг 97 (85,8%) нафарида камқонлик; 7 (6,2%) нафарида юрак патологияси; 18 ҳолатда (16%) қалқонсимон без патологияси ва 25 (22,1%) нафар аёлда ҳомила кўтара олмаслик синдроми кўпроқ учраганлиги аниқланди. 65 нафар (57,5%) аёлда ҳомиладорликнинг эрта муддатларидан бошлаб ҳомила тушиш хавфи доимий сақланиб қолган бўлиб, 24 (21,2%) аёлда йўлдош патологияси кузатилган.

Бизнинг тадқиқотларимиз шуни кўрсатдики, туғруқдан кейинги даврда ўз вақтида ташхис қўйиш ва янги туғилган чақалоқларни ташишга етарли даражада тайёрлаш фақат 12 (11%) нафар беморда амалга оширилган. Туғруқхоналарда 86 нафар (76%) чақалоқларда бирламчи барқарорлаштирувчи тадбирлар умуман ўтказилмаган. Янги туғилган чақалоқларнинг 47,8% кўпол бузилишлар билан ташилган. Бу 47,8% ҳолатда III-даражали оғир нафас етишмовчилиги ва 75,2% ҳолатда гипотермия ривожланишига олиб келди. Болани ташишга тайёрлашда ва ташиш вақтида барча ҳаракатлар тўртта энг муҳим патологик ҳолатларни олдини олишга қаратилган бўлиши лозим: гипотермия, гипоксия, гиповолемия, гипогликемия. Уларнинг ҳар бири полиорган етишмовчилик синдроми ва қизилўнгач туғма нуқсонлари фонида етишмовчилик ривожланишига олиб келиши мумкин. Шундай қилиб, антенатал ва постнатал ташхислаш натижалари, пренатал ва постнатал ташхислаш алгоритмларини ва ҚА билан оғриган беморларни даволаш тактикасини ишлаб чиқиш ва жорий этиш имконини берди. Уларни қўллаш операциядан олдинги ва кейинги даврларда турли асоратлар ва ўлим ҳолатларини камайтиришга ёрдам беради.

Қизилўнгач атрезияси билан туғилган болаларни клиник-анамнестик маълумотларини таҳлил қилиш натижалари. Беморларни ихтисослашган шифохонага эрта ётқизиш ижобий натижа учун жуда муҳим. Чақалоқларнинг атиги 31% ҳаётининг биринчи кунда ихтисослаш-тирилган касалхонага ётқизилган, 69% эса 2-кунга ёки ундан кейин касалхонага ётқизилган. Бу эса туғруқхоналарда ҚАни эрта аниқлашда жиддий камчиликлар мавжудлигидан далолат беради. ҚА билан туғилган болаларнинг шифохонага ётқизилгандаги клиник-анамнестик ҳолати тавсифланган. Янги туғилган чақалоқнинг клиник-анамнестик маълумотларини баҳолашда постнатал даврда ташхис қўйиш муддатларига (овқатлантиришдан олдин ёки кейин), касалхонага ётқизишдан олдин ташхис қўйиш ва даволаш чоратадбирларининг табиатига, касалхонага ётқизилганида ҳолатини оғирлигига алоҳида эътибор қаратилди. Клиник-анамнестик маълумотларни ўрганиш шуни кўрсатдики, таққослаш гуруҳидаги 51 нафар (45%) болада ташхис кўкрак сути билан озиклантирилганидан кейин қўйилган, яъни улар туғилганидан кейин қўйилган, бу аспирацион пневмонияга ва даволанишнинг қониқарсиз натижаларига, асоратларнинг ривожланишига ва ўлимга олиб келган. Ушбу нуқсоннинг анатомик ва патогенетик хусусиятларини инобатга олган ҳолда, бу хавфни имкон борича камайтириш лозим бўлади.

Шундай қилиб, анте- ва постнатал ташхислаш натижалари пре- ва постнатал ташхислаш алгоритмларини ва ҚА билан оғриган беморларни кейинчалик даволаш тактикасини ишлаб чиқиш ва жорий этиш имконини берди. Уларни қўллаш операциядан олдинги ва кейинги даврда турли асоратлар ва ўлимни камайтириш имконини беради.



Хомила қизилўнғач агрезиясида антенатал диагностика ва акушерлик тактикаси алгоритми.

ХУЛОСАЛАР

«Янги туғилган чақалоқларда туғма қизилўнгач аномалияларини ташхислаш ва даволашни режалашда патоморфологик текширувларнинг роли» мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Қизилўнгач туғма аномалияси ривожланган чақалоқларнинг 113 нафарида туғма қизилўнгач атрезияси ташхисланди. Шундан, клиник-морфологик жиҳатдан 1-даражадаги туғма ҚА 85 нафарида (75,2%) аниқланди, яъни қизилўнгач проксимал қисмининг қопчасимон кенгайган кўриниши ва трахея-қизилўнгач дистал қисмининг оқмаси устунлик қилди.

Янги туғилган чақалоқларда туғма ҚАга шубҳа қилинган ҳомиладор аёллар орасида 113 нафари (100%) тана ҳароратининг кўтарилиши билан кечган ўткир респиратор вирусли инфекция (ЎРВИ), 89 нафари (85,8%) камқонлик, 65 нафари (57,5%) ҳомила тушиш хавфи, 61 нафари (54%) медикаментоз терапия ва 54 нафари (57%) TORCH инфекцияси диагностика қилинди. ҚА билан туғилган чақалоқлар ўлимининг асосий сабаби аспирацион пневмония эканлиги аниқланди ва бу 100% ни ташкил этди.

2. ҚА билан туғилган болаларда лаборатория текширувлари натижалари таҳлилида 113 нафар (100%) чақалоқларда лейкоцитоз, С-реактив оқсил миқдорининг ошиши ва системали яллиғланиш реакцияси синдроми мавжудлиги тасдиқланди. 83 нафар (73,5%) болада касалхонага қабул қилинганда вазн йўқотиш ва I-II даражали сувсизланиш ҳисобига гемоглобин, гематокрит ва мочевина миқдорининг ошиши кузатилди.

Янги туғилган чақалоқларнинг 56 нафарида (50%) шифохонага ётқизилганда гипогликемия (2,2 ммол/л дан кам) кузатилди, бу ҚА билан туғилган чақалоқларни бир шифохонадан иккинчисига ташишдан олдин ва ташиш вақтида инфузион терапиянинг етарли эмаслигини тасдиқлайди. Гемостаз тизими текширилганда, туғма артериал гипертензия билан туғилган 61 нафар (54%) болада ўткир диссеминирланган томир ичи қон ивиши синдроми мавжудлиги аниқланди, бу протромбин индекси ва тромбин вақти, фибриногеннинг ўзгаришлари билан тасдиқланди.

3. Қизилўнгач атрезиясининг 1-вариантининг морфологик жиҳатлари бўйича шиллиқ пардани эпителий қаватининг шаклланмаганлиги билан тавсифланади, бу эса операциядан кейинги реабилитация даврида асоратларга олиб келади; 2-вариант қизилўнгач атрезияси деворининг пластикасидан кейин ривожланган дисфагия, ҳалязион, Менделсон синдроми кўринишидаги хавфли асоратлар билан кечиши аниқланди.

4. Янги туғилган чақалоқларда аномалия натижасида қизилўнгач деворининг барча анатомик қаватлари, интерстициал тўқима ва безлар алвеолаларида ШИФФ структураларининг кескин тўпланиши, безларда аутолиз ва некроз жараёнларининг кучайиб бориши гистокимёвий текширувлар билан тасдиқланди.

5. Янги туғилган чақалоқларда қизилўнгачнинг туғма атрезиясининг морфометрик кўрсаткичи сифатида Synaptophysin маркерининг ўртача ва паст

позитив экспрессияси морфологик жиҳатдан чуқур етилмаганлик белгиси бўлиб, иммуногистокимёвий Хромагранин А маркерини паст экспрессияси миофиброз, миосклероз ва стенознинг кучайиши ҳисобига морфофункционал жиҳатдан етилмаганлик ривожланишини башорат қилиш имконини берди.

6. Тадқиқот натижаларини таҳлил қилиш асосида янги туғилган чақалоқларда ҚАнинг антенатал диагностикаси ва акушерлик тактикасининг алгоритми ишлаб чиқилди. Ушбу алгоритмда туғруқхона босқичида ҚА билан туғилган болаларни эрта постнатал ташхислаш ва даволаш тактикасининг барча босқичлари келтирилган бўлиб, ундан фойдаланиш даволаш натижаларини яхшилаш, турли хил асоратлар ва ўлимни камайтириш имконини беради.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ**

МУХСИНОВА МАХЗУНА ХОЛМУРАДОВНА

**РОЛЬ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В
ДИАГНОСТИКЕ И ПЛАНИРОВАНИИ ЛЕЧЕНИЯ
НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ АНОМАЛИЯМИ
ПИЩЕВОДА**

**14.00.15- Патологическая анатомия
14.00.09 – Педиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора медицинских наук (DSc)**

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № В2024.2.DSc/Tib1056.

Диссертация выполнена в Ташкентском государственном стоматологическом институте.

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

Научные консультанты:

Эшбаев Эркин Абдухалимович
доктор медицинских наук, доцент

Зуфаров Азиз Алимжанович
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Хамидова Фарида Муиновна
доктор медицинских наук, доцент

Гаффарова Феруза Муратходжаевна
доктор медицинских наук, профессор

Эргашев Бахтиёр Бердалиевич
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави (Республика Казахстан)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 года в _____ часов на заседании разового научного совета на основе Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Ташкентская медицинская академия, 10 учебный корпус, 1 этаж. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: info@tma.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован за № _____). (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Ташкентская медицинская академия, 2 учебный корпус «Б» крыло, 1 этаж, комната 7,. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2025 г.

(реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2025 г.).

Г.И. Шайхова

Председатель разового научного совета на основе научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.Ш.Алимухамедов

Ученый секретарь разового научного совета на основе научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

Р.Дж.Усманов

Председатель разового научного семинара при разовом научном совете на основе научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире аномалии развития пищевода у новорожденных представляют собой сложное комплексное заболевание, часто сочетающееся с другими патологиями и составляет 3,2% всех аномалий. Это процесс, который продолжает развитие пищевода и его структурных структур в эмбриональный период развития плода с анатомическими и гистологическими изменениями. Во всем мире частота пороков развития пищевода составляет 40 на 100 000 новорожденных. В США и странах Европы выявление данной патологии при раннем скрининге беременности «...исходя из строгих рекомендаций по прерыванию беременности, в среднем составляет 4-8 случаев на 100 000 новорожденных...»⁴. В настоящее время эта проблема актуальна для педиатров и неонатологов, и установлено, что заболеваемость детей, рожденных от браков между родственниками с высокой наследственной предрасположенностью, в 2,5 раза выше. Именно аномалии развития пищевода, сопровождающиеся бронхоэзофагеальными спайками, приводят к летальному исходу более чем в 85% случаев, а дети умирают от аспирационной пневмонии в первые дни раннего неонатального периода. Решение этой проблемы требует от современных педиатров внедрения методов лечения, выявленного порока в раннем неонатальном периоде, путем поэтапных хирургических вмешательств с применением узко специализированных методов обследования.

Во всем мире проводится ряд целевых научных исследований по оценке различных клиничко-морфологических вариантов аномалий развития пищевода у новорожденных детей на основе их морфологических и иммуногистохимических особенностей. В связи с этим особое значение приобретают научные исследования, направленные на снижение младенческой смертности путем оценки морфологических и иммуногистохимических особенностей наиболее часто встречающихся аномалий развития при 5 различных вариантах атрезии пищевода у новорожденных.

В нашей стране принимаются определенные меры, направленные на развитие сферы здравоохранения, адаптации медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе на снижение смертности от врожденной атрезии пищевода у новорожденных при организации охраны материнства и детства. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, для поднятия уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень, определены такие задачи, как «...повышение качества квалифицированного обслуживания населения в первичной медико-

⁴ Burgmeier C, Schier F. Hemodynamic effects of thoracoscopic surgery in neonates with cardiac anomalies. //J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2014 Apr;24(4):265-7.

санитарной службе...»⁵. Исходя из этих задач, целесообразно проводить исследования среди населения для улучшения использования современных технологий в диагностике и лечении врожденных аномалий у младенцев, включая атрезию пищевода, а также для снижения осложнений и младенческой смертности.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 года, № УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» от 12 ноября 2020 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» от 12 ноября 2020 года, № ПП-5124 «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» от 25 мая 2021 года, № ПП-5199 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения» от 28 июля 2021 года, а также в других нормативно-правовых актах, связанным с данной сферой.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.⁶ Научные исследования данной аномалии, направленные на совершенствование патоморфологической характеристики и различных комбинаций лечения аномалий пищевода, выявляемых у новорожденных, проводятся в ряде научных центров и высших учебных заведений мира, в том числе: University of California (АКШ); University of Washington, University of Cornell (АКШ); University of Louisville (Германия); King's College London (Буюк Британия); Chinese Academy of Medical Science; Sichuan University (Хитой); University Vita-Salute, University of Pavia (Италия); University Hospital Schleswig-Holstein (Германия); Federal University of Santa Catarina (Бразилия); University of Sydney (Австралия); Oswaldo Cruz Institute; University of Lviv, Dnipropetrovsk Medical Academy, University of Ternopil (Украина); в Ташкентской медицинской академии (Узбекистан).

В результате научных исследований по улучшению патоморфологических особенностей различных форм атрезии, наиболее часто

⁵ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони

⁶ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.washington.edu, www.ku.edu, www.atlantaoralpathology.com, www.unisr.it, www.unipv.it, www.uksh.de, www.keio.ac.jp, www.ico.gencat.cat, www.uoa.gr, www.ufsc.br, www.yonsei.ac.kr, www.sydney.edu.au, www.jazanu.edu.sa, www.rims.edu.in, www.rnioi.ru, www.cancercenter.uz, www.toshvilonko.uz сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

встречающихся среди аномалий пищевода, был получен ряд результатов, в том числе: у новорожденных в результате использования аллотрансплантатов для закрытия дефектов тканей при хирургическом вмешательстве на артериолах пищевода доказаны различные дисфункциональные изменения стенки пищевода и развитие предопухолевых процессов (Sichuan University (Китай)); аномалии пищевода являются причиной 2% всех случаев смерти у младенцев; в нашей стране продолжаются комплексные морфологические исследования патологической анатомии этих аномалий (Ташкентская медицинская академия, Узбекистан).

В мире проводится ряд научных исследований по определению морфологических аспектов развития пищевода, в частности, по следующим ключевым направлениям: например, выявление иммуногистохимических изменений при аномалиях развития пищевода требует оценки показателей экспрессии определенных иммуномаркеров, что диктует необходимость разработки алгоритмов диагностики и лечения.

Степень изученности проблемы. В последние годы итальянские ученые (La Placa S., Guiffre M 2017) разработали ряд диагностических и поэтапных хирургических рекомендаций при атрезии пищевода, из которых 635 являются эффективными, однако морфологические аспекты не изучались. В 2010 году американский ученый Spitz L предложил несколько пошаговых методов лечения атрезии пищевода. Однако клинико-морфологические параллели не выяснены, а этиологический факторный алгоритм решения проблемы не разработан. Jacobs PJ, Ku WY, Que J. (2012) и др. изучена роль сигнальных путей, регулирующих дифференцировку кишечника в период внутриутробного развития, в последующем органогенезе трахеи и пищевода, а также представлены данные об аспектах функциональных нарушений. Achildi O, Grewal H., 2007 и др. сообщили, что морфологическое сходство между атрезией и стенозом при аномалиях развития пищевода весьма поразительно. Bass et al., и другие, 2009 неоднократно сообщали о 8-10-кратном увеличении риска развития рака в период после аномалий развития пищевода и анализировали морфологические аспекты аномалий пищевода. Tertychnyi AS, Zhakota DA, в 2012 году отметили, что при аномалиях пищевода, особенно при атрезии, в слизистой оболочке пищевода секреторные железы не определяются, а в дальнейшем, изучая гистохимические изменения, высказали предположение, что пищевод Барретта является онтогенетическим и предопухолевым процессом. В странах СНГ также проводились исследования по атрезии пищевода, в том числе с внедрением поэтапной ксенопластики атрезии пищевода с использованием пластической хирургии. Однако не опубликовано никаких данных о том, что проводились параллельные клинические и морфологические исследования и разрабатывались критерии клинико-морфологической диагностики.

В Узбекистане рядом ученых изучены общие аспекты аномалий развития желудочно-кишечного тракта, морфологических изменений, возникающих при аномалиях пищевода, а также представлен ряд научных и практических навыков в лечении и диагностике (М.С.Абдуллахужаева, И.Р.Исроилов, 2012;

Ж.О.Атакулов, Ш.А.Юсупов, А.М.Шамсиев и др., 2022). Однако, не опубликованы сведения о параллельном проведении клинко-морфологических исследований и разработке критериев клинко-морфологической диагностики.

На основании анализа приведенных выше данных разработка диагностических и лечебных критериев, основанных на клинических, морфологических и иммуногистохимических особенностях лечения аномалий развития пищевода, а также важных плановых практических рекомендаций и показаний к планированию лечения данной патологии, требует разработки важных систематических и практических рекомендаций.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом НИР Ташкентского государственного стоматологического института в рамках научного проекта «Особенности функциональных, метаболических и структурных изменений показателей жизнедеятельности человека и экспериментальных животных под влиянием различных патологических факторов, пути их коррекции и новые возможности экспертной оценки» (2019-2023 гг.).

Цель исследования – разработка практических рекомендаций по диагностике и планированию лечения атрезий пищевода с аномалиями развития пищевода на основе изучения морфологических, морфометрических и иммуногистохимических характеристик по различным клиническим классификациям.

Задачи исследования:

изучение факторов, способствующих смерти новорожденных с врожденной атрезией пищевода на основании клинко-anamнестических, аутопсических данных;

анализ результатов клинко-лабораторных методов исследования врожденных атрезий пищевода у новорожденных;

оценка изменений морфологических и морфометрических показателей по клиническим вариантам врожденной атрезии пищевода у новорожденных;

анализ гистохимических изменений по видам врожденной атрезии пищевода у новорожденных и разработка практических рекомендаций;

оценка и анализ уровня выраженности иммуногистохимических (маркеры VEGFA-1, Chromogranin-A, Sinaptophysin) аспектов морфологического созревания врожденной атрезии пищевода у новорожденных;

разработка алгоритма диагностики и планирования лечения врожденных аномалий пищевода у новорожденных на основе патоморфологических изменений.

Объектом исследования явились истории болезни, клинко-anamнестические данные, материалы ткани пищевода в процессе аутопсийного исследования 113 младенцев, умерших от врожденных аномалий пищевода в отделении патологической анатомии Республиканского

перинатального центра и Республиканском центре патологической анатомии, а также 16 младенцев, умерших от пневмонии в качестве контрольной группы.

Предметом исследования послужили результаты лечения врожденных аномалий пищевода, анализ клинико-anamнестических данных и результаты анализа морфологических, морфометрических, иммуногистохимических изменений в пищеводе.

Методы исследования. В исследовании использовались клинико-anamнестические, морфологические методы исследования: гематоксилин-эозином, гистохимические методы окраски по Ван-Гизону, Шиффу, иммуногистохимические методы, мультиплексная конфокальная морфометрия, статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлено ведущее место аспирационной пневмонии в структуре танатогенеза смертности и частая встречаемость врожденной атрезии среди врожденных аномалий пищевода по клинико-anamнестическим данным;

доказано преобладание факторов риска врожденной атрезии пищевода у новорожденных, проявляющейся гипотермией, гипоксией, гиповолемией и гипогликемическими признаками на основании клинико-anamнестических данных;

подтверждено накопление Шифф-положительных структур в анатомических слоях стенки пищевода, усиление процессов аутолиза и некроза в секреторных железах, образование очагов десквамации в слизистой оболочке гистохимическим исследованием;

установлено, что низкая экспрессия маркера Chromogranin-A при атрезии пищевода, которая является признаком морфологической незрелости, приводит к миофиброзу, миосклерозу мышечного слоя стенки, резкому увеличению ахалазии и морфофункциональной несостоятельности в результате усиления процесса стеноза;

доказано, что средняя и низкая позитивная экспрессия маркера Synaptophysin является признаком морфологической незрелости пищевода, по морфометрическим показателям уменьшение площади, занимаемой нервными ганглиями в 5-7,2 раза, чем в контрольной группе, в свою очередь, доказывает недостаточность нервно-мышечной иннервации в период реабилитации после радикальной коррекции.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

доказана важность патоморфологических данных в дифференциальной диагностике врожденной атрезии пищевода;

впервые выделены и систематизированы характерные патоморфологические изменения при различных вариантах врожденных атрезий пищевода;

подчеркнута диагностическая значимость морфологических и гистохимических изменений в дефекте тканей при наиболее тяжелых случаях

врожденной атрезии пищевода, а проспективное прогнозирование привело к снижению летальности;

впервые проведена оценка степени морфологической зрелости в патоморфологическом и иммуногистохимическом аспектах, возникших при 5 различных клинико-морфологических вариантах атрезии пищевода и разработаны рекомендации.

Достоверность результатов исследования основана на теоретических подходах и методах, использованных в работе, методической корректности проведенных исследований, достаточном количестве обследованных пациентов, использовании в исследовании современных взаимодополняющих клинико-анамнестических, морфологических, морфометрических, иммуногистохимических, клинико-инструментальных и статистических методов исследования, а также их сравнении с международным и отечественным опытом изучения клинико-анамнестических, морфологических аспектов аномалий пищевода, совершенствовании клинико-анамнестических и патоморфологических изменений заболеваний и, наконец, подтверждении полученных результатов уполномоченными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что на основе морфологических, морфометрических и иммуногистохимических аспектов установлена роль и значение сведений о возрастном морфогенезе и патоморфологических изменениях заболевания в развитии различных клинических вариантов врожденной атрезии пищевода у детей раннего возраста, установлена связь причин танатогенеза в возникновении детской смертности и развитии тяжелых форм врожденной атрезии пищевода, созданы теоретические основы механизма танатогенеза.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что впервые при совершенствовании патоморфологической характеристики различных клинических вариантов врожденной атрезии пищевода у детей грудного возраста, специфичных для каждого типа, патоморфологическое прогнозирование и ранняя диагностика морфогенеза развития и патоморфологических изменений на основе результатов, полученных иммуногистохимическими методами, имеют важное значение в предупреждении и снижении перехода в угрожающее жизни состояние, а также в усилении мер по их профилактике с учетом возможного развития в будущем опасных для жизни патологических процессов.

Внедрение результатов исследования:

На основании полученных научных результатов по комплексному изучению морфологических, морфометрических и иммуногистохимических особенностей врожденной атрезии пищевода у новорожденных:

первая научная новизна: предложения по выявлению того, что среди врожденных аномалий пищевода наиболее часто встречается врожденная атрезия, а аспирационная пневмония занимает ведущее место в структуре таногенеза смертности, включено в содержание методических

рекомендаций “Оценка патоморфологических и морфометрических показателей при различных формах атрезии, являющейся одной из врожденных аномалий пищевода у новорожденных” и “Значение иммуногистохимических исследований в планировании диагностики врожденных атрезий пищевода”, утвержденных №01-р/97 от 28 марта 2025 года. Данное предложение внедрено в практику приказами Республиканского патологоанатомического бюро Каракалпакстана №16 и №17 09.04.2025 г., а также Бухарского областного патологоанатомического бюро №15 и №16 08.04.2025 г. (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения №18/24 от 22 мая 2025 г.). *Социальная эффективность:* применение разработанных методических подходов позволило снизить смертность до 30% среди новорожденных с тяжелыми формами атрезии пищевода (варианты 1, 3, 4, 5), обеспечить возможность раннего прогнозирования осложнений (дисфагия, ахалазия, гастроэзофагеальный рефлюкс и аспирация), улучшить выживаемость в первые 7 дней жизни, повысить эффективность послеоперационной реабилитации за счет оценки состояния иннервации и сосудистой сети, рационально выбрать тактику вмешательства (стандартная пластика, реиннервация, паллиативная коррекция). *Экономическая эффективность:* в результате применения предложенного иммуногистохимического подхода к диагностике и планированию лечения врожденной атрезии пищевода у новорожденных, повышения качества неонатальной хирургии, снижения перинатальной смертности и инвалидности, сокращения сроков послеоперационной реабилитации будет сэкономлено 675000-945000 сумов бюджетных средств, затрачиваемых на стационарное лечение данного заболевания;

вторая научная новизна: предложения по доказательству преобладания факторов риска врожденной атрезии пищевода у новорожденных на основе клинико-anamnestических данных, проявляющихся гипотермией, гипоксией, гиповолемией и гипогликемическими симптомами, включено в содержание методических рекомендаций “Оценка патоморфологических и морфометрических показателей при различных формах атрезии, являющейся одной из врожденных аномалий пищевода у новорожденных” и “Значение иммуногистохимических исследований в планировании диагностики врожденных атрезий пищевода”, утвержденных №01-р/97 от 28 марта 2025 года. Данное предложение внедрено в практику приказами Республиканского патологоанатомического бюро Каракалпакстана №16 и №17 09.04.2025 г., а также Бухарского областного патологоанатомического бюро №15 и №16 08.04.2025 г. (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения №18/24 от 22 мая 2025 г.). *Социальная эффективность:* применение разработанных методических подходов позволило снизить смертность до 30% среди новорожденных с тяжелыми формами атрезии пищевода (варианты 1, 3, 4, 5), обеспечить возможность раннего прогнозирования осложнений (дисфагия, ахалазия,

гастроэзофагеальный рефлюкс и аспирация), улучшить выживаемость в первые 7 дней жизни, повысить эффективность послеоперационной реабилитации за счет оценки состояния иннервации и сосудистой сети, рационально выбрать тактику вмешательства (стандартная пластика, реиннервация, паллиативная коррекция). *Экономическая эффективность*: в результате применения предложенного иммуногистохимического подхода к диагностике и планированию лечения врожденной атрезии пищевода у новорожденных, повышения качества неонатальной хирургии, снижения перинатальной смертности и инвалидности, сокращения сроков послеоперационной реабилитации будет сэкономлено 675000-945000 сумов бюджетных средств, затрачиваемых на стационарное лечение данного заболевания;

третья научная новизна: предложения по обоснованию гистохимических исследований накопления ШИФФ-положительных структур в анатомических слоях стенки пищевода, усиления процессов аутолиза и некроза в секреторных железах, возникновения очагов десквамации в слизистой оболочке, включено в содержание методических рекомендаций “Оценка патоморфологических и морфометрических показателей при различных формах атрезии, являющейся одной из врожденных аномалий пищевода у новорожденных” и “Значение иммуногистохимических исследований в планировании диагностики врожденных атрезий пищевода”, утвержденных №01-р/97 от 28 марта 2025 года. Данное предложение внедрено в практику приказами Республиканского патологоанатомического бюро Каракалпакстана №16 и №17 09.04.2025 г., а также Бухарского областного патологоанатомического бюро №15 и №16 08.04.2025 г. (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения №18/24 от 22 мая 2025 г.). *Социальная эффективность*: применение разработанных методических подходов позволило снизить смертность до 30% среди новорожденных с тяжелыми формами атрезии пищевода (варианты 1, 3, 4, 5), обеспечить возможность раннего прогнозирования осложнений (дисфагия, ахалазия, гастроэзофагеальный рефлюкс и аспирация), улучшить выживаемость в первые 7 дней жизни, повысить эффективность послеоперационной реабилитации за счет оценки состояния иннервации и сосудистой сети, рационально выбрать тактику вмешательства (стандартная пластика, реиннервация, паллиативная коррекция). *Экономическая эффективность*: в результате применения предложенного иммуногистохимического подхода к диагностике и планированию лечения врожденной атрезии пищевода у новорожденных, повышения качества неонатальной хирургии, снижения перинатальной смертности и инвалидности, сокращения сроков послеоперационной реабилитации будет сэкономлено 675000-945000 сумов бюджетных средств, затрачиваемых на стационарное лечение данного заболевания;

четвертая научная новизна: предложения о том, что атрезия пищевода, являющаяся признаком морфологической незрелости, приводит

к резкому увеличению ахалазии и морфофункциональной несостоятельности в результате миофиброза мышечного слоя стенки, миосклероза, усиления стенотических процессов, путем низкой экспрессии маркера Chromogranin-A, включено в содержание методических рекомендаций “Оценка патоморфологических и морфометрических показателей при различных формах атрезии, являющейся одной из врожденных аномалий пищевода у новорожденных” и “Значение иммуногистохимических исследований в планировании диагностики врожденных атрезий пищевода”, утвержденных №01-р/97 от 28 марта 2025 года. Данное предложение внедрено в практику приказами Республиканского патологоанатомического бюро Каракалпакстана №16 и №17 09.04.2025 г., а также Бухарского областного патологоанатомического бюро №15 и №16 08.04.2025 г. (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения №18/24 от 22 мая 2025 г.). *Социальная эффективность:* применение разработанных методических подходов позволило снизить смертность до 30% среди новорожденных с тяжелыми формами атрезии пищевода (варианты 1, 3, 4, 5), обеспечить возможность раннего прогнозирования осложнений (дисфагия, ахалазия, гастроэзофагеальный рефлюкс и аспирация), улучшить выживаемость в первые 7 дней жизни, повысить эффективность послеоперационной реабилитации за счет оценки состояния иннервации и сосудистой сети, рационально выбрать тактику вмешательства (стандартная пластика, реиннервация, паллиативная коррекция). *Экономическая эффективность:* в результате применения предложенного иммуногистохимического подхода к диагностике и планированию лечения врожденной атрезии пищевода у новорожденных, повышения качества неонатальной хирургии, снижения перинатальной смертности и инвалидности, сокращения сроков послеоперационной реабилитации будет сэкономлено 675000-945000 сумов бюджетных средств, затрачиваемых на стационарное лечение данного заболевания;

пятая научная новизна: предложения по доказательству того, что умеренная и низкая положительная экспрессия маркера Synaptophysin является признаком морфологической незрелости пищевода, а площадь, занимаемая нервными ганглиями, уменьшается в 5-7,2 раза по морфометрическим показателям по сравнению с контрольной группой, в свою очередь, недостаточность нервно-мышечной иннервации в период реабилитации после радикальной коррекции, включено в содержание методических рекомендаций “Оценка патоморфологических и морфометрических показателей при различных формах атрезии, являющейся одной из врожденных аномалий пищевода у новорожденных” и “Значение иммуногистохимических исследований в планировании диагностики врожденных атрезий пищевода”, утвержденных №01-р/97 от 28 марта 2025 года. Данное предложение внедрено в практику приказами Республиканского патологоанатомического бюро Каракалпакстана №16 и №17 09.04.2025 г., а также Бухарского областного патологоанатомического

бюро №15 и №16 08.04.2025 г. (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения №18/24 от 22 мая 2025 г.). *Социальная эффективность*: применение разработанных методических подходов позволило снизить смертность до 30% среди новорожденных с тяжелыми формами атрезии пищевода (варианты 1, 3, 4, 5), обеспечить возможность раннего прогнозирования осложнений (дисфагия, ахалазия, гастроэзофагеальный рефлюкс и аспирация), улучшить выживаемость в первые 7 дней жизни, повысить эффективность послеоперационной реабилитации за счет оценки состояния иннервации и сосудистой сети, рационально выбрать тактику вмешательства (стандартная пластика, реиннервация, паллиативная коррекция). *Экономическая эффективность*: в результате применения предложенного иммуногистохимического подхода к диагностике и планированию лечения врожденной атрезии пищевода у новорожденных, повышения качества неонатальной хирургии, снижения перинатальной смертности и инвалидности, сокращения сроков послеоперационной реабилитации будет сэкономлено 675000-945000 сумов бюджетных средств, затрачиваемых на стационарное лечение данного заболевания.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе 2 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 21 научных работ, в том числе 11 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 9 в республиканских и 2 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, семи глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 199 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Введение содержит актуальность и востребованность темы диссертационной работы, цель и задачи исследования, характеризуются объекты и предметы исследования, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследования в практику, о структуре диссертации и опубликованных работ.

В первой главе диссертации «**Обзор литературы**» проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы, посвященные современному состоянию проблемы этиологии, эпидемиологии,

особенностей заболеваемости, морфологических, морфометрических, иммуногистохимических изменений врожденных пороков развития пищевода, на основе которых проанализированы научные и практические данные по морфологии, диагностике и лечению вариантов атрезии пищевода по различным клинико-морфологическим классификациям.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы исследования**» изложены материалы и методы исследования, в которых на основании клинического материала и клинико-анамнестико-аутопсионных данных, подтвержденных видами атемий пищевода, являющихся одним из врожденных пороков пищевода, при различных вариантах атрезии пищевода, до и после оперативного вмешательства была получена ткань пищевода при аутопсии умерших новорожденных.

В Республиканском центре патологической анатомии изучены трупы детей неонатального возраста, доставленных на патологоанатомическое исследование из лечебно-профилактических учреждений, таких как «МПКТМА» и РСНПМЦП. Из них 113 случаев умерших младенцев до и после хирургического вмешательства за 2015-2023 годы. Были взяты выписки из историй болезни доставленных в Республиканский патологоанатомический центр. Для проведения исследования использовались следующие методы: морфологические, морфометрические, иммуногистохимические, клинико-лабораторные данные. Для морфологического исследования ткани пищевода использовали гематоксилин-эозин, гистохимический метод ШИФФ и краску Ван-Гизона. Гистохимические методы окрашивания также использовались для оценки и анализа морфологических, морфометрических, иммуногистохимических аспектов пораженных участков пищевода при различных клинико-морфологических вариантах атрезии пищевода. По каждому случаю были внесены данные, приведенные в протоколе патологоанатомического обследования, тщательно изучены амбулаторная карта, история болезни, данные аутопсии. Гистологическое исследование ткани пищевода проводили гематоксилин-эозиновым методом.

Готовые для исследования парафиновые блоки и мокрые архивные материалы промывали проточной водой в течение 3-4 часов, затем обезвоживали в 70, 80, 90, 96, 100% спиртах и хлороформе, заливали парафином с добавлением воска и готовили блоки. Парафин в срезах удаляли растворением в термостате с ксилолом при температуре 57°C, затем окрашивали растворами гематоксилина и эозина для изучения общего гистологического состояния ткани пищевода. Из парафиновых блоков на микротоме готовили срезы толщиной 3-5 мкм. Парафин в срезах депарафинизировали растворением ксилолом в термостате при температуре 57°C, затем с помощью гистохимических красителей изучали общее гистологическое состояние тканей пищевода.

Метод Ван Гизона с использованием пикрофуксина. Парафин в срезах, взятых из парафиновых блоков, удаляют путем погружения в хлороформ и после промывания в воде помещают в свежеприготовленный

гематоксилин Вейгерта на 3-5 минут. Затем его дважды тщательно промывают в воде, окрашивают пикрофуксином в течение 2-3 минут и быстро ополаскивают в воде в течение 5-15 секунд. Срезы пропускают через 96° спирт 2 раза по 1-3 минуты. Его отбеливают карболовой кислотой и запечатывают бальзамом. **Результат:** ядро клетки окрасилось синими чернилами, а цитоплазма фиолетовыми.

Окрашивание мукополисахаридов реакцией ШИФФа. Депарафинированные гистологические срезы промывали в воде и окрашивали в 0,1% альциановом спирте, смешанном со свежеприготовленным 3% уксусом, в течение 5–10 минут. Затем промывали в дистиллированной воде и окисляли в 0,5%-ном водном растворе йодной кислоты в течение 2-5 минут. Затем проводили обработку реактивом ШИФФа в течение 10-15 минут. Срезы промывали в проточной воде, окрашивали гематоксилином, снова промывали в воде, обезвоживали в спирте, депарафинировали в ксилоле и заключали в бальзам. **Результат:** мукопротеины, кислые мукополисахариды были окрашены в сине-голубой цвет, нейтральные мукополисахариды были окрашены в розово-красный цвет, а ядра были окрашены в синий цвет.

Для морфометрического (гистометрического) исследования тканей пищевода методом конфокальной мультиплексной морфометрии использованы современные цифровые методы контроля. Для выполнения этой операции использовался NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/НАМАМАТСУ PHOTONICS/431-3196 JAPAN) для сканирования. Для морфометрического исследования микропрепараты, приготовленные из ткани пищевода, сканировались в двух измерениях в виде микрофотографий. В морфологических изменениях, происходящих при различных формах врожденных пороков пищевода, толщина стенки, серозной, мышечной, подслизистой, слизистой оболочки, морфометрические показатели желез, размеры клеток и волокнистых структур и занимаемые ими площади, морфометрически измеренные размеры в двух плоскостях были использованы в качестве основы для выражения траектории определенного предела через числа.

В третьей главе диссертации **«Морфологическая характеристика врожденных атрезий пищевода»** даны полные сведения о локализации врожденных аномалий пищевода, клинико-морфологических вариантах атрезии пищевода, а также этиологии, патогенезе, морфогенезе и морфологической характеристике 5 различных вариантов. В результате атрезии пищеводной трубки стенка пищевода характеризуется недоразвитием всех анатомических слоев, многослойным плоским неороговевающим эпителием, покрывающим поверхность слизистой оболочки, вакуольной цитоплазмой, гиперхромными ядрами и наличием между ними субстратов, напоминающих слизистую оболочку.

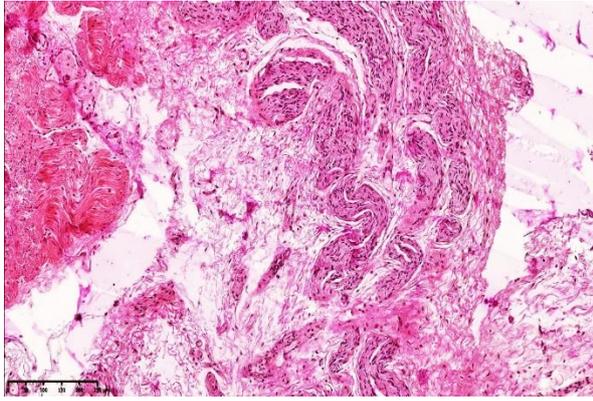


Рис. 1. 1-й вариант атрезии пищевода. Анатомические слои стенки пищевода сформированы частично. Формирующаяся дисплазия стенки. Окраска Г.Э. Размер 4x10.

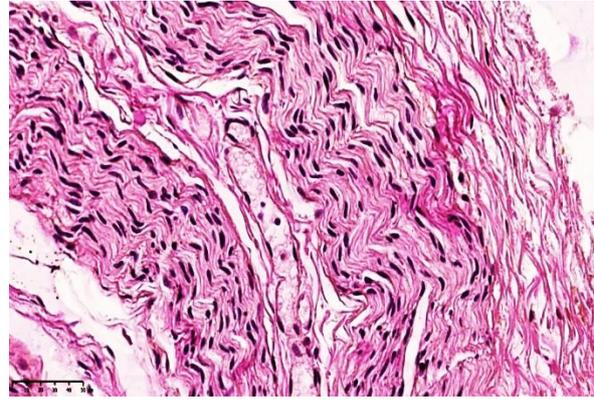


Рис. 2. 2-й вариант атрезии пищевода. Анатомические слои стенки пищевода сформированы частично. Окраска Г.Э. Размер 40x10.

Многослойный вид эпителия слизистой оболочки характеризуется наличием 1–3 слоев плоских и полукубических клеток, а также наличием гребней, образованных за счет метаплазии еще развивающегося плоского эпителия, призматического и кубического эпителия. Нормальным считается сохранение таких изменений в течение 6 месяцев после рождения ребенка. Очаги истончения слизистой оболочки выявляются в местах анатомического и физиологического сужения слизистой оболочки.

Выявляется образование интерстициальных опухолей в подслизистом слое, неравномерное наполнение кровеносных сосудов, признаки эрозивно-десквамативного эзофагита на поверхности слизистой оболочки. Конечно, эти признаки являются неспецифическими морфологическими признаками, обусловленными воздействием на слизистую оболочку пищевых продуктов, застрявших в полости пищевода. Именно при атрезии пищевода в результате задержки пищи в полости пищевода и возникновения быстрого рефлюкса определяются кратковременная гипертрофия мышечного слоя и пучки миоцитов с различным узловатым видом. Одной из наиболее интересных особенностей является появление отека и гипертрофии мышечных пучков по периметру кольцевой мышечной фасции, а также появление волокон в виде зигзагообразных контрактур в продольных мышцах, что является морфологическим субстратом, подтверждающим нарушение перистальтики пищевода. В результате выявляется асинхронное неравномерное утолщение стенок пищевода, изменение консистенции ткани, в зонах, прилегающих к кардиальной части, определяются шелушащиеся участки различной величины (Рис. 1 и 2). В ткани, взятой из расширенных кистозных участков, выявляется резкое уменьшение альвеолярных желез, расположенных в слизистой и подслизистой оболочке пищевода, а также резкие атрофические и склеротические изменения мышечных пучков.

Так, по данным морфологических аспектов 1-го варианта атрезии пищевода установлено, что проксимальная часть атрезированного пищевода состоит из не полностью сформированных пучков мышечных волокон в

медиальном слое шейной области, тогда как остальная часть серозной оболочки и подслизистый слой представлены соединительной тканью в виде различной степени неоформленных волокнистых структур с неоформленными редкими волокнами в виде дисплазии. Установлено, что в слизистой оболочке эпителиальный слой не сформирован. 2-ом варианте, изолированной не сращенной атрезии пищевода анатомические слои пищевода характеризуются незавершенным формированием анатомических слоев, преимущественно в зонах физиологического сужения бифуркаций аорты и бронхов, а в средней части пищевода соотношение серозного, мышечного, подслизистого и слизистого слоев гипопластично по сравнению с контрольной группой. Макроскопически при изолированной атрезии пищевода определяется, что участки, подвергшиеся мешковидным изменениям, представляют собой в основном резкое расширение дистальной части и фиброзно-мышечную гипоплазию анатомических слоев, кистозное расширение и основной компонент, состоящий из разреженной волокнистой соединительной ткани, внутренняя поверхность которой не полностью сформирована.

При 3-ем варианте изолированный эзофагит характеризуется относительно нормальным формированием пищевода в виде трахеального свища, близостью всех анатомических слоев к норме по морфологии и функции. Установлено, что все анатомические слои в проксимальном отделе пищевода полностью сформированы. В частности, серозная оболочка имеет одинаковую толщину, в строме обнаруживаются слабо сформированные интерстициальные отеки, в сосудах выявляются слабо сформированные признаки полнокровия. В мышечных слоях морфологически сформированные кольцевые и продольные мышечные пучки по сравнению с вариантами 1 и 2, мышечные пучки имеют одинаковое направление, ядра близки к контрольной группе, цитоплазма однородно-розовая, контуры четко очерчены. Медленно формируются дистрофические изменения. Между мышечными пучками слабо сформированы интерстициальные вздутия, по периметру кровеносных сосудов слабо сформированы разреженные волокнистые структуры, в очаге выявляются пролиферативные активные очаги фибробластов преимущественно по периметру мышечных пучков.

Так, при варианте 3 пищевода отмечаются морфологически сходные изменения проксимального отдела нижней трети пищевода, относительное формирование гладкомышечных групп в мышечном слое и многослойного плоского эпителиального покрова в слизистом слое, наличие очагов, которые еще развиваются, наличие интерстициальных опухолей в строме, неравномерная полнокровность кровеносных сосудов, разреженность и грубость. обнаружено увеличение волокнистой соединительной ткани. 4-й вариант атрезии пищевода. Атрезия пищевода без проксимальной трахео-пищеводной атрезии составляет 2% от общего числа атрезий пищевода, а основные морфологические изменения следующие. При этом варианте наблюдается дисплазия и стенозированный участок стенки пищевода, а также нарушается проходимость пищевода с морфофункциональной точки зрения. При этом типе атрезия пищевода неполная и полупроницаемая и может

возникать в области проксимально-дистальной и средней трети. В результате изучения морфологических изменений было установлено следующее. В частности, многослойный плоский эпителий, покрывающий слизистые слои пищевода, характеризуется наличием в этих участках однослойных кубических и слущенных призматических эпителиальных клеток, а также редкой фиброзной границей базальной мембраны между слизистой и подслизистой оболочкой. Слизистая оболочка в этих участках характеризуется поверхностными эрозивными изменениями и образованием местного воспалительного инфильтрата. У младенцев это проявляется болезненными симптомами, вызванными расщеплением белка в молочных продуктах, что вызывает раздражение в этих областях. Вариант 5 атрезии пищевода. Основными изменениями при этом типе атрезии являются сращение дистальной части пищевода с трахеей и атрезия кардиальной части желудка, характеризующаяся тем, что пищевод оказывается полностью нефункциональным в морфологическом и функциональном отношении. Этот тип атрезии характеризуется морфологической дисплазией стенки пищевода в области атрезии пищевода и желудка, недоразвитием всех анатомических слоев и изменением вида фиброзно-мышечного мешка на атрезированных концах. При этом варианте атрезии пищевода определяются основные морфофункциональные изменения, средняя часть пищевода представлена мышечно-фиброзной тканью с дисплазией развития, гипоплазией и аплазией на отдельных участках, во всех анатомических слоях пищевода Н-типа, при этом в кардиальном отделе желудка сохраняются или достраиваются трахеальный переход и кардиальный отдел. Слизистая оболочка пищевода выстлана 1–3 слоями плоского эпителия, среди которого также выявляются еще формирующиеся призматические эпителии с вакуольной дистрофией и очагами десквамации. Это подтверждает, что течение синхронной дифференцировки в развитии пищевода неравномерно.

В четвертой главе диссертации **«Гистохимические аспекты атрезии пищевода»** анализируются данные, полученные при различных вариантах атрезии пищевода с использованием гистохимического окрашивания. В нашем исследовании гистохимическое исследование ткани позволяет обнаружить кислые мукополисахариды, присутствующие в ткани, посредством положительного окрашивания альциановым синим ШИФФом. Именно повышенное накопление кислых мукополисахаридов в тканях и межклеточном пространстве в первую очередь означает нарушение гомеостаза и нарушение кровообращения в тканях. В результате накопление ШИФФ-положительных структур в ткани приводит к усилению гистолитических процессов и эрозии слизистых оболочек. Накопление ШИФФ-положительных структур в больших количествах в базальной мембране слизистой оболочки и подслизистой основе приводит к образованию очень мелких и тонких линий, разрушению гистогематических барьеров и интерстициальным поражениям, в основном к распаду и дефиброзу волокнистых структур, накоплению железистого секрета в железистых тканях, скоплению желез с кислой средой. Именно при атрезии пищевода в результате задержки пищи в полости

пищевода и возникновения быстрого рефлюкса определяются кратковременная гипертрофия мышечного слоя и пучки миоцитов с различным узловатым видом. Одной из наиболее интересных особенностей является появление отека и гипертрофии мышечных пучков по периметру кольцевой мышечной фасции, а также появление зигзагообразных сократительных волокон в продольных мышцах, что является морфологическим субстратом, подтверждающим нарушение перистальтики пищевода.

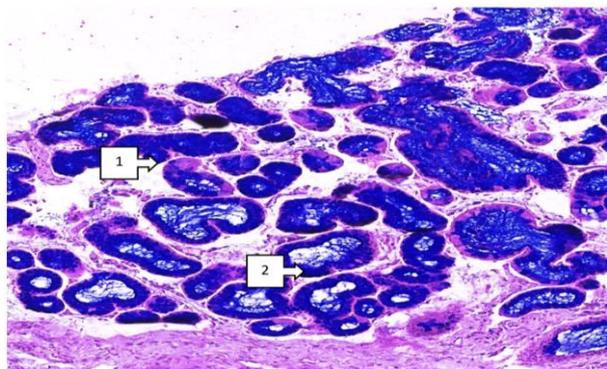


Рис. 3. Пищевод умершего 13-дневного младенца. Протокол D-11. Атрезия пищевода. В слизистой оболочке и подслизистой основе обнаруживаются ШИФФ-положительные включения. Окраска ШИФФ. Размер 40x10.

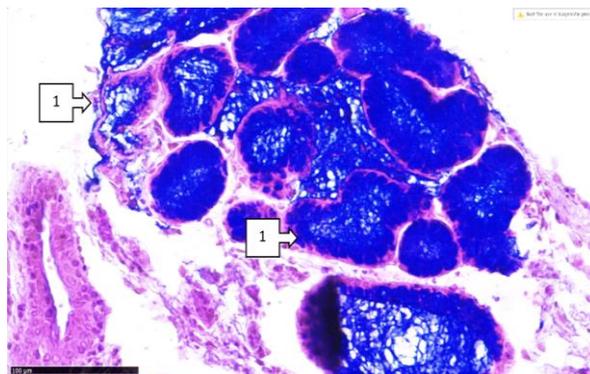


Рис. 4. Пищевод умершего 6-дневного младенца. Протокол D-19. Атрезия пищевода. Обнаруживается положительный SHIFF в слизистой и подслизистой оболочках (1). Окраска ШИФФ. Размер 40x10.

В результате выявляется асинхронное неравномерное утолщение стенок пищевода, изменение консистенции ткани, в зонах, прилегающих к кардиальной части, определяются шелушащиеся участки различной величины. Это подтверждает, что задержка пищи и кистозное расширение пищевода произошли из-за отсутствия выходного отверстия и проходимости всех анатомических слоев стенки пищевода (рисунок 4).

Заключение. Таким образом, установлено, что накопление ШИФФ-позитивных структур во всех слоях стенки пищевода, а также разрастание разреженных и грубоволокнистых структур в интерстициальной ткани завершается миофиброзом и миосклерозом мышечного слоя стенки. ШИК-положительные вещества в основном представляют собой нейтральные мукополисахариды, которые вызывают избыточное накопление жидкости в слизистой оболочке, разрыв редких волокон и загустение слизи. В результате было установлено, что сдвиг среды в кислую сторону приводит к разрастанию соединительной ткани.

В пятой главе диссертации «**Морфометрические показатели различных форм атрезии пищевода**» представлен анализ данных о числовых показателях различных клинико-морфологических вариантов атрезии пищевода. Одним из основных направлений является морфофизическое исследование аномалий пищевода, для чего по всей длине

атрезии пищевода делается разрез длиной не менее 0,5 см и готовятся микрообразцы.

Таблица 1

Морфометрические показатели толщины анатомических слоев стенки пищевода при различных клинико-морфологических вариантах атрезии пищевода (до 1 месяца) у детей грудного возраста (Р. Гросс, 1953)

приведены в мкм.

Клинико-морфологические варианты АП	общая толщина стенки	серозный слой	мышечный слой	подслизистый слой	слизистый слой
контроль	652,98±2,12	28,74±1,5	388,32±1,7	214,71±1,23	21,21±1,6
А -тип	426,42±2,02	40,67±1,22**	273,74±1,12**	101,19±0,11**	10,72±0,9**
В-тип	428,13±1,02	35,72±1,16*	264,64±1,02**	117,7±0,22**	9,92±0,14**
С-тип	512,81±1,62	51,84±1,89*	284,25±1,65**	164,1±0,16**	12,64±0,91**
Н-тип	554,28±1,12	47,25±2,16*	415,38±1,06*	122,69±0,66**	16,01±0,31**
Ф- тип	325,26±1,18	52,93±5,16*	184,65±1,43*	76,72±0,21*	10,94±1,33*

Примечание: * $P \leq 0,05$ - показатель надежности по отношению к контрольной группе

** $P \leq 0,01$ - показатель надежности по отношению к контрольной группе

По данным морфометрических показателей, проведенных в нашем исследовании, в сравнении с контрольной группой толщина стенки пищевода при А-типе (вариант 1) составляет 426,42±2,02 мкм, а в контрольной группе этот показатель равен 652,98±2,12. Это показывает снижение толщины стенки в 1,53 раза при атрезии пищевода типа А по сравнению с контрольной группой, что является статистически значимым. Это подтверждает наличие дисплазии развития стенки пищевода при морфологических исследованиях. При атрезии пищевода В-типа толщина стенки составляет 428,13±1,02 мкм, а в контрольной группе этот показатель равен 652,98±2,12, что в 1,52 раза меньше. Это также подтверждает наличие дисплазии развития при варианте В. Толщина стенки при атрезии пищевода S-типа (вариант 3) составила 512,81±1,62 мкм, тогда как в контрольной группе она составила 652,98±2,12 и уменьшилась в 1,27 раза, что подтверждает наличие дисплазии развития стенки пищевода (Табл.1).

Тот факт, что толщина стенки при атрезии пищевода типа F составила 325,26±1,18 мкм, тогда как в контрольной группе этот показатель составил 652,98±2,12, что меньше в 2 раза, подтверждает, что дисплазия стенки пищевода сохранялась в глубокой форме (в течение первого триместра эмбрионального периода). По данным мультиплексной конфокальной морфометрии средний объем мышечных пучков в стенке пищевода, общая объемная площадь, занимаемая единицей объема, в контрольной группе

составила 278,4 мкм³, тогда как самый низкий показатель был у типа А, который составил 77,53 мкм³, что в 3,6 раза меньше. Это подтверждает, что сократительная способность стенки пищевода низкая, а развитие ахалазии и процесс регургитации происходят постоянно. Это доказывает, что процесс иннервации в нервно-мышечных синапсах происходит одинаково, а кистозно-расширенные мешки возникают при атрезии пищевода. Объемная доля, занимаемая нервными ганглиями при всех вариантах атрезии пищевода по сравнению с контрольной группой, а наименьший показатель выявлен при типах А, В и F.

В шестой главе диссертации **«Иммуногистохимические аспекты различных клинко-морфологических вариантов атрезии пищевода»** рассматриваются основные аспекты иммуногистохимических исследований, имеющие значение для определения отставания развития структурных образований и степени морфологической зрелости при аномалиях развития пищевода. Для изучения этих аспектов были исследованы маркеры VEGFA-1, Synapto, Cytokeratin-7 и Chromagranin. Одной из главных особенностей маркера VEGFA-1 является то, что он представляет собой гликопротеиновый многофункциональный цитокин, являющийся специфическим белком сосудистого эндотелия. Именно этот белок участвует в стадиях митоза и миграции эндотелиальных клеток ангиогенеза, в формировании сосудистых пространств и в образовании пор в эндотелиальных клетках, а также в таких стадиях, как хемотаксис макрофагов и гранулоцитов, вазодилатация. При варианте 1 АП отмечается умеренный уровень положительной экспрессии маркера VEGFA-1 в артериолах и капиллярах мелкого калибра в мышечном и слизистом слоях, что по клинко-морфологическим признакам свидетельствует о положительном результате за счет изолированных атрезий, что, согласно ранее данному прогнозу, рекомендуется для радикальной коррекции. Низкая положительная экспрессия маркера VEGFA-1 при вариантах атрезии пищевода 2 и 3 подтверждает, что при планировании лечения заболеваний пищевода, учитывая, что летальность при хирургическом вмешательстве составляет 30-50%, а при сочетанных аномалиях этот показатель достигает 90%, данный показатель является основанием для первоначального предложения симптоматических лечебных мероприятий. При вариантах 4 и 5 отрицательная экспрессия маркера VEGFA-1 свидетельствует о низкой эффективности лечения при атрезии пищевода, преимущественно рубцевании стенки пищевода, повышенном пролиферативном индексе мезенхимальных клеток и низких индексах перфузии тканей. Маркер Synaptophysin, используемый в нашем последующем исследовании ИГХ, важен для определения морфологического созревания путем окрашивания клеток АПУД, которые представляют собой нейроэндокринные клетки в стенке пищевода. Это, в свою очередь, используется в диагностике нейроэндокринных клеток и их опухолей посредством экспрессии этого маркера.

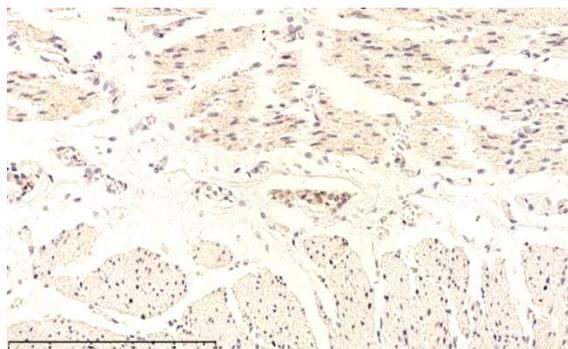


Рис. 5. При 1-ом варианте врожденной атрезии пищевода выявляется умеренная положительная экспрессия маркера Synaptophysin (1) и скопление нейроэндокринных клеток между мышцами. На остальных территориях он определяется в виде разрозненных пятен. Окраска Dab хромогенный. Размер 10x10.

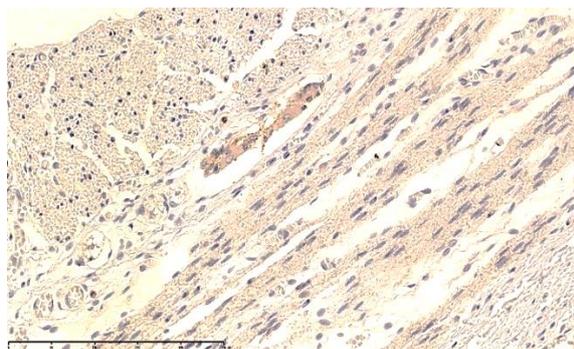


Рис. 6. При 1-ом варианте врожденной атрезии пищевода среди мышц выявляется умеренно положительная экспрессия маркера Synaptophysin (1) и нейроэндокринных клеток. В других участках мышечной ткани следы реакции обнаруживаются точно. Окраска Dab хромогенный. Размер 10x10.

Одним из важных аспектов является то, что этот маркер присутствует во всех органах и обнаруживается только в морфологически завершенных органах. В наших исследованиях пищевод рассматривается как важный орган в диагностике врожденных аномалий, в оценке его морфофункциональных показателей. Темное окрашивание и высокая положительная экспрессия этого маркера указывают на наличие опухоли нейроэндокринных клеток, умеренная положительная экспрессия указывает на наличие нейроэндокринных клеток, а отрицательная экспрессия указывает на отсутствие нейроэндокринных клеток. Дальнейшие иммуногистохимические исследования. Маркер хромогранин также используется для идентификации нейроэндокринных клеток, секреторных нейронов, маркирующих нервно-мышечные синапсы, и для определения того, происходит ли синтез функциональных пептидных связей. По своей природе это гликопротеиновый маркер, который дает возможность оценить морфофункциональное состояние путем окрашивания везикул в нервно-мышечных синапсах мышечного слоя. Высокая чувствительность этого маркера при очень низких титрах позволяет ему маскировать все признаки клеток и везикул АПУД в нервно-мышечных синапсах. Данный маркер характеризовался низкой положительной экспрессией только при варианте 1 атрезии пищевода, тогда как в остальной группе вариантов он давал низкие и отрицательные реакции. Таким образом, при всех типах, за исключением изолированной атрезии пищевода, аномалии развития характеризуются тяжелой степенью выраженности, тогда как при сочетанных аномалиях развития количество АПУД-клеток в стенке пищевода очень низкое, а морфофункциональные показатели низкие. Этот белковый маркер образует комплекс с гликопротеинами и дает положительную реакцию, окрашивая мембрану нейросекреторных клеток. Это, в свою очередь, определяется по светло-желтому цвету в функционально активных органах. Если он выражен темно-коричневым цветом, высокая концентрация белка гликопротеина свидетельствует о высокой активности и опухолевом процессе в нейросекреторных клетках. В нашей исследовательской работе 1-й вариант

был определен как средний по интенсивности. Поэтому низкая реакция маркера хромагрина требует использования биологически активных веществ, продуцируемых нервно-мышечными синапсами и АПУД-клетками. Это подтверждает, что при различных вариантах атрезии пищевода в основе развития связи между мышцами и нервами лежит общая закономерность. При предложении алгоритма лечения, лечение по данному принципу дает шанс спасти жизнь пациента в 50-92%.

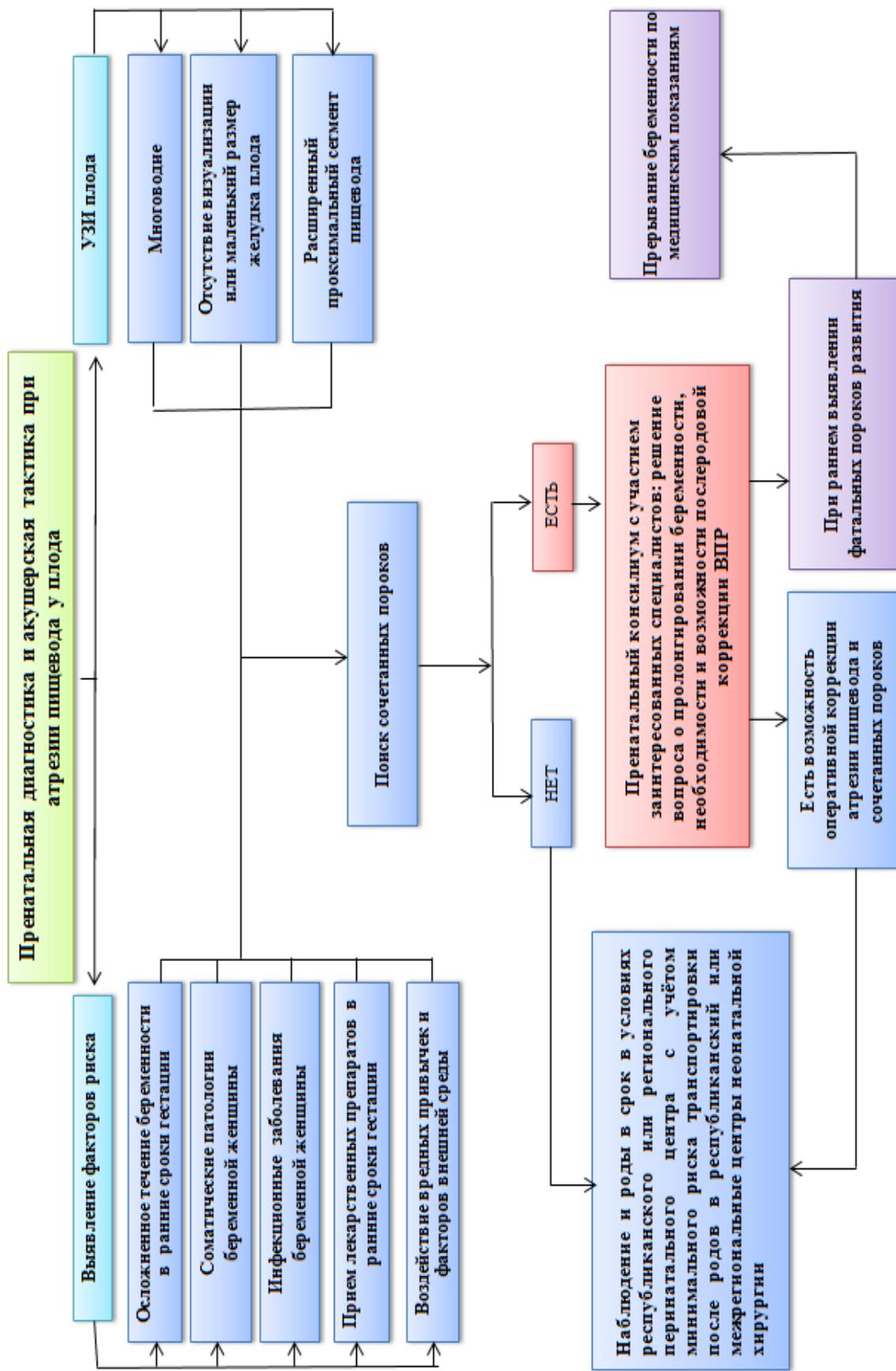
В седьмой главе диссертации **«Анализ клинико-анамнестических результатов врожденных атрезий пищевода»** указано, что при диагностике врожденных пороков пищевода пренатальная диагностика атрезии пищевода основывается на выявлении косвенных признаков, таких как многоводие, невидимость или малые размеры желудка плода, расширение проксимального отдела пищевода. Однако последние два признака не всегда удаётся заметить, поэтому показатели дородовой диагностики остаются низкими. В качестве объективного фактора, оказывающего существенное влияние на результаты лечения, следует выделить направляемое учреждение. В Узбекистане формирование здоровой семьи, укрепление здоровья женщин и детей, воспитание здорового поколения являются одними из приоритетов государственной политики. Для решения этих задач с 1998 года в республике реализуются мероприятия по обеспечению раннего выявления врожденных заболеваний у беременных женщин и детей раннего возраста, предупреждению инвалидности в детском возрасте. Основное внимание уделяется созданию специализированной медицинской системы, которая оказывает медико-генетическую помощь населению, а также проводит скрининг будущих матерей и детей.

Согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 18 мая 2012 года № 137 (**«Об организации и оказании дородовой помощи и медицинской помощи беременным женщинам в учреждениях первичной медико-санитарной помощи»**) беременные женщины, входящие в группу риска, направляются на скрининговое обследование в сроке 16-20 недель для исключения пороков развития плода. На основании результатов скрининга разрабатывается план наблюдения за беременностью и подготовки к родам; место родоразрешения выбирается с учетом принципа регионализации оказания медицинской помощи беременным и роженицам. Проведен анализ материнских факторов в антенатальном и интранатальном периодах, наблюдаемых в анамнезе детей с атрезией пищевода. При изучении возрастной структуры матерей установлено, что дети с атрезией пищевода рождались у матерей в возрасте от 18 до 42 лет, средний возраст составил $27,8 \pm 4,85$ года. Большинство детей с диагнозом АП родились у матерей в возрасте 18–35 лет. Следует отметить, что 59 (52,2%) детей родились путем кесарева сечения. 92 ребенка (81,4%) родились на 34-37 неделе беременности, остальные 21 (18,5%) детей родились на 38-42 неделе беременности. Наиболее частым патогенным фактором была острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) с гипертермией, которая наблюдалась у 113 (100%) беременных. Более высокая распространенность вирусных инфекций у пациенток объясняется тем, что беременность у них в основном совпадает с периодом наибольшей заболеваемости ОРВИ. TORCH-инфекция с выраженным патогенным характером зарегистрирована в 64 (57%) случаях у женщин во время беременности. Бактериальная инфекция в виде

острых и хронических экстрагенитальных очагов выявлена у 27 (24%) женщин, генитальный кольпит – у 11 (9,7%). Среди соматической патологии матерей, которая может влиять на формирование АП у плода, у 97 (85,8%) беременных женщин имеется анемия; патология сердца у 7 (6,2%); патология щитовидной железы в 18 случаях (16%); Установлено, что синдром невозможности вынашивания плода чаще встречался у 25 (22,1%) женщин. С ранних сроков беременности у 65 (57,5%) женщин сохранялся постоянный риск невынашивания, у 24 (21,2%) женщин наблюдалась патология плаценты. Наши исследования показали, что своевременная диагностика в послеродовом периоде и адекватная подготовка к транспортировке новорожденных были проведены лишь у 12 (11%) пациенток. В родильных домах 86 (76%) новорожденным первичные стабилизационные мероприятия вообще не проводились. 47,8% новорожденных транспортировались с грубыми нарушениями. Это привело к развитию тяжелой дыхательной недостаточности III степени в 47,8% случаев и гипотермии в 75,2% случаев. При подготовке ребенка к транспортировке и во время транспортировки все усилия должны быть направлены на профилактику четырех важнейших патологических состояний: переохлаждения; гипоксия; гиповолемия; гипогликемия. Каждый из них может привести к развитию синдрома полиорганной недостаточности и недостаточности на фоне врожденных пороков пищевода. Таким образом, результаты антенатальной и постнатальной диагностики позволили разработать и внедрить алгоритмы пренатальной и постнатальной диагностики и тактику ведения больных с АП. Их применение способствует снижению различных осложнений и летальных исходов в пред- и послеоперационном периодах.

Результаты анализа клинико-anamнестических данных детей, родившихся с атрезией пищевода. Ранняя госпитализация пациентов в специализированную больницу имеет решающее значение для хорошего исхода. Только 31% младенцев были госпитализированы в специализированную больницу в первый день жизни, а 69% детей были госпитализированы на 2-й день или позже. Это свидетельствует о наличии серьезных недостатков в раннем выявлении АП в родильных домах. Описан клинико-anamнестический статус детей, родившихся с АП, при поступлении в стационар. При оценке клинико-anamнестических данных новорожденного особое внимание уделялось срокам установления диагноза в постнатальном периоде (до или после кормления), характеру диагностических и лечебных мероприятий до госпитализации, тяжести состояния при госпитализации. Изучение клинико-anamнестических данных показало, что у 51 (45%) ребенка группы сравнения диагноз был установлен после грудного вскармливания, то есть они были приложены к груди после рождения, что привело к аспирационной пневмонии и неудовлетворительным результатам лечения, развитию осложнений и летальному исходу. Учитывая анатомические и патогенетические особенности данного дефекта, этот риск следует максимально снизить.

Таким образом, результаты ante- и постнатальной диагностики позволили разработать и внедрить алгоритмы пре- и постнатальной диагностики и тактику ведения больных с АП. Их применение позволяет снизить различные осложнения и смертность в пред- и послеоперационный периоды.



Алгоритм антенатальной диагностики и акушерской тактики при атрезии пищевода у плода

ВЫВОДЫ

На основании исследования, выполненного по диссертации доктора наук (DSc) на тему «Роль патоморфологических исследований в диагностике и планировании лечения новорожденных с врожденными аномалиями пищевода» сделаны следующие выводы:

1. Врожденная АП диагностирована у 113 детей с врожденными аномалиями развития пищевода. В 85 случаях (75,2%) среди клинкоморфологических вариантов преобладала врожденная АП 1-го типа, то есть мешковидный вид проксимального отдела пищевода и трахеопищеводный свищ дистального отдела.

Среди беременных с подозрением на врожденную АП у новорожденных у 113 (100%) была диагностирована острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) с гипертермией, у 89 (85,8%) - анемия, у 65 (57,5%) - угроза прерывания беременности, у 61 (54%) - медикаментозная терапия, у 54 (57%) - TORCH-инфекция. Установлено, что аспирационная пневмония является основной причиной смерти новорожденных с АП, составляя 100%.

2. Анализ результатов лабораторных исследований у детей, родившихся с АП, подтвердил наличие лейкоцитоза, повышения уровня С-реактивного белка и синдрома системной воспалительной реакции у 113 (100%) детей. У 83 (73,5%) детей при поступлении отмечалось повышение уровня гемоглобина, гематокрита и мочевины за счет потери веса и обезвоживания I-II степени.

У 56 (50%) новорожденных при поступлении в стационар наблюдалась гипогликемия (менее 2,2 ммоль/л), что подтверждает неадекватность инфузионной терапии до и вовремя межгоспитальной транспортировки новорожденных с АП. При исследовании системы гемостаза установлено, что у 61 (54%) ребенка, родившегося с врожденной АП, имелся острый синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, о чем свидетельствовали изменения протромбинового индекса и тромбинового времени, фибриногена.

3. 1-й вариант АП характеризуется морфологически несформированным эпителиальным слоем слизистой оболочки, что приводит к осложнениям в период послеоперационной реабилитации; 2-й вариант атрезии пищевода характеризуется опасными осложнениями в виде дисфагии, халазииона, синдрома Мендельсона после пластики стенки пищевода;

4. У новорожденных детей в результате аномалии отмечено резкое скопление структур ШИФФ во всех анатомических слоях стенки пищевода, интерстициальной ткани и альвеолах желез, усиление процессов аутолиза и некроза в железах, что подтверждено гистохимическими исследованиями.

5. Как морфометрический показатель врожденной АП у новорожденных умеренная и низкая положительная экспрессия маркера Synaptophysin является признаком глубокой морфологической незрелости, а низкая экспрессия иммуногистохимического маркера Хромогранина А позволила

прогнозировать развитие морфофункциональной незрелости за счет усиления миофиброза, миосклероза и стеноза.

6. На основании анализа результатов исследования разработан алгоритм антенатальной диагностики АП у новорожденных и выработки акушерской тактики. В данном алгоритме представлены все этапы тактики ранней постнатальной диагностики и ведения детей, родившихся с АП на этапе родильного дома, его использование позволяет улучшить результаты лечения, снизить различные осложнения и летальность.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL BASED ON THE SCIENTIFIC
COUNCIL DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.03 FOR AWARDING ACADEMIC
DEGREES AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE

MUKHSINOVA MAKHZUNA KHOLMURADOVNA

**THE ROLE OF PATHOMORPHOLOGICAL STUDIES IN THE
DIAGNOSIS AND TREATMENT PLANNING OF NEWBORNS WITH
CONGENITAL ANOMALIES OF THE ESOPHAGUS**

**14.00.15- Pathological anatomy
14.00.09 -Pediatrics**

**ABSTRACT
of the dissertation of doctor of medical sciences (DSc)**

TASHKENT – 2025

The theme of the dissertation of the Doctor of Sciences (DSc) was registered by the Higher Attestation Commission at Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2024.2.DSc/Tib1056.

Doctoral dissertation was carried out at the Tashkent state dental institute.

The dissertation abstract was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of «ZiyoNet» information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific consultants:

Eshbayev Erkin Abdukhalimovich
Doctor of Medical Sciences, associate professor

Zufarov Aziz Alimjanovich
Doctor of Medical Sciences, associate professor

Official opponents:

Khamidova Farida Muinovna
Doctor of Medical Sciences, associate professor

Gaffarova Feruza Muratkhodjaevna
Doctor of Medical Sciences, professor

Ergashev Bakhtiyor Berdalievich
Doctor of Medical Sciences, professor

Leader organization:

Ahmet Yassawi university (Republic of Kazakhstan)

The defense of the dissertation will take place on «_____» _____ 2025 at _____ hours at a meeting of a one-time scientific council based on the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.03 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Farobi st., 2. Tashkent Medical Academy, academic building 10, 1st floor. Tel./Fax: (+99871) 150-78-25, e- mail : info@tma.uz).

The dissertation can be found at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under No. _____). (Address: 100109, Tashkent, Farobi St., 2. Tashkent Medical Academy, 2nd academic building «B» wing, 1st floor, office 7. Tel./Fax: (+99871) 150-78-14).

The dissertation abstract was sent out on «_____» _____ 2025.

(Mailing protocol No. _____ dated «_____» _____ 2025).

G.I. Shaykhova

Chairman of the one-time scientific council on the basis of the scientific council for awarding academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.Sh. Alimukhamedov

Scientific Secretary of the one - time scientific council on the basis of the scientific council for awarding academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

R.Dj. Usmanov

Chairman of a one-time scientific seminar at the scientific council on the basis of scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (DSc dissertation abstract)

The aim of the study is to develop practical recommendations for planning the treatment of esophageal atresia associated with esophageal developmental anomalies based on the study of morphological, morphometric, and immunohistochemical characteristics across various clinical classifications.

The object of the study was based on medical histories, clinical and anamnestic data, autopsy materials, and esophageal tissue samples from 113 newborns who died of congenital esophageal anomalies, as well as from 16 infants who died of pneumonia (used as a control group). The studies were conducted at the Department of Pathological Anatomy of the Republican Perinatal Center and the Republican Center for Pathological Anatomy.

Scientific novelty of the research is as follows:

the leading place of aspiration pneumonia in the structure of mortality thanatogenesis and the frequent occurrence of congenital atresia among congenital anomalies of the esophagus have been established according to clinical and anamnestic data.;

the prevalence of risk factors for congenital esophageal atresia in newborns, manifested by hypothermia, hypoxia, hypovolemia and hypoglycemic signs, has been proven based on clinical and anamnestic data;

the accumulation of Schiff-positive structures in the anatomical layers of the esophageal wall, increased processes of autolysis and necrosis in the secretory glands, and the formation of foci of desquamation in the mucous membrane were confirmed by histochemical examination;

It was found that low expression of the Chromogranin-A marker in esophageal atresia, which is a sign of morphological immaturity, leads to myofibrosis, myosclerosis of the muscle layer of the wall, a sharp increase in achalasia and morphofunctional failure as a result of increased stenosis;

It has been proven that the average and low positive expression of the Synaptophysin marker is a sign of morphological immaturity of the esophagus, according to morphometric indicators, a decrease in the area occupied by nerve ganglia by 5-7.2 times than in the control group, in turn, proves the insufficiency of neuromuscular innervation during rehabilitation after radical correction.

Implementation of research results.

Based on the obtained scientific results on the comprehensive study of morphological, morphometric and immunohistochemical features of congenital esophageal atresia in newborns:

the first scientific novelty: proposals to identify the fact that among congenital anomalies of the esophagus, congenital atresia is the most common, and aspiration pneumonia occupies a leading place in the structure of tanogenesis of mortality, are included in the content of the methodological recommendations "Evaluation of pathomorphological and morphometric indicators in various forms of atresia, which is one of the congenital anomalies of the esophagus in newborns" and "The importance of immunohistochemical studies in planning the diagnosis of congenital esophageal atresia", approved No. 01-p / 97 dated March 28, 2025. This proposal

has been put into practice by orders of the Republican Pathological Anatomy Bureau of Karakalpakstan No. 16 and No. 17 of 04/09/2025, as well as the Bukhara Regional Pathological Anatomy Bureau No. 15 and No. 16 of 04/08/2025 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 18/24 of May 22, 2025). *Social efficiency*: application of the developed methodological approaches allowed to reduce mortality by 30% among newborns with severe forms of esophageal atresia (options 1, 3, 4, 5), provide the possibility of early prediction of complications (dysphagia, achalasia, gastroesophageal reflux and aspiration), improve survival in the first 7 days of life, increase the effectiveness of postoperative rehabilitation by assessing the state of innervation and vascular network, rationally choose the tactics of intervention (standard plastic surgery, reinnervation, palliative correction). *Economic efficiency*: as a result of application of the proposed immunohistochemical approach to diagnostics and treatment planning of congenital esophageal atresia in newborns, improving the quality of neonatal surgery, reducing perinatal mortality and disability, reducing the terms of postoperative rehabilitation, 675,000-945,000 soums of budgetary funds spent on inpatient treatment of this disease will be saved;

the second scientific novelty: proposals for proving the prevalence of risk factors for congenital esophageal atresia in newborns based on clinical and anamnestic data, manifested by hypothermia, hypoxia, hypovolemia and hypoglycemic symptoms, are included in the content of the methodological recommendations “Evaluation of pathomorphological and morphometric indicators in various forms of atresia, which is one of the congenital anomalies of the esophagus in newborns” and “The importance of immunohistochemical studies in planning the diagnosis of congenital esophageal atresia”, approved No. 01-p / 97 dated March 28, 2025. This proposal has been put into practice by orders of the Republican Pathological Anatomy Bureau of Karakalpakstan No. 16 and No. 17 of 04/09/2025, as well as the Bukhara Regional Pathological Anatomy Bureau No. 15 and No. 16 of 04/08/2025 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 18/24 of May 22, 2025). *Social efficiency*: application of the developed methodological approaches allowed to reduce mortality by 30% among newborns with severe forms of esophageal atresia (options 1, 3, 4, 5), provide the possibility of early prediction of complications (dysphagia, achalasia, gastroesophageal reflux and aspiration), improve survival in the first 7 days of life, increase the effectiveness of postoperative rehabilitation by assessing the state of innervation and vascular network, rationally choose the tactics of intervention (standard plastic surgery, reinnervation, palliative correction). *Economic efficiency*: as a result of application of the proposed immunohistochemical approach to diagnostics and treatment planning of congenital esophageal atresia in newborns, improving the quality of neonatal surgery, reducing perinatal mortality and disability, reducing the terms of postoperative rehabilitation, 675,000-945,000 soums of budgetary funds spent on inpatient treatment of this disease will be saved;

the third scientific novelty: proposals for substantiating histochemical studies of the accumulation of SCHIFF-positive structures in the anatomical layers of the esophageal wall, increased autolysis and necrosis processes in the secretory glands,

the occurrence of desquamation foci in the mucous membrane, are included in the content of the methodological recommendations “Evaluation of pathomorphological and morphometric indicators in various forms of atresia, which is one of the congenital anomalies of the esophagus in newborns” and “The importance of immunohistochemical studies in planning the diagnosis of congenital esophageal atresia”, approved No. 01-p / 97 dated March 28, 2025. This proposal has been put into practice by orders of the Republican Pathological Anatomy Bureau of Karakalpakstan No. 16 and No. 17 of 04/09/2025, as well as the Bukhara Regional Pathological Anatomy Bureau No. 15 and No. 16 of 04/08/2025 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 18/24 of May 22, 2025). Social efficiency: application of the developed methodological approaches allowed to reduce mortality by 30% among newborns with severe forms of esophageal atresia (options 1, 3, 4, 5), provide the possibility of early prediction of complications (dysphagia, achalasia, gastroesophageal reflux and aspiration), improve survival in the first 7 days of life, increase the effectiveness of postoperative rehabilitation by assessing the state of innervation and vascular network, rationally choose the tactics of intervention (standard plastic surgery, reinnervation, palliative correction). *Economic efficiency*: as a result of application of the proposed immunohistochemical approach to diagnostics and treatment planning of congenital esophageal atresia in newborns, improving the quality of neonatal surgery, reducing perinatal mortality and disability, reducing the terms of postoperative rehabilitation, 675,000-945,000 soums of budgetary funds spent on inpatient treatment of this disease will be saved;

the fourth scientific novelty: the proposal that esophageal atresia, which is a sign of morphological immaturity, leads to a sharp increase in achalasia and morphofunctional failure as a result of myofibrosis of the muscular layer of the wall, myosclerosis, increased stenotic processes, through low expression of the Chromogranin-A marker, is included in the content of the methodological recommendations “Evaluation of pathomorphological and morphometric indicators in various forms of atresia, which is one of the congenital anomalies of the esophagus in newborns” and “The importance of immunohistochemical studies in planning the diagnosis of congenital esophageal atresia”, approved No. 01-p / 97 dated March 28, 2025. This proposal has been put into practice by orders of the Republican Pathological Anatomy Bureau of Karakalpakstan No. 16 and No. 17 of 04/09/2025, as well as the Bukhara Regional Pathological Anatomy Bureau No. 15 and No. 16 of 04/08/2025 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 18/24 of May 22, 2025). Social efficiency: the application of the developed methodological approaches allowed to reduce mortality by 30% among newborns with severe forms of esophageal atresia (options 1, 3, 4, 5), provide the possibility of early prediction of complications (dysphagia, achalasia, gastroesophageal reflux and aspiration), improve survival in the first 7 days of life, increase the effectiveness of postoperative rehabilitation by assessing the state of innervation and vascular network, rationally choose the tactics of intervention (standard plastic surgery, reinnervation, palliative correction). *Economic efficiency*: as a result of applying the proposed immunohistochemical approach to the diagnosis

and treatment planning of congenital esophageal atresia in newborns, improving the quality of neonatal surgery, reducing perinatal mortality and disability, reducing the terms of postoperative rehabilitation, 675,000-945,000 soums of budgetary funds spent on inpatient treatment of this disease will be saved;

the fifth scientific novelty: proposals to prove that moderate and low positive expression of the Synaptophysin marker is a sign of morphological immaturity of the esophagus, and the area occupied by nerve ganglia decreases by 5-7.2 times in morphometric parameters compared to the control group, in turn, the insufficiency of neuromuscular innervation during the rehabilitation period after radical correction is included in the content of the methodological recommendations “Evaluation of pathomorphological and morphometric parameters in various forms of atresia, which is one of the congenital anomalies of the esophagus in newborns” and “The importance of immunohistochemical studies in planning the diagnosis of congenital esophageal atresia”, approved No. 01-p / 97 dated March 28, 2025. This proposal has been put into practice by orders of the Republican Pathological Anatomy Bureau of Karakalpakstan No. 16 and No. 17 of 04/09/2025, as well as the Bukhara Regional Pathological Anatomy Bureau No. 15 and No. 16 of 04/08/2025 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 18/24 of May 22, 2025). Social efficiency: application of the developed methodological approaches allowed to reduce mortality by 30% among newborns with severe forms of esophageal atresia (options 1, 3, 4, 5), provide the possibility of early prediction of complications (dysphagia, achalasia, gastroesophageal reflux and aspiration), improve survival in the first 7 days of life, increase the effectiveness of postoperative rehabilitation by assessing the state of innervation and vascular network, rationally choose the tactics of intervention (standard plastic surgery, reinnervation, palliative correction). *Economic efficiency:* as a result of application of the proposed immunohistochemical approach to diagnostics and treatment planning of congenital esophageal atresia in newborns, improving the quality of neonatal surgery, reducing perinatal mortality and disability, reducing the terms of postoperative rehabilitation, 675,000-945,000 soums of budgetary funds spent on inpatient treatment of this disease will be saved.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, seven chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 201 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Мухсинова М.Х., Эшбаев Э.А., Зуфаров А.А. Туғма қизилўнғач атрезияларининг гистохимиявий ўзгаришлари // *Tibbiyotda yangi kun.* – 2024. - №4(66). - P. 695-700 (14.00.00; 22).

2. Эшбаев Э.А., Зуфаров А.А., Мухсинова М.Х. Туғма қизилўнғач атрезияларида ривожланадиган морфологик ўзгаришларнинг ўзига хос жиҳатлари // *Tibbiyotda yangi kun.* – 2024. - №5(67). - Б. 507-512 (14.00.00; 22).

3. Mukhsinova M.Kh., Eshbayev E.A., Zufarov A.A. Pathomorphological changes in esophageal anomalies in newborns // *American journal of medicine and medical science.* – 2024. - 14(12). – P. 3462-3464 (14.00.00; 2).

4. Eshbayev E.A., Zufarov A.A., Mukhsinova M.Kh. Pathomorphological Changes Developing in the Stenosing Variant of Esophageal Atresia in Infants // *American journal of medicine and medical science.* – 2025. - 15(1). – P. 188-192 (14.00.00; 2).

5. Мухсинова М.Х., Эшбаев Э.А., Зуфаров А.А. Туғма қизилўнғач атрезиясининг клиник-морфологик иккинчи вариантида юзага келадиган ўзгаришлар // *Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии.* – 2025. - Выпуск 1. №6. - С. 27-37 (14.00.00; 25).

6. Мухсинова М.Х., Эшбаев Э.А., Зуфаров А.А. Изоляциялашган трахея фистулеси вариантидаги қизилўнғач атрезиясининг морфологик жиҳатлари // *The Journal of Humanities&Naturel sciences.* – 2025. - №18(01). Volum 1. - P.129-134 (Index Copernicus).

7. Mukhsinova M.Kh., Eshbayev E.A., Zufarov A.A. Morphological aspects of esophageal atresia with distal fistula in newborns // *Central Asian Journal of Medicine.* – 2025. - №1. - P. 11-20 (ОАК раёсатининг 283/7.1-сон қарори).

8. Мухсинова М.Х. Қизилўнғач атрезиясининг турли хил клиник – морфологик турларида қизилўнғач деворининг морфометрик кўрсаткичлари // *Инфекция, иммунитет и фармакология.* – 2025. - №1. - С.115-121 (14.00.00; 15).

9. Muxsinova M.X., Eshbayev E.A. Qizilo‘ngach atreziya-sining turli xil klinik morfologik turlarida konfokal multipleksli morfometrik ko‘rsatkichlari. - *O‘zbekiston tibbiyoti jurnali.* – 2025. - №1. - P.228-235 (14.00.00; 8).

10. Эшбаев Э.А., Зуфаров А.А., Мухсинова М.Х. Чакалоқлар қизилўнғач атрезиясининг турли хил клиник-морфологик вариантларида иммуногистохимиявий текширувнинг аҳамияти // *Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии.* – 2025. - Выпуск 2, №7. - С.326-334 (14.00.00; 25).

11. Eshbayev E.A., Zufarov A.A., Mukhsinova M.Kh. Evaluation of the determination of the chromogranin marker as an additional diagnostic sign of various variants of esophageal atresia in newborns // *Central Asian Journal of Medicine.* – 2025. - №3. - P. 58-66 (ОАК раёсатининг 283/7.1-сон қарори).

II бўлим (II часть; II part)

12. Мухсинова М.Х. Ўзбекистон чақалоқларда қизилўнгач туғма аномалияларини учраш даражасини регионал жиҳатлари // European journal of science archives conferences series. January-July 2024. – Germany, 2024. 82-85 p.

13. Мухсинова М.Х. Чақалоқларда қизилўнгач атрезиясининг жинс бўйича ва хомиладорликка боғлиқ равишда учраш даражаси // Yangi Ozbekiston: Ilmiy tadqiqotlar. 1-qism. Konferensiya toplami. – Toshkent, 2024. 76-77 b.

14. Мухсинова М.Х. Янги туғилган чақалоқларда қизилўнгач атрезиясининг клиник-морфологик хусусиятлари // Fundamental tibbiyotning dolzarb masalalri: bugun va kelajakda. Tezislari to'plami. – Toshkent, 2024. 50-51 b.

15. Mukhsinova M.Kh. Immunohistochemical characteristics in various esophageal anomalies // Conference of modern Science&Pedagogy. Washington. – USA, 2025. 368-671 p.

16. Мухсинова М.Х. Қизилўнгач туғма атрезияларида иммуногистохимёвий хос жиҳатлар // Yangi Ozbekiston: Ilmiy tadqiqotlar. 2-qism. №72. Konferensiya toplami. - 2025. 152-153 b.

17. Muxsinova M.X., Eshbayev E.A., Zafarova M.Z. Yangi tug'ilgan chaqaloqlardagi qizilo'ngach anomaliyalarida yuzaga keladigan patomorfologik o'zgarishlar. Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dasturning rasmiy ro'yxatdan o'tkazilganligi to'g'risidagi guvohnoma. O'zbekiston respublikasi adliya vazirligi № DGU 143902, 06.11.2024y.

18. Мухсинова М.Х., Эшбаев Э.А., Саидов А.Б. Алгоритм антенатальной диагностики и акушерской тактики при атрезии пищевода у плода. Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dasturning rasmiy ro'yxatdan o'tkazilganligi to'g'risidagi guvohnoma. O'zbekiston respublikasi adliya vazirligi № DGU 150194, 24.04.2025.

19. Yangi tug'ilgan chaqaloqlardagi qizilo'ngach anomaliyalarida yuzaga keladigan patomorfologik o'zgarishlar. Elektron hisoblash mashinalari uchun yaratilgan dasturning rasmiy ro'yxatdan o'tkazilganligi to'g'risidagi guvohnoma. O'zbekiston respublikasi adliya vazirligi № BGU 1649, 12.11.2024y.

20. Muxsinova M.X., Eshbayev E.A., Zufarov A.A. Yangi tug'ilgan chaqaloqlarda tug'ma qizilo'ngach anomaliyalaridan biri bo'lgan atreziyalarni turli shakllarida patomorfologik va morfometrik ko'rsatgichlarini baholash. Uslubiy tavsiyanoma. – Tashkent, 2025. 32 b.

21. Muxsinova M.X., Eshbayev E.A., Zufarov A.A. Tug'ma qizilo'ngach atreziyalarini tashxislashni rejalashtirishda immunigistokimyoviy tadqiqotlarning ahamiyati. Uslubiy tavsiyanoma. – Tashkent, 2025, 28 b.

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

Босишга рухсат этилди: 15.08.2025 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табоғи 4 Адади 100. Буюртма № 270

**«Fan va ta'lim poligraf» MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.**