

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КЎЗ МИКРОХИРУРГИЯ  
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.01.2020.Tib.105.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КЎЗ МИКРОХИРУРГИЯ  
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**ТАШХАНОВА ДИЛРАБО ИСКАНДАРОВА**

**ЧАЛА ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАР РЕТИНОПАТИЯСИНИ ЭРТА  
ТАШҲИСЛАШНИНГ ЯНГИ УСУЛЛАРИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ  
ВА УЗОҚ МУДДАТЛИ НАТИЖАЛАРНИ ТАҲЛИЛ ҚИЛИШ  
ЙЎЛЛАРИ**

**14.00.08 – Офтальмология**

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

**ТОШКЕНТ – 2022**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Ташханова Дилрабо Искандаровна**

Чала туғилган чақалоқлар ретинопатиясини эрта ташҳислашнинг янги усулларини оптималлаштириш ва узоқ муддатли натижаларни таҳлил қилиш йўллари..... 3

**Ташханова Дилрабо Искандаровна**

Пути оптимизации новых методов ранней диагностики и анализ отдаленных исходов ретинопатии недоношенных..... 29

**Tashkhanova Dilrabo Iskandarovna**

Ways to optimize new methods of early diagnosis and analysis of long-term outcomes of retinopathy of prematurity..... 55

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 59

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КЎЗ МИКРОХИРУРГИЯ  
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.01.2020.Tib.105.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КЎЗ МИКРОХИРУРГИЯ  
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**ТАШХАНОВА ДИЛРАБО ИСКАНДАРОВНА**

**ЧАЛА ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАР РЕТИНОПАТИЯСИНИ ЭРТА  
ТАШҲИСЛАШНИНГ ЯНГИ УСУЛЛАРИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ  
ВА УЗОҚ МУДДАТЛИ НАТИЖАЛАРНИ ТАҲЛИЛ ҚИЛИШ  
ЙЎЛЛАРИ**

**14.00.08 – Офтальмология**

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

**ТОШКЕНТ – 2022**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вази­рлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.1.PhD/Tib752 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургия илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.eye-center.uz](http://www.eye-center.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Каримова Муъссар Хамитовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Мақсаева Сакинат Магомедовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор  
(Россия Федерацияси)

**Бузуков Батир Тулкунович**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Етакчи ташкилот:**

**Академик С.Н. Фёдоров номидаги «Кўз микрохирургияси» соҳалараро илмий-техник комплекси «Миллий тиббий тадқиқот маркази» Федерал давлат автоном муассасаси**

Диссертация химояси Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургия илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.01.2020.Tib.105.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «22» декабр кунини соат 13:30 даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100173, Тошкент шаҳри, Учтепа тумани, Кичик халқа йўли, 14-уй. Тел.: (+99871) 217-49-34; факс: (+99871) 217-49-37; e-mail: [eye-center@inbox.ru](mailto:eye-center@inbox.ru)).

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургия илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин ( N-0154 - рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100173, Тошкент шаҳри, Учтепа тумани, Кичик халқа йўли, 14-уй. Тел.: (+99871) 217-49-34; факс: (+99871) 217-49-37; e-mail: [eye-center@inbox.ru](mailto:eye-center@inbox.ru).

Диссертация автореферати 2022 йил «7» декабр кунини тарқатилди.

(2022 йил «7» декабр даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).



**А.Ф. Юсупов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,  
тиббиёт фанлари доктори

**Ш.А. Джамалова**

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

**М.С. Қасимова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
кошидаги Илмий семинар раис уринбосари,  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотига кўра, бугунга келиб ер юзини 37 млн кўзи ожиз ва 124 млн кўриши паст бўлган инсонлар ташкил этади. Шунда ҳар бир тўртинчи бемор болалигида кўриш қобилятини йўқотган. 15 ёшгача бўлган болалар орасида 1,5 млн кўзи ожизлардир. Ҳар йили дунёда 15 миллионга яқин чақалоқлар эрта туғилади. ЖССТ маълумотларига кўра, “эрта туғилиш” атамаси ҳомиладорликнинг 22-нчидан 37-нчи тўлик ҳафтасигача бўлган даврда боланинг туғилишини англатади. Эрта туғилиш ҳолатлари барча туғилганларнинг 5-18% ни ташкил қилади<sup>1</sup>.

Кўплаб маълумотларга кўра, эрта туғилган чақалоқлар орасида кўз касалликлари ва кўриш аъзосининг ривожланишидаги аномалиялар ўз вақтида туғилган болаларга қараганда 5-10 баробар кўпроқ аниқланади. Беморларнинг ушбу тоифаси учун энг катта хавфни кўз тўр пардасининг етилмаган қон томирларини зарарлайдиган специфик касаллик -чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси (ЧТЧР) ташкил этади. Ҳозирги кунга келиб, ЧТЧР эрта туғилган чақалоқларда болалик давридаги кўрлик ва заиф кўриш сабаблари орасида етакчи ўринни эгаллайди. Туғилиш вақтида бола қанчалик етилмаган бўлса, касаллик шунчалик кўпроқ кузатилиб, 500-1000 гр оғирликдаги болалар орасида 88-95% га етади<sup>2</sup>.

Ҳозирги вақтда чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси ривожланишининг 50 дан ортиқ хавф омиллари мавжуд. Бироқ ЧТЧР клиник кечишининг хавф омилларига мос келмаслиги ва тана вазни экстремал даражада паст бўлган болаларда касалликнинг бошланиши ва кечишини эрта ташхислашда мавжуд булган усуллар аниқлигининг пастлиги (ҳозирги кунда туғилгандаги тана вазни 380 грга тенг бўлган болалар тирик қолмоқда) ривожланиш ва жадаллашувини эрта ташхислашнинг янги усулларини излаш ва ишлаб чиқишни, шунингдек, ЧТЧРни даволашга қаратилган ёндашувларни ўзгартиришни ўта долзарб қилиб қўяди. Шу муносабат билан, маҳаллий ва ҳорижий олимлар томонидан ЧТЧР ривожланишини ташхислашнинг эрта усулини яратишга уринишлар қилинмоқда, аммо маълум усуллар машаққатли, қиммат ва клиник амалиётда кенг қўлланилиши чекланган.

Охирги ўн йилликда ЧТЧР билан боғлиқ кўрлик ҳолатлари ортиши, эрта туғилган чақалоқларга неонатал ёрдам кўрсатиш сифати яхшиланганлиги сабабли, вазни экстремал даражада кам бўлган болаларнинг яшаб қолиш даражаси ортганлиги ўрта ва паст даромадли мамлакатларда қайд қилинган.

Ушбу диссертацион тадқиқот, маълум даражада, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 16-мартдаги “Шошилинич тиббий ёрдам тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПФ-4985-сонли, 2017-йил 20-июндаги “Ўзбекистон Республикаси аҳолисига

<sup>1</sup> ЖССТ Биринчи Бутунжаҳон ҳисоботи , 10.2019

<sup>2</sup> Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Нероев В.В., Тахчиди Х.П. Офтальмология. Миллий қўлланма. М., 2018. – 586-599 б.

ихтисослаштирилган тиббий ёрдамни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-3071-сонли, 2018 йил 7-декабрдаги “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш комплекс чора-тадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-5590-сонли қарорлари, шунингдек, ушбу соҳада қабул қилинган бошқа меъёрий ҳужжатларда тасдиқланган вазифалар ижросига хизмат қилмоқда<sup>3</sup>.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси турли давлатлар олимлари томонидан ярим аср давомида ўрганилмоқда, бироқ ҳозирги кунга қадар ушбу касаллик ортидан кўзи ожизлар сони ўсишда давом этмоқда. Бу, биринчи навбатда, жуда эрта туғилган чақалоқларнинг яшаб қолиш даражасининг ортиши билан боғлиқ бўлиб, улар орасида оғир шакллариининг учраши анча юқоридир. Хусусан, республикамизда мазкур муаммони ўрганишга бағишланган санокли адабиёт манбалари мавжуд.

Кўп йиллик олиб борилган клиник ва экспериментал тадқиқотларга қарамасдан, ушбу касалликнинг патогенези тўлиқ ўрганилмаган. Чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси ҳақидаги замонавий тасаввурлар унинг келиб чиқишидаги кўп омилли табиатининг тан олинисига йўналтирилади. Ҳозирги вақтда ушбу оғир касалликнинг 50 дан зиёд хавф омиллари аниқланган. Улардан асосийлари – туғилган вақтдаги кичик гестацион ёши ва кам вазнидир. (Аветисов С.Э., 2018).

Шу билан бирга, ушбу касалликнинг патогенези бўйича мавжуд назарияларнинг ҳар бири бошқа тадқиқотлар натижалари билан бир неча бор тасдиқланган ҳамда уларнинг ривожланиш механизмлари ва эрта туғилган чақалоқлар ретинопатияси ривожланишининг туташ нуқталари аниқланади, аммо адабиётларда мавжуд чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси ривожланишидаги генетик белгиларнинг ўрни ҳақидаги маълумотлар кам сонли ва қарама-қаршидир (Рудько А.С., 2017). VEGF нинг энг функционал аҳамиятли полиморф вариантларидан бири rs2010963 полиморфизмидир, бу ген нуклеотидлар кетма-кетлигининг 634-позициясида Сни Гга алмаштиришдир. Адабиётларда rs2010963 С/Г полиморфик вариантыни нуклеотидлар билан алмаштиришда қон плазмасидаги VEGF даражасининг ортиши ҳақида маълумотлар мавжуд. Бироқ, VEGF генининг rs2010963 ва ЧТЧР намоён бўлиши ўртасидаги муносабатлар ҳали ҳам ўрганилмаган соҳа бўлиб қолмоқда.

ЧТЧР патогенезини изоҳлашга қаратилган кўплаб гипотезалар мавжуд. А.Patz ва Н.Ashton (1955) теорияси классик бўлиб ҳисобланади, улар патологик жараённинг бифаз реакциясини тахмин қилганлар

---

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш комплекс чора-тадбирлари тўғрисида”ги Фармони.

(гипероксия/гипоксия фазалари алмашилиши): бошланғич бўғин – узок муддатли кислородли терапия вақтида кислороднинг қисман кучланиш даражасининг ортиши туфайли етилмаган тўр парда томирларининг вазоконстрикцияси, иккинчи бўғин – қон томирларининг бўшаб қолиши ва облитерацияси – қондаги кислороднинг қисман кучланиш даражасининг пасайиши оқибатида (нисбатан гипоксия шароитида) кейинчалик юзага келадиган патологик томирлар пролиферацияси билан периферик ретинал гипоксия ривожланади. Шунингдек, ўз тадқиқотларида Аветисов С.Э., Ревта А.М., Сайдашева Э.И. ривожланишнинг асосий кўзғатувчи механизми эрта туғилган чақалоқнинг узок муддатли гипероксигенациясининг тўр парда периферик гипоксияси билан алмашилиши эканлигини изоҳлаганлар.

Бошқа муаллифлар ЧТЧР ривожланишида кислород терапиясининг етакчи ўрнини инкор этиб, уни она қорин ичи ва неонатал гипоксия билан боғлайдилар. Гистологик тадқиқотларга кўра, ўлик туғилган чақалоқларда (47,6%) ва туғилгандан кейин биринчи 3 кун ичида вафот этганларда (41-69,5%) ЧТЧР мавжудлиги ЧТЧР ривожланишининг асосий сабаби сифатида кислородли терапияни истисно қилишга сабаб бўлади, экспериментал маълумотларга кўра, тўр парданинг неоваскуляризацияси кислород билан тўйиниш тўхтатилгандан фақат 1-4 кундан кейингина бошланади, унинг давомийлиги бир неча кун билан белгиланади. Бундан келиб чиқиб, ЧТЧР она қорнида ривожланиши эҳтимоли мавжуд деб хулоса қилиш мумкин (Шилова Н.А., 2018).

Ўзбекистонда ЧТЧР патогенези, клиникаси ва даволаш масалаларини ўрганиш муаммосига бир қанча илмий ишлар бағишланган. Усманова Ё.А., Хамраева Л.С. гестация муддати 36 ҳафтадан кам бўлган эрта туғилган чақалоқларни мониторинг қилиш муддатини ўрганиб, ЧТЧР билан касалланишининг юқори даражаси гестация даври 33 ҳафтагача ва тана вазни 1500 гр гача бўлган болаларда учраши тўғрисидаги хулосага келишди (Усманова Е.А., 2014).

Фақат маълум бир минтақа учун ген мутацияларининг популяция хусусиятларини дастлабки ўрганиш ҳамда ушбу касалликнинг генотиби ва фенотиби, биохимик кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқликни баҳолаш, кўзнинг қон томирлари зарарланишидаги асоратларни эрта ташхислаш ва олдини олиш чораларида тўғри стратегия(йуналиш)ни танлашга имкон яратиши мумкин. Жаҳон олимлари томонидан кўплаб тадқиқотлар олиб борилишига қарамасдан, республикамизда клиник, молекуляр-генетик ва биокимёвий тадқиқотлар асосида чала туғилган чақалоқлар ретинопатиясининг эрта ташхисланиши ва ривожланиши масалаларини ҳал этиш бўйича фундаментал ишларни амалга ошириш зарур бўлиб қолмоқда.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказининг АДСС 1.7. “Янги туғилган чақалоқларда полиорган етишмовчилиги синдромининг клиник ҳамда диагностик мезонларини, патогенетик даво усулларини ва прогнозини ишлаб чиқиш”

амалий лойиҳаси доирасида ва давлат дастурининг илмий йўналишларига мувофиқ бажарилган (2015-2017).

**Тадқиқотнинг мақсади** чала туғилган чақалоқлар ретинопатиясини эрта ташхислашнинг янги усулларини оптималлаштириш ва узоқ муддатли натижаларни таҳлил қилиш йўлларини ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

Янги туғилган чақалоқларнинг тана вазнига ва гестацион ёшига қараб ЧТЧР билан касалланишини аниқлаш

Эрта туғилган чақалоқларда кўрув аъзосининг ҳолатини гестацион ёшига қараб ўрганиш

Чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси ривожланишининг асосий хавф омилларини ўрганиш

Детерминант генларининг мутант ва ёввойи аллеллари (VEGF) пайдо бўлиш частотасини ўрганиш ва нейроспецифик енолаза (NSE) даражасини қонда аниқлаш ҳамда ушбу белгиларнинг чала туғилган чақалоқлар ретинопатиясини шакллантиришдаги ҳиссасини баҳолаш

Чала туғилган чақалоқлар ретинопатиясини бошдан кечиргандан кейинги функционал прогноз ва узоқ муддатли асоратларни аниқлаш.

**Тадқиқотнинг объектини** РИПИАТМнинг эрта туғилган чақалоқларни парвариш қилиш бўлимидаги 99 нафар чала туғилган чақалоқлар ва 2-нчи туғруқ комплексида туғилган 55 нафар соғлом чақалоқлар, шунингдек, 2014-2020 йилларда РИКМИАТМда текширувдан ўтган ва хужжатларда тасдиқланган, анамнезида ЧТЧРни ўтказган 3-ойликдан 14-ёшгача бўлган 54 нафар болалар ташкил этди.

**Тадқиқотнинг предмети** текширилган болалар кўрув аъзосининг клиник ва функционал кўрсаткичлари, молекуляр-генетик ва иммунохимёвий тадқиқотлар кўрсаткичларидан иборат бўлди.

**Тадқиқотнинг усуллари:** тадқиқот иши бажарилиши жараёнида визиометрик, биомикроскопик, скиаскопик, авторефрактометрик, офтальмоскопик, молекуляр-генетик, иммунохимёвий тадқиқот усуллари ҳамда статистик усуллардан фойдаланилди.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги.** Гестацион ёши ва тана вазнига қараб чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси чала туғилган чақалоқлар орасида 22,2% ни ташкил этган ва касалланишнинг гестацион ёши ва тана вазнига қараб тескари пропорционал боғлиқлиги исботланган;

Чала туғилган чақалоқлар кўрув аъзосининг барча қисмлари етук эмаслиги, уларнинг функционал ривожланишдан орқада қолиши аниқланган ва ушбу ўзгаришларнинг гестацион ёшига боғлиқлиги исботланган;

Чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси ривожланиши учун асосий хавф омиллари туғилишдаги кичик гестацион ёш ва вазн камлиги, яъни чақалоқ етилмаганлиги исботланган. Бундан ташқари, бу болалар оғир соматик ва акушерлик-гинекологик анамнезга эга бўлган энг юқори хавф гуруҳидаги аёллардан туғилганлиги ҳамда ушбу патологияга эга болаларда полиорган етишмовчилиги борлиги исботланган;



Чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси бўлган болаларда VEGFA гени C634G полиморфизмининг прогностик аҳамиятини ўрганиш натижасида VEGFA гени rs2010963 полиморфизмининг C/G va G/G функционал жиҳатдан ноқулай генотиплари чала туғилган чақалоқлар ретинопатиясига мойил бўлган генетик омил эканлиги исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

Ретинопатияни аниқлаш учун барча чала туғилган чақалоқларнинг бирламчи профилактик текширувларини, яъни неонатолог ва офтальмологнинг биргаликдаги ишини ҳаётнинг 3-4 ҳафтасидан кечиктирмай оқилона ташкил этиш лозим.

Кам вазнли эрта туғилган чақалоқларнинг туғилишини ва чала туғилган чақалоқлар ретинопатиясининг ривожланиш хавфини камайтириш учун ҳомилани кўтара олмасликнинг, оналардаги ноҳўя акушерлик ва гинекологик анамнезининг олдини олиш зарурати мавжуд.

VEGF A генининг rs2010963 полиморфизмининг юқори даражаси уни ЧТЧР ривожланиш хавфининг доминант молекуляр-генетик белгиси сифатида кўриб чиқишга ва ундан прогностик тест сифатида фойдаланишга имкон беради.

Чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси бўлган болаларда юқори NSE даражаси нафақат ГЭБ зарарланишининг белгилари, балки зарарнинг бирлашган, чуқурроқ табиатини (гипоксия, интоксикация, яллиғланиш) акс эттиради, бу чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси ривожланишида бошланғич омил сифатида тўр парда гипоксиясининг ўрнини исботлаб беради.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** илмий тадқиқотларда назарий ёндашувлар ва усуллардан фойдаланиш, беморларнинг етарлилиги, замонавий офтальмологик тадқиқот усулларида фойдаланиш билан тасдиқланган, шунингдек, клиник ва молекуляр-генетик тадқиқотлар асосида прогнозлар билан тасдиқланган. Чала туғилган чақалоқлар ретинопатиясининг ривожланиши ва жадаллашуви ҳорижий тадқиқотлар маълумотлари билан таққосланган. Олинган барча натижалар ҳамда хулосалар далилларга асосланган тиббиёт тамойилларига асосланади. Статистик ишлов бериш натижаларининг ишончлилигини тасдиқлаган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Олинган натижаларнинг илмий аҳамияти шундан иборатки, акушерлик анамнези, онанинг экстрагенитал ва генитал патологияси ҳамда кўрув аъзосининг клиник ва функционал хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда тарқалиши, ривожланиш учун хавф омиллари бўйича олинган маълумотлар гестацион ёшга боғлиқ ҳолда республикада ушбу соҳадаги кейинги тадқиқотлар учун асос бўлиб хизмат қилади.

Олинган офтальмологик, молекуляр-генетик ва иммунокимёвий тадқиқотлар динамикаси бўйича олинган маълумотлар чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси ривожланиши, ташҳиси ва даволаш хавфини башорат қилишни мукаммаллаштиради. Тадқиқот натижалари тиббий ва тиббий-биологик ОТМларининг ўқув жараёнида ҳам қўлланилиши мумкин.

Диссертацион тадқиқотнинг амалий аҳамияти чала туғилган чақалоқ кўрув аъзосининг аниқланган клиник ва функционал хусусиятлари офтальмологик тадқиқотларни тўғри талқин қилишга ва касалликни ўз вақтида ташхислашга ёрдам бериши билан изоҳланади. Чала туғилган чақалоқнинг гестацион ёши ва тана вазнига қараб, ЧТЧР билан касалланишнинг ўрганилган кўрсаткичлари парвариш шароитларини яхшилайти, шунингдек, неонатал танлов мезонларини аниқлаш ва эрта туғилган чақалоқларнинг дастлабки ва кейинги текширувлари муддатини белгилайди. ЧТЧР билан касалланган болаларда VEGF A генининг мутант генотиби G / G ни ташишда аниқланган 15 баробардан зиёд ўсиш (36,4% га нисбатан 3,6% га) ушбу усулдан чала туғилган чақалоқлар ретинопатиясининг маркери прогностик белгиси сифатида фойдаланишни тавсия қилиш имконини беради.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Оғир ҳолатдаги янги туғилган чақалоқларни ташхислаш, даволаш ва реабилитация қилишни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси бўлган болалар қонидаги нейроспецифик енолаза прогностик аҳамияти» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 20 июлдаги 8н-р/231 маълумотномаси). Натижада иммунокимёвий тадқиқотлар динамикаси бўйича олинган маълумотлар чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси ривожланиш хавфини эрта ташхислаш имконини берган;

«Чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси бўлган болалар қонидаги VEGFA генининг C634G полиморфизми прогностик аҳамияти» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 20 июлдаги 8н-р/232 маълумотномаси). Натижада ўтказилган молекуляр-генетик текширувлар чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси ривожланишига сабаб бўлувчи мутант генларни аниқлаш имконини берган;

Олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази ҳамда 2-нчи шаҳар туғруқ комплексининг даволаш фаолиятига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 22 октябрдаги 8н-з/376-сон маълумотномаси). Олинган натижалар чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси билан касалланиш ҳолатларини аниқлаш ва эрта ташхислаш, муддатидан олдин туғилган чақалоқлар орасида кўрув аъзосининг асоратлари сонини камайтириш ҳамда беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 7 та илмий-амалий анжуманда, жумладан 2 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш, шулардан, 9 та мақола, жумладан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, 2 таси нуфузли хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва заруратини асослашга, текшириш мақсади ва вазифалари, объект ва предметларини тавсифлашга бағишланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси муаммосининг ҳозирги ҳолати (адабиётлар шарҳи)»** деб номланган биринчи бобида чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси эпидемиологияси, патогенезининг ўзига хос хусусиятлари ва ривожланиш хавф омиллари, таснифи, шунингдек, узоқ муддатли натижаларга бағишланган 7 кичик боблардан ташкил топган адабиётлар шарҳи келтирилган. Ушбу бобда муаммонинг ҳозирги ҳолати ҳақида маълумот берилган, ушбу соҳадаги халқаро тадқиқотларнинг асосий йўналишлари таҳлил қилинган.

Диссертациянинг **«Тадқиқотнинг материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида клиник материал умумий тавсифи ёритилган. Кўрув аъзосининг хусусиятларини, туғилиш пайтидаги боланинг тана вазнига ва гестацион ёшига қараб ЧТЧР билан касалланиш даражасини ўрганиш учун 99 нафар эрта туғилган чақалоқ офтальмологик текширувдан ўтказилди, уларнинг гестация муддати 26-нчи дан 37-нчи тўлиқ ҳафтагача бўлган (ўртача ГЁ  $32,6 \pm 0,3$  ҳафта), туғилиш пайтидаги тана вазни, гестацион ёшига қараб, 790 дан 2700 граммгача бўлган (ўртача  $1846,5 \pm 54,3$  грамм), оғир перинатал анамнез ва оғир соматик патология мавжудлиги туфайли ЧТЧР хавфи юқори эди. Улардан 11 нафарини (7,1%) эгизак ва уч эгизаклар ташкил этди. Қизлар 61 нафар (61,6%), ўғил болалар - 38 нафарни (38,4%) ташкил этдилар.

Назорат гуруҳини 55 нафар муддатига етиб, якка ҳомиладорликдан туғилган, ҳомиладорлик муддати 38-41 ҳафта (ўртача ГЁ  $39,2 \pm 0,12$  ҳафта), туғилиш вазни 2742-4200 гр (ўртача  $3522 \pm 57,5$  гр) бўлганлар ташкил этди. Ушбу гуруҳда қизлар 44 нафар (80%), ўғил болалар – 11 нафарни ташкил қилди (20%).

Хавф омилларини аниқлаб, қондаги VEGF детерминантлари генларининг мутант ва ёввойи аллеллари пайдо бўлиши частотасини ўрганиш, ушбу белгиларнинг чала туғилган чақалоқлар ретинопатиясининг шаклланишига қўшган ҳиссасини баҳолаш учун ва нейроспецифик енолаза (NSE) даражасини аниқлаш учун эрта туғилган 54 нафар чақалоқлар текширилди:

- Асосий гуруҳ А - 32 нафар чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси ривожланиши кузатилмаган эрта туғилган чақалоқлар;

- Асосий гуруҳ В - 22 нафар чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси ривожланиши кузатилган эрта туғилган чақалоқлар;

- Назорат гуруҳи - 55 нафар муддатига етиб туғилган чақалоқлар.

Кўрув аъзосининг клиник-функционал ҳолатини ҳамда ЧТЧРни ўтказгандан кейинги узоқ муддатли натижаларни ўрганиш учун Республика ихтисослаштирилган кўз микрохирургияси илмий-амалий тиббиёт марказида 3 ойликдан 14 ёшгача бўлган ҳужжатларда тасдиқланган, анамнезида ЧТЧРни ўтказган 54 нафар болалар текширилди, уларнинг 34 нафарини қизлар (63%) ва 20 нафарини ўғил болалар (37%) ташкил этди.

ЧТЧР билан касалланган беморлар кўрув аъзоси ҳолати қуйидаги усуллар билан аниқланган:

1. Клиник текширувлар. Беморларнинг кенг қамровли офтальмологик текшируви ва махсус тадқиқот усуллари қуйидагилардан иборат бўлди: Пейпер рефлексини аниқлаш, визометрия, тонометрия, биомикроскопия, тўғри ва тескари офтальмоскопия;

2. Ретроспектив таҳлил (оналарда акушерлик ва гинекологик анамнез ҳамда экстрагенитал патологияни таҳлил қилиш, шунингдек, янги туғилган чақалоқ касалликларини таҳлил қилиш);

3. Инструментал текширувлар (нейросонография - ноинвазив диагностика усули, яъни бош миани ультратовушли сканерлаш);

4. Статистик таҳлил. Олинган маълумотлар ўртача арифметик (M), стандарт оғиш (s), стандарт хато (m) ва нисбий қийматларни (частота,%) ҳисоблаш билан статистик таҳлил дастурий таъминот тўпламидан фойдаланган ҳолда статистик ишлов беришдан ўтказилди. Статистик жиҳатдан муҳим ўзгаришлар учун ишончлилик даражаси  $P < 0,05$  сифатида қабул қилинди;

5. Молекуляр-генетик текширувлар. VEGF-A генининг C634G полиморфизмининг ПЦР генотипланиши РИГИАТМ молекуляр-генетик лабораториясида ўтказилди. Периферик қондан ДНК изоляцияси стандарт Рибо-сорб (AmpliSens®, Россия) тўплами ёрдамида амалга оширилди. VEGF-A ген C634G полиморфизмининг ПЦР генотипланиши ишлаб чиқарувчининг кўрсатмаларига мувофиқ, МЧЖ «Литех» (Москва) тест тўпламидан фойдаланган ҳолда «Applied Biosystems» 2720 термоциклер қурилмаси (АҚШ) ёрдамида амалга оширилди. Қутилган ва кузатилган генотиплар частоталарининг каноник Харди-Вайнберг тақсимотидан четланишини баҳолаш «GenePop» компьютер дастури ёрдамида амалга оширилган;

6. Иммунокимёвий таҳлил. Асосий ва назорат гуруҳларидаги барча янги туғилган чақалоқларда қон зардобдаги NSE концентрациясининг қиёсий таҳлилинини ўтказиш учун «Fugirebio» стандарт тўпламлари билан рақобатбардош ИФА усули «Hospitex» (Италия) компаниясининг "Platoscinn" ИФА ярим автоматик қурилмасида амалга оширилди. NSE текшируви туғилишида (киндик қони), периферик қонда 3-5-кун ва 28-кунларда ўтказилди.

Диссертациянинг «Тадқиқотнинг клиник натижалари» номли учинчи бобида Ўзбекистон Республикасида 2014-2020 йиллар мобайнида муддатидан аввал туғилган чақалоқларнинг кўрув аъзоси хусусиятлари, пайдо бўлиш частотаси, юзага келиш хавф омиллари ва узоқ муддатли оқибатларини ўрганиш бўйича маълумотлар келтирилган. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, ЧТЧР барча янги туғилган чақалоқлар орасида 14,3% (22) ва эрта туғилган чақалоқлар орасида 22,2% (22) да аниқланган. ЧТЧР частотасининг туғилиш пайтидаги тана вазнига аниқ боғлиқлиги аниқланди. Оғирлиги 1000 гр дан кам бўлган 11 нафар болада 9 (81,8%) ҳолатда ЧТЧР аниқланган. Тана вазнининг ортиши билан касаллик аста-секин камайган. Бундан ташқари, тана вазни 1001-1500 гр бўлган 20 нафар боладан 10 нафарида (50%), 1501-2000 гр гача бўлган 20 нафар боладан 3 нафарида (15%) ЧТЧР аниқланган. Туғилгандаги тана вазни 2000 гр гача бўлган 48 нафар муддатидан аввал туғилган болаларда оғир соматик ҳолат ва узоқ давом этган кислород билан даволашга қарамасдан ЧТЧР ривожланмаган.

### 1-жадвал

#### Тана вазнига қараб янги туғилган чақалоқларда ЧТЧР учраш частотаси

Туғилгандаги тана вазни (гр)	Муддатидан олдин туғилган чақалоқлар сони (n=99)		ЧТЧР бўлган муддатидан олдин туғилган чақалоқлар сони (n=22)	
	Абс.	%	Абс.	%
1000 гр дан кам	11	11,1%	9	81,8%
1001-1500 гр	20	20,2%	10	50%
1501-2000 гр	20	20,2%	3	15%
2000 гр дан кўп	48	48,5%	0	0%

Изоҳ: \* - гуруҳлар орасидаги фарқларнинг ишончлилиги  $p < 0,05$

ЧТЧР частотаси гестацион ёшига ҳам боғлиқлиги қайд этилган. Ҳомиладорликнинг 30 ҳафтасига қадар туғилган 24 нафар чақалоқнинг 13 нафарида (54,2%), 31-34 ҳафталик 46 нафар муддатидан олдин туғилган чақалоқларнинг 9 нафарида (19,6%) ЧТЧР аниқланган. 35 ҳафтадан кейин туғилган 29 нафар муддатидан олдин туғилган чақалоқларда ЧТЧР аниқланмади.

### 2-жадвал

#### Гестацион ёшига қараб ЧТЧР учраш частотаси

Туғилгандаги гестацион ёш (ҳафта)	Муддатидан олдин туғилган чақалоқлар сони (n=99)		ЧТЧР билан касалланган муддатидан олдин туғилган чақалоқлар сони (n=22)	
	Абс.	%	Абс.	%
30 ҳафтагача	24	24,2%	13	54%
31-34 ҳафта	46	46,5%	9	19,6%
35-37 ҳафта	29	29,3%	0	0

Изоҳ: \* - гуруҳлар орасидаги фарқларнинг ишончлилиги  $p < 0,05$

3-жадвалда келтирилган маълумотларга кўра, кўпчилик болаларда - 78 (78,8%) касаллик белгилари кузатилмаган, 22 болада (22,2%) касалликнинг турли босқичларида чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси ривожланган. Шу билан бирга, унинг дастлабки I ва II босқичлари аниқланган ЧТЧРнинг кўп қисмини - 66,7% (28 кўз)ни ташкил этди, улардан 67,9% (19 кўз) спонтан регрессия билан яқунланди ва 21,4% (9 кўз) касалликнинг III босқичига қадар юқорига кўтарилди. Чала туғилган чақалоқлар ретинопатиясининг III босқичига хос бўлган тўр пардадаги ўзгаришлар 6 (14,3%) кўзда кузатилган. Улардан 4 нафарида (66,7%) жараённинг кам тарқалганлиги (1-2 соатлик меридианлар) туфайли дастлабки икки босқичдаги каби спонтан регрессия кузатилди. Аммо, афсуски, 2 (33,3%) кўзда экстраретинал ўсиш зонаси 5 дан зиёд кетма-кет меридианларга тарқалди ва касалликнинг деярли қайтмас IV босқичига ўтди. Ҳаммаси бўлиб, 35,7% (15 кўз) да чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси III босқичи ташҳиси қўйилган. Тўр парданинг қисман кўчиши ташҳиси (ЧТЧР IV босқичи) жараёнда макула зонаси иштирокида 1 (2,4%) кўзга ва макула зонаси иштирокида 2 (4,8%) кўзга қўйилган. Шунингдек, 2 (4,8%) кўзда тўр парданинг тотал кўчиши (ЧТЧР V босқичи) аниқланган. Орқа агрессив ЧТЧР ташҳиси 7,1% ҳолларда (3 кўз) қўйилган. Касалликнинг ушбу шакли тез жадаллашувчи ва тўлқинсимон кўринишга эга бўлганлиги сабабли, прогноз ёмон бўлган ва касалликнинг терминал босқичлари ривожланиши билан яқунланди.

### 3-жадвал

#### Эрта туғилган чақалоқлар орасида ЧТЧРни босқичма-босқич аниқлаш (abs, %)

ЧТЧР босқичи	Муддатидан олдин туғилган чақалоқлар орасида ЧТЧР учраши частотаси (n=198 глаз)		ЧТЧР билан касалланган болаларда пайдо бўлиш частотаси (n=42 глаза)
	Abs	%	%
Соғлом	156	78,8%	-
I босқич ЧТЧР	18	9,1%	42,9%
II босқич ЧТЧР	10	5,1%	23,8%
III босқич ЧТЧР	6	3,1%	14,3%
IV босқич ЧТЧР	3	1,5%	7,1%
V босқич ЧТЧР	2	1,0%	4,8%
Орқа агрессив ЧТЧР	3	1,5%	7,1%

18 (42,9%) кўзда чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси билан касалланган болаларнинг асосий гуруҳида дастлабки текширувда кўз туби перифериясида, кон томир ва аваскуляр тўр парда чегарасида тўр парда чегарасида демаркацион чизиқ (I босқич) тўр парданинг текислигида

жойлашганлиги аниқланди. Худди шу гуруҳда 10 (23,8%) кўзда сарғиш "баландлик" (тизма, яъни касалликнинг II босқичи) кузатилиб, бироз шишасимон тана томонга силжиган. Тизма олдидаги тўр парда томирлари бироз кенгайган ва буришган. Чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси III босқичига (экстраретинал фиброваскуляр пролиферация) хос бўлган тўр парда ўзгаришлари асосий V гуруҳидаги 6 нафар (14,3%) кўзда кузатилган, кўзнинг орқа полюсида қон томирлар фаоллиги ва шишасимон танада экссудация кучайиши билан тавсифланади. 1 (2,4%) кўзда макула зонаси жараёнга жалб қилинмасдан, 2 (4,8%) кўзда макула зонаси жараёнга жалб қилинган ҳолда тўр парданинг тракцион-экссудатив характердаги қисман кўчиши (ЧТЧР IV босқичи) аниқланган. Шунингдек, тўр парданинг тотал кўчиши (ЧТЧР V босқичи)да шишасимон тананинг яққол намоён бўлган деструкцияси ва унда бўшлиқлар пайдо бўлиши ҳисобига воронка шаклига эга бўлган ва 2 нафар (4,8%) кўзда аниқланган. Кўзнинг орқа полюсида (1-зона) периферик тўр парданинг тўлиқ васкуляризацияси билан бир қаторда, чала туғилган чақалоқлар ретинопатиясининг орқа агрессив шаклига хос бўлган қон томир ўзгаришлари аниқланди ва 3 (7,1%) кўзда кузатилди: аномал шохланиши, магистрал қон томирларнинг кескин буралиши ва кенгайиши, артериовеноз шунтлар, телеангиоэктазиялар шаклланиши, кўз тубида қон қуйилишлар ва экссудатив реакциялар мавжудлиги.

Орқа агрессив ретинопатия ташҳиси, шунингдек, терминал IV ва V босқичлари барча ҳолларда дастлабки текширув вақтида қўйилди. Беморларнинг 4,6% да зарарланиш табиати бир томонлама, 31,8% да икки томонлама симметрик, 63,6% ҳолларда эса зарарланиш босқичининг ассимметрияси аниқланган.

Шундай қилиб, барча янги туғилган чақалоқлар орасида чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси 14,3% ни, вазни 2000 гр дан кам ва гестацион ёши 34 ҳафтадан кам бўлганларда чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси билан касалланиш даражаси 22,2% ни ташкил этди ва туғилиш вазни ҳамда гестацион ёши билан аниқ тескари боғлиқлик аниқланди.

Офтальмологик амалиётда зарур бўлган, муддатидан олдин туғилган чақалоқнинг кўрув аъзоси хусусиятлари ўзига хос бўлди.

Кўрув аъзосини қиёсий баҳолаш ўта муҳим кўрсаткичларни аниқлади: муддатидан олдин туғилган чақалоқларда 100% ҳолларда кўз ёшланиши ва шох парда сезувчанлигининг йўқлиги, гестацион ёшига боғлиқ бўлган шох парда опалесценцияси, қорачикаро мембрана ва тўр парданинг аваскуляр соҳаларининг мавжудлиги кузатилган. Бундан ташқари, муддатидан олдин туғилган чақалоқлар учун КНД кулранг-сарик ранги, чегаралари ноаниқлиги ва қон томирлар воронкаси яққол намоён бўлмаганлиги, шунингдек 100% макуляр рефлекс йўқлиги ва макуляр зона ривожланмаганлиги хос бўлган. (4-жадвал)

## Янги туғилган чақалоқлар кўрув аъзосининг ҳолатини қиёсий баҳолаш

Янги туғилган болалар		
	Муддатига етиб туғилган болалар	Муддатидан олдин туғилган болалар
Пейпер рефлекси	Мусбат (95%)	Мусбат (61%)
КТГЎ (ўртача)	14,3±0,3 мм	12,8±0,6 мм
Ёшланиши	Кузатилган (15%)	Кузатилмаган (100%)
Шох парда	9,5±0,2 мм тиниқ, сезувчанлиги бор (100%)	8,4±0,3 мм Опалесценция мавжуд, сезувчанлик пасайган (37%)
Конъюнктура	ялтироқ, сезувчанлик кузатилган (100%)	ялтироқ, сезувчанлик кузатилмаган (100%)
Рангдор парда расми	Яққол намоён бўлган (100%)	Бир маромда, кам намоён бўлган (64%)
Қорачиқ диаметри, ёруғликка реакцияси	3, 0-3,5 мм, яққол (100%)	1,5-2,0 мм, суст (51%), қорачиқаро мембрана мавжуд (16%)
Гавхар	Тиниқ (100%)	Тиниқ (100%)
Кўрув нерви диски	Оч-пушти, думалоқ шаклда, чегаралари аниқ, қон томирлар воронкаси мавжуд (100%)	Кулранг-сарик, думалоқ шаклда, чегаралари ноаниқ, қон томирлар воронкаси намоён бўлмаган (100%)
Макуляр зона	Макуляр зона ривожланган (100%)	Макуляр зона дифференциация қилинмайди (100%)
Аваскуляр зона	Кузатилмаган (100%)	Периферияда мавжуд (47%)

Шундай қилиб, муддатидан олдин туғилган чақалоқ кўрув аъзосининг барча қисмлари етук бўлмаган ва уларнинг функционал ривожланиши кечиктирилган. Ушбу ўзгаришлар гестацион ёшга боғлиқ бўлган. Боланинг кювезда бўлиши, шох парда опалесценцияси ёки томирли эмбрионал мембрана мавжудлиги сабабли кўз муҳитининг етарли даражада шаффоф эмаслиги, шунингдек, боланинг умумий оғир соматик ҳолати офтальмологик текширувни қийинлаштиради.

1-расмда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, янги туғилган чақалоқлар оналарининг соматик патологияси таркибида кўпинча, айниқса асосий В гуруҳида анемия (45,5%), юрак-қон томир касалликлари ва жинсий аъзоларнинг инфекциялари устунлик қилади, бу тенг миқдорда 31,8% ташкил этди. Ушбу ҳолат муддатидан аввалги туғруқ ва ҳомила гипоксиясига олиб келган.





**1-расм. Ҳомиладорлик мобайнида оналардаги экстрагенитал патологиялар частотаси**

Оналарнинг ҳамроҳ соматик патологияси ҳомиладорликнинг ўзига оғир таъсирини кўрсатди ва таҳлил кўрсатганидек, 5-жадвалда кўрсатилган куйидаги ҳолатларга олиб келди. Жадвалдан кўришиб турибдики, асосий гуруҳларда, айниқса чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси бўлган болалар гуруҳида ҳомилани муддатига етказа олмаслик (77,3%), гестоз (45,5%), сурункали ҳомила гипоксияси (36,4%) ва давомли сувсиз давр (31,8%) билан касалланиш сезиларли даражада ошди.

**5-жадвал  
Оналардаги акушерлик анамнези, ҳомиладорлик ва туғруқ кечишининг ўзига хос хусусиятлари**

Ҳомиладорлик ва туғруқ кечиши	Янги туғилган чақалоқлар оналари (n=109)		
	Назорат гуруҳи n=55	Асосий А гуруҳи n=32	Асосий В гуруҳи n=22
Гестоз	3(5,5%)	13(40,6%)*	10(45,5%)*
Қониқарсиз акушер-гинекологик анамнез, аввалги болалар кам ваздли	1(1,8%)	5(15,6%)*	5(22,7%)*

бўлганлиги			
Ҳомилани муддатига етказа олмаслик хавфи	8(14,5%)	24(75%)*	17(77,3%)*
Плацента кўчиши	5(9%)	6(18,8%)	5(22,7%)
Кўпсувлик	2(3,6%)	6(18,6%)*	4(18,1%)
Давомли сувсиз давр	12(21,8%)	9(28,1%)	7(31,8%)
Сурункали ҳомила гипоксияси	2(3,6%)	6(18,6%)*	8(36,4%)*

Изоҳ: \* - назорат гуруҳига нисбатан t-тести бўйича сезиларли фарқ ( $p < 0,05$ ).

Тадқиқотларимиз натижасида маълум бўлдики, юқори даражадаги хавфга эга бўлган аёлда уч ёки ундан ортиқ тана тизимлари дисфункцияларининг комбинацияси кўпинча ҳомиланинг турли патологияларига олиб келиши аниқланди. Ҳомиладорликнинг асоратлари фетоплацентар етишмовчилик ва сурункали ҳомила гипоксияси ривожланишини олдиндан белгилаб қўйган, бу эса ҳаётий кўрсаткичларга кўра муддатидан олдин эрта туғдиришнинг сабаби бўлган.

Асосий гуруҳдаги болаларда касалланиш таркибида комбинацияланган патология устунлик қилган. Кенг қамровли клиник ва инструментал текширув асосида барча болаларга перинатал МНС зарарланиши ташҳиси қўйилган: гипоксик-ишемик ва ишемик-геморрагик. Муддатига етиб туғилган чақалоқлар гуруҳида МНСда патология аниқланмади. Кузатилган болаларнинг касалланиш таркиби 6-жадвалда келтирилган.

Асосий гуруҳнинг болалари, айниқса ЧТЧР бўлган гуруҳда тенг миқдорда НБС ва МНСнинг ГИЗ 100%да, ЎСВ зарурати 90,9% да ва бош мия ИҚҚ 63,6% ҳолларда кузатилган.

3 ва ундан ортиқ тизимларнинг зарарланиши 100% ҳолларда асосий гуруҳларнинг болаларида ташҳисланган, бу эса муддатидан олдин туғилган “етилмаган” критик ҳолатдаги болаларда барча аъзолар ва тизимларнинг иштирокини кўрсатади.

#### 6-жадвал

#### Кузатувдаги болаларнинг касалланиш структураси

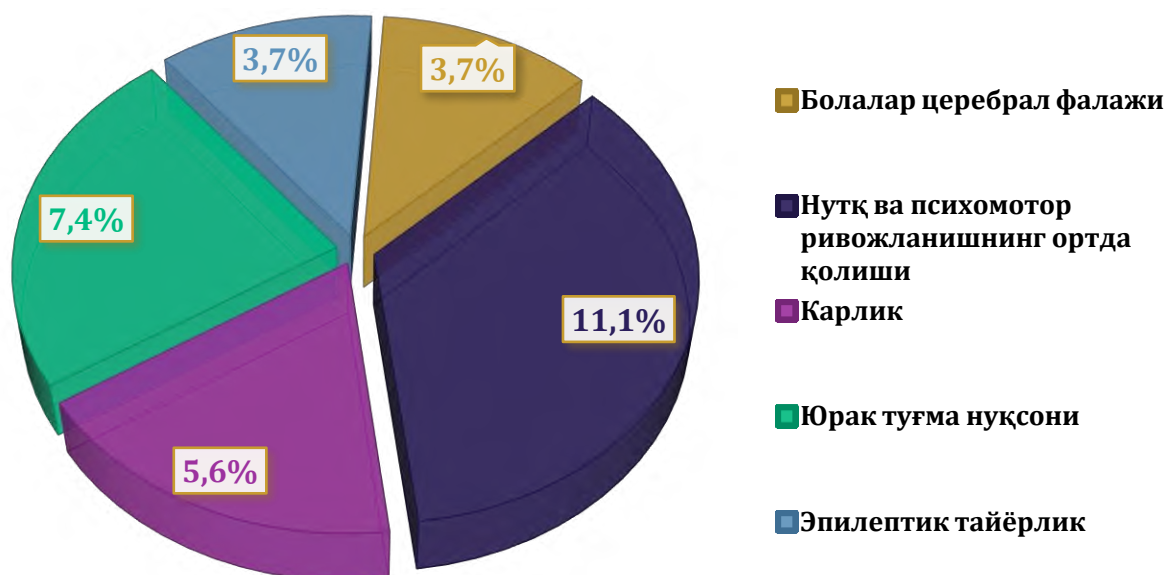
Янги туғилган чақалоқлар касалланиш кўрсаткичлари	Янги туғилган чақалоқлар сони (n=109)					
	Назорат гуруҳи n=55		Асосий А гуруҳ n=32		Асосий В гуруҳ n=22	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Қорин ичи пневмонияси	0	0	3	9,4	7	31,8*
Нафас бузилишлари синдроми	0	0	13	40,6*	22	100

ЎСВ аппаратиغا эҳтиёж	0	0	9	28,1*	20	90,9*
МНСнинг гипоксик-ишемик зарарланиши	0	0	32	100	22	100
Бош миянинг интравентрикуляр қон қуйилишлари	0	0	11	34,3*	14	63,6*
Қорин ичи ривожланишдан ортида қолиши	0	0	5	15,6*	5	22,7*
Қорин ичи сепсиси	0	0	3	9,4	4	18,1*

Изоҳ: \* - назорат гуруҳига нисбатан t-testi бўйича сезиларли фарк ( $p < 0,05$ ).

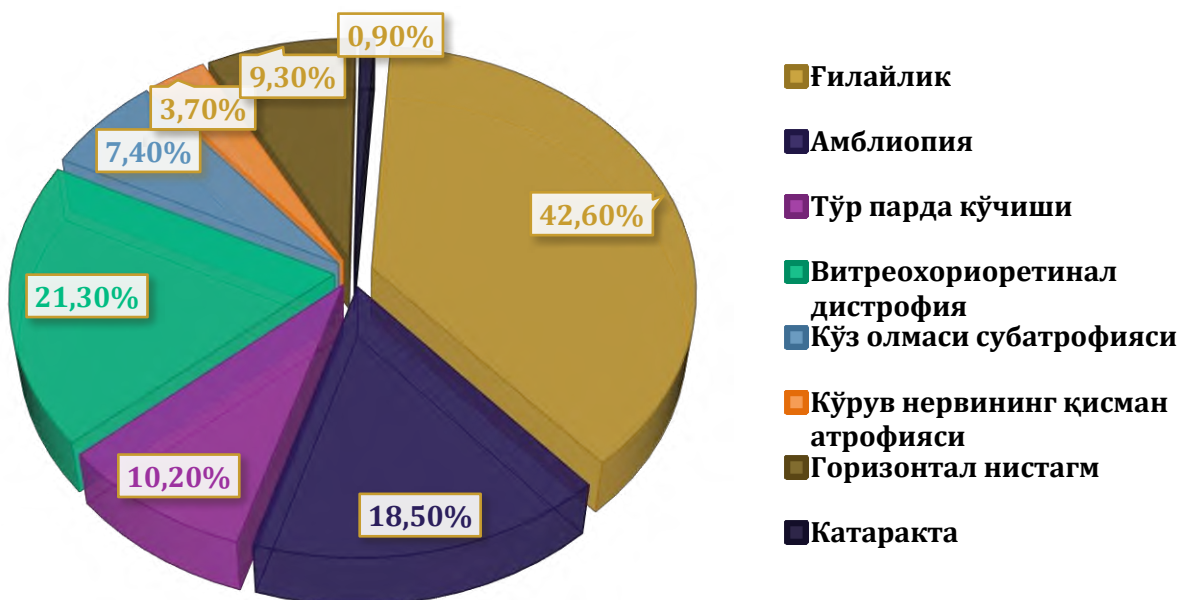
Шундай қилиб, ЧТЧР билан оғриган болалар оғир соматик ва акушерлик-гинекологик анамнезга эга бўлган энг юқори хавф гуруҳидаги аёллардан туғилганлиги ва бу патологияга эга бўлган болалар кўп аъзолар етишмовчилиги билан тавсифланганлиги аниқланди. Хавф гуруҳидаги болаларда чала туғилган чақалоқлар ретинопатиясининг ривожланиши оғир соматик патология фонида ҳам тез-тез қайд этилган. Чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси ривожланишининг хавф омилларидан бири бу муддатидан олдин туғилган чақалоқларда юрак-қон томир, нафас олиш ва асаб тизимларининг неонатал патологияси натижасида ривожланадиган тизимли ва аъзоларнинг гипоксиясига олиб келадиган қон айланишининг тўр парда гипоксиясидир.

Бизнинг маълумотларга кўра, ЧТЧР бўлган 54 нафар болаларнинг 17 нафари (31,5%) ҳаёт сифатига таъсир қилувчи умумий соматик ёки неврологик патология туфайли ногирон бўлган: БМФ (2 нафар), нутқ ва психомотор ривожланишининг кечикиши (6 нафар), карлик (3 нафар), туғма юрак нуқсони (4 нафар), эпилептик тайёрлик (2 нафар).



**2-расм. Ҳамроҳ умумсоматик патология**

3-расмдан кўриниб турибдики, кечки асоратларнинг ривожланиши 74 нафар кўзда (68,5%) ўтказилган ЧТЧР дан кейинги турли даражадаги қолдиқ ўзгаришлар билан бирга аниқланди: ғилайлик 46 кўзда (42,6%), амблиопия 20 кўзда (18,5%), катаракта 1 кўзда (0,9%), тўр парда кўчиши 11кўзда (10,2%), кўз олмаси субатрофияси 8 кўзда (7,4%), тўр парда витреохориоретинал дистрофияси 23 кўзда (21,3%), кўрув нервнинг қисман атрофияси 4 кўзда (3,7%) ва горизонтал нистагм 10 кўзда (9,3%).



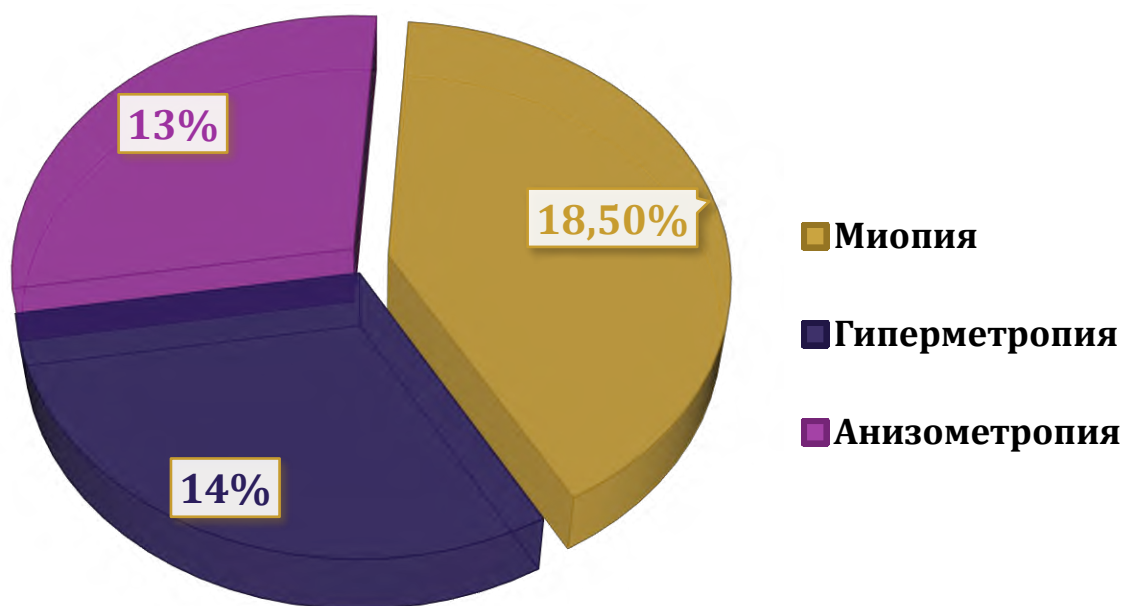
**3-расм. Кечки кўз ичи асоратлари**

Рефракцион аномалиялар орасида (4-расм) миопия 20 та кўзда аниқланган (18,5%), улардан миопиянинг юқори даражаси 4 та кўзда (3,7%),

миопиянинг ўрта даражаси – 3 та кўзда (2,8%), миопия енгил даражаси – 13 та кўзда (12%). Миопик астигматизм 21 та кўзда (19,4%) аниқланган.

Гиперметропия 15 та кўзда аниқланган (13,8%), улардан гиперметропия юқори даражаси 9 та кўзда (8,3%), гиперметропия ўрта даражаси 6 та кўзда (5,6%). Гиперметропик астигматизм 10 та кўзда (9,3%) аниқланган.

7 нафар (13%) беморларда 3 дптр дан юқори анизометропия аниқланган. Ушбу беморларда якқол намоён бўлган амблиопия кузатилган.



4-расм. Кечки рефракцион асоратлар

Мушаклар касалликлари орасида ғилайлик 46 та кўзда кузатилган (42,6%) кузатилган, улардан ҳамкорликдаги ичкарига оған ғилайлик 20 та кўзда (18,5%), ҳамкорликдаги ташқарига оған ғилайлик 25 та кўзда (23,1%), паралитик ичкарига оған ғилайлик 1 та кўзда (0,9%). Монокуляр ғилайлик 12 та кўзда (11,1%), алмашинувчи 34 кўзда (31,5%) аниқланган.

Шундай қилиб, ЧТЧРнинг узок муддатли функционал натижаларини ўрганиш шуни кўрсатдики, кечки асоратлар, айниқса мушак касалликлари (42,6%), витреохориоретинал дистрофия (21,3%) ва турли даражадаги амблиопия (18,5%) юқори учраш даражасига эга касалликларни ташкил этди.

Диссертациянинг «Текширилган янги туғилган чақалоқларда молекуляр-генетик ва иммунокимёвий кўрсаткичларнинг натижалари» деб номланган тўртинчи бобда 7-8-жадвалда ўзбек миллатига мансуб касал ва шартли соғлом донорларда полиморфизм аллеллари ва генлари частотаси таҳлили натижалари келтирилган. VEGFA генининг С634G полиморфизми генотиpleri ва аллелларининг частота тақсимоти иккала гуруҳда ҳам кутилган Харди-Вайнберг мувозанати қонунига мос келиши аниқланди ( $p > 0,05$ ).

**Бемор ва назорат гуруҳларида VEGFA генининг C634G полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частотаси**

Гуруҳлар	Аллеллар частотаси				Генотиплар					
	C		G		C/C		C/G		G/G	
1. Асосий гуруҳ n=54	72	66,7%	36	33,3%	28	51,8%	16	29,6%	10	18,5%
А. ЧТЧР бўлмаган эрта туғилган чақалоқлар n=32	56	87,5%	8	12,5%	26	81,2%	4	12,5%	2	6,3%
В. ЧТЧР бўлган эрта туғилган чақалоқлар n=22	16	36,4%	28	63,6%	2	9,1%	12	54,5%	8	36,4%
2. Назорат гуруҳи n=55	94	85,4%	16	14,5%	41	74,5%	12	21,8%	2	3,6%

Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, "G" аллелини ташиш эрта туғилган чақалоқларда ретинопатия ривожланиш эҳтимолини соғломларга нисбатан 10 баравар оширди. Бундай ҳолатда, бизнинг тадқиқотимиздаги ёввойи аллел "C" чала туғилган чақалоқлар ретинопатиясига мойиллиги йўқлиги билан боғлиқ ҳамда, эҳтимол, касалликнинг ривожланишига нисбатан ҳимоя характериға эға.

**Ўрганилган гуруҳларда VEGFA генининг rs2010963 полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари пайдо бўлиш частотасидаги фарқлар**

Аллеллар ва генотиплар	Ўрганилган аллеллар ва генотиплар сони		Статистик фарқи
	Асосий гуруҳ	Назорат	
Аллель C	72	94	* $\chi^2=10.6$ ; P=0.001; OR=2.9; 95% CI 1.51- 5.7
Аллель G	36	16	
Генотип C/C	28	41	* $\chi^2=6.0$ ; P=0.01; OR=0.4; 95% CI 0.16- 825
Генотип C/G	16	12	$\chi^2=0.9$ ; P=0.3; OR=1.5; 95% CI 0.6344, 3.588
Генотип G/G	10	2	* $\chi^2=6.2$ ; P=0.01; OR=6.0; 95% CI 1.25- 28.94

VEGFA генининг C634G полиморфизмини ўрганишда соғлом донорлар билан солиштирилганда асосий гуруҳдаги беморларда ёввойи C аллели частотасининг пасайиш тенденцияси мавжуд (мос равишда 66,7 га нисбатан 85,4%) ва ушбу гуруҳга нисбатан функционал ноқулай G аллели частотасининг кўпайиш тенденцияси мавжуд (мос равишда 33,3 га қарши 14,5% ;  $\chi^2=10,6$ ;  $P<0,05$ ;  $OR=2,9$ ; 95%CI 1,51- 5,7). Биз ўзбек популяциясининг касал ва деярли соғлом шахслари ўртасида VEGFA ген аллелларининг частота тақсимоотида сезиларли фарқни аниқладик.

Ушбу локуснинг энг кенг тарқалган генотиби ҳам асосий гуруҳда, ҳам назорат гуруҳида мос равишда G/G гаплотиби, 18,5% ва 3,6% ҳамда C/G генотиби, мос равишда 21,8% ва 29,6%. Беморлар гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан гомозиготлар ва гетерозиготлар сонининг кўпайиши тенденцияси кузатилди (мос равишда 18,5га қарши 3,6%;  $\chi^2 = 6,2$ ;  $P <0,05$ ;  $OR = 6,0$ ; 95% CI 2,25-28,94 ва 21,8 га нисбатан 29,6%,  $\chi^2= 0,9$ ;  $P = 0,3$ ;  $OR = 1,5$ ; 95% CI 0,6344, 3,588).

Гомозиготли ёввойи C/C генотип, шунингдек, нисбатан юқори частота билан назорат гуруҳида 74,5% ва беморлар гуруҳида 51,8% учради. Шартли соғлом донорлар гуруҳида C/C генотипининг тарқалиши ушбу генотипнинг асосий гуруҳга нисбатан ҳимоя функциясини тасдиқлайди.

9-жадвал

**В гуруҳи ва назорат гуруҳидаги VEGFA генининг rs2010963 полиморфизмининг аллел ва генотипик вариантлари пайдо бўлиш частотасидаги фарқлар**

Аллеллар ва генотиплар	Ўрганилган аллеллар ва генотиплар сони		Статистик фарқи
	Гуруҳ В	Назорат	
Аллель С	16	94	$\chi^2=37.1$ ; $P<0.05$ ; $OR=10,2$ ; 95% CI 4.56- 23.14
Аллель G	28	16	
Генотип C/C	2	41	$\chi^2=27.3$ ; $P<0.05$ ; $OR=0.03$ ; 95% CI 0.0071- 0.165
Генотип C/G	12	12	$\chi^2=7.8$ ; $P<0.05$ ; $OR=4.3$ ; 95% CI 1.49- 12.35
Генотип G/G	8	2	$\chi^2=14.9$ ; $P<0.05$ ; $OR=15.1$ ; 95% CI 2.89- 79.46

Изоҳ: \* – фарқ статистик ишончли

9-жадвалда келтирилган яна ҳам сезиларли фарқ, назорат гуруҳи билан В кичик гуруҳидаги "G" аллелининг частотасини солиштирилганда куринади (мос равишда 63,6 ва 14,5%;  $\chi^2= 37,1$ ;  $P <0,05$ ;  $OR = 10,2$ ; 95% CI 4.56-23.14). В кичик гуруҳи ва назорат гуруҳидаги беморларда VEGFA генининг C/G полиморфизмининг учраш частотаси (мос равишда 54,5 ва 21,8%;  $\chi^2= 7,8$ ;  $P <0,05$ ;  $OR = 4,3$ ; 95% CI 1,49-12,35) ҳамда G/G полиморфизми (мос равишда 36,4 ва 3,6%;  $\chi^2= 14,9$ ;  $P <0,05$ ;  $OR = 15,1$ ; 95% CI 2,89-79,46). Ҳисобланган коэффицентлар нисбатига кўра, G/G генотипин ташувчи беморларнинг тадқиқот гуруҳида чала туғилган чақалоқлар

ретинопатиясининг ривожланиш эҳтимоли 15 баробардан, C/G генотипини ташиш билан эса 4 баробардан ошди. Бу гетерозигот ва айниқса, гомозигот генотипларнинг чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси ривожланишида сезиларли даражада статистик аҳамиятга эга эканлигини кўрсатиши мумкин. Ушбу маълумотлар VEGFA генининг rs2010963 полиморфизмининг ўзбек популяциясида ЧТЧР ривожланиш хавфига яхши мустақил таъсирини кўрсатиши мумкин.

VEGFA генининг rs2010963 генотипларининг частоталарини тақсимлаш ва уларнинг Харди-Вайнберг популяция мувозанатига (ХВМ) мувофиқлиги алоҳида амалга оширилди. ЧТЧР билан касалланган беморларнинг асосий гуруҳида ХВМ генотипларининг частота тақсимотини таҳлил қилиш ХВМ дан гомозигот генотипининг частоталарининг статистик жиҳатдан сезиларли оғишини аниқлади ( $\chi^2 = 6,0$ ;  $P = 0,01$ ) (10-жадвал). ХВМ дан оғиш ЧТЧР билан касалланган беморлар гуруҳи касалликларининг асосий клиник белгилари мавжудлиги мезонлари асосида танланганлиги билан изоҳланиши мумки (яъни, бу гуруҳ тасодифий популяция намунаси эмас).

#### 10-жадвал

**VEGFA генининг rs 2010963 полиморфизми генотипларининг асосий гуруҳидаги ХВМ томонидан тақсимланишининг кутилган ва кузатилган частоталари**

Аллеллар	Аллеллар частотаси				
C	0.67				
G	0.33				
Генотиплар	Генотиплар частотаси		$\chi^2$	P	Df
	Кузатилган	Кутилган			
C/C	0.52	0.44	0,67	0.01	1
C/G	0.3	0.44	2,67		
G/G	0.18	0.11	2,67		
Жами	1.0	1,0	6,0		

#### 11-жадвал

**Асосий гуруҳ ва назорат гуруҳидан иборат беморларнинг бирлашган гуруҳида VEGFA генининг rs 2010963 локусининг кутилган ва кузатилган гетерозиготлик частоталари ўртасидаги фарқ**

Гуруҳлар	H <sub>o</sub>	H <sub>e</sub>	D *
Асосий гуруҳ	0.3	0.44	-0.32
Назорат гуруҳи	0.22	0.25	-0.12

Изоҳ:  $D = (H_o - H_e) / H_e$ ;  $D = (0.3 - 0.44) / 0.44 = -0.3$  асосий гуруҳ учун  
 $D = (0.22 - 0.25) / 0.25 = -0.12$  назорат гуруҳи учун



10-11-жадвалда беморлар (асосий гуруҳ) ва шартли соғлом донорлар гуруҳида XBM томонидан VEGFA генининг rs 2010963 локусининг генотип частоталарининг кутилаётган (He) ва эмпирик (Hobs) тақсимотини оғишини ҳисоблаш маълумотлари кўрсатилган. Асосий гуруҳдаги беморларнинг ўрганилган намунасида ушбу локус генотипларининг кутилган ва кузатилган частоталари ўртасидаги фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлиб чиқди ( $P = 0,01$ ).

Шундай қилиб, тадқиқотимиз натижалари шуни кўрсатдики, VEGFA генининг rs2010963 полиморфизмининг функционал жиҳатдан ноқулай генотиплари C/G ва G/G назорат гуруҳига нисбатан асосий гуруҳда ва айниқса В кичик гуруҳида сезиларли даражада тез-тез кузатилган ( $P < 0,05$ ). VEGFA гени rs 2010963 полиморфизмининг прогнозли қийматининг юқори даражаси уни чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси ривожланиш хавфининг доминант молекуляр-генетик белгиси сифатида кўриб чиқишга имкон беради.

VEGFA генининг rs2010963 полиморфизмининг функционал жиҳатдан ноқулай генотиплари C/G ва G/G чала туғилган чақалоқлар ретинопатиясига мойил бўлган генетик омил эканлигини ҳисобга олиб, ушбу касалликнинг ривожланишини башорат қилиш мақсадида молекуляр-генетик тадқиқотлар ўтказиш тавсия этилади, бу эса чала туғилган чақалоқлар ретинопатиясининг ривожланишига мойил булган генлардаги мутацияларни аниқлашга ёрдам беради.

## 12-жадвал

### Текширилган янги туғилган чақалоқлард NSE таркиби (нг/мл)

Гуруҳлар	Кузатиш динамикасидаги кўрсаткич		
	1-чи кун	3-5-чи кунлар	28-чи кун
Асосий гуруҳ А	24,5±2,2*	63,6±8,3*	30,6±6,2*
Асосий гуруҳ В	22,7±2,6*	86,5±7,2*	52,2±7,7*
Назорат гуруҳи	6,7±0,8	8,5±1,8	5,4±2,7

Изоҳ: \* - аҳамиятли фарқ ( $p < 0,05$ ) томонидан t-test

NSE таркибига асосланган қон зардоби кўрсаткичларини қиёсий ўрганиш гестацион ёши ва МНС зарарланиш даражасига қараб янги туғилган чақалоқлар гуруҳлари ўртасида сезиларли фарқларни аниқлади. Ҳаётнинг биринчи кунда асосий А ва асосий В гуруҳидаги NSE индекслари мос равишда  $24,5 \pm 2,2$  нг /мл ва  $22,7 \pm 2,6$  нг/ мл ни ташкил этди, бу назорат гуруҳидаги янги туғилган чақалоқлар кўрсаткичидан сезиларли даражада юқори , яъни  $6,7 \pm 0,8$  нг /мл ни ташкил қилди. Бироқ, унинг энг юқори даражаси асосий А гуруҳида қайд этилган, бу, эҳтимол, ушбу гуруҳ болаларида МНС ишемик зарарланишларининг устунлиги билан боғлиқ.

NSE даражасининг ортиши ҳаётнинг 4-кунида барча гуруҳлардаги болаларда 94% ҳолларда нормага нисбатан қайд этилган ва ўртача А гуруҳининг муддатидан олдин туғилган чақалоқларида  $63,6 \pm 8,3$  нг / мл, В гуруҳининг муддатидан олдин туғилган чақалоқларида  $86,5 \pm 7,2$  нг / млни ташкил этди. Соғлом ўз муддатида туғилган чақалоқлар ҳаётининг 4-кунида

бу кўрсаткичнинг ўртача миқдори  $8,5 \pm 1,8$  нг /мл даражасида эди. Тадқиқот барча гуруҳлардаги болаларда, айниқса чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси бўлган болаларда NSE даражасининг статистик жиҳатдан сезиларли ўсишини аниқлади. Шунини таъкидлаш лозимки, ушбу оксилнинг кўрсаткичи айниқса ҳаётнинг 4-кунида ошди ва кейинги кунларда туғилишдаги кўрсаткичга нисбатан 2 дан 4 мартагача кўтарилди. Аниқланган ўзгаришлар чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси бўлган болаларда ГЭБнинг чуқурроқ зарарланишини кўрсатади, бу ўтказилган гипоксия оқибатлари билан боғлиқ.

28-куни NSE нинг пасайиши нейронларда ҳалокатли жараёнларнинг пасайишини кўрсатди. Динамик кузатув (ҳаётнинг 26-28-кунлари ) иккала гуруҳдаги болаларда қон зардобидида NSE индексларининг пасайиши кузатилганлигини кўрсатди. Чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси бўлган муддатидан олдин туғилган чақалоқларда NSE даражаси ҳаётнинг биринчи ойи охирига келиб  $52,2 \pm 7,7$  нг / мл ни ташкил этди (иккинчи гуруҳда -  $30,6 \pm 6,2$  нг / мл). Адабиётларга кўра, ҳаётнинг биринчи ойи охиригача муддатли чақалоқларнинг қон зардобидида NSE таркиби  $2,2 \pm 0,4$  нг /мл ни ташкил қилади. Ўрганилаётган гуруҳларнинг болаларида NSE ни дастлабки аниқлашда ўрганилаётган кўрсаткичнинг гестация ёшига боғлиқлиги қайд этилган: гестацион ёш қанчалик паст бўлса, NSE кўрсаткичлари шунчалик юқори бўлади, бу ГЭБ ўтказувчанлиги даражасига боғлиқлигини кўрсатиши мумкин. Шунини таъкидлаш лозимки, чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси бўлган болаларда NSE даражаси динамик кузатув пайтида жуда юқори даражада сақланиб қолди ва ҳаётнинг биринчи ойи охирига келиб меъёрий даражага етмади. Асосий гуруҳдаги болаларда NSE нинг секинроқ пасайиши ГЭБнинг биргаликдаги зарарланиши билан боғлиқ ва тадқиқот маълумотларига мос келадиган апоптоз жараёнларнинг мавжудлигини истисно қилмайди.

Шундай қилиб, тадқиқот натижасида нейроспецифик оксил даражаси ва чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси ўртасидаги аниқ ижобий муносабатлар бутун неонатал ва постнеонатал даврда сақланиб қолиши аниқланди. Ҳаётнинг 3-5 кунли ва 1 ойлигида энг юқори NSE кўрсаткичлари чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси бўлган болалар гуруҳида ушбу касаллик ривожланмаган гуруҳга нисбатан қайд этилган. Муддатидан олдин туғилган чақалоқларда юқори NSE кўрсаткичларининг мавжудлиги МНС нинг зарарланишини кўрсатади. Чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси бўлган болаларда NSE нинг юқори даражаси нафақат ГЭБ зарарланишининг белгилари, балки зарарланишининг бирлашган, чуқурроқ табиатини (гипоксия, интоксикация, яллиғланиш) акс эттиради. Бу эса тўр парда циркулятор гипоксияси чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси ривожланишининг хавф омили эканлигини кўрсатади.

Нейроспецифик енолазадаги ўзгаришлар даражаси ва динамикаси турли даражадаги бузилишлар ва мия ҳамда кўз тўр пардасининг гипоксик зарарланиши прогнози, шунингдек, чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси бўлган болаларда ногиронлик асоратлари ривожланиш хавфининг

информацион белгиси бўлиб хизмат қилиши мумкинлигини ҳисобга олсак, у муддатидан олдин туғилган чақалоқларнинг қонида ушбу оксил даражасини ўрганиш тавсия этилади.

## ХУЛОСАЛАР

1. Барча янги туғилган чақалоқлар орасида чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси 14,3% ни, вазни 2000 грдан кам гестацион ёши 34 ҳафтадан кам бўлган эрта туғилган чақалоқларда эса чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси билан касалланиш даражаси 22,2% ни ташкил этди ва туғилиш вазни ҳамда гестацион ёши билан аниқ тескари боғлиқлик бўлган.

2. Муддатидан олдин туғилган чақалоқларда гестацион ёшига қараб асосий кўрсаткичлар қуйидагилар эди:

- 28 ҳафтагача бўлган гестация даврида: кўз ёриғининг горизонтал ўлчами (КЁГЎ) -  $12,4 \text{ мм} \pm 0,2 \text{ мм}$ ; шох парданинг ўртача диаметри (ШПД) -  $8,0 \text{ мм} \pm 0,1 \text{ мм}$ ; шох парда опалесценцияси 100% ҳолатда; кўз қорачиғининг реакциясиз  $3,5-4,0 \text{ мм}$  гача патологик кенгайиши (ҚЁР) -82,8%; 42,5% ҳолларда эмбрионал қорачиқ мембранаси (ЭҚМ) мавжудлиги; кўз туби: 59,6% ҳолларда КНД кулранг кўринишда; 100% болаларда макула зонаси (МЗ) фарқланмади, аваскуляр зона (АЗ) аниқланди.

- 29-34 ҳафталик гестация даврида: ўртача КЁГЎ -  $13,2 \pm 0,1 \text{ мм}$ ; ўртача ШПД -  $8,6 \pm 0,2 \text{ мм}$ ; шох парда опалесценцияси 32% ҳолларда учраган; кўз қорачиғининг диаметри ўртача  $1,0-1,5 \text{ мм}$  - 55,6%; 27,2% ҳолларда ҚЁР пайдо бўлиши; 9% ҳолларда ЭҚМ сақланиши; кўз туби: КНД сарғиш кўринишда - 29,8%; МЗ 100%да аниқланмади; 47% да АЗ мавжуд;

- 35-37 ҳафталик гестация даврида: КЁГЎ ўртача -  $14,0 \pm 0,05 \text{ мм}$ ; субконъюнктивал қон куйилишлар - 10,5%; ШПД ўртача -  $9,2 \pm 0,1 \text{ мм}$ ; қорачиқ ўртача диаметри  $1,5-2,0 \text{ мм}$ ; РҚК 73,7% беморларда мавжуд; кўз туби: КНД оч-пушти кўринишда - 10,3%; МЗ 100% да аниқланмаган; соғлом болаларда 2 ойга бориб макуляр рефлекс кузатилган, муддатига етмаган болаларда эса 3,5 ойда кузатилган.

Шундай қилиб, муддатидан олдин туғилган чақалоқларда кўрув аъзосининг барча қисмлари етилмаган бўлган ва уларнинг функционал ривожланиши ортда қолган. Ушбу ўзгаришлар гестационн ёшга боғлиқ бўлган.

3. Чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси ривожланишининг асосий хавф омиллари кичик гестацион ёш ва туғилгандаги кам вазнлилиги бўлган, яъни боланинг етилмаганлиги. Шунингдек, ушбу ҳолатлар оғир соматик ва акушерлик-гинекологик анамнезга эга бўлган энг юқори хавф гуруҳидаги аёллардан туғилганлиги ва ушбу патологияга эга болаларнинг полиорган етишмовчилиги билан ажралиб туриши аниқланди.

4. Ҳисобланган коэффициентга кўра чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси билан касалланган беморлар гуруҳида VEGF генининг мутант генотиби G/G C634G ташилиши билан назорат гуруҳига нисбатан 15 мартадан кўпроқ (мос равишда 36,4% га нисбатан 3,6%) ва гетерозиготли С /

G генотипини ташиш билан 4 мартадан кўпроқ ортди (мос равишда 54,5% га нисбатан 21,8%). Бу шунни кўрсатадики, ҳам гетерозигот, ҳам кўпроқ гомозигот мутант генотиплари чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси ривожланиши билан статистик жиҳатдан муҳим боғлиқликка эга ва муддатидан олдин туғилган чақалоқларда касалликнинг ривожланиш ҳавфи учун прогностик мезон бўлиб хизмат қилиши мумкин.

5. Муддатидан олдин туғилган чақалоқларда NSE даражасини ўрганиш чала туғилган чақалоқлар ретинопатияси бўлган болалар гуруҳида биринчи кунданок ушбу фермент миқдорининг назорат гуруҳига нисбатан 3 баравадан кўпроқ ошиши аниқланди ва  $6,7 \pm 0,8$  нг /мл га нисбатан  $24,5 \pm 2,2$  нг /мл ни ташкил этди, қиймат ошишининг чўққиси хаётнинг 4-чи кунига тўғри келди, ушбу кўрсаткич  $86,5 \pm 7,2$  нг /мл гача кўтарилди, бу эса ЧТЧР мавжуд бўлган болаларда бўлиб ўтган гипоксия оқибатида келиб чиққан ГЭБнинг чуқур зарарланишидан дарак берди.

6. ЧТЧРни ўтказган болаларда узоқ муддатли функционал натижаларни ўрганиш шунни кўрсатадики, юқори учраш даражасига эга касалликларни 42,6%да мушак касалликлари, 21,3%да витреохориоретинал дистрофия ва 18,5%да турли даражадаги амблиопия ташкил этди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.01.2020.Tib.105.01 ПРИ  
РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ МИКРОХИРУРГИИ  
ГЛАЗА ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

---

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР МИКРОХИРУРГИИ  
ГЛАЗА**

**ТАШХАНОВА ДИЛРАБО ИСКАНДАРОВНА**

**ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ НОВЫХ МЕТОДОВ РАННЕЙ  
ДИАГНОСТИКИ И АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ ИСХОДОВ  
РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ**

**14.00.08 – Офтальмология**

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

**ТАШКЕНТ – 2022**

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована Высшей аттестационной комиссией при Кабинете Министров Республики Узбекистан B2019.1.PHD/Tib752

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре микрохирургии глаза.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.eye-center.uz](http://www.eye-center.uz)) и Информационно-образовательном портале «Ziyonet» ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)).

**Научный руководитель:** Каримова Муяссар Хамитовна  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** Маккаева Сакниат Магомедовна  
доктор медицинских наук, профессор  
(Российская Федерация)

Бузуков Батир Тулкунович  
доктор медицинских наук, доцент

**Ведущая организация:** ФГАУ «НИИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им.  
Акад. С.Н. Федорова Минздрава России

Защита состоится 22 февраля 2022 г. в 13<sup>00</sup> часов на заседании Научного совета DSc.04/30.01.2020.Tib.105.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре микрохирургии глаза (Адрес: 100173, г. Ташкент, Учтепинский район, Кичик халка йули, дом 14. Тел./факс: (+99871) 217-49-34; (+99871) 217-49-37; e-mail: [eye-center@inbox.ru](mailto:eye-center@inbox.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра микрохирургии глаза (зарегистрирована за № USA). Адрес: 100173, г. Ташкент, Учтепинский район, Кичик халка йули, дом 14. Тел./факс: (+99871) 217-49-34; (+99871) 217-49-37; e-mail: [eye-center@inbox.ru](mailto:eye-center@inbox.ru)

Автореферат диссертации разослан «7» февраля 2022 года.  
(реестр протокола рассылки № 6 от 7 февраля 2022 года).



**А.Ф. Юсупов**  
Председатель научного совета по присуждению  
учёных степеней, доктор медицинских наук

**Ш.А. Джамалова**  
Ученый секретарь научного совета по присуждению  
учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

**М.С. Касимова**  
Заместитель председателя научного семинара при  
научном совете по присуждению учёных степеней,  
доктор медицинских наук, профессор

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сегодня в мире насчитывается 37 млн слепых и 124 млн слабовидящих. При этом каждый четвертый пациент утратил зрение в детстве. Среди детей младше 15 лет 1,5 млн являются слепыми. Ежегодно в мире рождается приблизительно 15 млн недоношенных детей. Согласно ВОЗ, под термином «преждевременные роды» называют рождение ребенка с 22-й по 37-ю полную неделю беременности. Частота преждевременных родов составляет 5-18% от всех родов<sup>1</sup>.

По многочисленным данным, у преждевременно родившихся заболевания глаз и аномалии развития органа зрения выявляются в 5-10 раз чаще, чем у детей, рожденных в срок. Наибольшую угрозу для этой категории пациентов представляет специфическая болезнь – ретинопатия недоношенных (РН), которая поражает незрелую сосудистую сеть сетчатой оболочки глаза. Сегодня РН занимает лидирующее место среди причин детской слепоты и слабовидения у преждевременно рожденных детей. Чем менее зрел ребенок к моменту рождения, тем заболевание встречается чаще, достигая 88-95% у детей с массой тела 500-1000 г.<sup>2</sup>

В настоящее время насчитывается более 50 факторов риска развития ретинопатии недоношенных. Но частые случаи несоответствия клинического течения РН факторам риска и низкая точность существующих способов прогноза возникновения и течения заболевания у детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) (а сегодня выживают дети с массой тела от 380 г при рождении) делают весьма актуальными поиск и разработку новых методов раннего прогнозирования развития и прогрессирования, а также изменения подходов к лечению РН. В связи с этим, отечественными и зарубежными учеными предпринимаются попытки создания раннего способа прогнозирования развития РН, однако известные способы трудоемки, дорогостоящие и ограничены к широкому применению в клинической практике.

В последнее десятилетие увеличение частоты случаев слепоты, ассоциированной с РН, было зарегистрировано в странах со средним и низким уровнем доходов, где, по мере повышения качества неонатального ухода за недоношенными детьми, повышалась частота выживаемости детей с экстремально низкой массой тела при рождении.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Постановлениями Президента Республики Узбекистан УП-4985 от 16 марта 2017 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы экстренной медицинской помощи», ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной

---

<sup>1</sup> Первый Всемирный Доклад ВОЗ, 10.2019

<sup>2</sup> Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетьова Л.К., Нероев В.В., Тахчиди Х.П. Офтальмология. Национальное руководство. М., 2018. – С. 586-599.

медицинской помощи населению Республики Узбекистан» ПП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере<sup>3</sup>.

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

**Степень изученности проблемы.** Ретинопатия недоношенных изучается учеными разных стран более полувека, но до сих пор число ослепших от этой патологии продолжает расти. Это связано прежде всего с увеличением выживаемости глубоконедоношенных младенцев, среди которых частота тяжелых форм намного выше. В частности, в нашей Республике имеются единичные литературные источники, посвященные изучению данной проблемы.

Несмотря на проведение многолетних клинических и экспериментальных исследований, патогенез данной патологии до конца не изучен. Современные представления о ретинопатии недоношенных сводятся к признанию многофакторной природы ее происхождения. В настоящее время установлено более 50 факторов риска возникновения этого тяжелого заболевания. Основные из них – малый срок гестации и низкий вес при рождении (Аветисов С.Э., 2018).

При этом каждая из существующих теорий патогенеза данного заболевания многократно подтверждена результатами других исследований и находит точки их механизмов развития и прогрессирования ретинопатии недоношенных, но имеющиеся в литературе сведения о роли генетических маркеров в развитии ретинопатии недоношенных малочисленны и противоречивы (Рудько А.С., 2017). Одним из наиболее функционально значимых полиморфных вариантов VEGF является полиморфизм rs2010963, который представляет собой замену С на G в 634-положении нуклеотидной последовательности гена. В литературе имеются данные о повышении уровня VEGF в плазме крови при нуклеотидной замене C/G полиморфного варианта rs2010963. Однако связь rs2010963 гена VEGF с формированием проявлений РН до настоящего времени остается малоизученной областью.

Существует большое количество гипотез, пытающихся объяснить патогенез РН. Классической считается теория А.Patz и Н.Ashton (1955), предположивших бифазную реакцию (смена фаз гипероксии/гипоксии) развития патологического процесса: начальное звено – вазоконстрикция сосудов незрелой сетчатки вследствие повышения уровня парциального напряжения кислорода в крови при длительной оксигенотерапии, второе звено – запустевание и облитерация сосудов – по мере снижения уровня парциального напряжения кислорода в крови (в условиях относительной

---

<sup>3</sup> Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан».



гипоксии) развивается периферическая ретинальная гипоксия с последующей патологической пролиферацией сосудов. В своих работах Аветисов С.Э., Ревта А.М., Сайдашева Э.И. также указывают, что основным пусковым механизмом развития является смена длительной гипероксигенации недоношенного ребенка периферической гипоксией сетчатки.

Другие авторы отрицают ведущую роль кислородотерапии в развитии РН, отводя ее внутриутробной и неонатальной гипоксии. По данным гистологического исследования, наличие РН у мертворожденных (в 47,6%) и у погибших в первые 3 суток после рождения (в 41-69,5%) дает основание исключить оксигенотерапию как основную причину развития РН, поскольку, согласно экспериментальным данным, неоваскуляризация сетчатки начинается лишь спустя 1-4 дня после прекращения оксигенации, продолжительность которой определяется несколькими сутками. Из данного идет заключение, что РН может развиваться внутриутробно (Шилова Н.А., 2018).

В Узбекистане проблеме изучения вопросов патогенеза, клинике и лечению РН посвящено несколько научных работ. Усманова Ё.А., Хамраева Л.С., изучив сроки мониторинга недоношенных детей со сроком гестации менее 36 недель, пришли к выводу о высокой частоте РН у детей, родившихся со сроком гестации до 33 недель и весом до 1500 г. (Усманова Е.А., 2014).

Только предварительное изучение популяционной особенности генных мутаций для конкретного региона и оценка корреляции между генотипом и фенотипом данного заболевания, биохимических параметров могут позволить выбрать верную стратегию в ранней диагностике и профилактических мероприятиях осложнений при сосудистых поражениях глаз. Несмотря на то, что мировыми учеными проведен большой объем исследований, возникает необходимость проведения фундаментальных работ для решения вопросов раннего прогнозирования и прогрессирования ретинопатии недоношенных на основании клинических, молекулярно-генетических и биохимических исследований в республике.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование проведено в соответствии с научными направлениями государственной программы и в рамках научно-исследовательской работы Республиканского специализированного научно-практического центра педиатрии прикладного гранта АДСС 1.7. «Разработка клинико-диагностических критериев, методов патогенетической терапии и прогноза синдрома полиорганной недостаточности новорожденных» (2015-2017гг.).

**Целью исследования является** разработка путей оптимизации новых методов ранней диагностики и проведение анализа отдаленных исходов ретинопатии недоношенных.

**Задачи исследования:**

Определить частоту встречаемости РН в зависимости от массы тела и гестационного возраста новорожденных детей.

Изучить состояние органа зрения недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста.

Изучить основные факторы риска развития ретинопатии недоношенных.

Изучить частоты встречаемости мутантных и диких аллелей генов детерминантов (VEGF) и определить уровень нейроспецифической енолазы (NSE) в крови и оценить вклад этих маркеров в формирование ретинопатии недоношенных.

Определить функциональный прогноз и отдаленные исходы после перенесенной ретинопатии недоношенных.

**Объектом исследования** явились 99 недоношенных новорожденных, находившихся в отделении для выхаживания недоношенных детей РСНПМЦ Педиатрии и 55 здоровых новорожденных, родившихся во втором родильном комплексе, а также 54 ребенка в возрасте от 3-х месяцев до 14 лет, перенесших РН в анамнезе, подтвержденным документально и обследованных в РСНПМЦ Микрохирургии Глаза за период 2014-2020 гг.

**Предметом исследования** явились клиничко-функциональные показатели органа зрения исследованных детей, параметры молекулярно-генетических и иммуно-химических исследований.

**Методы исследования.** В процессе выполнения научной работы были использованы визиометрические, биомикроскопические, скиаскопические, авторефрактометрические, офтальмоскопические, молекулярно-генетические, иммунохимические методы исследования, а также методы статистики.

### **Научная новизна работы**

Ретинопатия недоношенных в зависимости от гестационного возраста и массы тела составила 22,2% среди недоношенных новорожденных и доказана обратно пропорциональная зависимость частоты встречаемости заболеваемости от гестационного возраста и массы тела.

Выявлено, что все части органа зрения недоношенного ребенка незрелы и их функциональное развитие шло с опозданием и доказано, что данные изменения зависели от гестационного возраста.

Доказано, что основными факторами риска развития ретинопатии недоношенных явились малый гестационный возраст и низкая масса тела при рождении, т.е. незрелость ребенка. Также доказано, что эти дети были рождены от женщин группы самого высокого риска с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом, а детям с данной патологией была характерна полиорганная недостаточность.

Изучение прогностической значимости полиморфизма С634G гена VEGFA у детей с ретинопатией недоношенных доказало, что функционально неблагоприятные генотипы С/G и G/G полиморфизма rs2010963 гена VEGFA являются генетическим фактором, предрасполагающим к ретинопатии недоношенных.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

Для выявления ретинопатии необходима организация первичных профилактических осмотров всех недоношенных детей – не позднее 3-4 недель жизни, т.е. разумная организация совместной работы неонатолога и офтальмолога.

Для снижения риска рождения недоношенных детей с низкой массой тела и развития ретинопатии недоношенных доказана необходимость профилактики недонашивания, неблагоприятного акушерско-гинекологического анамнеза матерей.

Высокий уровень полиморфизма rs2010963 гена VEGF A позволяет рассматривать его как доминирующий молекулярно-генетический маркер риска развития РН и использовать его в качестве прогностического теста.

Более высокие уровни NSE у детей с ретинопатией недоношенных являются не только маркерами повреждения ГЭБ, но и отражают сочетанный, более глубокий характер повреждения (гипоксия, интоксикация, воспаление), свидетельствующей о роли гипоксии сетчатки как пускового фактора развития ретинопатии недоношенных.

**Достоверность полученных результатов исследования** подтверждается применением в научном исследовании теоретических подходов и методов, достаточным количеством больных, применением современных офтальмологических методов исследования, а также обосновывается тем, что на основе клинических и молекулярно-генетических исследований прогноз развития и прогрессирования ретинопатии недоношенных был сопоставлен с данными зарубежных исследований. Все полученные результаты и выводы основаны на принципах доказательной медицины. Статистическая обработка подтвердила достоверность полученных результатов.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость полученных результатов заключается в том, что полученные данные о распространенности, факторах риска развития с учетом акушерского анамнеза, экстрагенитальной и генитальной патологии матери и клиничко-функциональные особенности органа зрения недоношенного ребенка в зависимости от гестационного возраста послужат основой для дальнейших исследований в этой области в республике. Полученные данные о динамике офтальмологических, молекулярно-генетических и иммунохимических исследований, позволят оптимизировать прогнозирование риска развития, диагностики и лечения ретинопатии недоношенных. Результаты исследования также могут быть использованы в образовательном процессе медицинских и медико-биологических ВУЗов.

Практическая значимость диссертации определяется тем, что выявленные клиничко-функциональные характеристики органа зрения недоношенного ребенка будут способствовать правильной трактовки офтальмологических исследований и своевременной диагностики патологии. Изученные показатели частоты встречаемости РН в зависимости от гестационного периода и массы тела недоношенного ребенка позволят совершенствовать условия выхаживания, а также определить критерии

неонатального отбора и определения сроков первичного и последующих осмотров недоношенных младенцев. Выявленное увеличение более чем в 15 раз (36,4% против 3,6% соответственно) носительства мутантного генотипа G/G гена VEGF A у детей с РН позволяет рекомендовать использование данного способа в качестве прогностического маркера риска развития ретинопатии недоношенных.

#### **Внедрение результатов исследований:**

На основе полученных научных результатов по совершенствованию диагностики, лечения и реабилитации новорожденных с критическими состояниями:

Утверждены методические рекомендации: «Прогностическая значимость нейроспецифической енолазы в крови у детей с ретинопатией недоношенных» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8 н-р/231 от 20.07.2020 г.). Полученные данные по иммунохимическим исследованиям в динамике на основании результатов дала возможность раннего прогнозирования риска развития ретинопатии недоношенных.

Утверждены методические рекомендации: «Прогностическая значимость полиморфизма С634G гена VEGFA в крови у детей с ретинопатией недоношенных» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8 н-р/231 от 20.07.2020 г.). В результате проведенных молекулярно-генетических исследований появилась возможность определения мутантных генов, являющихся причиной развития ретинопатии недоношенных.

Результаты научных исследований внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в лечебную деятельность Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Педиатрии и второго городского родильного комплекса (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8 н-з/376 от 22.10.2021 г.). Результаты внедрения позволили диагностировать частоту встречаемости и раннее выявление ретинопатии недоношенных, уменьшить количество осложнений органа зрения среди недоношенных детей и улучшить качество жизни пациентов.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 7 научно-практических конференциях, в том числе 2 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикации результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 9 журнальных статей в научных изданиях, рецензируемых Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, 7 в республиканских и 2 в зарубежных изданиях.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснованы актуальность и востребованность проведенных исследований, приведены цель, задачи, объект и предмет исследований, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Изложены научная новизна и практические результаты исследований, их научная и практическая значимость, внедрение в практику результатов исследования, приведены сведения об опубликованности разделов работы, структуре и объеме диссертации.

В первой главе диссертации **«Современное состояние проблемы ретинопатии недоношенных (обзор литературы)»** приведен обзор литературы, состоящий из семи подглав, посвященных вопросам эпидемиологии, особенностям патогенеза и факторам риска развития, классификации, а также отдаленным исходам ретинопатии недоношенных. В данной главе приведены сведения о современном состоянии проблемы, проанализированы основные направления международных исследований в этой области.

Во второй главе **«Материалов и методов исследования»** описана общая характеристика клинического материала. Для изучения особенностей органа зрения, частоты встречаемости РН в зависимости от массы тела и гестационного возраста ребенка при рождении офтальмологическому скринингу подвергнуто 99 недоношенных новорожденных детей, гестационный возраст которых варьировал от 26 до 37 полных недель (средний ГВ  $32,6 \pm 0,3$  недель), масса тела при рождении в зависимости от срока гестации была от 790 до 2700 гр (средний  $1846,5 \pm 54,3$  гр.), которые имели высокий риск возникновения РН в связи с отягощенным перинатальным анамнезом и наличием тяжелой соматической патологии. Из них 11(7.1%) детей составили двойню и тройню. Девочки составили 61(61,6%), мальчики - 38(38,4%).

Контрольную группу составили 55 доношенных детей, родившихся от одноплодной беременности, со сроком гестации 38-41 недель (средний ГВ  $39,2 \pm 0,12$  недель), весом при рождении 2742-4200 гр. (средний  $3522 \pm 57,5$  гр.). В данной группе девочки составили 44 (80%), а мальчики – 11 (20%).

Для определения факторов риска, изучения частоты встречаемости мутантных и диких аллелей генов детерминантов VEGF и определения уровня нейроспецифической енолазы (NSE) в крови для оценки вклада этих маркеров в формирование ретинопатии недоношенных обследовано 54 недоношенных новорожденных, состоящих из следующих групп:

- Основная группа А - 32 недоношенных новорожденных без развития ретинопатии недоношенных;
- Основная группа В - 22 недоношенных новорожденных с развитием ретинопатии недоношенных;
- Группа контроля - 55 доношенных новорожденных.

Для изучения клиничко-функционального состояния органа зрения и отдаленных результатов перенесенной РН нами в Республиканском

специализированном научно-практическом медицинском центре микрохирургии глаза было исследовано 54 ребенка в возрасте от 3-х месяцев до 14 лет, перенесших РН в анамнезе, подтвержденным документально. Девочек было 34 (63%), мальчиков - 20 (37%).

Состояние органа зрения у больных с РН определяли с помощью следующих методов исследования:

1. Клинические исследования. Комплексное офтальмологическое исследование пациентов включало общеофтальмологические и специальные методы исследования: определение рефлекса Пейпера, визометрия, тонометрия, биомикроскопия, прямая и обратная офтальмоскопия);

2. Ретроспективный анализ (анализ акушерско-гинекологического анамнеза и экстрагенитальной патологии у матерей, а также анализ заболеваний новорожденного);

3. Инструментальные исследования (нейросонография - неинвазивный метод диагностики, т.е. ультразвуковое сканирование головного мозга);

4. Статистический анализ. Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета прикладных программ статистического анализа с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $P < 0,05$ ;

5. Молекулярно-генетические исследования. Проведено ПЦР генотипирование полиморфизма С634G гена VEGF А в лаборатории молекулярной генетики РСНПМЦ Гематологии. Выделение ДНК из периферической крови проводили с использованием стандартного набора Рибо-сорб (AmpliSens®, Россия). ПЦР генотипирование полиморфизма С634G гена VEGF А осуществляли с помощью термоциклера «Applied Biosystems» 2720 (США) с использованием тест-набора компании ООО «Литех» (Москва) согласно инструкции производителей. Оценка отклонения частот наблюдаемого и ожидаемого генотипов от канонического распределения Харди-Вайнберга проводилась с помощью компьютерной программы «GenePop»;

6. Иммунохимический анализ. Для проведения сравнительного анализа концентрации NSE в сыворотке крови у всех новорожденных основной и контрольной группы проведен метод конкурентного ИФА со стандартными наборами фирмы «Fugirebio» на ИФА полуавтомате «Platoscinn» фирмы «Hospitex» (Италия). Исследование NSE проводилось при рождении (пупов. кровь), в периферической крови на 3-5-е сутки и на 28-е сутки.

В третьей главе диссертации «**Клинические результаты исследования**» изучение особенностей органа зрения недоношенных детей, частоты встречаемости, факторов риска возникновения и отдаленных исходов ретинопатии недоношенных в республике Узбекистан проводилось за 2014-2020 годы. Результаты исследования показали, что РН была выявлена у 14,3% (22) среди всех новорожденных и у 22,2% (22) среди недоношенных новорожденных. Выявлена четкая зависимость частоты РН от массы тела при

рождении. У 11 детей с массой тела менее 1000 г РН была выявлена в 9 (81,8%) случаях. С увеличением массы тела частота заболевания постепенно снижалась. РН была выявлена также у 10 (50%) детей из 20 с массой тела 1001-1500 г, у 3 (15%) НД из 20 с массой тела 1501-2000 г. У 48 недоношенных детей с массой тела при рождении более 2000 г РН не развилась, несмотря на тяжелое соматическое состояние и длительную кислородотерапию.

**Таблица 1**

**Частота встречаемости РН в зависимости от массы тела новорожденных**

Масса тела при рождении (г)	Количество обследованных недоношенных новорожденных (n=99)		Количество недоношенных новорожденных с РН (n=22)	
	Абс.	%	Абс.	%
Менее 1000 г	11	11,1%	9	81,8%
1001-1500 г	20	20,2%	10	50%
1501-2000 г	20	20,2%	3	15%
Более 2000 г	48	48,5%	0	0%

Примечание: \* - достоверность различий между группами  $p < 0,05$

Отмечается зависимость частоты РН и от срока гестации. Из 24 детей, рожденных в сроки до 30 недель гестации РН была выявлена у 13 (54,2%), из 46 недоношенных детей сроком гестации 31-34 недель РН обнаружена у 9 (19,6%) детей. У 29 недоношенных детей родившихся в сроки более 35 недель РН не была выявлена.

**Таблица 2**

**Частота встречаемости РН в зависимости от гестационного возраста**

Гестационный возраст при рождении (нед)	Количество обследованных недоношенных новорожденных (n=99)		Количество недоношенных новорожденных с РН (n=22)	
	Абс.	%	Абс.	%
До 30 нед	24	24,2%	13	54%
31-34 нед	46	46,5%	9	19,6%
35-37 нед	29	29,3%	0	0

Примечание: \* - достоверность различий между группами  $p < 0,05$

По представленным в таблице №3 данным, у большинства детей – 78 (78,8%) признаков заболевания не наблюдалось, у 22 детей (22,2%) развилась ретинопатия недоношенных на различных стадиях заболевания. При этом, на её начальные I и II стадии приходилась большая часть выявленной РН, составляя 66,7% (28 глаз), из которых 67,9% (19 глаз) завершились самопроизвольным регрессом, а 21,4% (9 глаз) прогрессировали до III стадии заболевания. Изменения сетчатки, характерные для III стадии ретинопатии

недоношенных наблюдались на 6 (14,3%) глазах. Из них на 4(66,7%) глазах из-за небольшой распространенности процесса (1-2-часовых меридиана), так же как и в первых двух стадиях, наблюдался самопроизвольный регресс. Но, к сожалению, на 2 (33,3%) глазах зона экстраретинального роста распространилась на более 5 последовательных меридианов и перешла на практически необратимую IV стадию заболевания. В общем количестве ретинопатия недоношенных III стадии диагностирована у 35,7% (15 глаз). Частичная отслойка сетчатки (IV стадия РН) без вовлечения в процесс макулярной зоны диагностирована на 1 (2,4%) глазу и с вовлечением макулярной зоны на 2 (4,8%) глазах. Также тотальная отслойка сетчатки (V стадия РН) и выявлена на 2 (4,8%) глазах. Диагноз задней агрессивной РН выставлен в 7,1% (3 глаза) случаях. Так как данная форма заболевания имела быстрое прогрессивное и молниеносное течение, прогноз был неблагоприятным и закончился развитием терминальных стадий заболевания.

**Таблица 3**

**Выявляемость РН по стадийности среди недоношенных детей (abs, %)**

Стадия РН	Частота встречаемости РН среди недоношенных детей (n=198 глаз)		Частота встречаемости среди детей с РН (n=42 глаза)
	abs	%	%
Здоровые	156	78,8%	-
РН I стадии	18	9,1%	42,9%
РН II стадии	10	5,1%	23,8%
РН III стадии	6	3,1%	14,3%
РН IV стадии	3	1,5%	7,1%
РН V стадии	2	1,0%	4,8%
Задняя агрессивная РН	3	1,5%	7,1%

В основной группе детей с развитием ретинопатии недоношенных на 18 (42,9%) глазах при первичном осмотре на периферии глазного дна, на границе сосудистой и бессосудистой сетчатки выявлена демаркационная линия (I стадия заболевания), расположенная в плоскости сетчатки. В этой же группе на 10 (23,8%) глазах определялся желтоватого цвета «вал» (гребень, т.е. II стадия заболевания), который слегка проминировал в стекловидное тело. Сосуды сетчатки, находящиеся перед валом были слегка расширены, извиты. Изменения сетчатки, характерные для III (экстраретинальной фиброваскулярной пролиферации) стадии ретинопатии



недоношенных наблюдались на 6 (14,3%) глазах в основной группе В, характеризующееся усилением сосудистой активности в заднем полюсе глаза и увеличением экссудации в стекловидное тело. Частичная отслойка сетчатки тракционно-экссудативного характера (IV стадия РН) без вовлечения в процесс макулярной зоны диагностирована на 1 (2,4%) глазу и с вовлечением макулярной зоны на 2 (4,8%) глазах. Также тотальная отслойка сетчатки (V стадия РН) имела ворокообразную форму за счет выраженной деструкции стекловидного тела и появления в нем полостей и выявлена на 2 (4,8%) глазах. Кроме незавершенности васкуляризации сетчатки на периферии, в области заднего полюса глаза (1 зона) выявлены сосудистые изменения, характерные для задней агрессивной ретинопатии недоношенных и наблюдались на 3 (7,1%) глазах: аномальное ветвление, резкая извитость и расширение магистральных сосудов, формирование артериовенозных шунтов, телеангиоэктазий, наличие кровоизлияний и экссудативных реакций на глазном дне.

Диагноз задней агрессивной ретинопатии, а также терминальных IV и V стадий во всех случаях устанавливался при первичном осмотре. У 4,6% характер поражения был односторонним, у 31,8% двухсторонним симметричным, в 63,6% случаях выявлена асимметрия стадии поражения.

Таким образом, среди всех новорожденных детей ретинопатия недоношенных составила 14,3%, а среди недоношенных детей с массой тела менее 2 000 г. и гестационным возрастом менее 34 нед. частота ретинопатии недоношенных составила 22,2% и имела четкую обратную пропорциональную зависимость от массы тела при рождении и сроков гестации.

Особенности органа зрения недоношенного ребенка, которые необходимы в офтальмологической практике, были своеобразны.

**Таблица 4**

**Сравнительная оценка состояния органа зрения новорожденных**

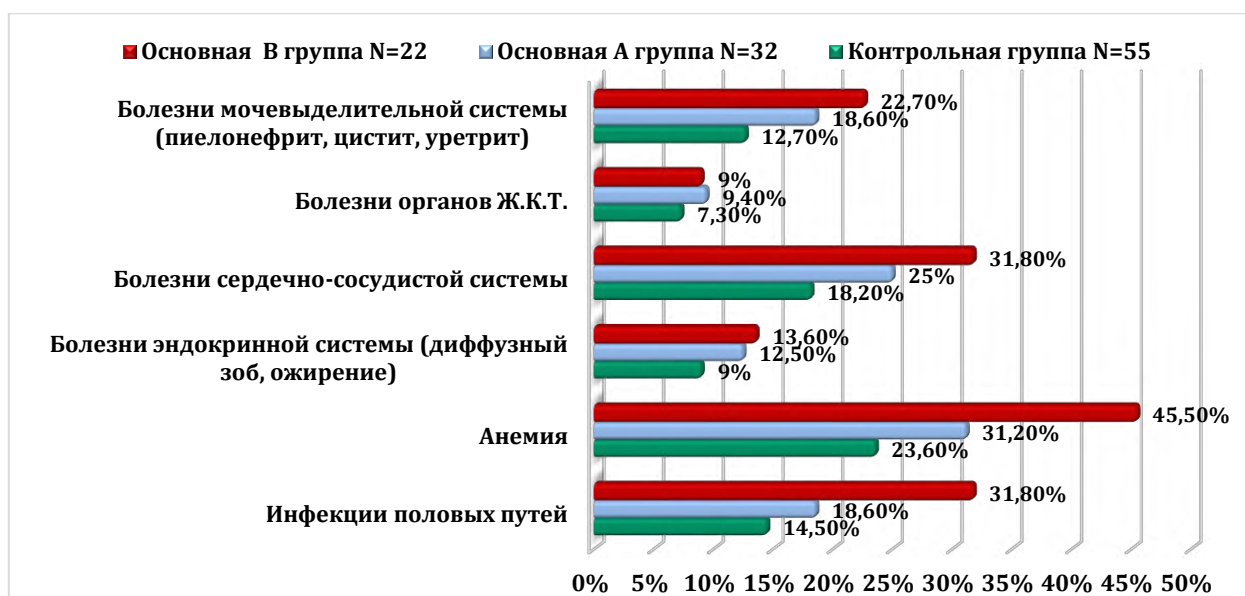
<b>Новорожденные дети</b>		
	<b>Доношенные дети</b>	<b>Недоношенные дети</b>
<b>Рефлекс Пейпера</b>	Положительный (95%)	Положительный (61%)
<b>ГРГЩ (в среднем)</b>	14,3±0,3 мм	12,8±0,6 мм
<b>Слезотечение</b>	Имелось (15%)	Отсутствовало (100%)
<b>Роговица</b>	9,5±0,2 мм прозрачная, чувствительность имела (100%)	8,4±0,3 мм опалесцировала, чувствительность снижена (37%)
<b>Конъюнктивa</b>	блестящая, чувствительность имела (100%)	блестящая, чувствительность отсутствовала (100%)

<b>Рисунок радужки</b>	Выражен (100%)	Монотонный, слабо выражен (64%)
<b>Диаметр зрачка, реакция на свет</b>	3, 0-3,5 мм, живая (100%)	1,5-2,0 мм, слабая (51%), имелась межзрачковая мембрана (16%)
<b>Хрусталик</b>	Прозрачный (100%)	Прозрачный (100%)
<b>Диск зрительного нерва</b>	Бледно-розовый, округлой формы, границы четкие, сосудистая воронка имелась (100%)	Серо-желтый, округлой формы, границы ступенчатые, сосудистая воронка не выражена (100%)
<b>Макулярная зона</b>	Макулярная зона развита (100%)	Макулярная зона не дифференцируется (100%)
<b>Аваскулярная зона</b>	Не наблюдалась (100%)	Имелась на периферии (47%)

Сравнительная оценка органа зрения выявила особо значимые показатели: у недоношенных детей наблюдалось отсутствие слезотечения и чувствительности роговицы в 100% случаях, было характерно наличие опалесценции роговицы, межзрачковой мембраны и аваскулярных зон сетчатки в зависимости от гестационного возраста. Кроме этого, серо-желтый цвет ДЗН, ступенчатость границ и невыраженность сосудистой воронки, а также 100%ное отсутствие макулярного рефлекса и недоразвития макулярной зоны характерна для недоношенных новорожденных.

Таким образом, все части органа зрения недоношенного ребенка были незрелы и их функциональное развитие шло с опозданием. Данные изменения зависели от гестационного возраста. Нахождение ребенка в кювезе, недостаточная прозрачность сред глаза из-за опалесценции роговицы или наличия сосудистой эмбриональной мембраны, а также общее тяжелое соматическое состояние ребенка затрудняли офтальмологическое обследование.

Из представленных данных на рисунке №1 видно, что в структуре соматической патологии у матерей новорожденных детей наиболее часто, особенно в основной группе В превалировала анемия (45,5%), а сердечно-сосудистые заболевания и инфекции половых путей в равном количестве составили 31,8%, что инициировало преждевременные роды и гипоксию плода.



**Рис. 1. Частота экстрагенитальной патологии у матерей во время беременности**

Сопутствующая соматическая патология матерей тяжело отражалась на течении самой беременности и, как показал анализ, приводила к следующим состояниям, приведенным в таблице №5. Как видно по таблице, в основных группах, особенно в группе детей с ретинопатией недоношенных достоверно увеличивалась частота встречаемости угрозы невынашивания (77,3%), гестоза (45,5%), хронической гипоксии плода (36,4%) и длительного безводного периода (31,8%).

**Таблица 5  
Особенности акушерского анамнеза, течения беременности и родов у матерей.**

Течение беременности и родов	Матери новорожденных (n=109)		
	Контрольная группа n=55	Основная А группа n=32	Основная В группа n=22
Гестоз	3(5,5%)	13(40,6%)*	10(45,5%)*
Неудовлетворительный акушерско-гинекологический анамнез, предшествующие дети с низкой массой тела	1(1,8%)	5(15,6%)*	5(22,7%)*
Угроза невынашивания	8(14,5%)	24(75%)*	17(77,3%)*
Отслойка плаценты	5(9%)	6(18,8%)	5(22,7%)
Многоводие	2(3,6%)	6(18,6%)*	4(18,1%)
Длительный безводный период	12(21,8%)	9(28,1%)	7(31,8%)
Хроническая гипоксия плода	2(3,6%)	6(18,6%)*	8(36,4%)*

Примечание: \* - значимое различие ( $p < 0.05$ ) по t-критерию по отношению к контрольной группе

В результате проведенных нами исследований установлено, что комбинация дисфункций трёх и более систем организма у женщины с

высокой степенью риска, довольно чаще приводила к различной патологии плода. Осложнения беременности предопределяли развитие фетоплацентарной недостаточности и хронической гипоксии плода, что являлось причиной экстренного досрочного родоразрешения по витальным показаниям.

В структуре заболеваемости детей основной группы преобладала сочетанная патология. На основании комплексного клинко-инструментального обследования всем детям было диагностировано перинатальное поражение ЦНС: гипоксически-ишемическое и ишемически-геморрагическое. В группе доношенных детей патологии со стороны ЦНС выявлено не было. Структура заболеваемости наблюдаемых детей представлена в таблице №6.

У детей основной группы, особенно группы с РН в равных количествах были высоки показатели СДР и ГИП ЦНС в 100%, потребности в аппаратной ИВЛ в 90,9% и ВЖК головного мозга в 63,6% случаях.

Поражение 3-х и более систем было диагностировано в 100% случаях – у детей основных групп, что свидетельствовало о заинтересованности всех органов и систем у недоношенного «незрелого» ребенка с критическими состояниями.

**Таблица 6**

**Структура заболеваемости наблюдаемых детей**

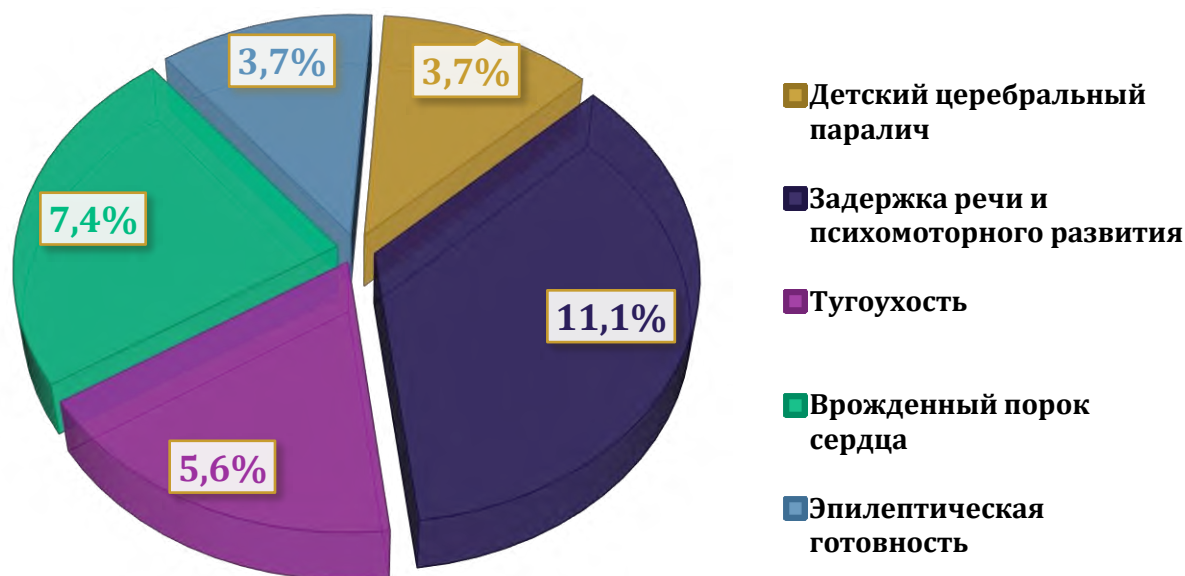
Показатели заболеваний новорожденных	Число новорожденных (n=109)					
	Контрольная группа n=55		Основная А группа n=32		Основная В группа n=22	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Внутриутробная пневмония	0	0	3	9,4	7	31,8*
Синдром дыхательных расстройств	0	0	13	40,6*	22	100
Потребность в аппаратной ИВЛ	0	0	9	28,1*	20	90,9*
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС	0	0	32	100	22	100
Внутрижелудочковые кровоизлияния головного мозга	0	0	11	34,3*	14	63,6*
Задержка внутриутробного развития	0	0	5	15,6*	5	22,7*
Внутриутробный сепсис	0	0	3	9,4	4	18,1*

Примечание: \* - значимое различие (p<0.05) по t-критерию по отношению к контрольной группе

Таким образом, было выявлено, что дети с РН были рождены от женщин группы самого высокого риска с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом, а детям с данной патологией была характерна

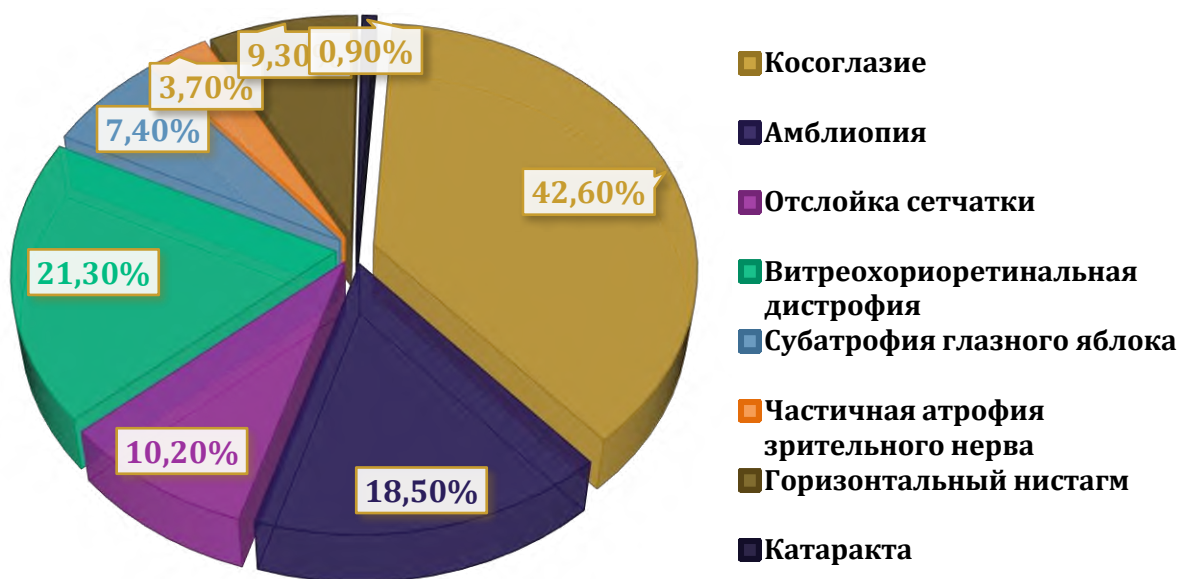
полиорганная недостаточность. У детей из группы риска развитие ретинопатии недоношенных отмечалось также чаще на фоне тяжелой сопутствующей соматической патологии. Одним из факторов риска развития ретинопатии недоношенных новорожденных является циркуляторная гипоксия сетчатки, которая развивается вследствие неонатальной патологии сердечно сосудистой, дыхательной, нервной системы у недоношенных и приводит к системной и органной гипоксии.

По нашим данным, 17 (31,5%) из 54 детей, перенесших РН были инвалидами в связи с сопутствующей общесоматической или неврологической патологией, влияющей на качество жизни пациентов: ДЦП (2 человека), задержка речи и психомоторного развития (6 человек), тугоухость (3 человека), врожденный порок сердца (4 человека), эпилептическая готовность (2 человека).



**Рис. 2. Сопутствующая общесоматическая патология**

Развитие поздних осложнений, как видно по рисунку №3 выявлено нами на 74-х глазах (68,5%) с различной степенью остаточных изменений после перенесенной РН: косоглазие на 46 глазах (42,6%), амблиопия на 20 глазах (18,5%), катаракта на 1м глазу (0,9%), отслойка сетчатки на 11 глазах (10,2%), субатрофия глазного яблока на 8 глазах (7,4%), витреохориоретинальная дистрофия сетчатки на 23 глазах (21,3%), частичная атрофия зрительного нерва на 4х глазах (3,7%) и горизонтальный нистагм на 10 глазах (9,3%).

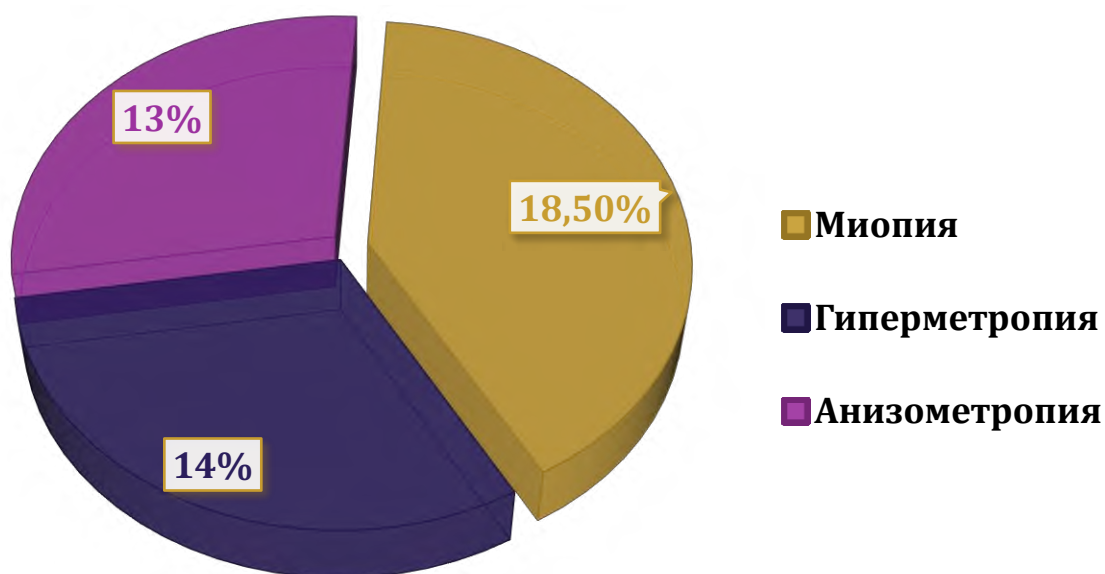


**Рис. 3. Поздние внутриглазные осложнения**

Среди рефракционных аномалий (рисунок №4) миопия обнаружена на 20 глазах (18,5%), из них миопия высокой степени на 4-х глазах (3,7%), миопия средней степени – на 3-х (2,8%), миопия слабой степени – на 13-ти (12%). Миопический астигматизм выявлен на 21 глазу (19,4%).

Гиперметропия выявлена на 15 глазах (13,8%), из них гиперметропия высокой степени на 9 глазах (8,3%), гиперметропия средней степени на 6 глазах (5,6%). Гиперметропический астигматизм выявлен на 10 глазах (9,3%).

Анизометропия свыше 3Д диагностирована у 7 пациентов (13%). Наиболее выраженная амблиопия была именно у данных пациентов.



**Рис. 4. Поздние рефракционные осложнения**

Среди болезней мышц косоглазие наблюдалось на 46 глазах (42,6%), из них содружественное сходящееся косоглазие на 20ти (18,5%), содружественное расходящееся косоглазие на 25ти (23,1%), паралитическое сходящееся косоглазие на 1-м глазу (0,9%). Монокулярное косоглазие выявлено на 12ти глазах (11,1%), попеременное на 34 глазах (31,5%).

Таким образом, изучение отдаленных функциональных исходов РН показало, что высокий процент встречаемости составляют поздние осложнения, особенно, болезни мышц (42,6%), витреохориоретинальная дистрофия (21,3%) и амблиопия различной степени тяжести (18,5%).

В четвертой главе «**Результаты молекулярно-генетических и иммунохимических показателей у обследованных новорожденных**» в таблице №7-8 представлены результаты анализа частоты аллелей и генов полиморфизма у больных и условно здоровых доноров узбекской национальности. Выявлено, что распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма С634G гена VEGFA в обеих группах соответствовало ожидаемому закону равновесия Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 7**

**Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма С634G гена VEGFA в группах больных и контроля.**

Группы	Частота аллелей				Генотипы					
	С		G		С/С		С/G		G/G	
1.Основная группа n=54	72	66,7%	36	33,3%	28	51,8%	16	29,6%	10	18,5%
А.Недоношенные без РН n=32	56	87,5%	8	12,5%	26	81,2%	4	12,5%	2	6,3%
В.Недоношенные с РН n=22	16	36,4%	28	63,6%	2	9,1%	12	54,5%	8	36,4%
2.Контрольная группа n=55	94	85,4%	16	14,5%	41	74,5%	12	21,8%	2	3,6%

Полученные данные указывают на то, что носительство аллеля «G» достоверно повысил шанс развития ретинопатии недоношенных по сравнению со здоровыми в 10 раз. При этом дикий аллель «С» в нашем исследовании связан с отсутствием предрасположенности к ретинопатии недоношенных и, по-видимому, имел протективный характер в отношении развития заболевания.

Таблица 8

**Различия в частоте встречаемости аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs2010963 гена VEGFA в исследованных группах.**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов		Статистическое различие
	Основная группа	Контроль	
Аллель С	72	94	* $\chi^2=10.6$ ; P=0.001; OR=2.9; 95% CI1.51- 5.7
Аллель G	36	16	
Генотип С/С	28	41	* $\chi^2=6.0$ ; P=0.01; OR=0.4; 95% CI0.16- 825
Генотип С/G	16	12	$\chi^2=0.9$ ; P=0.3; OR=1.5; 95% CI0.6344, 3.588
Генотип G/G	10	2	* $\chi^2=6.2$ ; P=0.01; OR=6.0; 95% CI1.25- 28.94

При исследовании полиморфизма С634G гена VEGFA, как указано в таблице №8, отмечается тенденция к снижению частоты дикого аллеля С у пациентов основной группы по сравнению со здоровыми донорами (66,7 против 85,4% соответственно) и повышение частоты функционально неблагоприятного аллеля G по сравнению с этой группой (33,3 против 14,5% соответственно; \* $\chi^2=10.6$ ; P<0.05; OR=2.9; 95% CI1.51- 5.7). Нами выявлено достоверное различие частотного распределения аллелей гена VEGFA среди больных и практически здоровых лиц узбекской популяции.

Самым распространенным генотипом данного локуса как в основной группе, так и в группе контроля, является гаплотип G/G, соответственно 18,5 и 3,6% и генотип С/G, соответственно 21,8% и 29,6%. Выявлена заметная тенденция к увеличению количества гомозигот и гетерозигот С/G в группе пациентов по сравнению с контрольной группой (соответственно 18,5 против 3,6%;  $\chi^2=6.2$ ; P<0.05; OR=6.0; 95% CI1.25- 28.94; и 21,8 против 29,6%;  $\chi^2=0.9$ ; P=0.3; OR=1.5; 95% CI0.6344, 3.588 соответственно).

Гомозиготный дикий С/С генотип также встречался с относительно высокой частотой 74,5% в контрольной группе и 51,8% – в группе больных. Превалирование С/С генотипа в группе условно здоровых доноров подтверждает протективную функцию данного генотипа в отношении к основной группе.



Таблица 9

**Различия в частоте встречаемости аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs2010963 гена VEGFA в группе В и в группе контроля**

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов		Статистическое различие
	Группа В	Контроль	
Аллель С	16	94	* $\chi^2=37.1$ ; P<0.05; OR=10,2; 95% CI 4.56- 23.14
Аллель G	28	16	
Генотип С/С	2	41	* $\chi^2=27.3$ ; P<0.05; OR=0.03; 95% CI 0.0071- 0.165
Генотип С/G	12	12	* $\chi^2=7.8$ ; P<0.05; OR=4.3; 95% CI 1.49- 12.35
Генотип G/G	8	2	* $\chi^2=14.9$ ; P<0.05; OR=15.1; 95% CI 2.89- 79.46

*Примечание: \* – различие статистически достоверное.*

Еще более значимую разницу, приведенную в таблице №9, в сравнении с контролем имела частота аллеля «G» в подгруппе В (63,6 и 14,5% соответственно; \* $\chi^2=37.1$ ; P<0.05; OR=10.2; 95% CI 4.56-23.14). Частота встречаемости полиморфизма С/G гена VEGFA среди больных подгруппы В и контроля составили (54,5 и 21,8% соответственно;  $\chi^2=7.8$ ; P<0.05; OR=4.3; 95% CI 1.49-12.35) и полиморфизма G/G (36,4 и 3,6% соответственно;  $\chi^2=14.9$ ; P<0.05; OR=15.1; 95% CI 2.89-79.46). Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов вероятность развития ретинопатии недоношенных в исследуемой группе больных при носительстве генотипа G/G увеличился более чем в 15 раз, а при носительстве генотипа С/G более чем в 4 раза. Это может свидетельствовать о том, что гетерозиготный и, особенно, гомозиготный генотипы обладают достаточно выраженной статистически значимой ассоциативной связью с развитием ретинопатии недоношенных. Эти данные могут свидетельствовать о хорошем самостоятельном эффекте полиморфизма rs2010963 гена VEGFA на риск развития РН в узбекской популяции.

Распределение частот генотипов rs2010963 гена VEGFA и их соответствие популяционному равновесию Харди-Вайнберга (РХВ) проводилось отдельно. Анализ распределения частот генотипов по РХВ в основной группе больных с РН обнаружено статистически значимое отклонение частот гомозиготного генотипа от РХВ ( $\chi^2=6.0$ ; P=0.01) (таблица №10). Отклонению от РХВ можно объяснить тем, что группа больных с РН была отобрана на основании критериев наличия основных клинических симптомов заболеваний (т.е. данная группа не является случайной популяционной выборкой).

Таблица 10

**Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизма rs2010963 гена VEGFA по РХВ в основной группе**

Аллели	Частота аллелей				
С	0.67				
G	0.33				
Генотипы	Частота генотипов		$\chi^2$	P	Df
	Наблюдаемая	Ожидаемая			
C/C	0.52	0.44	0,67	0.01	1
C/G	0.3	0.44	2,67		
G/G	0.18	0.11	2,67		
Всего	1.0	1,0	6,0		

Таблица 11

**Различие между ожидаемой и наблюдаемой частотами гетерозиготности локуса rs2010963 гена VEGFA в объединенной группе пациентов с основной группой и группой контроля.**

Группы	$H_o$	$H_e$	D *
Основная группа	0.3	0.44	-0.32
Контрольная группа	0.22	0.25	-0.12

*Примечание:  $D=(H_o - H_e)/H_e$ ;  $D=(0.3-0.44)/0.44 = 0.3$  для основной группы  
 $D=(0.22-0.25)/0.25 = -0.12$  для контрольной группы*

В таблице №10-11 представлены данные расчетов отклонения ожидаемых ( $H_e$ ) и эмпирических ( $H_{obs}$ ) распределения частот генотипов локуса rs 2010963 гена VEGFA по РХВ в группе пациентов (основная группа) и условно здоровых доноров. В исследованной выборке пациентов в основной группе различие между ожидаемой и наблюдаемой частот генотипов данного локуса оказалось статистически достоверным ( $P=0.01$ ).

Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что функционально неблагоприятные генотипы C/G и G/G полиморфизма rs2010963 гена VEGFA достоверно чаще наблюдались в основной группе и особенно в подгруппе В по сравнению с группой контроля ( $P<0.05$ ). Высокий уровень прогностической ценности полиморфизма rs2010963 гена VEGFA позволяют рассматривать его как доминирующий молекулярно-генетический маркер риска развития ретинопатии недоношенных.

Учитывая, что функционально неблагоприятные генотипы C/G и G/G полиморфизма rs2010963 гена VEGFA являются генетическим фактором, предрасполагающим к ретинопатии недоношенных, для прогнозирования развития данного заболевания рекомендуется проводить молекулярно-

генетические исследования, позволяющие обнаружить мутации в генах, предрасполагающих к развитию ретинопатии недоношенных.

**Таблица 12**

**Содержание NSE у обследуемых новорожденных (нг/мл)**

Группы	Показатель в динамике наблюдения		
	1 сутки	3-5 сутки	28 сутки
Основная А группа	24,5±2,2*	63,6±8,3*	30,6±6,2*
Основная В группа	22,7±2,6*	86,5±7,2*	52,2±7,7*
Контрольная группа	6,7±0,8	8,5±1,8	5,4±2,7

Примечание: \* - значимое различие ( $p < 0.05$ ) по t-критерию по отношению к контрольной группе

Сравнительное изучение показателей сыворотки крови по содержанию NSE выявило наличие достоверных различий между группами новорожденных в зависимости от гестационного возраста и степени поражения ЦНС. Показатели NSE у основной группы А и основной группы В в первые сутки жизни составило - 24,5±2,2нг/мл и 22,7±2,6нг/мл соответственно, что достоверно выше показателя новорожденных контрольной группы, который составил 6,7±0,8 нг/мл. Однако, наиболее высокий его уровень отмечался в основной группе А, что вероятнее связано с преобладанием в данной группе детей ишемического поражения ЦНС.

Повышенный уровень NSE отмечался на 4 сутки жизни в 94% случаев у детей всех групп при сравнении с нормой и в среднем составлял 63,6±8,3нг/мл - у недоношенных детей группы А, 86,5±7,2нг/мл - у недоношенных детей группы В. Средний уровень данного показателя на 4 сутки жизни у здоровых доношенных детей находился на уровне 8,5±1,8нг/мл. В ходе исследования выявляется статистически достоверное повышение уровня NSE у детей всех групп, особенно у детей с ретинопатией недоношенных. Необходимо отметить, что показатель данного белка особенно увеличился на 4 сутки жизни и повысился от 2 до 4 раз по сравнению с показателем при рождении в последующие дни. Выявленные изменения свидетельствуют о более глубоких повреждениях ГЭБ у детей с ретинопатией недоношенных, что обусловлено последствиями перенесенной гипоксии.

Снижение NSE на 28 сутки свидетельствовало о снижении деструктивных процессов в нейронах. Наблюдение в динамике (26-28-е сутки жизни) показало, что у детей обеих групп имело место снижение показателей сывороточной NSE. Уровень NSE у недоношенных детей с ретинопатией недоношенных к концу первого месяца жизни составил 52,2±7,7нг/мл (во второй группе -30,6±6,2 нг/мл). По данным литературы содержание NSE в сыворотке крови у доношенных детей к концу первого

месяца жизни составляет  $2,2 \pm 0,4$  нг/мл. При исходном определении NSE у детей исследуемых групп отмечена зависимость исследуемого показателя от гестационного возраста: чем меньше гестационный возраст, тем более высокие показатели NSE, что может свидетельствовать о зависимости проницаемости ГЭБ от степени зрелости структур. Следует отметить, что у детей с ретинопатией недоношенных уровень NSE оставался запредельно высоким при динамическом наблюдении и к концу первого месяца жизни не достигая нормативного уровня. Более медленное снижение NSE у детей основной группы обусловлено сочетанным повреждением ГЭБ, а также не исключает наличие процессов апоптоза, что согласуется с данными исследований.

Таким образом, в результате исследований выявлено, что выраженная положительная взаимосвязь уровня нейроспецифического белка с ретинопатией недоношенных сохранялась на протяжении всего неонатального и постнеонатального периода. Наиболее высокие показатели NSE на 3-5 сутки жизни и в 1 месяц были зарегистрированы в группе детей с ретинопатией недоношенных по сравнению с группой, где не развилось данное заболевание. Наличие высоких показателей NSE у недоношенных детей свидетельствует о повреждении ЦНС. Более высокие уровни NSE у детей с ретинопатией недоношенных являются не только маркерами повреждения ГЭБ, но и отражают сочетанный, более глубокий характер повреждения (гипоксия, интоксикация, воспаление). Это свидетельствует о том, что циркуляторная гипоксия сетчатки является фактором риска развития ретинопатии недоношенных.

Учитывая, что уровень и динамика изменений нейроспецифической енолазы могут послужить информативным маркером различной степени нарушений и прогноза гипоксических повреждений мозга и сетчатки, а также риска развития инвалидизирующих осложнений у детей с ретинопатией недоношенных, рекомендуется исследование уровня данного белка в крови у недоношенных детей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Среди всех новорожденных детей ретинопатия недоношенных составила 14,3%, а среди недоношенных детей с массой тела менее 2 000 г. и гестационным возрастом менее 34 нед. частота ретинопатии недоношенных составила 22,2% и имела четкую обратную пропорциональную зависимость от массы тела при рождении и сроков гестации.

2. Основные офтальмологические показатели у недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста были следующие:

- в сроки гестации до 28 недель: средний горизонтальный размер глазной щели (ГРГЩ) –  $12,4 \text{ мм} \pm 0,2 \text{ мм}$ ; средний диаметр роговицы (ДР) –  $8,0 \text{ мм} \pm 0,1 \text{ мм}$ ; опалесценция роговицы у 100%; патологическое расширение зрачка до 3,5-4,0 мм с отсутствием реакции зрачков на свет (РЗС) – 82,8%; наличие эмбриональной зрачковой мембраны (ЭЗМ) в 42,5% ; глазное дно:

ДЗН серого оттенка в 59,6%; у 100% детей макулярная зона (МЗ) не дифференцировалась выявлены аваскулярные зоны (АЗ).

- в сроки гестации 29-34 недель: средний ГРГЩ -  $13,2 \pm 0,1$  мм; средний ДР -  $8,6 \pm 0,2$  мм; опалесценция роговицы встречалась у 32% ; диаметр зрачка (ДЗ) в среднем 1,0-1,5мм - 55,6%; появление РЗС в 27,2% случаев; сохранение ЭЗМ в 9%; глазное дно: ДЗН желтоватой окраски - 29,8%; МЗ не дифференцировалась у 100%; наличие АЗ у 47%.

- в сроки гестации 35-37 недель: ГРГЩ в среднем -  $14,0 \pm 0,05$  мм; субконъюнктивальные кровоизлияния - 10,5%; ДР в среднем -  $9,2 \pm 0,1$  мм; средний ДЗ составил 1,5-2,0 мм; наличие РЗС у 73,7% больных; глазное дно: ДЗН бледно-розового оттенка у 10,3%; МЗ не дифференцировалась у 100%; появление макулярного рефлекса у здоровых новорожденных отмечалось к 2 месяцам, тогда как у недоношенных детей наблюдалось к 3,5 месяцам.

Таким образом, все части органа зрения недоношенного ребенка были незрелы и их функциональное развитие шло с опозданием. Данные изменения зависели от гестационного возраста.

3. Основными факторами риска развития ретинопатии недоношенных явились малый гестационный возраст и низкая масса тела при рождении, т.е. незрелость ребенка. Также было выявлено, что эти дети были рождены от женщин группы самого высокого риска с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом, а детям с данной патологией была характерна полиорганная недостаточность.

4. Согласно рассчитанному коэффициенту соотношение шансов вероятности развития ретинопатии недоношенных в группе больных с ретинопатией недоношенных относительно контрольной группы при носительстве мутантного генотипа G/G C634G гена VEGF увеличивается более чем в 15 раз (36,4% против 3,6% соответственно), а при носительстве гетерозиготного генотипа C/G более чем в 4 раза (54,5% против 21,8% соответственно). Это свидетельствует о том, что как гетерозиготные, и в большей степени гомозиготные мутантные генотипы обладают статистически значимой ассоциативной связью с развитием ретинопатии недоношенных и могут служить прогностическим критерием риска развития заболевания у недоношенных детей.

5. Исследование уровня NSE у недоношенных детей выявило более чем 3х кратное повышение данного фермента в группе больных с ретинопатией недоношенных по сравнению с контрольной группой в первые же сутки и составило  $24,5 \pm 2,2$  нг/мл против  $6,7 \pm 0,8$  нг/мл, пик повышения значения приходился на 4-е сутки жизни, когда данный показатель повышался до  $86,5 \pm 7,2$  нг/мл в группе детей с ретинопатией недоношенных, что свидетельствует о глубоких повреждениях ГЭБ у детей с ретинопатией недоношенных, обусловленных последствиями перенесенной гипоксии.

6. Изучение отдаленных функциональных исходов у детей, перенесших РН показало, что высокий процент встречаемости составили в 42,6%

косоглазие, 21,3% витреохориоретинальная дистрофия и в 18,5% амблиопия различной степени тяжести.

**THE SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.01.2020.Tib.105.01 ON  
AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES  
AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL  
MEDICAL CENTER OF EYE MICROSURGERY**

---

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL  
CENTER OF EYE MICROSURGERY**

**TASHKHANOVA DILRABO ISKANDAROVNA**

**WAYS TO OPTIMIZE NEW METHODS OF EARLY DIAGNOSIS AND  
ANALYSIS OF LONG-TERM OUTCOMES OF RETINOPATHY OF  
PREMATURITY**

**14.00.08 – Ophthalmology**

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

**TASHKENT – 2022**

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan №B2019.4.PhD/Tib1081

Dissertation was performed at the Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Eye Microsurgery.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council ([www.eye-center.uz](http://www.eye-center.uz)) and Informational and Educational portal of «Ziyonet» ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz))

**Scientific consultant:**

**Karimova Muyassar Khamitovna**  
Doctor of medical sciences, Professor

**Official opponents:**

**Makkaeva Sakinat Magomedovna**  
Doctor of medical sciences, Professor  
(Russian Federation)

**Buzrukov Batir Tulkunovich**  
Doctor of medical sciences, Associate Professor

**Leading organization:**

**Moscow branch of the Interdisciplinary Scientific and Technical Complex "Eye Microsurgery" named after academician S. N. Fedorov**

Defense will take place on 22 February 2022 y. 13<sup>00</sup> at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.01.2020.Tib.105.01 at the Republican specialized scientific-practical medical center of eye microsurgery (Address: 100173, Tashkent, Uchtepa district, Kichik khalka yuli, 14. Phone/fax: (+99871) 217-49-34; (+99871) 217-49-37; e-mail: [eye-center@inbox.ru](mailto:eye-center@inbox.ru)).

The dissertation can be reviewed at the information Resource Center of the Republican specialized scientific-practical medical center of eye microsurgery (is registered under No-05A) (Address: 100173, Tashkent, Uchtepa district, Kichik khalka yuli, 14. Phone/fax: (+99871) 217-49-34; (+99871) 217-49-37; e-mail: [eye-center@inbox.ru](mailto:eye-center@inbox.ru))

Abstract of dissertation sent out on 4 February 2022 y.  
(mailing report No.: 0 on 7 February 2022 y).



**A.F. Yusupov**  
Chairman of the Scientific council for the award of degrees, doctor of medical sciences

**Sh.A. Djamalova**  
Scientific secretary of the Scientific council for the award of degrees, doctor of medical sciences, docent

**M.S. Kasimova**  
Deputy chairman of the scientific seminar of the Scientific council for the awarding of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor



## INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

**The aim of the study is to** develop ways to optimize new methods for early diagnosis and analysis of long-term outcomes of retinopathy of prematurity.

**The object of the study was** 99 premature infants who were in the department for nursing premature babies of the RSNPMC of Pediatrics and 55 healthy newborns born in the second maternity hospital, as well as 54 children aged from 3 months to 14 years with a history of ROP, documented and examined at the RSNPMC Eye Microsurgery for the period 2014-2020.

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

Revealed inversely proportional dependence of the incidence of ROP depending on gestational age and body weight and amounted to 22.2% among premature infants.

It was revealed that all parts of the organ of vision of a premature baby are immature and their functional development was delayed. These changes were related to gestational age.

The main risk factors for the development of retinopathy of prematurity were small gestational age and low birth weight, i.e. immaturity of the child. It was also revealed that these children were born from women of the highest risk group with a burdened somatic and obstetric-gynecological history, and children with this pathology were characterized by multiple organ failure.

The study of the prognostic significance of the C634G polymorphism of the VEGFA gene in children with ROP suggests that the functionally unfavorable genotypes C / G and G / G of the rs2010963 polymorphism of the VEGFA gene are a genetic factor predisposing to retinopathy of prematurity; to predict the development of this disease, it is recommended to conduct molecular genetic studies that allow to detect mutations in genes predisposing to the development of retinopathy of prematurity in the Uzbek population.

It has been established that an increased level of NSE in the blood of premature infants, confirmed by the presence of brain hypoxia in infants with retinopathy of premature infants, are not only markers of BBB damage, but also reflect a combined, deeper nature of damage (hypoxia, intoxication, inflammation). This indicates that circulatory retinal hypoxia is a risk factor for the development of retinopathy of prematurity.

The study of the clinical and functional state of the organ of vision and the long-term outcomes of the postponed retinopathy of prematurity showed that a high percentage of occurrence were refractive errors in 45.3%, strabismus 42.6%, vitreochorioretinal dystrophy 21.3% and amblyopia of varying severity (18.5% ).

**Implementation of research results.** Based on the scientific results obtained to improve the diagnosis, treatment and rehabilitation of critically ill newborns, the following were approved:

Methodological recommendations "The prognostic significance of neurospecific enolase in the blood in children with retinopathy of prematurity" (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-r / 231 of 20.07.2020)

Methodical recommendations: "Prognostic significance of the C634G polymorphism of the VEGFA gene in the blood of children with retinopathy of prematurity" (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-r / 231 of 20.07.2020)

The research results were introduced into the medical activities of the RSNPMC of Pediatrics and in the second maternity complex.

**Structure and extent of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusion, list of sources and literature. The volume of dissertation is 120 pages.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Ташханова Д.И., Каримова М.Х., Салихова К.Ш. Современный взгляд на факторы риска развития РН, классификация и диагностика // Педиатрия илмий-амалий журнали. -2014. - № 1-2. – С. 152-154 (14.00.00; №16).

2. Ташханова Д.И., Каримова М.Х., Салихова К.Ш. Анализ частоты развития РН в зависимости от массы тела и гестационного возраста новорожденных // Педиатрия илмий-амалий журнали. -2014. - № 3-4. – С. 112-114 (14.00.00; №16).

3. Ташханова Д.И., Каримова М.Х., Салихова К.Ш. Современные теории механизма развития ретинопатии недоношенных // Педиатрия илмий-амалий журнали. -2015. - № 3. – С. 111-115 (14.00.00; №16).

4. Сидиков З.У., Каримова М.Х., Ташханова Д.И. Ретинопатия недоношенных - ведущая причина детской слепоты // Медицинский журнал Узбекистана. - 2015, - № 3, - С. 101-104 (14.00.00; №8).

5. Ташханова Д.И. Отдаленные исходы ретинопатии недоношенных // Инфекция, иммунитет и фармакология. -Ташкент, -2016, -№5, - С. 197-199 (14.00.00; №15).

6. Ташханова Д.И. Состояние органа зрения недоношенных детей // Медицинский журнал Узбекистана. - 2018, -№ 1, -С. 50-53 (14.00.00; №8).

7. Tashkhanova D.I. Immatcheness is the key to the development of retinopathy of the disabilities // An International Multidisciplinary Research Journal. - ISSN: 2249-7137. Impact Factor: SJIF 2018 = 6.152. - Курукшетра, Индия. - 2019, -№ 3, -том 9, -С. 73-76.

8. Tashkhanova D.I., Karimova M.Kh. The NSE predictive value in pr development // International journal on integrated education. -ISSN : 2620 3502/ ISSN : 2615 3785. -Vol.3, -Issue XI, -November 2020, -P. 5-7.

9. Ташханова Д.И., Каримова М.Х., Салихова К.Ш. Анализ акушерского анамнеза как фактор риска развития ретинопатии недоношенных // Вестник Ташкентской медицинской академии, -2020, -№ 3, -С.123-125 (14.00.00; №13).

**II Бўлим (II часть; II part)**

10. Каримова М.Х., Салихова К.Ш., Ташханова Д.И. Прогностическая значимость нейроспецифической енолазы в крови у детей с ретинопатией недоношенных // Методические рекомендации. -Ташкент, -2020, - С. 13.

11. Каримова М.Х., Ташханова Д.И. Прогностическая значимость полиморфизма С634G VEGF в крови у детей с ретинопатией недоношенных // Методические рекомендации. -Ташкент, -2020, - С. 10.

12. Каримова М.Х., Ташханова Д.И., Шаакрамова Ю.М., Салихова К.Ш. «Анализ частоты развития РН в зависимости от массы тела и гес-

тационного возраста новорожденных // Научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы микрохирургии глаза». Сборник научных трудов. – Ташкент, 2013. – С. 115.

13. Каримова М.Х., Ташханова Д.И., Салихова К.Ш. «Факторы риска развития ретинопатии недоношенных» // Научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы микрохирургии глаза». Сборник научных трудов. – Ташкент, 2013. – С. 116.

14. Каримова М.Х., Ташханова Д.И., Салихова К.Ш. «Особенности течения ретинопатии у недоношенных новорожденных» // Материалы Республиканской науч.-практ. конф. «Модернизация педиатрической службы». – Ташкент, 2013. – С. 47-48.

15. Каримова М.Х., Ташханова Д.И., Салихова К.Ш. «Особенности органа зрения у недоношенных детей» // Научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы микрохирургии глаза». Сборник научных трудов. – Ташкент, 2014. – С. 55.

16. Ташханова Д.И. «Поздние осложнения течения ретинопатии недоношенных» // Международная конференция «Достижения и перспективы специализированной медицинской помощи детям». Сборник тезисов. Ташкент, 2015. – С. 97.

17. Ташханова Д.И. «Клинические исходы рубцовой фазы ретинопатии недоношенных» // «Замонавий педиатрия: долзарб вазифалари ва уларни ечиш йуллари». Тезислар туплами. Тошкент, 2015. – С. 225-226.

18. Ташханова Д.И. «Причины возникновения ретинопатии недоношенных» // «Старшие научные сотрудники-соискатели в сфере здравоохранения» Республиканская научно-практическая конференция, 2016, - С. 263-264.

19. Tashkhanova D.I. “Peculiarities of the organ of view of the uncleaned child” // “International conference on sustainable development and economics” ICSDE 2019, ISSN: 2622-3341, JUNE 24-25, 2019 840 Mount Katahdin Trail, Alpharetta, Georgia, 30022, USA. – P.130-132.

20. Ташханова Д.И. «Роль гипоксии головного мозга в развитии ретинопатии недоношенных» // Международный офтальмологический конгресс, Ташкент, 2021.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

Разрешено к печати: 07 февраля 2022 года  
Объем – 3,0 уч. изд. л. Тираж – 100. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 1356 - 2022. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru