

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.30.08.2018.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**САЪДУЛЛОЕВА ИРОДА ҚУРБОНОВНА**

**БОЛАЛАРДА ТУҒМА ЮРАК НУҚСОНЛАРИДА  
ИММУН-ЭНДОКРИН КЎРСАТКИЧЛАРНИНГ  
КЛИНИК-ДИАГНОСТИК ВА ИСТИҚБОЛЛИ АҲАМИЯТИ**

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

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

**ТОШКЕНТ – 2018**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**  
**Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Philosophy (PhD)**

**Саъдуллоева Ирода Қурбоновна**

Болаларда туғма юрак нуқсонларида иммун-эндокрин  
кўрсаткичларнинг клиник-диагностик ва истиқболли  
аҳамияти..... 5

**Саъдуллоева Ирода Қурбановна**

Клинико-диагностическое и прогностическое значение  
иммуно-эндокринных показателей при врожденных  
пороках сердца у детей..... 17

**Sa'dullaeva Iroda Kurbonovna**

Clinical-diagnostic and prognostic value of immuno-endocrine  
indicators in children with congenital heart defects..... 33

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 37

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.30.08.2018.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**САЪДУЛЛОЕВА ИРОДА КУРБОНОВНА**

**БОЛАЛАРДА ТУГМА ЮРАК НУҚСОНЛАРИДА  
ИММУН-ЭНДОКРИН КЎРСАТКИЧЛАРНИНГ  
КЛИНИК-ДИАГНОСТИК ВА ИСТИҚБОЛЛИ АҲАМИЯТИ**

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

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

**ТОШКЕНТ – 2018**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.1.PhD/Tib589 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси ([www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)) ва «Ziyonet» таълим ахборот тармоғида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Наврузова Шакар Истамовна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Расмий оппонентлар:**

**Раҳманқулова Зухра Жандаровна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Бобомуратов Турдикул Акрамович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент врачлар малакасини ошириш институти**

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.30.08.2018.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: [immunologiya@qip.ru](mailto:immunologiya@qip.ru)).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55.

Диссертация автореферати 2018йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2018 йил \_\_\_\_\_ даги \_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Т.У.Арипова**

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

**З.С.Камалов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**А.А.Исмаилова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
қошидаги илмий семинар раиси,  
тиббиёт фанлари доктори

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Сўнгги йилларда экологик зарарли омилларнинг инсон организмига таъсири иммун тизим фаолиятининг пасайиши, мутацион прессинг туғма аномалияларнинг шаклланиши ҳамда уларнинг кўпайишига сабаб бўлмоқда. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотиغا кўра барча давлатларда туғма нуқсонлар ривожланиши касалликлар келиб чиқишининг 10 та асосий сабабларидан бирини ташкил этади. Турли мамлакатларда туғма нуқсонлар билан туғилиш частотаси ҳар 1000 нафар туғилган болага 1,7 - 14,1 ҳолат тўғри келади. (DALYs)<sup>1</sup>. Туғма нуқсонлар билан туғилган болалар ўлими структурасида туғма юрак нуқсонлари натижасидаги ўлим биринчи ўринни эгаллаб келмоқда<sup>2</sup>.

Жаҳонда болаларда туғма нуқсонлар келиб чиқиш сабабларини аниқлаш, иммуногенетик тадқиқотлар асосида касалликни эрта босқичда ташхислаш, даволаш ва профилактика усуллари такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада туғма юрак нуқсонларида биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичларининг ўзгаришини аниқлаш, ўткир яллиғланиш жараёнининг медиаторлари миқдорини аниқлаш, эрта ташхислаш ва жарроҳлик даволаш усуллари ишлаб чиқиш, генетик маркёрларни аниқлаш, даволашда янги иммуномодулятор препаратларни қўллаш ва реабилитация чора-тадбирларини такомиллаштириш илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Мамлакатимиз аҳолисини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан туғма нуқсонлар келиб чиқиш сабабларини аниқлаш, эрта ташхислаш, даволаш ва реабилитация сифатини оширишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш, оналар ва болаларнинг сифатли тиббий хизматдан фойдаланишни кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, чақалоқлар ва болалар ўлимини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни янада кенгроқ амалга ошириш»<sup>3</sup> вазифалари белгиланган. Бу борада жумладан болалар саломатлигини мустаҳкамлаш, айниқса, эрта болалик даврида туғма нуқсонли касалликларини ташхислаш ва даволашни юқори замонавий усуллари ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

<sup>1</sup> The global strategy for women's, children's and adolescents' health (2016-2030). Every Woman Every Child. Saving lives, protecting futures: Progress report on the Global Strategy for Women's and Children's Health. New York: United Nations, 2015. [www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/global-strategy-women-children-health-ru.pdf/ua=1](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/global-strategy-women-children-health-ru.pdf/ua=1) - 679k

<sup>2</sup> Ахмедова Н.Р., Махкамова Г.Г. Клинические особенности течения врожденных пороков сердца у детей раннего возраста с тимомегалией // Педиатрия №1-2,-2013.-с.- 20-21.

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси»ги ПФ-4947-сон Фармони

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси» ПФ-4947-сон Фармони, 2016 йил 2 ноябрдаги «Ўзбекистонда 2016–2020 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ–2650-сон ва 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3071-сон Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур 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.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ногиронликка олиб келувчи туғма нуқсонлар орасида, туғма юрак нуқсонлари 15-20% ни ташкил этади (Бокерия Л.А. 2008). Туғма юрак нуқсонлари орасида қоринчалар аро тўсиқ нуқсони кўп учрайди ва структурада 20% ни ташкил қилади (В.А.Квашевич ва ҳаммуаллифлар, 2013).

Туғма юрак нуқсони шаклланишида ТВХ20 гени полиморфизмининг аҳамияти ўрганилган. rs3999950нинг туғма юрак нуқсони ривожланиши билан алоқаси борлиги ҳамда ТВХ20 гени полиморфизми орқали болага туғма юрак нуқсонига мойиллик берилиши аниқланган (Yang X F., 2016). Протеин прекурсорларининг функционал соҳаларида жойлашган 35 пептидлар, туғма юрак нуқсони ривожланишига олиб келувчи омил, биологик фаол пептидлар бўлиши мумкин (Li X., 2016). HIF-1 $\alpha$  туғма юрак нуқсони ривожланишида аҳамиятга эга ҳисобланиб, юрак-қон томир касалликлари давосини режалаштиришни такомиллаштиришда зарур маркер бўлиб хизмат қилиши мумкин (Yin H L., 2016).

Туғма юрак нуқсонли чап-ўнг шунт бўлган болаларда ФНО- $\alpha$  нинг ортиши гипоксия билан боғлиқ бўлиб, бу болаларнинг ўсишдан орқада қолишига олиб келади (Noori N Matall, 2016). 2006-2011 йилларда УзР ССВ РПАМда ўлик туғилганлар, чақалоқлар ва 14 ёшгача бўлган болалар мурдаси текширилганда уларнинг 4,8%и да ТЮН аниқланиб бу халқаро регистр кўрсаткичларидан 5-7% кам эканлигини кўрсатган (М.С.Абдуллаходжаева, 2012). Мавжуд адабиётларда туғма юрак нуқсонларида қалқонсимон без гормонлари ва кортизол миқдорини текширилганлиги ҳақида маълумотлар етарлича эмас ва бу гипоталамо-гипофизар ҳамда буйрак усти бези ҳолатини аниқлашни талаб қилади. Бир қанча илмий ишлар ҳулосасига қарамай туғма юрак нуқсонларининг кечиши ва прогнозидида иммун-эндокрин кўрсаткичларнинг аҳамияти ҳақида ягона ҳулоса якунига етмаган.

Бизнинг кўп йиллик кузатувларимиз туғма юрак нуқсони бўлган болаларни узлуксиз олиб боришда ҳамда юзага келадиган муаммоларни ҳал қилишда иммунитет ва эндокрин тизими ҳолатини баҳолаш муҳим рол

эгаллашини кўрсатди. Туғма юрак нуқсонларида операциядан кейинги асоратларни, ногиронлик ва ўлимни камайтиришга эришиш учун бу болаларни хирургик коррекциядан олдин ва кейинги даврда олиб боришнинг ягона концепциясини ишлаб чиқишда узлуксизлик принцигга амал қилиш керак. Самарали препаратни қўллаш орқали иммунокоррекция усулини ишлаб чиқиш муҳим аҳамиятга эга. Айнан шунинг учун тақдим этилган диссертация иши долзарб ҳисобланади ҳамда тадқиқот янги илмий натижаларга эришишга мўлжалланган, унинг жорий этилиши эса клиник вазифалар ечимига, айниқса ТЮНнинг прогнозлашни такомиллаштиришга ёрдам беради. Ушбу муаммолар билан боғлиқ бўлган барча саволлар мавзуни батафсил ўрганишга хизмат қилади ва ушбу тадқиқотни ўтказиш заруратини кўрсатади.

**Диссертация тадқиқотиининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01.002 «Бухоро худуди иссиқ иқлими шароитида организмнинг патология олди ва патологик ҳолатларини эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикасига янгича ёндашувларни ишлаб чиқиш» (2017-2021 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** туғма юрак нуқсони бўлган болаларда иммун-эндокрин кўрсаткичларнинг клиник-диагностик ва истиқболли аҳамиятини баҳолашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

Бухоро вилоятида яшовчи болалар туғма нуқсонлари таркибида туғма юрак нуқсонларининг клиник-статистик таҳлилини амалга ошириш;

болалар туғма юрак нуқсонларида иммун-эндокрин тизими кўрсаткичларининг мақомини аниқлаш;

туғма юрак нуқсони бор болаларда ҳужайравий ва гуморал иммунитет билан тиреоид ва кортикал гормон кўрсаткичларининг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

туғма юрак нуқсонлари бўлган болаларнинг комплекс реабилитациясида операциядан аввал ва кейин иммунокоррегирловчи даво самарасини баҳолаш.

туғма юрак нуқсони бор болаларни текшириш дастури ва уларни динамикада назорат қилиб бориш тактикасини оптималлаштириш;

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Бухоро вилоятида яшовчи 526 нафар туғма юрак нуқсони бўлган бемор болалар олинди. Назорат гуруҳини 30 нафар соғлом болалар ташкил қилди.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида болалар вена қони ва зардоби биокимёвий ва иммунологик тадқиқотлар учун олинди.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда умумклиник, функционал, биокимёвий, иммунологик, гормонлар таҳлили ва статистик усулларида фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

болалар туғма юрак нуқсонларида CD16+, CD20+ лимфоцитлари сони ва ФНО-α, ИЛ-10 миқдорининг ишонарли ортиши ҳамда CD4+-хужайралар сонининг ишонарли камайиши аниқланган;

туғма юрак нуқсонларининг оқ турида умумий Т3 ҳамда эркин ва умумий Т4 миқдорларининг пасайиши, кўк турида умумий Т3 миқдорининг пасайиши ва эркин Т4 миқдорининг ортиши аниқланган;

туғма юрак нуқсони бор болаларда хужайравий ва гуморал иммунитет билан тиреоид ва кортикал гормонлар миқдори кўрсаткичларининг ўзаро боғлиқлиги аниқланган;

коринчалар аро тўсиқ нуқсони бўлган болаларда операциядан олдин ва кейинги даврда тимоген препарати билан даволаш иммун ва эндокрин тизим ҳолати мувозанатини барқарорлаштирувчи таъсир кўрсатиши исботланган;

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

илк бор Бухоро вилоятида яшовчи болалар туғма нуқсонлари таркибида туғма юрак нуқсонларининг учраши даражаси аниқланган;

коринчалар аро тўсиқ нуқсони бор болаларни текшириш, даволаш усулларини танлаш ва асоратлар ривожланишини прогностлаш учун компьютер дастури ишлаб чиқилган;

туғма юрак нуқсонлар билан туғилган болалар учун операциядан олдин ва кейинги иммунокоррегирловчи даво комплекси ишлаб чиқилган;

туғма юрак нуқсонли бемор болаларни ташхислаш, олиб бориш тактикаси, тезкор реабилитацияни таъминлаш, операциядан кейинги асоратларни ва ногиронликни камайтиришга қаратилган янги ёндошувлар ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлари билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқотда олинган натижаларнинг илмий аҳамияти болалар туғма юрак нуқсонларида иммун-эндокрин кўрсаткичларининг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган. Болалар туғма юрак нуқсонларининг оқ турида умумий Т3 ҳамда эркин ва умумий Т4 миқдорларининг пасайиши, кўк турида умумий Т3 миқдорининг пасайиши ва эркин Т4 миқдорининг ортиши, хужайравий ва гуморал иммунитет билан тиреоид ва кортикал гормонлар миқдори кўрсаткичларининг ўзаро боғлиқлиги ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ишлаб чиқилган туғма юрак нуқсонли бемор болаларни ташхислаш, олиб бориш тактикаси, операциядан олдин ва кейинги иммунокоррегирловчи даво комплекси, тезкор



реабилитацияни таъминлаш, операциядан кейинги асоратларни ва ногиронликни камайтиришга қаратилган янги ёндошувлар даволаш самарадорлигини ошириш ва беморлар ҳаёти сифатини яхшилаш имконини бериши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Туғма юрак нуқсонли бемор болаларни иммун-эндокрин ҳолатини аниқлаш ва уларни олиб бориш тактикасини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Туғма юрак нуқсонли болаларда иммун-эндокрин кўрсаткичларнинг аҳамияти» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 24 майдаги 8н-д/123-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма туғма юрак нуқсонли болаларда иммун-эндокрин ҳолатидаги бузилишларни эрта аниқлаш ва ўз вақтида даволаш чоратадбирларини қўллашга хизмат қилади;

болаларда туғма юрак нуқсонларида иммун-эндокрин кўрсаткичларнинг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш, ташхислаш ва даволашнинг янги услулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан, Бухоро шаҳар тиббиёт бирлашмаси ва Бухоро вилояти Жондор тумани тиббиёт бирлашмаси амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 26 ноябрдаги 8н-з/210-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар тиббий ёрдам сифатини оширади, ташхислаш ва даволашнинг янги услубларни қўллаш орқали туғма юрак нуқсонлари бўлган беморларни юқумли касалликлар билан касалланишини 80% га камайтиришга, операциядан кейинги асоратларни 13-25% гача пасайтиришга, беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ҳамда болаларни стационарда даволаниш муддатини қисқартириш ҳисобига иқтисодий самарадорликка эришишга имкон яратади.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 10 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 23 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган. Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги

асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Туғма юрак нуқсонларининг учраш даражаси, диагностикаси ва даволашда замонавий қарашлар**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи, ундан ташқари туғма юрак нуқсонининг учраш даражаси, ривожланишидаги хавф омиллари, диагностикада перинатал скрининг ва унинг прогностик аҳамияти келтирилган. Туғма юрак нуқсони бўлган болаларни олиб бориш муаммолари таҳлил қилинган. Кейинги текширувларни талаб қилувчи, мунозарали саволлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Текширилган болаларнинг тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида текширилган болаларнинг умумий хусусиятлари ва махсус тадқиқот усуллари келтирилган. Мақсад ва вазифага мос равишда болаларда туғма юрак нуқсонларини учраш даражасини аниқлашда Бухоро вилояти Соғлиқни Сақлаш бошқармасининг 2012-2016 йиллардаги расмий статистик маълумотларидан фойдаланилди. Мақсад ва вазифага эришиш учун 526 та госпитализациядаги болалар текширилди ва улардан 160 та онасида иммунологик ва эндокринологик касалликлари бўлмаган болалар танлаб олинди.

Бемор болаларнинг қон иммунологик текшируви ЎзРФА Иммунология ва инсон геномикаси институти, иммуноморфология лабораториясида ўтказилди. Хужайравий ва гуморал иммунитет кўрсаткичлари, цитокинлар (ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ ) ҳолати ўрганилди. Қон анализи динамикада операциядан олдинги даврда ва ТЮН хирургик коррекциясидан кейинги биринчи 3 ва 6 ойларда олинди.

Инсон лимфоцитларини асосий популяцияларини аниқлаш учун Россия Соғлиқни Сақлаш вазирлиги Иммунология институтида «Сорбент» ЦПС (Москва) бевосита розетка ҳосил қилиш усулида ишлаб чиқилган LTсериясининг моноклонал антителолари ишлатилган.

G, A, M синфидаги иммуноглобулинларни қон зардобидида аниқлаш Manchini бўйича радиал иммунодиффузия усулида иммуноглобулин G, A, M га қарши моноспецифик зардобни қўллаш орқали аниқланди. Ҳар бир текширилган намунадаги иммуноглобулин даражаси калибрлаш эгрилиги билан аниқланди ва мг% орқали кўрсатилди.

Айланиб юрувчи иммун комплекс концентрацияси Naskova et al. (1978) усулида текширилди. Бу усул полиэтиленгликол (ПЭГ, молекуляр массаси-6000) муҳитидаги иммун комплекс таркибида бўлган турли эрувчанликдаги иммуноглобулин мономерларининг нефелометриясига асосланган бўлиб, фотокалориметрдаги (450 нм тўлқин узунлигида СПК-2М) зардобнинг нур тарқатишини ўлчаш орқали аниқланди. Тошкент шаҳридаги «Нихол» кичик корхонасининг тест тўпламидан фойдаланилди.

Лейкоцитларнинг фагоцитар фаоллиги Кудрявцева (1984) усулида лейкоцит ва латекс заррачалари аралашмаларини термостатда 37°C да 30 минут

давомида инкубация қилиш йўли орқали аниқланди. Латекс заррачаларини ютган нейтрофиллар миқдори саналди. Олинган натижалар %ларда ифодаланган. Ишда 1,5 микрон диаметрли меламиноформальдегидли латекс ишлатилди. (Биологик асбоб-ускуна ИТИ, Москва).

Цитокинлар (ИЛ-10, ФНО $\alpha$ ) қон зардобидан ИФА усулида кўрсатмага асосан аниқланди. «Цитокин» тест тўпламидан (СПб,Россия) фойдаланилди.

ТЮН бўлган болаларнинг тиреоид (Т3, Т4, ТТГ) ва кортикоид (кортизол) ҳолати қон таҳлили Бухоро шаҳридаги диагностика марказида STATFAX 303 (АҚШ, 2010 г) ускунасида, АО ВЕКТОР-БЕСТ (ISO 9001 ва ISO 13485 халқаро сертификатлар, Россия) стандарт реагент тўпламидан фойдаланиб аниқланди. Қон таҳлиллари эрталаб наҳорда оч қоринда ва эрталабги ювинишдан аввал, операциядан олдин ҳамда ТЮН хирургик коррекциясидан кейинги биринчи 3 ва 6 ойларда олинди.

Иммунокоррекция мақсадида Тимоген препарати қўлланилди. Болаларга ёшига мос дозада суткада 1 марта интраназал қўллаш тавсия этилди.

Олинган натижаларнинг статистик таҳлили вариацион статистика усулида амалга оширилди. Ўртача фарқлар ишончилиги Стьюдент (t) мезони асосида тарқалиш нормаллиги ва асосий дисперсия тенглигини (F–Фишер мезони) текширишда хатолар эҳтимолини (P) ҳисобга олиб баҳоланди. Корреляцион таҳлил Спирмен (Rs) ва Пирсон (r) усулларида фойдаланиб олиб борилди.

Диссертациянинг «**Туғма юрак нуқсонларининг Бухоро вилояти болалари орасида тарқалиши**» деб номланган учинчи бобида 5 йил (2012-2016й) давомида ўрганилган ретроспектив текширув натижалари келтирилган. ТЮН тарқалиш даражаси аниқланди, у ҳар 1000 та туғилган болада 4,72 тани ташкил этди. ТЮНдан ўлим кўрсаткичи 12,7%ни, туғма ривожланиш нуқсонларидан юзага келган ўлим структурасида 40,2%ни ташкил қилади. ТЮНдан ўлим даражаси 0,11 промиллини ташкил этди. Ўлим даражаси яшаш жойига кўра ўрганилганда қишлоқ аҳолисида 4,9 марта кўп учраши аниқланди. Қишлоқ шароитида яшовчи болаларда ТЮН 4,0 марта кўп ва айниқса мураккаб турлари кўп учради. Яшаш жойи ва жинсга нисбатан ТЮН тарқалиш даражаси таҳлил қилинганда қишлоқ шароитида яшовчи қиз болаларда 3,4 марта ўғил болаларда 4,9 марта кўп учраши кузатилди. 5 ёшгача бўлган болалар кўп госпитализация қилинади.

Ўлим даражаси хирургик коррекция қилинмаган 5 ёшгача бўлган болаларда юқори бўлиши аниқланди. ТЮН структурасида ҚАТН-44,8%, ФТ-17,1%, БАТН – 15,1%, ва МТТ-8,5% устунлик қилади.

Диссертациянинг «**Туғма юрак нуқсонларининг кечилш хусусиятлари**» деб номланган тўртинчи бобида болаларда ТЮНларининг клиник-иммунологик хусусиятлари келтирилган. ТЮН бўлган болаларда назорат гуруҳига нисбатан иммун дисбаланс синдромининг юзага келиши ( $p < 0,01$ ) аниқланган.

Болаларда туғма юрак нуқсонидан лимфоцитларнинг умумий миқдори нисбий ва мутлоқ қийматларда назорат гуруҳига нисбатан ( $p < 0,05$ ) пасайган, айниқса ФТда бу пасайиш ( $p < 0,01$ ) яққол намоён бўлади.

ТЮНда Т-хелпер/индукторларнинг пасайиши ( $P<0,01$ ) аниқланди. Абсолют миқдори таҳлил қилинганда, ҚАТН- $1178\pm 11,2$  та, ФТ- $1455\pm 9,5$  та 1 мклда ( $p<0,01$ ) дефицит кузатилди.

Т-супрессорлар/цитотоксик лимфоцитлар нисбий ва мутлоқ қийматларининг концентрацияси ФТда–  $26,3\pm 2,0\%$  ва  $401\pm 3,0$  1 мклда ( $p<0,01$ ) ошди. ҚАТНда CD8<sup>+</sup>-лимфоцитлар миқдорининг нисбий қиймати назорат гуруҳидаги беморлардан фарқ қилмади, абсолют қиймати эса бу гуруҳдаги лейкоцитоз ҳисобидан бир оз ошгани аниқланди – 1 мкл.да  $378,0\pm 21,0$ .

НК-хужайраларнинг(CD16<sup>+</sup>) нисбий ва мутлоқ қиймати ҚАТН бўлган бемор болаларда 2,4 марта ошган бўлиб  $27,6\pm 2,1\%$  ва  $224\pm 9,0$  та 1 мкл. ( $p<0,01$ )ни ташкил қилди.

ТЮН да болаларда CD20<sup>+</sup> лимфоцитларнинг 1,7 мартага ошиши ( $p<0,01$ ) асосида CD4<sup>+</sup> лимфоцитларнинг икки мартага пасайиши аниқланди.

ҚАТН ва ФТ IgM миқдорининг мос равишда  $129\pm 2,0$ ,  $138\pm 3,7$  мг/% ошиши хос бўлди. ҚАТН ва ФТда IgG концентрациясининг пасайганлиги кузатилди ҳамда у мос равишда- $1121\pm 3,9$  ва  $1111\pm 5,0$ мг%ни ташкил қилди.

Носпецифик ҳимоя омилларини ўрганганимизда фагоцитларнинг функционал етишмовчилиги барча гуруҳ беморларда аниқланди ( $p<0,01$ ).

Айланиб юрувчи иммун комплекснинг миқдори ўрганилганда назорат гуруҳига нисбатан ҚАТНда( $p<0,01$ ) 2,5марта ошганлиги аниқланди.

Бемор болаларда нуқсоннинг табиий кечишида цитокин миқдори ўрганилганда операциядан олдинги даврда ИЛ-10 ва ФНО- $\alpha$  титрининг назорат гуруҳига нисбатан 4 марта ошганлиги аниқланди ва бу ҳолат пролифератив жараённинг кучайганлиги ва гиперкоагуляциядан далолат беради.

Бемор болаларда иммунитет ҳолати туғма юрак нуқсонининг хирургик коррекциясидан кейинги биринчи 6 ой давомида ўрганилди.

ҚАТНда НК-хужайралар нисбий миқдорининг 2,4 мартага( $p<0,01$ ) ва ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$  миқдорининг 4 мартага ошиши; ФТда Т-лимфоцитлар дефицитининг турғун давом этиши ҳамда супрессор(CD8) ва айниқса киллер (CD16) фаоллигининг компенсатор ўсиши аниқланди. G, A ва M иммуноглобулинларининг концентрациясини динамикада таҳлил қилинганда барча туғма юрак нуқсонларида IgA миқдорининг пасайганлиги аниқланди.

ФНО- $\alpha$  нинг турли йўналишдаги иммуномодулятор таъсири барча нуқсонларда, айниқса ҚАТНда аниқланди. Бу ФНО- $\alpha$  нинг ИЛ-10 билан тескари алоқа принци бўйича ўзига хос ўз-ўзини бошқариш механизмини исботлайди. Нейро-гуморал бошқарув бу ҳолатда гиперкоагуляция ва пролифератив жараёнларнинг кучайишига йўналтирилган. ТЮНнинг табиий кечишида иммун системанинг фаолияти адаптив иммунитетнинг шаклланиши билан кечади ва бу Т-лимфоцитлар популяцияси дисбаланси фонида В-хужайралар звеносининг фаоллашуви билан амалга ошади.

Операциядан олдинги даврда тиреоидо-кортикал ҳолатни ўрганганимизда ҚАТНда умумий Т3ни ҳамда эркин ва умумий Т4нинг пасайиши; ФТда умумий Т3нинг пасайиши, эркин Т4нинг ошиши кузатилди. Операциядан олдинги даврда ТЮНли 10 ёшгача бўлган болаларда ТТГ миқдорининг назорат гуруҳига

нисбатан 2,65 мартага пасайиши кузатилди. Пубертат даврининг бошланиши билан бу кўрсаткич(11-14 ёш) назорат гуруҳидаги болаларнинг кўрсаткичларига тенглашиб, 15-18 ёшдаги болаларда эса 1,36 мартага ошиши қалқонсимон без фаолиятини гипопиз томонидан фаол бошқарилишидан далолат беради( $p < 0,05$ ).

Операциядан кейинги даврда ҚАТНда ТТГ миқдори  $2,75 \pm 0,6$  Мед/л ўрнига  $1,62 \pm 0,7$  Мед/л.гача пасайиши, ФТда эса  $2,55 \pm 0,3$  Мед/л. ўрнига  $2,96 \pm 0,31$  Мед/л. га операциядан олдинги даврга нисбатан ошиши аниқланди.

ТЮН бўлган болаларда кортизол миқдорини текширганимизда 3 ёшгача бўлган беморларда 2,3 мартага, 4-5 ёшда 1,2 мартага назорат гуруҳига нисбатан ошиши кузатилди. 6-10 ёшдаги болаларда кортизол миқдори назорат гуруҳидаги болаларга нисбатан 1,2 мартага 11-14 ёшда эса 1,7 мартага пасайиши кузатилди. 15-18 ёшда бу кўрсаткич назорат гуруҳига нисбатан 3,1 мартага ошди.

ФТда энергия ҳосил бўлишини ва организмнинг барча тўқималарида кислородга эҳтиёжни ошишига қаратилган компенсатор гипертиреозид ҳолат аниқланди. ТЮНнинг барча турларида операциядан кейинги давр, айниқса биринчи 3ой қалқонсимон без фаолиятининг пасайганлиги билан характерли. Нейро-гуморал ҳолатни динамикада қалқонсимон без гормонлари ва кортизолни аниқлаш орқали ўрганганимизда, ТЮНнинг барчасида операциядан кейинги даврда (умумий ва эркин Т3 ва Т4нинг пасайиши) иккиламчи гипотиреоз ривожланишини кўрсатди. Операциядан кейинги даврда ТТГ миқдори ТЮН оқ тури(ҚАТН)да пасайиши, кўк тури(ТФ)да эса операциядан олдинги даврга нисбатан ошиши кузатилди.

Хирургик коррекциядан кейинги даврда ТЮНли болаларда кортизол миқдорининг барча ёшдаги болаларданазорат гуруҳидаги болаларнинг кўрсаткичларига нисбатан пасайганлиги (гипокортизолэмия) аниқланди. Бунда кортизол миқдори 3 ёшгача бўлган болаларда 1,3 мартага, 4-5 ёшда 1,1 мартага, 6-10 ёшда 1,16 мартага, 15-18 ёшда 1,8 мартага операциядан олдинги даврга нисбатан пасайган.

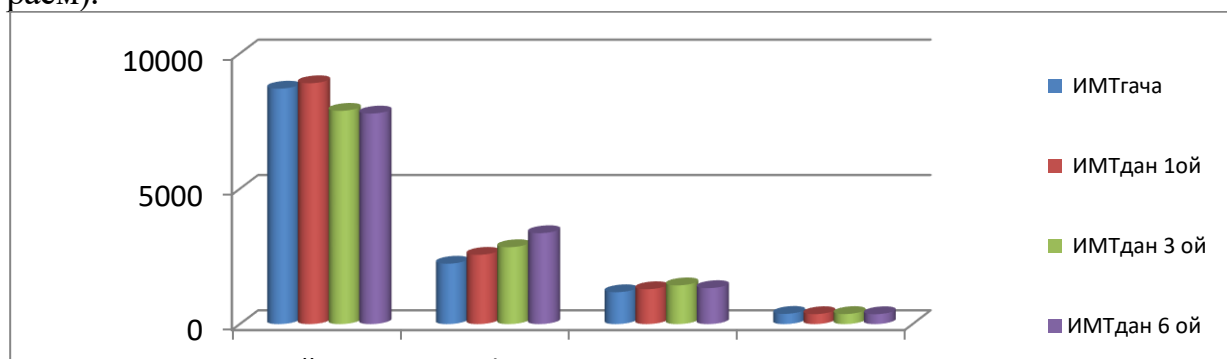
Операциядан олдинги даврдаги нейро-гуморал регуляция ва транзитор гипертиреозид(ҚАТН, ФТ)ҳолатни ҳамда нуқсоннинг хирургик коррекциясидан кейинги «латент» гипотиреозни инобатга олиб, қонда динамикада иммун-эндокрин кўрсаткичларни ўрганиш ТЮНнинг кечиш истиқболини аниқлашда ҳамда даволаш усулини, беморни олиб бориш тактикасини танлашда муҳим аҳамиятга эга.

60 нафар ТЮН бўлган болаларнинг иммунологик ва эндокринологик кўрсаткичларининг корреляцион таҳлилида цитокинлар ва қалқонсимон без гормонлари ҳамда кортизол орасида боғлиқлик борлигини кўрсатди. Ўрганилган цитокинлар орасидан фақат ФНО $\alpha$  билан эркин Т3( $r=0,779$ ) орасида юқори тўғри корреляцион боғлиқлик борлиги аниқланди.

Демак, корреляцион таҳлил орқали ТЮН бор бемор болаларда ички бошқарув механизмлари бўлган иммунитет ва гормонал системадаги ўзгаришлардан дарак берувчи иммунологик ва гормонал кўрсаткичларнинг юқори интеграцияси, гормонал кўрсаткичларнинг дисбаланси фонида иммун системанинг функционал зўриқишидан далолат беради.

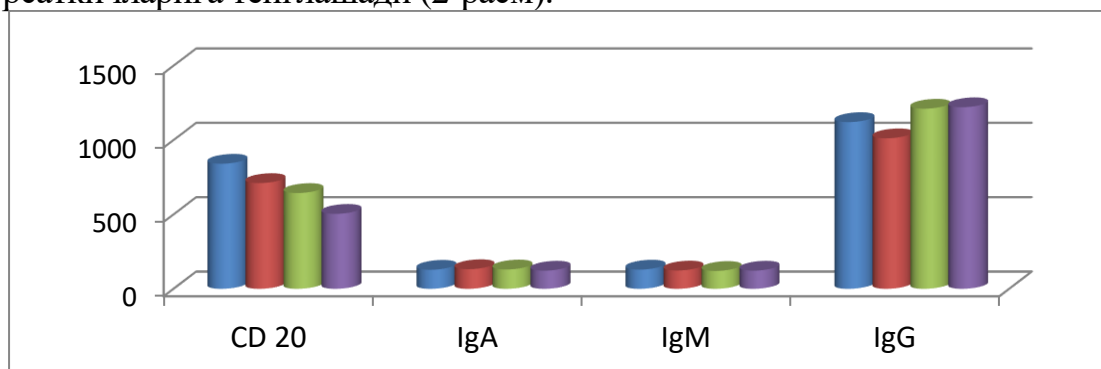
Диссертациянинг «Туғма юрак нуқсони бор болаларнинг иммунологик кўрсаткичлар динамикасига коррекциянинг таъсири» деб номланган бешинчи бобида иммунокоррекция мақсадида 30 та ҚАТН бор болаларда Тимоген қўлланилишининг самарадорлиги натижалари келтирилган.

Қон иммунологик кўрсаткичларининг ижобий ўзгариши аниқланди: иммунотерапия фонида ҚАТН бўлган болаларда хирургик коррекциядан 3 ва 6 ойдан сўнг даволашдан олдинги даврга нисбатан  $34,2 \pm 1,0\%$  ва  $37,0 \pm 2,4\%$  гача ( $p < 0,05$ ) Т-лимфоцитлар миқдорининг ошиши. CD4<sup>+</sup>- лимфоцитларнинг нисбий миқдорининг операциядан олдин иммунотерапиядан 1 ойдан сўнг ва операциядан 3 ойдан сўнг назорат гуруҳига нисбатан  $32,2 \pm 1,1\%$  ва  $41,3 \pm 1,1\%$  гача, ҳамда операциядан 6 ойдан сўнг даволашдан олдинги даврга нисбатан  $44,7 \pm 1,1\%$  га нормаллашди ( $p < 0,05$ ). Иммунотерапия динамикасида хирургик даврдан сўнг CD4/CD8 нисбатининг меъёрга тушиши аниқланди (1-расм).



1-расм. ИМТдан сўнг хужайравий иммунитет кўрсаткичларини динамик ўзгариши

Тимогеннинг қўлланилиши ҚАТНнинг хирургик коррекциясидан 3 ойдан сўнг CD20<sup>+</sup> хужайралар сонининг иммунотерапиядан олдинги даврга ( $34,0 \pm 1,8\%$ ) нисбатан  $23,4 \pm 1,3\%$  гача пасайишига олиб келди. IgM ва IgG миқдори комплекс даврдан сўнг нормаллашди ва 1 ойдан сўнг мос равишда  $129 \pm 2,0$  мг/% иммунотерапиягача бўлган даврга нисбатан  $123 \pm 1,0$  мг/% ва  $1121 \pm 3,9$  мг/% дан -  $1012 \pm 3,5$  мг/% ( $p < 0,05$ ) ни ташкил этди. IgA концентрацияси иммунотерапиядан 1 ойдан сўнг ошиб боради ва ҚАТН хирургик коррекциясидан 3 ва 6 ойдан сўнг мос равишда  $130,0 \pm 4,1$  ва  $122,0 \pm 3,5$  мг/% ни ташкил этиб назорат гуруҳи кўрсаткичларига тенглашади (2-расм).



2-расм. ИМТдан сўнг гуморал иммунитет кўрсаткичларининг динамикада ўзгариши

ҚАТНда ошган CD16<sup>+</sup>-хужайралари хирургик даводан 6 ойдан сўнг пасайиб иммунотерапиядан олдинги даврга нисбатан назорат гуруҳига тенглашади ва мос равишда 27,6±2,1%дан 12,1±2,0%га тушади.

ҚАТНда фагоцитар активлик пасайган бўлиб 41,0±1,6% ни ташкил қилди, Тимоген билан ўтказилган даводан сўнг ошди ва хирургик коррекциядан 3 ойдан сўнг 47,0±1,3% бўлди(p<0,05). Давога тимоген қўшилганидан сўнг ҚАТНда айланиб юрувчи иммун комплекс миқдори пасайди(p<0,01).

Демак, ТЮН бўлган болаларда базис терапияга Тимогенни киритиш хужайра ва гуморал иммунитетнинг ўрганилган параметрларини тиклаш имконини беради.

Бу болаларда даводан 1 ойдан сўнг Т-лимфоцитлар умумий миқдори, Т-супрессор/цитотоксик лимфоцитлар, Т-хелперлар/ индукторлар, натурал киллер хужайралар, G, A, M иммуноглобулинларнинг меъёрлашуви кузатилди.

ТЮН бўлган болаларни текшириш ва уларни олиб бориш тактикасини оптималлаштириш учун дастур ишлаб чиқишда режали хирургик давога мухтож бўлган 120 нафар ТЮН бўлган бемор болалар танлаб олинди. Прогностик алгоритм ишлаб чиқиш давомида ҚАТН бор болаларда хавф омиллари ва прогнозни аниқлаш учун 41 градацияда 17 та белги ўрганилди.

Касаллик белгиларини ва уларнинг даражаларини ҳисобга олган ҳолда диагностик коэффицентларни (ДК) ҳисоблаш қуйидаги прогностик натижаларни кўрсатади: ДК +5 ёки ундан кўп балл йиғилганда бу беморларда операциядан кейинги асоратлар хавфи юқори бўлади ва операциядан олдинги даврда иммунокоррекция зарур ҳисобланади. ДК -5 ва ундан паст бўлганда хавф бўлмайди. Ушбу дастур бўйича ҚАТН бўлган беморларни операция қилиш учун энг қулай интервал ДК -5 дан +5 баллгача бўлганда кузатилади.

Қоринчалар аро тўсиқ нуқсони бўлган болаларни текшириш, асоратлар ривожланишини башоратлаш ва даволаш тактикасини танлаш учун яратилган дастур DGU № 02417 (2012й) рақамли гувоҳнома билан патентланган бўлиб, кардиолог, кардиохирург ва УАШлар учун ҚАТН бўлган болаларда даво тактикасини танлаш учун текшириш ва уларни олиб боришга (ҚАЕ даражасига қараб оператив ёки консерватив) ҳамда, ТЮНнинг кечишини прогнозлашга имкон яратади.

## ХУЛОСА

1. Бухоро вилоятида доимий яшовчи болаларнинг ТЮН билан туғилиш частотаси ҳар 1000 туғилиш учун 4,72 ҳолатни ташкил этади. ТЮН структурасида ҚАТН (44,8%), ФТ (17,1%), БАТН (15,1%), МТТ (8,5%) асосий қисмни эгаллаб мос равишда 28,2; 10,8; 9,5 ва 5,4 промиллини ташкил қилди. Ўғил ва қиз болалар нисбати 1:1. Қишлоқ жойларида яшовчи болаларда ТЮНнинг мураккаб турлари 4 марта кўп учради.

2. ТЮНларида CD20<sup>+</sup> лимфоцитларнинг нисбий миқдорининг 1,7 марта ва CD16-лимфоцитларнинг 2,5 марта ошиши фонида CD4<sup>+</sup> лимфоцитлари

миқдорининг 2 марта камайиши кузатилади. Ушбу ҳолатда цитокинларнинг ФНО- $\alpha$  ва ИЛ-10 миқдори 4 марта ошади.

3. ТЮН бор болаларда (ҚАТН, ФТ) қалқонсимон без фаолиятининг пасайиши кузатилади. Эрта болалик даврида ва пубертат ёшда (5 ёшгача ва 15-18 ёшда) кортизол синтезининг ошиши (гипокортизолэмия) хос. Хирургик коррекциядан сўнг кўк турдаги ТЮНларида (ФТ) транзитор гипертиреоид ҳолат ва гипокортицизм, ҚАТНда эса “латент” гипотиреоз ва гипокортицизм кузатилади.

4. Соғлиқни сақлаш амалиётига ТЮНи бор болаларни олиб бориш алгоритми ва ҚАТН бўлган болаларни текшириш, даво тактикасини танлаш ва асоратлар ривожланишини башоратлаш имконини берувчи дастур ишлаб чиқилди ва таклиф қилинди. Туғма юрак нуқсони бўлган болаларни ташхислаш ва даволаш бўйича тавсия этилган ёндашувлар тезкор реабилитация қилиш, операциядан кейинги асоратларни ва ногиронликни камайтиришни таъминлайди;

5. ТЮН бўлган болаларда Тимоген билан иммунокоррекция усули баҳоланди, унинг тиббиёт амалиётида қўлланилиши иммун тизимидаги ўзгаришларни динамикада ижобий силжишига ҳисса кўшади, ТЮНларида ўткир респиратор касалликлар туфайли хирургик коррекцияни кечикиши ҳолатларини камайтиради, шунингдек операциядан кейинги иммун-эндокрин ўзгаришларни эрта бартараф этади, бу болаларнинг умумий аҳволини яхшилади ва иммун системасидаги ўзгаришларни нормал даражагача тиклайди.



**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ ПО  
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ DSc.30.08.2018.Tib.50.01 ПРИ  
ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**  

---

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**САЪДУЛЛОЕВА ИРОДА КУРБАНОВНА**

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ  
ЗНАЧЕНИЕ ИММУНО-ЭНДОКРИННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ  
ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ**

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

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

**ТАШКЕНТ – 2018**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2018.1.PhD/Tib589**

Диссертация выполнена в Бухарском медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета ([www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet”(www.ziynet.uz).

<b>Научный руководитель:</b>	<b>Наврузова Шакар Истамовна</b> доктор медицинских наук, доцент
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Рахманкулова Зухра Жандаровна</b> доктор медицинских наук, доцент <b>Бобомуратов Турдикул Акрамович</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Ташкентский институт усовершенствования врачей</b>

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. в «\_\_\_» час. на заседании Научного совета по присуждению ученых степеней DSc.30.08.2018.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес:100060, г.Ташкент, ул. Я Гулямов, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Институте иммунологии и геномики человека(зарегистрирована за №\_\_\_), (Адрес:100060, г.Ташкент, ул. Я Гулямов, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 год.  
(Протокол рассылки № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2018 года).

**Т.У.Арипова**

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

**З.С.Камалов**

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**А.А.Исмаилова**

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

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В последнее время влияние экологически неблагоприятных факторов на организм человека становятся причиной снижения функции иммунной системы, формирования и учащения мутационного прессинга врожденных аномалий. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), врожденные пороки развития составляют одну из 10 ведущих причин развития болезней в мировом масштабе. Частота рождения детей на 1000 с врожденными пороками в разных странах варьируется от 1,7 до 14,1 случаев (DALYs)<sup>4</sup>. В структуре детской смертности, связанной с пороками развития, врожденные пороки сердца занимают первую строку<sup>5</sup>.

В мире особое внимание уделяется научным исследованиям направленных на изучение причин формирования врожденных пороков у детей, ранней диагностике на основе иммуногенетических исследований и усовершенствованию методов лечения и их профилактики. При этом актуальным направлением в научных исследованиях является определение изменений биохимических и иммунологических показателей, медиаторов острого воспалительного процесса, генетических маркеров, ранняя диагностика и разработка методов хирургического лечения, использование новых иммуномодулирующих препаратов в лечении и усовершенствование реабилитационных мероприятий при врожденных пороках сердца.

В нашей стране особое внимание уделяется социальной охране населения и усовершенствованию системы здравоохранения, в частности особое внимание уделяется выявлению причин формирования врожденных пороков, ранней диагностике, лечению и повышению качества реабилитации. В Стратегии действий дальнейшего развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы отмечены следующие задания: по «... укреплению здоровья материнства и детства, расширению доступа матерей и детей к качественным медицинским услугам, оказанию им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, снижению младенческой и детской смертности»<sup>6</sup>. В этом направлении укрепление здоровья детей, особенно, разработка высоких современных методов ранней диагностики и лечения врожденных пороков в раннем детском возрасте приобретает важное значение.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам обозначенным в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах

---

<sup>4</sup> The globalstrategy forwomen’s, children’s and adolescents’ health (2016-2030). Every Woman Every Child. Saving lives, protecting futures: Prgress report on the Global Strategy for Women’s andChildren’s Health. New York: United Nations, 2015. [www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/global-strategy-women-children-health-ru.pdf/ua=1](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/global-strategy-women-children-health-ru.pdf/ua=1) - 679k

<sup>5</sup> Ахмедова Н.Р., Махкамова Г.Г. Клинические особенности течения врожденных пороков сердца у детей раннего возраста с тимомегалией // Педиатрия №1-2,-2013.-с.- 20-21.

<sup>6</sup>УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы»

по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года и № ПП-2221 «О государственной программе по охране здоровья матерей, детей и подростков на 2014–2018 годы» от 1 августа 2014 года, № ПП-2650 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы охраны материнства и детства в Узбекистане на 2016–2020 годы», от 2 ноября 2016 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

**Степень изученности проблемы.** Среди врожденных аномалий развития, приводящих к инвалидности, врожденные пороки сердца составляют 15-20% (Бокерия Л.А. 2008). Среди ВПС наиболее часто встречаются дефекты межжелудочковой перегородки и в общей структуре составляют 20% (В.А.Квашевич с соавторами, 2013).

Изучена связь между ТВХ20 полиморфизмом генов и формирования врожденных пороков сердца. Установлено, что rs3999950 могут быть связаны с врожденными пороками сердца и ТВХ20 полиморфизмом генов передается предрасположенность ребенка к врожденным порокам сердца (X.F.Yang, 2016); 35 пептидов, расположенных в пределах функциональных областей белковых прекурсоров, могут быть факторами развития биологически активных пептидов для врожденных пороков сердца (X.Li, 2016); NIF-1 $\alpha$  может быть значимым маркером прогноза врожденных пороков сердца и предпосылкой в совершенствовании плановой терапии сердечно-сосудистых заболеваний (Yin H.L., 2016).

Увеличение ФНО- $\alpha$  фактора связано с гипоксией и исключительно лево-правым шунтом, а также способствует задержки роста у пациентов с врожденными пороками сердца (Noori N Matall., 2016).

За период 2006–2011 годы в РПАЦ МЗ РУЗ при вскрытии мертворожденных, новорожденных и детей до 14 лет, у 4,8% из них выявлены ВПС, что ниже данных Международного регистра на 5–7% (М.С.Абдуллаходжаева с соавт., 2012).

В доступной литературе сведения по изучению уровня гормонов щитовидной железы и кортизола при врожденных пороках сердца отсутствуют, что требует дальнейшего изучения состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Несмотря на ряд проведенных исследований, отсутствует единое мнение о значениях иммуно-эндокринных показателей в прогнозировании течения врожденных пороков сердца у детей.

Наши многолетние наблюдения показали, что оценкой состояния иммунитета и эндокринного статуса больных с врожденными пороками сердца решаются существующие проблемы преемственности в их ведении. Для уменьшения послеоперационных осложнений, смертности и инвалидности при ВПС необходимо разработать единую концепцию ведения

больных детей в до и после хирургической коррекции соблюдая принцип преемственности.

Разработка методов иммунокоррекции с учетом подбора наиболее эффективных препаратов приобретает особую значимость. Именно поэтому представленная работа является актуальной, так как исследование ориентировано на достижение новых научных результатов, а их внедрение будет способствовать решению клинических задач, прежде всего, совершенствованию прогнозирования ВПС. Перечисленные выше вопросы заслуживают детального изучения, что и обусловило проведение настоящего исследования.

**Связь темы диссертации с тематическими планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института в рамках темы № 01.002 «Разработка новых подходов ранней диагностики, лечения и профилактики пердпатологических и патологических состояний организма в условиях жаркого климата Бухарского региона» (2017–2021).

**Целью исследования** является оценка клинико-диагностического и прогностического значения иммуно-эндокринных показателей при врожденных пороках сердца у детей.

**Задачи исследования:**

проведение клинико-статистического анализа врожденных пороков сердца в составе врожденных пороков у детей, проживающих в Бухарской области;

изучение состояния иммунологических и гормональных показателей при врожденных пороках сердца у детей;

определение взаимосвязи клеточного и гуморального иммунитета с тироидными и кортикальными гормональными показателями при врожденных пороках сердца у детей;

оценка эффективности иммунокорректирующей терапии до/после операции при комплексной терапии детей с врожденными пороками сердца;

разработать программу для обследования детей с врожденными пороками сердца и оптимизации тактики их ведения в динамике.

**Объектом исследования** явились 526 больных детей с врожденными пороками сердца проживающих в Бухарской области. Группу контроля составили 30 здоровых детей.

**Предметом исследования** явились венозная кровь и сыворотка крови больных детей для проведения биохимических и иммунологических исследований.

**Методы исследования.** Были использованы общеклинические, функциональные, биохимические, иммунологические, гормональные и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

установлено достоверное повышение количества CD16<sup>+</sup>-, CD20<sup>+</sup>-лимфоцитов и уровня ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10, а также достоверное снижение количества CD4<sup>+</sup>-клеток при врожденных пороках сердца у детей;

выявлено снижение уровня общего Т3, свободного и общего Т4 при белых формах, снижение уровня общего Т3 и повышение свободного Т4 при синих формах врожденных пороков сердца;

выявлена взаимосвязь клеточного и гуморального иммунитета с уровнями показателей тиреоидных и кортикальных гормонов;

доказано стабилизирующее действие препарата тимогена, состояние соотношения иммунной и эндокринной системы до/после операционном периоде у больных детей с дефектом межжелудочковой перегородки.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

впервые получены данные о частоте врожденных пороков сердца у детей, проживающих в Бухарской области;

разработана компьютерная программа для обследования детей с дефектом межжелудочковой перегородки, выбора тактики лечения и прогнозирования развития осложнений;

разработан комплекс иммунокорректирующей терапии до/после операции для детей, рожденных с врожденными пороками сердца;

разработаны новые подходы к диагностике и тактике ведения детей с врожденными пороками сердца, обеспечивающие достижения быстрой реабилитации, уменьшения послеоперационных осложнений и инвалидности;

**Достоверность результатов исследования** подтверждается использованными современными, апробированными взаимодополняющими клиническими, лабораторно-инструментальными и статистическими методами, достаточным количеством больных, адекватностью полученных результатов теоретическим и практическим выкладкам, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость полученных результатов заключается в выявленной взаимосвязи иммуно-эндокринных показателей при врожденных пороках сердца у детей служащих основой для проведения в Республике глубоких исследований в будущем. Снижение общего Т3, свободного и общего Т4 при белых пороках, при синих пороках снижение общего Т3 и повышение свободного Т4, взаимосвязь клеточного и гуморального иммунитета с уровнями показателей тиреоидных и кортикальных гормонов раскрывают новые аспекты патогенеза врожденных пороков сердца.

Практическая значимость результатов исследования отмечается диагностикой детей с врожденными пороками сердца, тактикой ведения, комплексом иммунокорректирующей терапии до/после операции, обеспечением быстрой реабилитации, новыми подходами направленными на уменьшение после операционных осложнений и инвалидности, повышению

эффективности лечения и предоставлением возможности повышения качества жизни больных.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по изучению иммуно-эндокринного состояния больных детей с врожденными пороками сердца и оптимизации тактики их ведения:

утверждена методическая рекомендация «Значение иммуно-эндокринных показателей при врожденных пороках сердца у детей» (Заключение Министерства здравоохранения РУз № 8Н-д/123 от 24 мая 2018 года). Данная методическая рекомендация служит ранней диагностике нарушений иммуно-эндокринного состояния у детей с врожденными пороками сердца и своевременному применению меры лечения;

«Программа обследования детей с дефектом межжелудочковой перегородки, выбора тактики лечения и прогнозирования развития осложнений» номером DGU 02417 (зарегистрирована 15 февраля 2012 года в интеллектуальном агентстве Республики Узбекистан). Данный программированный патент служит обследованию детей с дефектом межжелудочковой перегородки, выборе тактики лечения и ранним применением прогнозирования развития осложнений;

результаты научных исследований по выявлению взаимосвязи иммуно-эндокринных показателей, диагностике и разработке новых методов лечения внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в медицинское объединение города Бухары и Джандарского района Бухарской области (Заключение Министерства здравоохранения РУз № 8Н-з/210 от 26 ноября 2018 года). Результаты внедрений повышают качества медицинской помощи, создают возможности уменьшения инфекционной заболеваемости детей с врожденными пороками сердца на 80%, после операционных осложнений на 13–25% повышению качества жизни больных, а также достижения экономической эффективности за счет сокращения койко-дней лечения больных детей в стационаре.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были представлены и доложены на 2 международных и 10 республиканских научно-практических мероприятиях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации всего опубликовано 23 научных работ, в том числе 5 в республиканских и 2 в зарубежных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

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

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуются объект и предмет изучения, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, приведены данные по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, представлены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Современные представления о частоте, диагностике и лечения врожденных пороков сердца (обзор литературы)»** диссертации приведен анализ современной литературы, в том числе представлены современные данные о частоте, факторах риска формирования врожденных пороков сердца, пренатальной скрининг диагностике и её прогностическая значимость. Обсуждены современные проблемы ведения больных детей с врожденными пороками сердца. Приведены дискуссионные вопросы, требующие дальнейших исследований.

Во второй главе **«Характеристика обследованных детей и использованные методы исследования»** дана общая характеристика обследованных детей и описаны специальные методы исследования. В соответствии с целями и задачами работы по изучению частоты ВПС у детей были использованы данные официальной медицинской статистики областного отдела Здравоохранения Бухарской области за 2012–2016 годы. Для достижения цели и поставленных задач были обследованы 526 госпитализированных больных с ВПС, среди них отобраны 160 детей, у матерей которых были исключены иммунологические и эндокринные заболевания.

Иммунологические исследования крови больных детей проводились в лаборатории иммуноморфологии Республиканского центра иммунологии Министерства Здравоохранения РУз. Изучены показатели клеточного и гуморального иммунитета, цитокиновый (ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ ) статус. Анализы крови взяты в динамике до операции в первые 3 месяцев и в 6 месяцев после хирургической коррекции ВПС.

Для определения основных популяций лимфоцитов человека использовались моноклональные антитела серии LT, разработанные в Институте иммунологии Минздрава РФ, НПЦ «Сорбент» (Москва, РФ) методом непрямого розеткообразования.

Содержание иммуноглобулинов классов G, A, M в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии по Manchini с применением моноспецифических сывороток против иммуноглобулинов G, A и M производства Московского института микробиологии и эпидемиологии им. Н.Ф.Гамалеи. Уровень иммуноглобулинов каждого исследуемого образца определяли по калибровочной кривой и выражали в мг%.

Концентрацию ЦИК исследовали по методу Naskova at al. (1978), который основан на нефелометрии различной растворимости мономеров иммуноглобулинов в составе иммунных комплексов при наличии в среде полиэтиленгликоля (ПЭГ, молекулярная масса – 6000) с последующим



измерением светорассеяния исследуемых сывороток на фотокалориметре (КФК-2М при длине волны 450 нм). Использовали тест-набор Ташкентского малого предприятия «Нихол».

Фагоцитарную активность лейкоцитов определяли по методу Кудрявцевой (1984) путем инкубации смеси лейкоцитов и латексных частиц в термостате при 37°С 30 мин. Подсчитывали количество нейтрофилов, поглотивших латексные частицы. Полученные результаты выражали в %. В работе использовали меламиноформальдегидный латекс диаметром 1,5 микрона (НИИ Биологического Приборостроения, Москва, РФ).

Цитокины (IL-10, TNF $\alpha$ ) определяли в сыворотке крови методом ИФА согласно прилагаемой инструкции, использовали тест наборы «Цитокин» (СПб., РФ).

Исследования крови больных детей с ВПС натиреоидный (Т3, Т4, ТТГ) и кортикоидный статус (кортизол) проводились в лаборатории диагностического центра города Бухары методом иммуноферментного анализа на приборе STATFAX 303 (США, 2010) с использованием стандартного набора реагентов АО ВЕКТОР-БЕСТ (Международные сертификаты ISO 9001 и ISO 13485, РФ). Анализы крови были взяты рано утром натощак и до утреннего умывания в периоды до операции и в первые 3 месяцев и 6 месяцев после операции.

С целью иммунокоррекции использовали препарат Тимоген, рекомендовали вводить интраназально один раз в сутки, детям в зависимости от возраста в соответствии возрастной дозировки.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью методов вариационной статистики. Достоверность различий средних оценивалась на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). Корреляционный анализ проводился с использованием методов Спирмена (Rs) и Пирсона (r).

В третьей главе **«Распространенность врожденных пороков сердца у детей Бухарской области»** приведены результаты ретроспективного изучения данных за 5 лет (2012–2016). Установлена частота ВПС, что составляет 4,72 случаев на каждые 1000 рождений. Показатель смертности по ВПС составляет – 12,7%, а в структуре смертностей по ВПР составляет – 40,2%, при этом частота смертности детей по ВПС составляет 0,11 промилле. Частота смертности в зависимости от места жительства показала превышения в 4,9 раза у детей являющихся жителями села. Дети, проживающие в сельских условиях в 4,0 раза больше страдают ВПС, преимущественно их сложными видами. Анализ частоты по месту жительства и полу показал преобладание ВПС в 4,9 раза больше у мальчиков и в 3,4 раза больше у девочек, постоянно проживающих в условиях сельской местности. Госпитализации наиболее подвержены дети в возрасте до 5 лет.

Также установлен факт высокой частоты смертности детей до 5 лет без хирургической коррекции. В структуре ВПС преобладают ДМЖП – 44,8%, ТФ – 17,1%, ДМПП – 15,1% и ТМС – 8,5%.

В четвертой главе **«Особенности течения врожденных пороков сердца»** диссертации представлены клинико-иммунологические особенности ВПС у

детей. Установлено, что у детей с ВПС достоверно ( $p < 0,01$ ) чаще чем в контроле имеют место проявления синдрома иммунного дисбаланса.

Общий пул лимфоцитов, относительного и абсолютного значения, при ВПС у детей был достоверно снижен по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), наименьшее содержание которых наблюдалось у детей с ТФ («синим» ВПС, ( $p < 0,01$ ).

Установлено, что для ВПС характерен сниженный уровень Т-хелперов/индукторов ( $p < 0,01$ ). Анализ абсолютных значений тоже показал достоверный их дефицит, особенно при ДМЖП  $1178 \pm 11,2$  и ТФ  $1455 \pm 9,5$  в 1 мкл ( $p < 0,01$ ).

Концентрация Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов достоверно была повышена при ТФ, как относительная, так и абсолютная –  $26,3 \pm 2,0\%$ ,  $401 \pm 3,0$  в 1 мкл ( $p < 0,01$ ). При ДМЖП относительное число CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов не отличалось от параметров контрольной группы, а абсолютное значение при ДМЖП было несколько повышенным до  $378 \pm 21,0$  в 1 мкл. за счет лейкоцитоза в этой группе.

Относительное содержание НК-клеток в кровотоке больных детей с ДМЖП был повышенным в 2,4 раза и составило в среднем  $27,6 \pm 2,1\%$  ( $P < 0,01$ ). Содержание НК-клеток-(CD16<sup>+</sup>) достоверно повышаются при ДМЖП и составляют –  $27,6 \pm 2,1\%$  и  $224 \pm 9,0$  в 1 мкл.

Сравнительная характеристика содержания циркулирующих CD20<sup>+</sup>-клеток показала, что при ВПС уровень этих клеток достоверно повышается ( $P < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой.

Установлено, при ВПС наблюдается 2-х кратное снижение уровня CD4<sup>+</sup> лимфоцитов на фоне достоверного повышения относительного содержания CD20<sup>+</sup> лимфоцитов в 1,7 раза. ( $P < 0,01$ ). Содержание IgM характеризовалось достоверным повышением при ДМЖП и ТФ,  $129 \pm 2,0$  и  $138 \pm 3,7$  мг/% соответственно. Характерно было достоверное снижение концентрации IgG при ДМЖП и ТФ по сравнению с контрольной группой и составили –  $1121 \pm 3,9$  и  $1111 \pm 5,0$  мг/% соответственно. Изучение неспецифического фактора защиты выявило функциональную недостаточность фагоцитов, такой дефицит наблюдался во всех группах больных с ВПС ( $p < 0,01$ ).

Изучение уровня ЦИК показало превышение контрольных значений в 2,5 раза при ДМЖП ( $p < 0,01$ ).

Изучение цитокинового статуса больных детей с естественным течением, в дооперационном периоде ВПС показал 4-кратное повышение титра ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$  по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об усилении пролиферативных процессов и гиперкоагуляции.

Было изучено состояние иммунного ответа у детей в течении первых 6 месяцев после операции ВПС.

Установлено, что при ДМЖП наблюдается повышение относительного содержания НК-клеток в 2,4 раза ( $p < 0,01$ ) и 4-кратное повышение титра ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$ ; при ТФ сохраняется стойкое продолжение дефицита уровня Т-лимфоцитов и компенсаторное нарастание супрессорной (CD8) и, особенно, киллерной (CD16) активности. Динамическое исследование концентраций иммуноглобулинов G, A и M показало снижение синтеза IgA при всех видах ВПС.

Следовательно, установленное разнонаправленное иммуномодулирующее действие ФНО- $\alpha$  характерно для ВПС, в частности ДМЖП. Это подтверждает существование уникальной саморегуляции ФНО- $\alpha$  по принципу обратной связи с ИЛ-10. Нейрогуморальная регуляция при этом направлена на усиление пролиферативных процессов и коагуляции. Функционирование иммунной системы у детей при естественном течении ВПС сопровождается формированием адаптивного иммунитета, что реализуется в активации В-клеточного звена иммунной системы на фоне дисбаланса в популяции Т-лимфоцитов.

Результаты изучения тиреоидо-кортикального статуса в до операционном периоде показали, что при ДМЖП характерно снижение общего Т3, а также общего и свободного Т4; при ТФ снижение общего Т3, повышение свободного Т4 по сравнению группы контроля и соответственно возрастной нормы.

Исследование ТТГ в периоде до хирургической коррекции показало его снижение в среднем до 2,65 раза у больных в возрасте до 10 лет. С началом пубертатного возраста (11-14 лет) у больных с ВПС отмечается снижение ТТГ в 1,1 раза, а в 15-18 лет повышение в 1,36 раза по отношению группы контроля, что свидетельствует об активной регуляции функции ЩЖ гипопифизом.

В послеоперационном периоде ТТГ достоверно снижается при белых ВПС: до  $1,62 \pm 0,7$  Мед/л вместо  $2,75 \pm 0,6$  Мед/л при ДМЖП ( $p < 0,05$ ). Хирургическая коррекция «синих» ВПС, в частности ТФ способствовала достоверному повышению его синтеза до  $2,96 \pm 0,31$  Мед/л вместо  $2,55 \pm 0,3$  Мед/л ( $p < 0,05$ ) по отношению к до операционной группе.

В исследованиях отмечено повышение уровня кортизола у больных в возрасте до 3-х лет в 2,3 раза, в 4-5 лет- в 1,2 раза. Начиная с 6 лет у больных детей с ВПС отмечается тенденция к снижению кортизола по сравнению с группой контроля. Уже в возрасте 6-10 лет он снижается в 1,2 раза, в 11-14 лет- в 1,7 раза. Также характерно было повышение уровня кортизола у детей в возрасте 15–18 лет в 3,1 раза по отношению к контролю.

Следовательно, при ВПС в возрасте до 5 лет и в период пубертатного возраста у девочек и подростков (15-18 лет) отмечается транзиторная гиперкортизолемиа.

В периоде после хирургической коррекции ВПС анализы показали стойкое снижение кортизола (гипокортизолемию) во всех возрастах. Так, в возрасте до 3-х лет кортизол снижен в 1,3 раза, в 4-5 лет- в 1,1 раза, в 6-10 лет- в 1,16 раза и в возрасте 15-18 лет в 1,8 раза по сравнению с группой до операции.

Установлено, что при ТФ наблюдается компенсаторное гипертиреоидное состояние направленное на усиление теплопродукции и потребления кислорода всеми тканями организма. Послеоперационный период, особенно первые 3 месяцев характеризуется резкой гипофункцией щитовидной железы при всех формах ВПС. Динамическое изучение состояния нейрогуморальной регуляции организма путем исследования гормонов ЩЖ и кортизола у больных после хирургической коррекции ВПС показал развитие вторичного гипотиреоза при всех видах ВПС (наблюдается снижение как общего, так и свободного Т3 и Т4).

Установленные характерные изменения в концентрации кортизола в крови у больных с ВПС после хирургической коррекции свидетельствуют о миновании стресса в организме за счет устранения гемодинамических нарушений.

Учитывая, состояние нейрогуморальной регуляции и клиническое проявление транзиторного гипертиреоидного состояния до операции при ТФ, установлено, что изучение иммуно-эндокринных показателей крови в динамике определяет не только прогноз течения ВПС, но и тактику ведения и выбора метода лечения.

Корреляционным анализом между иммунологическими и эндокринными показателями при ВПС у 60 детей установлена прямая сильная взаимосвязь ФНО $\alpha$  со свободным ТЗ ( $r=0,779$ ).

Таким образом, анализ связи выявил наличие интеграции (количества статистически значимых связей) иммунологических и гормональных показателей, включенных в корреляционную структуру, что свидетельствует об изменениях механизмов внутренней регуляции иммунитета и гормональной системы у детей при ВПС. Максимальная сила и количество корреляционных взаимодействий отражают высокую степень функционального напряжения иммунной системы на фоне дисбаланса гормональных показателей.

В пятой главе «Влияние коррекции на динамику иммунологических показателей у детей с врожденными пороками сердца» представлены результаты эффективности применения Тимогена с целью иммуно-коррекции у 30 больных детей с ДМЖП.

Установлены выраженные положительные сдвиги иммунологических параметров крови: достоверное повышение уровня Т-лимфоцитов у детей с ДМЖП через 3 и 6 месяцев после хирургической коррекции ВПС на фоне иммунотерапии до  $34,2 \pm 1,0\%$  и  $37,0 \pm 2,4\%$  соответственно по отношению к группе до лечения ( $P < 0,05$ ). Относительное содержание CD4 $^{+}$ -лимфоцитов имело тенденцию к достоверной нормализации после одного месяца иммунотерапии до операции и 3 месяцев после операции до  $32,2 \pm 1,1\%$  и  $41,3 \pm 1,1\%$  по отношению к контрольной группе, а также через 6 месяцев после хирургической коррекции ВПС до  $44,7 \pm 1,1\%$  по отношению к группе до лечения ( $P < 0,05$ ). В динамике иммунотерапии отмечена постепенная нормализация соотношения CD4/CD8 через 3 месяца после хирургического лечения (рис. 1).

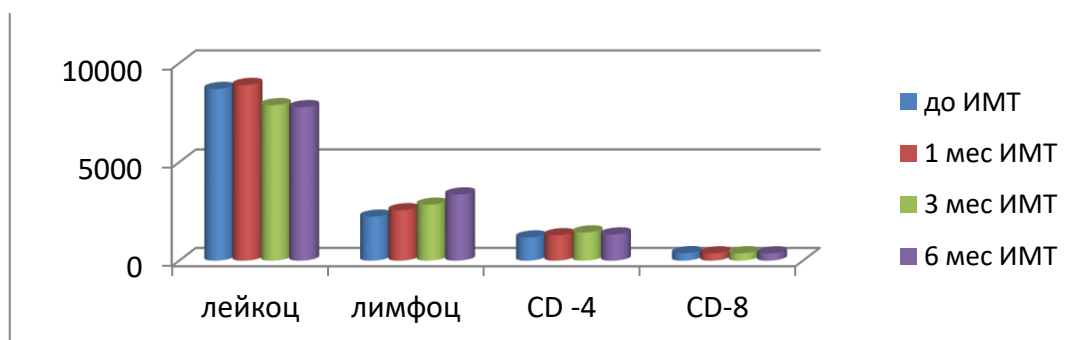
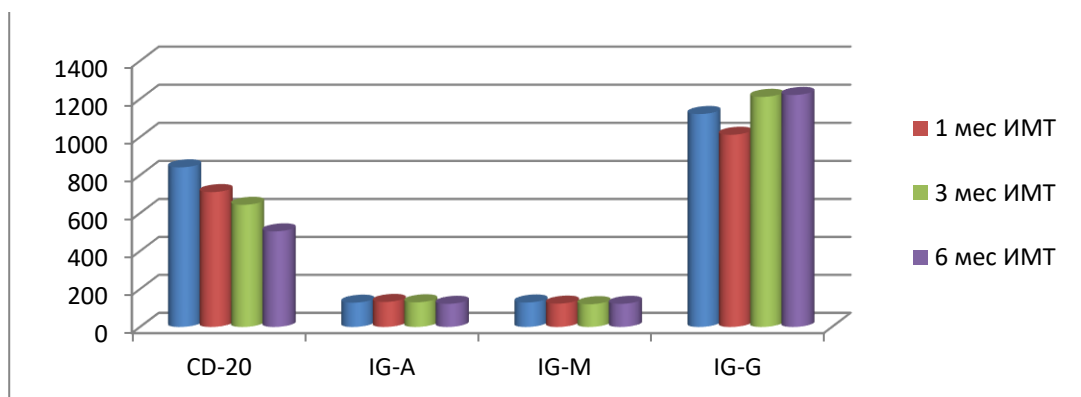


Рис. 1. Динамика параметров клеточного иммунитета у детей с ВПС после ИМТ.

Применение Тимогена способствовало снижению числа CD20 $^{+}$ клеток через 3 месяца после хирургической коррекции ДМЖП –  $23,4 \pm 1,3\%$ , занимая достоверность по отношению к группе до иммунотерапии –  $34,0 \pm 1,8\%$ . Уровни IgM и IgG после комплексного лечения достоверно нормализовались соответственно –  $123 \pm 1,0$  мг/% против  $129 \pm 2,0$  мг/% до иммунотерапии ( $P < 0,01$ ), и –  $1012 \pm 3,5$  мг/% против контрольной группы –  $1220 \pm 2,4$

мг/%(P<0,05). Концентрация IgA с тенденцией к нарастанию через месяц после иммунотерапии до хирургической коррекции постепенно нормализуется до контрольных значений, через 3 и 6 месяцев после хирургической коррекции ДМЖП 130,0 ±4,1 и 122,0 ±3,5 мг/% соответственно (рис. 2).



**Рис. 2.** Динамика параметров гуморального иммунитета у детей с ВПС после ИМТ.

Повышенное содержание CD16<sup>+</sup>-клеток при ДМЖП через 6 месяцев после хирургического лечения достоверно снижается по отношению к группе до иммунотерапии достигая контрольных значений до 12,1±2,0% против 27,6±2,1%.

Фагоцитарная активность нейтрофилов, подавленная у детей с ДМЖП в результате проведенного лечения Тимогеном повысилась через 3 месяца после хирургической коррекции и составила – 47,0 ±1,3 % против 41,0 ±1,6% до иммунотерапии (p<0,05). В результате проведенного лечения с включением Тимогена у детей с ДМЖП уровень ЦИК достоверно снизился (P<0,01).

Следовательно, включение Тимогена к базисной терапии у детей с ВПС способствует восстановлению многих изученных параметров клеточного и гуморального иммунитета. У детей с ВПС через месяц после лечения отмечалась нормализация общего пула Т-лимфоцитов, Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов, Т-хелперов/индукторов, натуральных киллерных клеток, иммуноглобулинов G, A, M.

Для разработки программы обследования детей с ВПС и оптимизации тактики их ведения были отобраны 120 больных детей с ВПС, которым была оказана плановая хирургическая коррекция. В ходе разработки прогностического алгоритма для определения факторов риска и прогноза больных с ДМЖП больные дети были изучены по 17 признакам и 41 их градаций.

Подсчет диагностических коэффициентов (ДК) в соответствии с учетом признаков болезни и их градаций показали следующие прогностические результаты, при сумме ДК+5 и более баллов у больных имеется высокий послеоперационный риск развития осложнений, что доказывает необходимость иммуно-коррекции в предоперационном периоде. При сумме ДК-5 и менее у больных с ВПС отсутствует риск. Самый благоприятный интервал для операции больных с ДМЖП установлен при наборе суммы ДК от -5 до +5 баллов по разработанной программе.

Разработанная программа для обследования детей с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП), выбора тактики лечения и

прогнозирования развития осложнений патентована свидетельством DGU № 02417 (2012), и предоставляет возможности врачам кардиологам и кардиохирургам, а также ВОП обследования детей для выбора тактики лечения и дальнейшего ведения больных с ДМЖП (оперативное или консервативное в зависимости от степени недостаточности кровообращения) и дальнейшего прогнозирования течения ВПС у детей.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Частота ВПС у детей, постоянно проживающих в Бухарской области составляет 4,72 случаев на каждые 1000 рождений. В структуре ВПС преобладают ДМЖП (44,8%), ТФ(17,1%), ДМПП (-15,1%) и ТМС (-8,5%) частота которых составляет – 28,2; 10,8; 9,5 и 5,4 промилле соответственно. При этом соотношение мальчиков и девочек 1:1. Дети, проживающие в сельских условиях в 4,0 раза больше страдают ВПС, преимущественно их сложными видами.

2. При ВПС наблюдается 2-х кратное снижение уровня CD4<sup>+</sup> лимфоцитов на фоне достоверного повышения в 1,7 раза относительного содержания CD20<sup>+</sup>лимфоцитов и в 2,5 раза CD16-лимфоцитов. Цитокиновый статус при этом показывает 4-х кратное повышение уровня ФНО-α и ИЛ-10.

3. Установлено снижение функции щитовидной железы у детей при ВПС (ДМЖП и ТФ). Для ВПС в раннем детском и пубертатном возрасте (до 5 лет и в 15-18 лет) характерно повышение синтеза кортизола (гиперкортизолемиа). После хирургической коррекции при синих ВПС (ТФ) развивается транзиторное гипертиреозное состояние и гипокортицизм, при ДМЖП «латентный» гипотиреоз и гипокортицизм.

4. Разработан и предложен в практику здравоохранения алгоритм ведения больных с ВПС и программа для обследования детей с ДМЖП, которые способствуют обоснованному выбору тактики лечения и прогнозирования развития осложнений. Предложенные подходы к диагностике и тактике ведения детей с врожденными пороками сердца обеспечивают достижения быстрой реабилитации, уменьшения послеоперационных осложнений и инвалидности;

5. Оценен метод иммунокоррекции Тимогеном при ВПС у детей, применение его в медицинской практике способствует положительной динамике нарушенных звеньев в иммунной системе, сокращению просрочек хирургических коррекций ВПС по поводу острых респираторных заболеваний, а также ранней коррекции иммуно-эндокринных изменений после хирургической коррекции, улучшению общего состояния и восстановлению нарушенных звеньев иммунной системы до нормативных значений.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL AT THE SCIENTIFIC COUNCIL ON  
THE ADMISSION OF SCIENTIFIC DEGREES DSc.30.08.2018.Tib.50.01  
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT INSTITUTE  
OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

---

**BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

**SADULLOEVA IRODA KURBONOVNA**

**CLINICAL-DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF IMMUNO-  
ENDOCRINE INDICATORS IN CHILDREN WITH CONGENITAL  
HEART DEFECTS**

**14.00.36 — Allergy and immunology  
14.00.09 — Pediatrics**

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

**TASHKENT – 2018**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2018.1.PhD/Tib589.**

The dissertation was carried out at the Bukhara state medical institute

The abstract of the dissertation was posted in two (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.immunology.uz) and on the website of “ZiyoNet” information-educational portal at (www.ziynet.uz).

**Scientific chief:** **Navruzova Shakar Istamovna**  
Doctor of Medicine, Docent

**Official opponents:** **Rakhmankulova Zukhra Jandarovna**  
Doctor of Medicine, Docent

**Bobomuratov Turdikul Akramovich**  
Doctor of Medicine, Professor

**Leading organization:** Tashkent Institute of postgraduate medical education

The defence of the dissertation will be held on “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2018, at \_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.30.08.2018.Tib.50.01 Institute of Immunology and human genomics (Address: 100060 Tashkent. 74 Ya. Gulomov str., Tel./Fax 99871) 233-08-55), e-mail: immunologiya@qip.ru).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of 01 Institute of Immunology and human genomics (registered under No.\_\_\_\_). (Address100060 Tashkent. 74 Ya. Gulomov str., Tel./Fax 99871) 233-08-55), e-mail: immunologiya@qip.ru

The abstract of dissertation was distributed on “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2018.  
(Registry record No. \_\_\_\_ dated “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2018.)

**T.U. Aripova**

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

**Z.S. Kamalov**

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

**A.A. Ismailova**

Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, doctor of medical sciences



## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the research** is to evaluation of clinical, diagnostic and prognostic values of immuno-endocrine parameters in children with congenital heart defects.

**The tasks of the research are:**

conducting a clinical and statistical analysis of congenital heart defects as part of congenital malformations in children living in the Bukhara region;

study of the state of immunological and hormonal parameters in children with congenital heart defects;

determination of the relationship of cellular and humoral immunity with thyroid and cortical hormonal parameters in congenital heart defects in children;

evaluation of the effectiveness of immunocorrective therapy in before and after surgery for the treatment of children with congenital heart defects;

develop a program for examining children with congenital heart defects and optimizing their management tactics over time;

**The object** of the research were 526 patients with congenital heart defects. The control group consisted of 30 healthy children.

**The scientific novelty of the research is as follows:**

a significant increase in the number of CD16 + -, CD20 + - lymphocytes and the level of TNF- $\alpha$ , IL-10, as well as a significant decrease in the number of CD4 + cells in congenital heart defects in children;

a decrease in the level of total T3, free and total T4 in white forms, a decrease in the level of total T3 and an increase in free T4 in blue forms of congenital heart defects;

the relationship of cellular and humoral immunity with the levels of thyroid and cortical hormones;

the stabilizing effect of the preparation of timogen is proved: the state of the ratio of the immune and endocrine systems in both before and after the operative period in sick children with an interventricular septal defect;

**Implementation of research results.**based on the the obtained scientific results on the study of immuno-endocrine state of children with congenital heart defects and optimization of their management tactics:

Methodical recommendations "Value of immuno-endocrine parameters in congenital heart defects in children" were approved and applied in the practice of health care (Conclusion of the Ministry of health of Uzbekistan № 8N-P/116 of may 4, 2018).This methodical recommendation serves to early diagnosis of disorders of the immune-endocrine state in children with congenital heart defects and timely use of treatment measures;

The program of examination of children with ventricular septal defect, the choice of treatment tactics and prediction of the development of complications "number DGU 02417 (registered February 15, 2012 in the intellectual agency of the Republic of Uzbekistan). This programmed patent serves the examination of children with ventricular septal defect, the choice of treatment tactics and the early use of predicting the development of complications.

Results of research on features tireocortical and immune status of sick children with congenital heart defects, their management tactics in practical health care, particularly in a multidisciplinary consultative clinic of Bukhara city, in the children's Department Jondor district medical Association in Bukhara region (Conclusion of the Ministry of health of the Republic of Uzbekistan № 8 N-z/210 dated 26 november 2018).The results of introductions improve the quality of medical care, create opportunities for reducing the infectious morbidity of children with congenital heart defects by 80%, after operating complications by 13-25%, improving the quality of life of patients, as well as achieving economic efficiency by reducing the number of hospital days for sick children in the hospital.

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

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАРИ РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Наврузова Ш. И., Саъдуллоева И.К., Хусаинова В.К., Юсупова Г.С. Особенности функционирования иммунной системы детей с врожденными дефектами межжелудочковой перегородки сердца // Журнал теоретической и клинической медицины Ташкент, 2014. -№5.- С.33-36.(14.00.00; №3).

2. Наврузова Ш. И., Саъдуллоева И.К. Оценка состояния иммунитета и функций желез внутренней секреции при врожденных пороках сердца у детей// Педиатрия. Ташкент, 2016. -№3. – С. 35-38. (14.00.00; №16).

3. Наврузова Ш. И.,Саъдуллоева И.К.State of neuro-humoral regulation in congenital heart defects in children // European science review Austria. 2016. - № 7-8. P. 133-135.(14.00.00; №19).

4. Наврузова Ш.И., Саъдуллоева И.К., Сафарова Ш.У. Иммуномодулирующая терапия препаратом тимогеном больных детей с врожденными пороками сердца // Журнал теоретической и клинической медицины Ташкент, 2018. - № 4. -С.114-116. (14.00.00; №3).

5. Наврузова Ш. И. Саъдуллоева И.К Сулейманова Г.С. Correlation interrelation of immunological and hormonal indices in children with congenital heart diseases // European science review Austria. 2018. - № 7-8. P. 139-141. (14.00.00; №19).

**II бўлим (II часть; II part)**

6. Наврузова Ш. И., Саъдуллоева И.К., Абдуллаева М.Х., Ахмедов А.Т. Иммунный и цитокиновый статус у детей с врожденными дефектами межжелудочковой перегородки сердца // Сборник научных трудов Республиканская научно- практическая VI конференция “Современные проблемы диагностики, лечения и профилактики аллергических заболеваний” Ташкент, 2011. - С. 53-54

7. Наврузова Ш. И., Саъдуллоева И.К.,Ахмедов А.Т. Программа для обследования детей с дефектом межжелудочковой перегородки, выбора тактики лечения и прогнозирования развития осложнений // Патентная программа, Узбекистан. DGU02417 от 15.02.2012 г.

8. Наврузова Ш. И., Саъдуллоева И.К. Особенности цитокинового статуса у детей с врожденным дефектом межжелудочковой перегородки сердца // “Проблемы биологии и медицины” №1(68),2012. - С. 85-86

9. Саъдуллоева И.К., Ахмедов А.Т. Особенности состояния иммунитета детей с врожденным дефектом межжелудочковой перегородки сердца //

Сборник научных трудов 76-я итоговая студенческая научно-практическая конференция. Красноярск, 2012.- С.520-521.

10. Саъдуллоева И.К., Ахмедов А.Т. Иммунологические параметры крови детей с врожденным дефектом межжелудочковой перегородки сердца // Сборник научных трудов Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины» Баку, Азербайджан 2012.- С. 137.

11. Наврузова Ш. И., Саъдуллоева И.К., Хусаинова В.К. Особенности иммунитета детей с врожденными пороками сердца // “Проблемы биологии и медицины” №4.1(76),2013. - С. 67-68

12. Саъдуллоева И.К., Ахмедов А.Т. Особенности естественного течения врожденного дефекта межжелудочковой перегородки сердца у детей // Сборник научных трудов молодых учёных и одарённых студентов «Созвездия Авиценны» Бухара, 2014.- С.103-104.

13. Саъдуллоева И.К. Ибрагимов А. Регулирование цитокинового статуса у детей при врожденных пороках сердца // Сборник научных трудов молодых учёных и одарённых студентов «Созвездия Авиценны» Бухара, 2014.- С.104-107.

14. Саъдуллоева И.К. Иммунный статус при врожденных пороках сердца у детей // Сборник научных трудов научно-практической конференции «Актуальные проблемы охраны материнства и детства» Бухара, 2015.- С.211-212

15. Саъдуллоева И.К. Состояние иммунитета при врожденных пороках сердца у детей // «XXI аср-интеллектуал авлодасри» Республика илмий-амалий анжумани илмий ишлар тўплами Тошкент, 2015.- С.103-109

16. Саъдуллоева И.К. Формирование адаптивного иммунитета при естественном течении врожденных пороков сердца у детей // Сборник научных трудов X Международная Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых. Москва, 2015.- С.68-69

17. Саъдуллоева И.К. Иммуно-эндокринные показатели крови как предикторы прогноза врожденных пороков сердца у детей // Сборник научных трудов молодых учёных и одарённых студентов XXIV научно-практической конференции Бухара, 2016.- С. 101-102.

18. Наврузова Ш. И., Саъдуллоева И.К. Клинико-диагностическое и прогностическое значение иммунных показателей при врожденных пороках сердца у детей // «Соғлом она ва бола бахтли келажак асоси» Республика илмий-амалий анжумани илмий ишлар тўплами. Бухоро, 2016. - С.79-81

19. Наврузова Ш. И., Саъдуллоева И.К. Состояние иммунитета и нейрогуморальной регуляции при врожденных пороках сердца у детей // Материалы III международной научной конференции «Scientific achievements of the third millennium» 31 July 2016 L Journal.RU Сан Франциско.- С. 31-34

20. Наврузова Ш. И., Саъдуллоева И.К. Тиреоидо-кортикальный статус больных детей с врожденными пороками сердца // Сборник научных трудов Республиканской научно-практической конференции «Старшие научные сотрудники-соискатели в сфере здравоохранения» Ташкент, 2016.- С.194-195

21. Саъдуллоева И.К. Особенности состояния иммунитета и функций желез внутренней секреции у детей при врожденных пороках сердца после оперативной коррекции // «XXI аср-интеллектуал авлод асри» Республика илмий-амалий анжумани илмий ишлар тўплами Тошкент, 2017. - С. 194-199.

22. Sadulloeva I.K. Characteristics of immune system and functions of endocrine secretion in children with congenital heart disease after surgical correction // Ёш олимлар Республика илмий-амалий анжумани илмий ишлар тўплами. Термиз, 2017.- С. 135-136

23. Наврузова Ш. И., Саъдуллоева И.К., Ибрагимов А.И. Тиреоидо-кортикальный статус при врожденных пороках сердца у детей // Материалы IV-международной научной конференции «Научный диалог: вопросы медицины» Самара, 2017. - С. 8-9

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» журнали таҳририятида  
таҳрирдан ўтказилди

Босишга рухсат этилди: 12.12.2018.  
Бичими: 60x84 1/8. «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табағи 3,5. Адади: 100. Буюртма: №100

100060, Тошкент, Я. Ғуломов кўчаси, 74.

«TOP IMAGE MEDIA»  
босмаҳонасида чоп этилди.