

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**Эшбаев Эркин Абдухалимович, Низамов Хушнуд Шухратович, Омонов
Шохрух Рахимович**

**БОЛАЛАРДА ЮРАК ТУҒМА НУҚСОНИ БЎЛГАН ФАЛЛО
ТЕТРАДАСИНИНГ ПАТОЛОГИК АНАТОМИЯСИ ВА МОЛЕКУЛЯР
ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

(монография)



Тошкент – 2026

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

«ТАСДИҚЛАЙМАН»

Тошкент давлат тиббиёт университети

мувофиқлаштирувчи эксперт

кенгаши раиси, т.ф.д., профессор

_____ **Аҳмедов Ҳ. С.**

« ____ » _____ 2026 й.

**Эшбаев Эркин Абдухалимович, Низамов Хушнуд Шухратович, Омонов
Шохруҳ Рахимович**

**БОЛАЛАРДА ЮРАК ТУҒМА НУҚСОНИ БЎЛГАН ФАЛЛО
ТЕТРАДАСИНИНГ ПАТОЛОГИК АНАТОМИЯСИ ВА МОЛЕКУЛЯР
ГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

(монография)

Тошкент – 2026

Муаллифлар:

Эшбаев Эркин Абдухалимович – Тошкент давлат тиббиёт университети, Патологик анатомия кафедраси профессори, т.ф.д.

Низамов Хушнуд Шухратович – Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий амалий тиббиёт маркази Самарқанд вилоят минтақавий филиали директори, PhD.

Омонов Шохрух Рахимович – Тошкент давлат тиббиёт университети, Патологик анатомия кафедраси катта ўқитувчиси, PhD.

Такризчилар:

О.Х. Мирзамухамедов – Тошкент давлат тиббиёт университети, Патологик анатомия кафедраси доценти, PhD.

Ф.М.Хамидова – Самарқанд давлат тиббиёт университети, Патологик анатомия кафедраси мудири, профессор, т.ф.д.

Монография патологик анатомия кафедрасининг ўқув услубий йиғилишида кўриб чиқилди ва тасдиқланди.

«___» _____ 2026 йил. Баённома № _____

Патологик анатомия бўйича муаммолар ҳайъати йиғилишида кўриб чиқилди ва тасдиқланди. «___» _____ 2026 йил. Баённома № _____

Тошкент давлат тиббиёт университетининг илмий кенгашида кўриб чиқилди ва тасдиқланди. «___» _____ 2026 йил. Баённома № _____

СЎЗ БОШИ

Мазкур монографияда болаларда юрак туғма нуқсони бўлган фалло тетрадасининг патологик анатомияси ва молекуляр генетик жиҳатлари замонавий талқини долзарб муаммо сифатида кўриб чиқилади: юрак туғма нуқсони бўлган Фалло тетрадасини гистокимёвий ва молекуляр генетик жиҳатларини ўрганиш ва даволаш тактикаси учун алгоритм ишлаб чиқишдан иборат таҳлилларни ўз ичига қамраб олган. Ҳозирги даврда дунё миқёсида болаларда юрак туғма нуқсони билан боғлиқ бўлган ўлим кўрсаткичлари юқориликча қолмоқда. Муаллифнинг мулоҳазаси бўйича, болаларда юрак туғма нуқсони фалло тетрадасининг сабаблари, патологик анатомияси, оқибатлари ва ўлим сабаблари тўғрисида батафсил маълумотлар берган.

Монография шифокор патологоанатомлар, морфологлар, болалар кардиологлари, кардиожаррохлар ва магистратура, клиник ординатура, интернатура, тиббиёт факультетлари талабалари учун мўлжалланган.

КИРИШ

Дунёда юрак туғма нуқсони ўнталигини бирини ташкил этувчи Фалло тетрадаси жами 1000 туғруқнинг 0,21-26 тасида ва жами юрак туғма нуқсонларини 6-7% ни ташкил этади. Хар йили дунёда Фалло тетрадасини жаррохлик амалиёти учун ўртача 2,8 млрд АҚШ доллари сарфланади¹. Бу эса, муаммонинг дунё миқёсидаги долзарблигини англатади. Чунки ривожланган давлатларнинг ижтимоий ва иқтисодий устунлиги соғлиқни сақлаш тизимида чақалоқлар ўлимининг пастлиги ва оналар патологиясини кам учрашлиги билан белгиланади. Бу эса, АҚШ ва Европада хар қандай туғма нуқсонларни скрининг қилиниши юқори даражада ташкил этилганлигини англатади. Россия федерацияси ва Ўрта Осиёда юрак туғма нуқсонларидан Фалло тетрадасининг учраш даражаси хар 1000 та чақалоққа 6-7,2%ни ташкил этади. Жумладан, Ўзбекистон республикасида хар йили ўртача янги туғилган чақалоқларда юрак туғма нуқсонларини паллиатив ва радикал даволаш учун ўртача 1,6-2,8 млн АҚШ доллари давлат бюджетидан ажратилади.

Ўзбекистон Республикасида, Фалло тетрадасининг учраш даражаси 1000 та чақалоққа ўртача 8-9,7% ни ташкил этиб, ушбу кўрсаткич йилдан йилга 1,4%га ошаётганлиги кузатилган. Фалло тетрадасида ўлим кўрсаткичи янги туғилган чақалоқларда 25-32% ни ташкил этиб, нуқсоннинг клиник-морфологик жиҳатларига боғлиқ холда, 50% гачам бўлиши мумкин. Чақалоқлар 3 ёшгачам бўлган даврда яшовчанлик, 40%ни ташкил этиб, ўртача умр кўриш даражаси 12-15 ёшни ташкил этади. Ушбу клиник морфологик жиҳатдан умумий вноз тўлақоник, гемодинамик бузилишлар билан намоён бўлиб, чақалоқларда морфологик адаптациянинг эрта декомпенсация даврига ўтиши ва миокарднинг морфофункционал фалажлиги билан тугалланади. Бу эса, Фалло тетрадасини эрта ташхислаш, иммуногистокимёвий ва молекуляр генетик жиҳатларини аниқ бир мезонлар орқали тавсифланмаганлиги ва хали хануз ўрганишни тақозо этади.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.

Охирги 10 йилда АҚШ ва Европа давлатларида туғма нуқсонларни хомиладорлик пайтида скрининг қилиш ва аниқланган хавфли юрак нуқсонларида хомиладорликни тўхтатишга қатий тавсия берилади. АҚШ ва Европада 1000 нафар чақалоққа, 6-8 тани ташкил этса, МДХ давлатларида ўртача 1000 чақалоқларга 12-30 тани ташкил этади. Бу ҳолат эса, соғлиқни сақлаш учун ортиқча молиявий муаммо туғдирмоқда. Хорижлик олимлар томонидан олиб борилган замонавий тадқиқотларга кўра, юрак туғма нуқсонларини турли шакллари радикал коррекциялаш амалиётидан олдин молекуляр генетик текширувлар ва юрак тўқимасидан биопсия олиш орқали олдиндан проспектив маълумотлар таҳлили бўйича аниқ кўрсатмалар келтирилмаган. Бу эса, Фалло тетрадасини жуда паст кўрсаткичда учрашлиги, иммуногистокимёвий ва юзага келган молекуляр генетик жихатлари тўла тўқис ўрганилмаслиги билан изоҳланади. Лекин шунга қарамасдан, Тетрадо Фаллони стенлаш ва паллиатив даволаш бўйича морфологик адаптация реакцияларини стабиллаш бўйича ўрганган (Х.П. Сандовал 2016 йил). Россия федерациясида Фалло тетрадасини морфологик жихатлари ўрганилган, иммуногистокимёвий ўзгаришлари ҳақида маълумотлар жуда кам келтирилган, молекуляр генетик жихатлари умумлаштирилмаган ва аниқ бир мезонлар бўйича таҳлили келтирилмаган. Ўзбекистонда, юрак туғма нуқсонлари бўйича Исраилов Р, Муйдинов О. лар томонидан 2023 йилда юрак туғма нуқсонларини операциядан олдин ва кейинги даврадаги морфологик ўзгаришлари бўйича маълумотлар илмий жихатдан ўрганилган лекин иммуногистокимёвий хос ўзгаришлар ва молекуляр генетик жихатлари ханузгача ўрганилмаганлиги, ушбу маълумотлар орқали Фалло тетрадаси ҳақида чуқур ўрганишларни амалга ошириши заруратини туғдиради.

Ўзбекистонда турли орган ва системалардаги ўзгаришларнинг патоморфологик хусусиятларини баҳолаш борасида бир қатор муаллифлар иш олиб боришган (М.С.Абдуллаходжаева, 2017; Исроилов Р.И., 2021;

Турсунов Х.З., 2022; Д.А.Нишанов ва бошқ., 2023), бироқ, туғма юрак нуқсонларини тарқалиши ва патологоанатомик хусусиятлари молекуляр-генетик жиҳатдан ўрганилмаган.

Юқорида келтирилган маълумотлар асосида, Фалло тетрадасини морфологик ва морфометрик ўзгаришлари ўрганилган бўлсада, ушбу ўзгаришларни молекуляр генетик жиҳатлари ва таққослама солиштириш кўрсаткичлари ўрганилмаганлиги, аниқ бир амалий ва назарий тавсиялар ишлаб чиқилмаганлиги маълум бўлди. Шу сабабдан ушбу илмий тадқиқотларни амалга ошириш зарурлигини тақозо этади.

I БОБ. БОЛАЛАРДА ЮРАК КЛАПАНЛАРИ ТУҒМА ЕТИШМОВЧИЛИГИДАГИ ФАЛЛО ТЕТРАДАСИНИНГ ПАТОЛОГОАНАТОМИК ЖИҲАТЛАРИ

Ҳомиланинг қон айланиш тизими эрта шаклланадиган орган системаларидан бири бўлиб, у ҳомила ривожланишининг 3-ҳафтасида шаклланади. Мазкур системанинг шаклланиши юрак тараққиёти учун асосий ўзак ҳужайралар вазифасини бажарадиган мезодермал ҳужайраларнинг бошланғич кўпайиши билан белгиланади. Шаклланаётган юрак - бўлакчалар, қоринчалар, веноз синуси ва умумий чиқиш йўллари учун тартибли тузилишга эга бўлган текис найча кўйринида шакллана бошлайди.

Ушбу найчага қўшимча равишда юракнинг иккинчи майдони ҳосил бўлади, бу унинг тўғри букилишини таъминлаб, ўнг қоринча ва чиқиш йўллари учун ҳужайра асосий устунни манбайи саналади.

Бир неча ҳафта давомида ушбу найча эмбрионал белгиланган бурмалар ҳосил қилиб турли ўзгаришларга учраб, 4 та алоҳида юрак камерасини ҳосил қилади. Мазкур дастлабки эмбрионал ривожланиш босқичлардаги бузилишлар туфайли турли хил юрак туғма нуқсон касалликлари (ЮТН) морфологиясининг юзага келишига сабаб бўлиши мумкин. Охир оқибат, ўтказувчи йўллар, миокарднинг бевосита етишмовчилиги, баъзида коронар артерия етишмовчилиги (юрак ишемик касаллиги), бу эҳтимол атроф-муҳит ва генетик бузилишларнинг ўзаро таъсир механизмларининг комбинацияси

орқали юрак деформациясига олиб келади. Янги туғилган чақалоқларда энг кўп учрайдиган юракнинг туғма нуқсонларини морфогенезини тўғри тушуниш учун юракнинг нормал ривожланиш механизмларини аниқ билиш жуда муҳим саналади. Эмбрион ривожланиш даврида юрак энг эрта ўз фаолиятини бошлайдиган биринчи аъзо ҳисобланиб, ҳомиладорликнинг 8-хафтасида тўлиқ шаклланади.

Тетралогиянинг ўзига хос белгиси бўлган кашфиёт биринчи марта 1671 йилда “Париждаги патологик ҳомиланинг аутопсияси” номли мақолада қисқа баён қилинган бўлиб, унда артерияларнинг пайдо бўлишини ноодатий шакли, ўпка артериясининг торайиши, артериал йўлнинг йўқлиги, қоринчалараро тўсиқ нуқсони субаорттик қоринча пардаси нуқсони, иккала қоринча учун ҳам умумий бўлган ҳомила юрагининг физиологияси, қоннинг ўпка артериясига эмас, балки тўғридан-тўғри аортага қандай йўналтирилишини тавсифлайди.

1777 йилда Голландиялик шифокор Eduard Sandifort “Кўк бола” ном билан аталган 16 ойлик беморда тетрада ҳолати тўғрисида маълумотлар беради. Аввалига улар беморда астма бор деб ўйлашади. Бироқ, аутопсия натижасида юрак артериал йўллар ёки артериал боғламлари бўлмаган юрак туғма нуқсонини аниқлашади. Кейинчалик 1782 йилда Шотландиялик шифокор William Hunter Лондондаги Шифокорлар Жамиятига 1774 йилда 13 ёшли боланинг вафотидан кейин аниқланган тетрада ва кўкариш хуружлари билан кечган ҳолатлар ва бошқа юрак туғма нуқсонлари тўғрисидаги маълумотларни тақдим этади. (Diaz-Frias J, Guillaume M. 2023).

Maude Abbott Фалло тетрадасининг 4 та асосий белгиларини таърифлаганига 130 йил ўтган бўлса, хусусан, ўпканинг инфундибуляр стеноз комплекси, қоринчалараро тўсиқ, бивентрикуляр аорта бирлашмаси ва ўнг қоринча гипертрофияси тўғрисида маълумот бериб ўтган. Нуқсонлар (аномалиялар) ривожланиши, уларнинг фенотипик хусусиятлари ва жарроҳлик даволаш тўғрисидаги мазкур тушунчалар йиллар давомида сезиларли даражада такомиллашиб келган. Ҳозирги вақтда тетраданинг ўзига хос белгиси сифатида аномал септометал трабекуляция билан чиқиш

тўсиғининг антеросефалад оғиши қабул қилинади. Ушбу чиқиш тўсиғидаги оғишга, шунингдек, аортанинг турли даражадаги бузилишига олиб келади ва бу қоринчалараро нуқсонларининг бир нечта турлари билан боғлиқ бўлиши мумкин [Khan SM, Drury NE, Stickley J 2019].

Фалло тетрадаси тахминан 3000 (уч минг) тирик туғилган чақалоқлар орасидан биттасида учрайди ва юрак туғма нуқсонларининг 10% дан камини ташкил қилади. Бу ўғил болалар ва қизларда, барча ирқлар ва этник гуруҳларда бир хил частотада учрайди.

Касалликнинг этиологияси номаълум, аммо у қандли диабет билан касалланган онанинг ўз вақтида даво муолажаларини оланмаганлиги, ҳомиладорликнинг биринчи триместрида ретинол истеъмол қилиш, онанинг назоратсиз фенилкетонурияси ва ҳомиладорлик вақтида триметадионни қўллаш каби ҳолатлар билан боғлиқ саналади. Бундан ташқари 21,18 ва 13 трисомиялар, 22-хромосома микроделециялари ва Алажиля синдроми каби хромосома аномалиялари билан боғлиқ. Бироқ, ФТ бўлган болаларнинг тахминан 80% синдромсиз кечади (Laura Llamosas-Falcón 2019).

Юракнинг туғма нуқсонлари (ЮТН) шаклланишига мойил бўлган муҳим омиллар: онанинг ёши; ота-оналардаги эндокрин касалликлар; ҳомиладорлик шиши ва преэклампсия; ҳомиланинг тушиш хавфи; чақалоқнинг ўлик туғилиши; оилада туғма нуқсонлари бўлган бошқа болаларнинг мавжудлиги; ота-оналарнинг ижтимоий ҳаёти ва ҳаётий унсурлари (рўйхатга олинмаган никоҳ ва аёлларнинг мунтазам режали тиббий кўриги мониторингги) ва бошқалар. Бу омиллар ҳомиладорлик даврида соғлом турмуш тарзи ва овқатланиш режими бўйича назоратни етишмаслиги, бу эса мазкур омиллар турли аномал ҳодисалар ривожланиш занжирини боғланишига ва тератогеннинг узоқ вақт таъсирига олиб келади (Демикова Н. С. ва бошқ. 2021).

Юрак туғма нуқсонлари (ЮТН) ўртасидаги касалликларнинг тузилиши тўғрисидаги маълумотлар кўпгина ҳолатларда патологоанатомик текширувлар маълумотлари бўйича қизиқиш уйғотади. Биринчи ҳафтадаги

болаларда аутопсияда ҳаётий даврида чап қоринча гипоплазияси синдроми (ЧҚГ), магистрал томирлар транспозицияси (МТТ), Фалло тетрадаси (ФТ), ўпка артериясининг стенози ва атрезияси (ЎАС/ЎАА), аорта ёйининг узилиши кузатилади. Юрак қоринчалараро тўсиқ нуқсони (ҚТН) ва бўлмачалараро тўсиқ нуқсони (БТН) билан касалланиш нисбатан паст. 1 ойликдан - 1 ёшгача бўлган даврда қоринчалараро тўсиқ нуқсони (ҚТН), магистрал томирлар транспозицияси (МТТ), атриовентрикуляр алоқа (АВА), ФТ ва чап қоринча обструкцияси каби нуқсонлар кўпроқ учрайди. Ёши улғайган сайин юрак туғма нуқсонлари билан оғриган болалар сони камроқ учрайди. Ўсмирлардаги юрак туғма нуқсонларининг тузилиши асосан кичик ўлчамдаги қопқоқчалар стенози, юрак қоринчалараро тўсиқ нуқсони (ҚТН) ва бўлмачалараро тўсиқ нуқсони (БТН), очик артериал йўл (ОАЙ) ва КоА билан ифодаланади [Белозеров, Ю. М.2004].

Санкт-Петербургдаги болалар касалхонасида Anderson RH, Allwork SP, Хо SY ўз ишида Фалло тетрадаси бўлган 53 нафар бемор юрагининг анатомиясини Фалло тетрадаси жарроҳлик анатомиясини кўрсатиб тақдим қилган. Барча юракларда қоринчалараро девор нуқсони, аортанинг қайта тузилиши, инфундибуляр ўпка обструкцияси ва ўнг қоринча гипертрофияси аниқланган. Ҳаётийлик даврида юракларнинг ҳеч қайси бирида жарроҳлик амалиёти ўтказилмаган. Олимлар жарроҳлик учун алоҳида аҳамиятига эга бўлган хусусиятларига эътибор қаратишади. Шундай қилиб, қоринчалараро девор нуқсони ўзгарувчан шаклга эга эканлиги аниқланди. Бу 42 та юракда ўтказилиб кўрилган. 11 та юракда у тўлиқ мушак қатламлари ёйига эга, қолган юракларда эса аорта ва ўпка клапанларининг бир-бирига боғланган ҳалқалари (субартериал) билан қопланган. Гистологик тажрибалардан маълум бўлишича, мазкур нуқсонлардаги ўзгарувчан морфология атриовентрикуляр ўтказувчан тўқималарнинг жарроҳлик анатомиясига сезиларли таъсир кўрсатади. Муаллифлар ушбу ҳолатга мойилликни жарроҳга маълум бўладиган тарзда тасвирлаб беришга ҳаракат қилишган. Аортанинг бузилиш даражаси турли хил кўринишда бўлиб, аорта қопқоғи

ўнг қоринча билан 15-95% га боғланган. 17 та юракда аорта қопқоғининг ярмидан ортиғи ўнг қоринча мушакларига бириккан бўлади. Инфундибуляр обструкция (стеноз) нинг табиати ҳам сезиларли даражада фарқ қилади. Барча ҳолатларда (инфиндибуляр деворнинг йўқлигидан ташқари) инфундибуляр тўсиқ бош ва олдинги томонга эгилиб, тикилиб қолган. Аксарият ҳолларда бошқа анатомик тузилмалар ҳам обструкцияга олиб келиши мумкин. Баъзи юракларда инфундибуляр тўсиқнинг гипертрофияси, айниқса унинг трабекуляр тўсиқ билан бирлашиши кузатилади. Бошқа ҳолларда эса трабекуляр тўсиқ гипертрофияси кузатилди ва кўп ҳолатларда юракларда қўшимча олдинги инфундибуляр трабекуляр гипертрофия кузатилади. Юракдан чиқадиган олтита чиқиш йўлларининг энг тори бу ўпка қопқоғи саналади, аммо юракда учрайдиган бошқа аномалиялар ичида кўп тарқалгани ҳисобланади. Натижалар шуни кўрсатадики, юрак Фалло тетрадаси ўзининг классик хусусиятларини намоён қилиши мумкин бўлсада, одатда бу хусусиятларнинг ҳар бирида муҳим саналган жарроҳлик аҳамиятига эга сезиларли индивидуал ўзгаришлар мавжуд.

Беларусиялик олимлар (Куптсова А.Н. ва бошқ. 2022), кўпгина юрак клапанлари туғма нуқсонларининг таснифланмаган синдромлари қайт этилган ҳолатлар бўйича юрак-қон томир тизимининг аномалияларининг тузилиши ва морфологик хусусиятларини ўрганиб, кўплаб морфологик хусусиятларининг умумий қабул қилинган систематикаси мавжуд эмаслигини таъкидлайдилар; бу синдромларнинг гетероген гуруҳи саналиб, буларга қуйидагилар киради: хромосома касалликлари ва хромосома бўлмаган табиат эга касалликлар ҳисобланади. Кўплаб юрак туғма нуқсонларнинг (ЮТҚ) таснифланмаган комплекслари алоҳида аҳамиятга эга. Давлат соғлиқни сақлаш муассасаси “Гомельский вилоят клиник патологоанатомик бюроси” маълумотларига кўра, 2015 йилдан 2021 йилгача бўлган давр оралиғида кўплаб юрак туғма нуқсонларнинг комплексига кирувчи юрак-қон томир тизимининг таснифланмаган туғма нуқсонлари таркибида қоринчалараро девор нуқсонлари ва юракнинг чап бўлаги

гипоплазияси синдроми юқори ўринларда турса, атриовентрикуляр боғланиш, Фалло тетрадаси ва бошқа нуқсонлар камроқ кузатилган. Юрак қон-томир нуқсонларининг бошқа орган ва системаларнинг нуқсонлари билан комбинацияси турлича кўринишга эга бўлиб, кўпингина ҳолатларда сийдик айирув тизимининг нуқсонлари (30 та ҳолат), марказий асаб тизимининг шикастланиши (23 та ҳолат) ва таянч-ҳаракат тизими (34 та ҳолат) билан боғлиқ бўлади. Юракнинг туғма нуқсонлари ва юрак қон-томир тизими касалликларининг қиёсий таҳлили шуни кўрсатадики, турли йилларда ушбу патологияга эга бўлган ҳомилалар сони 2021 йилга нисбатан 2017 йилда статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори бўлган.

Юракнинг ўнг қоринчасидаги чиқиш йўллариининг гистопатологияси ва Фалло тетрадасидан тузалган беморларда гемодинамиканинг ўзаро алоқаси муаллифлар Chowdhury UK, Zha A, Rai R (2019) ўз мақоласида таъкидлаб ўтишган. 18 ойликдан 26 ёшгача (ўртача $7,02 \pm 5,35$ ёш) Фалло тетрадаси бўйича юрагида жарроҳлик амалиёти ўтказилган 93 нафар беморнинг суправентрикуляр мушакларининг жарроҳлик йўли билан резекция қилинган намуналарини текшириш учун ёруғлик микроскопидан фойдаланилди. Нормал ва аномал ривожланган миокард тоифалари ўртасидаги тўқиманинг доплер текшируви (ТДТ) дан олинган параметрлар, юракнинг ўнг ва чап томонлари ва унинг ТДТдан олинган ўзгарувчи натижалар билан алоқалари хтрег дастури ёрдамида умумлаштирилган чизиқли тасодифий таъсирлар модели ёрдамида синовдан ўтказилди. Кардиомиоцитлар гипертрофияси, миоцитоз ва периваскуляр фиброз билан касалланиш даражаси мос равишда 89,2%, 83,8% ва 77,4% ни ташкил этди. Миокард гипертрофияси, миоцитоз ва периваскуляр фиброз билан оғриган беморларда тузалиш давом этган бўлсада, уч тавақали клапан систолик қисқаришда, систоланинг энг актив вақтида миокард тезлигининг энг юқори даражаси ва ўнг қоринча эрта диастолик чўзилиши кузатилди. Миокард фиброзиси бўлган беморларда операциядан кейинги “оралик/ёмон” ҳолати нормал гистология билан солиштирганда яхшиланган бўлсада, қийматлар статистик аҳамиятга эга

бўлмай қолди [стандарт хато] $-0,07 [0,08]$, $P=3, < \rangle$). Цианотик Фалло тетрадасида миокард тўқималарининг катта қисми олдиндан мавжуд бўлган гипертрофик, дегенератив ва фибротик ўзгаришларни кўрсатади. Қон-томирлар атрофидаги фиброз ўнг қоринча диастолик мослашувиға таъсир қилади ва қолдиқ жарроҳлик асорати бўлмаса, кеч диастолик релаксация ва операциядан кейинги оралик/ёмон асоратларнинг яхшиланмаганлигини тушунтириши мумкин бўлади.

Тарихий архивларда сақланадиган ўлимдан кейин олинган юрак намуналари мана шундай юрак туғма нуқсонлари ва улар билан боғлиқ аномалияларни бевосита ўрганиш учун қимматли манба ҳисобланади. Сўнгги 60 йил ичида жарроҳлик муолажалари ва уларнинг натижаларининг ўзгариши, шунингдек, ўлимдан кейинги аутопсияға бўлган муносабатнинг ўзгариши ушбу тўпламларнинг ажралмаслигини ва уларнинг морфологик тадқиқотлар учун доимий аҳамиятини қайт қилиш лозим бўлди.

Бирмингем болалар касалхонасининг юракдан олинган архив материаллари бизға бир қатор қайта тикланмаган ва тарихий операция қилинган юракларни ўрганиш учун ноёб имкониятни тақдим этади. Ушбу архивдан фойдаланиб, биз Фалло тетрадасининг морфологик ва морфометрик (геометрик) хусусиятларини аниқлашға ҳаракат қилдик, аортанинг стенози, коронар артериялар ва қоринчалараро тўсиқ нуқсони морфологияси каби жарроҳлик даволаш учун таъсир қилиши мумкин бўлган ўзгаришларни аниқладик.

Суҳачева Т.В, Серов Р.А (2022) туғма юрак касаллиги бўлган болаларда ўнг қоринча кардиомиоцитларининг пролиферациясининг камайиши билан тезлаштирилган ўсиш, дифференциация ва плоидияни кўриб чиқади. Фалло тетрадаси Фалло тетрадаси (ФТ) бўлган болаларнинг миокардлари туғилгандан сўнг дарҳол гемодинамик ортиқча юклама ва гипоксемияға тўқнаш келади. Ҳаётининг биринчи йилларида ФТ билан оғриган болаларда ўнг қоринча кардиомиоцитларининг плоидлиги ва морфологиясидаги ўзгаришларнинг қиёсий таҳлили уларнинг назорат

гуруҳига нисбатан сезиларли ўсишини кўрсатди. ФТ билан оғриган болаларда Коннексин 43 ни ўз ичига олган бўшлиқ бирикмаларининг асосан диффуз тарқалиши кузатилди, улар кардиомиоцитлар сарколеммаси бўйлаб кардиомиоцитлар дифференциациясининг кучайиши натижасида кардиомиоцитларнинг ҳаракат потенциалларининг тарқалиши учун зарур бўлган хужайралараро ёпишқоқликни ҳосил қилувчи дискларга қайта тақсимланди. Кі67-мусбат кардиомиоцитлар сони жуда хилма-хил бўлиб, 7,0 дан 1025,5/106 кардиомиоцитларгача бўлган, шунингдек, миоцитлар дифференциациясининг ортиши билан камаяди. Фалоо тетрадаси билан хасталанган болаларда кардиомиоцитларнинг етилмаганлиги ва пролифератив фаоллигининг ультраструктура белгилари кўрсатилди.

Интерстициал тўқималарнинг нисбати назорат гуруҳидан сезиларли даражада фарқ қилмади. Олти ойгача бўлган ФТ билан хасталанган болаларнинг миокардлари кислород етишмовчилигига энг сезгир бўлиб, у кардиомиоцитларнинг ҳаракат потенциалларининг тарқалиши учун зарур бўлган хужайралараро ёпишқоқликни ҳосил қилувчи дисклар ва миофибриллар бирикмасининг кечикиши ва кардиомиоцитларда дистрофик ўзгаришларнинг ультраструктура белгиларининг пайдо бўлиши билан намоён бўлди. Шундай қилиб, кардиомиоцитларнинг онтогенетик ўсиши ва дифференциациясининг тезлашиши уларнинг кўпайишининг қайта фаоллашиши эмас, ФТ билан касалланган болаларнинг етилмаган миокарднинг гемодинамик ортиқча юклама ва гипоксемияга мослашиши эди.

Тўқималар инженерияси соҳаси тез ривожланаётган илғор соҳа, жарроҳлар ва клиника шифокорларини мураккаб клиник касалликларни даволаш учун янги воситалар билан таъминлайди. Тўқима инженериясининг ўзига хос хусусияти - янги туғилган чақалоқларда юрак туғма нуқсонларини (ЮТН) даволаш учун ноёб ечимларга олиб келадиган рецепиент организмга кўчириб ўтказиш мумкин бўлган янги патологик тўқималарни яратиш қобилияти саналади. Юракнинг туғма нуқсонлари (ЮТН) янги туғилган чақалоқларда туғма нуқсонлар билан боғлиқ бўлган ўлимнинг энг ажралиб

турган сабабини кўрсатувчи кенг тарқалган хавотирли клиник ҳолатидир. Юракнинг туғма нуқсони (ЮТН)ни даволашнинг асосида қон-томир ва юрак клапанларининг протезлаш ёрдамида паллиатив жарроҳлик амалиёти билан боғлиқ бўлиб қолди. Ушбу қурилмалар тромбоз, инфекция, чекланган эндотелизация ва ўсиш потенциалининг етишмаслиги туфайли вояга етмаган беморларда чекланган самарадорликка эга. Тўқималар инженерияси томирларни кўчириб ўтказиш, юрак тўсиқлари етишмовчилигидаги амалиётлар ва юрак клапанларини ишлаб чиқиш орқали ЮТН билан касалланган болалар учун янги ечимларни тақдим этишда тўқима инженерияси ўз самарасини кўрсатиб келмоқда. Бир қатор тадқиқотлар юрак туғма нуқсонлари учун ҳозирги жарроҳлик муолажалари ва ушбу беморлар учун тўқималарни ишлаб чиқариш маҳсулотларини яратиш бўйича олиб борилаётган тадқиқотларни кўриб чиқади. Тўқима инженерияси ЮТН билан оғриган беморларни клиник даволашнинг асосий йўналиши бўлишидан олдин ҳали кўп тадқиқотлар олиб борилиши керак бўлсада, қайта ишлаш орқали клиникага тўқима инженерия қурилмаларини олиб кириш учун ишлар тез суръатда бормоқда.

Сўнги ўн йилликда Фалло тетрадасини даволашда сезиларли ютуқларга эришилиб келинмоқда. Операциядан кейинги ўлим даражаси камайиши билан бирга, 1,5% гача ўлим ҳолатлари камайган, бу жарроҳлик усуллариининг ютуқлари ва сунъий қон айланиш тизимлардаги ютуқлар ва жарроҳлик амалиётидан олдинги даволаш муолажалари билан боғлиқ. Бироқ, ФТ билан оғриган беморларда айрим ҳолатларда клиник жиҳатдан турлича кўринишни акс этади, бу даволаш муолажаларини танлашда ва эрта ташхислашда айрим ҳолатларда мураккаблик уйғотади. Кўпгина беморларда операциядан кейинги давр доимий ҳолатда асоратларсиз кечсада, айрим ҳолатларда беморларнинг бир қисмида жарроҳлик амалиётидан кейин бирор-бир қолдиқ асоратсиз (коррекция) узок муддатли операциядан кейинги тикланишга мажбур бўлишади. ФТда асосий гемодинамик ўзгаришнинг кўриниши бу ўпкада қон оқимининг пасайиши (ЎҚОП) саналади. Ҳозирги

вақтда ЎҚОП ни баҳолаш учун ўпка артерияси (ЎА) ҳажмини Макгун коэффиценти ва Наката индекси кўрсаткичларига асосланади. Бироқ, бундай кўрсаткичлар баъзи чекловларга эга. Компютер томографияси, ангиография (СТА), магнит-резонанс томография (МРТ) ёки ултратовуш ёрдамида ўлчанадиган ВА диаметри аниқ эмас, чунки ВА одатда доира шаклида эмас. Бундан ташқари, коллатерал томирларнинг мавжудлиги, стеноздан кейинги кенгайиш ва малформациялар ПБПни нотўғри баҳолашга олиб келиши ва кейинчалик касалликнинг баҳолаш ва прогнозига, шунингдек, даволаниш қарорларига таъсир қилиши мумкин.

Фалло тетрадаси кўкимтир (цианотик) ЮТНКнинг кенг тарқалган шакли бўлиб, ўтган 60 йил давомида даволашдаги янгича ёндошувлар сабабли мазкур касаллик даволаниб келинмоқда. ФТ операциясидан сўнг ҳаёти сақланиб қолганлар орасида катталарнинг сони тез ўсиб бормоқда. ФТ да қисқа ва ўрта муддатли натижаларни баҳолаш бўйича кўплаб тадқиқотлар ўтказилган бўлсада, беморларни узоқ муддатли ўлим хавфига олиб келадиган омиллар тўғрисидаги маълумотлар жуда кам ва асосан битта марказ ёки халқаро рўйхатга олиш ташкилотлари билан чекланган.

Фалло тетрадасида ўнг ва чап қоринча миокардидаги иммуногистокимёвий ўзгаришлар

Юрак туғма нуқсонлари бўлган болаларда, клиник белгилар билан бир қаторда, кўпгина ҳолатларда хужайрали ва гуморал иммунитетдаги ўзгаришлар аниқланади, бу эса юрак туғма нуқсони бўлган болаларнинг комплекс терапиясига иммуномодулятор дориларни қўллаш бўйича дифференциал ёндашувларни ишлаб чиқишда қўлланилиши мумкин.

Климова ва бошқалар (2016) 1 ойликдан 16 ёшгача бўлган юрак туғма нуқсони бўлган 77 нафар болалар ўртасида сўровнома ўтказилди. Юрак туғма нуқсони касалликларининг тузилишида кичик қон айланиш доирасини (60%) билан юрак нуқсонлари устунлик қилди, улар бўлмачалараро девор нуқсони ва артериал йўлнинг очиқлиги билан ифодаланган; 15% юракнинг

“чап” томони обструктив нуқсонлари (Аорта равоғининг тушувчи қисмга ўтиши соҳасидаги туғма сегментар стенози (аорта коарктацияси), аортал коққоқ стенози); 25% - цианотик юрак туғма нуқсонлари (Фалло тетрадаси, ўпка артериаси стенози, Эбштейн аномалияси). Юрак туғма юрак нуқсони бўлган болаларнинг 57 фоизда ҳолатнинг оғирлиги 2А даражали қон айланишининг бузилиши (ҚАБ), (III функционал синф (ФС)), 22 фоизда 1 даражали ҚАБ (I ва II ФС) аниқланган. ЭКГ таҳлилида болаларнинг 12% да юрак ритмининг бузилиши, шунга мос равишда 35% да миокард реполяризацияси жараёнларининг бузилиши аниқланган. Кундалик ЭКГ мониторинги яширин аритмиялар ва яширин ҳолатдаги миокард ишемиясини ташхислаш имконини берди. Тахиаритмия 50% болаларда, ишемия 22% текширувдан ўтувчиларда аниқланган. Юрак туғма нуқсони бўлган барча болаларга ўпка артериаси гипертензияси ташхиси қўйилган. Юрак туғма нуқсонлари бўлган болаларнинг иммунитет ҳолатини баҳолашда болаларнинг 83 фоизда CD3 ҳужайраларининг нисбий таркибнинг пасайиши кузатилган ($49,22 \pm 1,09\%$, назорат гуруҳи маълумотлари - $65,62 \pm 1,24\%$, $p < 0,001$). Беморларнинг 62% да CD4 ($33,44 \pm 0,73\%$, назорат гуруҳида - $43,14 \pm 1,10\%$, $p < 0,01$) ва CD8 ҳужайралари ($16,22 \pm 0,94\%$, назорат гуруҳида - $24,57 \pm 0,89\%$) нисбий таркиби камайган, $p < 0,05$). 46% болаларда фагоцитар индекснинг пасайиши кузатилди ($41,11 \pm 2,29\%$, назорат билан - $53,59 \pm 1,09\%$, $p < 0,05$). Барча болаларда айланма иммун комплекслари даражасининг ортиши кузатилди ($181,55 \pm 15,25$ ОП бирликлари, назорат гуруҳида - $57,32 \pm 6,74$ ОП бирликлари). Беморларнинг 75 фоизда қон зардобиддаги иммуноглобулин G даражаси ошган ($16,33 \pm 1,61$ г/л, назорат гуруҳида - $10,41 \pm 0,18$ г/л).

Schneider D, Cottrill SM, O'Connor WN лар Фалло тетрадасида ўнг қоринча девори мушакларининг моноклонал антителаларини гистологик ва иммуногистокимёвий таҳлилини ўрганиш натижаларини тақдим этади. ФТ ни жарроҳлик йўли билан даволаш вақтида РВОТдан олинган формалин билан фиксацияланган, парафин билан қотирилган мушак тўқималарининг

бўлакчалари ($n = 32$; ёш = 3 ойдан 13 ёшгача) РВОТда нормал назоратнинг ёшга мос келадиган тўқималари билан юрак оид бўлмаган ўлимдан ($n = 12$) кейин олинган аутопсия билан солиштирилди. ФТ да миокард тўқималари гематоксалин-эозин ва эластик учхром бирикмаси билан бўяб тайёрланган предмет ойначалари ёруғлик микроскопи билан текшириб кўрилганида, кардиомиоцитлар гипертрофияси (КГ), мушак толаларининг кенг камровли фрагментацияси, трабекуляцияси, кўп ядроли (хар бир миоцитда икки ва ундан ортиқ ядролар), фиброз ва коронар артериялар деворининг калинлашганлиги аниқланди. ФТ намуналаридан олинган эндокард калинлашган ва гиперхужайрали бўлиб фиброз ва эластоз билан яққол ажралиб туради. Митоз эса кузатилмади. ФТ да эндокард ва миокард ўртасидаги чегарада намуналари миоцит дисполяригини (эндокард юзасига перпендикуляр бўлган кардиомиоцитларнинг йўналиши), васкуляризация ва фиброзни кўриш мумкин бўлади. Иммуногистохимёвий тадқиқотлар шуни кўрсатадики, виментин, десмин, мушакларга хос актин (МХА), эпидермал ўсиш омили (ЭЎО), эпидермал ўсиш омили рецепторлари (ЭЎОР) ва ламининга (гликопротеин) моноклонал антителолар ёрдамида амалга оширилди. Назорат учун олинган тўқима билан солиштиригanda, ФТ даги тўқиманинг эндокард ва унинг остидаги субэндокард қавати миокардда эпителий экспрессиясининг кучайганлигини кўрсатди.

Мушакларга хос актин, виментин, десмин ва эпидермал ўсиш омили рецепторлари (ЭЎОР) учун мазкур тасвирлар бу тўқималарнинг гиперактивлигининг маҳаллий хусусиятини кўрсатади. Миокарддаги ламинин назорат гуруҳ тўқималарининг қолган қисми билан солиштиригanda Фалло тетрадаси тўқимасида эндокард хужайралари, субэндокардиал кардиомиоцитлар ва қон-томирларнинг чегарасини (интерфейсини) аниқ белгилаб қўйган. Умуман олганда, ФТдаги ўзгаришлар ёшга боғлиқ бўлиб, кекса беморларда камроқ маҳаллий миокарднинг реактивлиги кузатилади. Ушбу маълумотлар Фалло тетрадасида РВОТ мушакларининг давом этаётган мураккаб қайта моделлашганлигини кўрсатади. Сухачева Т.В., Серов Р.А.,

Боскерия Л.А. (2018) Фаллот тетрадаси билан хасталанган болалар ҳаётининг биринчи йилидаги кардиомиоцитлар ультраструктурасининг хусусиятларини кўриб чиқиш лозим бўлади. Фаллот тетрадаси (ФТ) бўлган болаларда мазкур юрак нуқсонидан келиб чиқадиган қон айланиш гемодинамикасидаги димланиш ҳолатларида кардиомиоцитларнинг (КМ) дифференциацияси кузатилади. Маълумки, юрак касалликларининг характерли анатомик компонентлари – қоринчалараро девор нуқсони, аорта томирининг ўнгга силжиши, ўнг қоринча чиқиш йўлининг (ЎҚЧЙ) бекилиб қолиши (обструкцияси) ва ўнг қоринча миокард қаватининг гипертрофияси - ТБХ1, ТБХ5, ХКХ2.5, ГАТА4, ГАТА5 транскрипция омилларидан; ГАТА6, юракнинг нормал ривожланиши учун зарур генлардаги аутосомал доминант гетерозигота мутациялар туфайли юзага келади.

Фалло тетрадаси билан боғлиқ яна бир кенг тарқалган генетик касаллик - бу трисомия 21 (Даун синдроми). ТФ билан касалланган болаларда СМС ультраструктурасининг олдинги тадқиқотлари миокардда ўзига хос ўзгаришларни аниқламади - кардиомиоцитларнинг интенсив катталашиши ва дифференциацияси белгилари, фаол миофибриллогенез тасвирланган, ФТ билан оғриган ўсмирлар ва катталар миокардида эса ультраструктура белгилари ва гипертрофия - кардиомиоцитлар ҳажмининг ошиши қайд этилади. Уларда бир нечта ядроларнинг мавжудлиги, саркоплазмада кўп сонли рибосомаларнинг мавжудлиги, миофибрил-лардаги Т-тизим найчаларининг кенгайиши, Z дисклари тузилишининг бузилишини кўриш мумкин бўлади. Кардиомиоцитлар морфологиясининг бу хусусиятлари ҳаётнинг биринчи йилларида ФТ билан касалланган баъзи беморларда ҳам кузатилади, бу касалликнинг давомийлиги ва шунга мос равишда беморларнинг ёши ошгани сайин кардиомиоцитлар ультраструктурасидаги ўзгаришларнинг кучайиб боришини кўрсатади. ФТ билан хасталанган болаларнинг миокардидаги ўзаро бир бири билан зич жойлашган кардиомиоцитларда ўчоқли бузилишлар ҳам аниқланган бўлиб, миоцитлар шаклидаги ўзгаришлар қўшимча латерал ўзаро боғланмалар ҳосил қилувчи

дискларнинг пайдо бўлиши билан бирга келади. Баъзи кардиомиоцитларда сарколемма остидаги ядронинг турли шаклдаги ҳолати, саркоплазманинг “бўртиқ” зоналари ва кардиомиоцитлардаги дистрофик ўзгаришлар қайд этилган. Фалло тетрадаси билан ҳаётнинг биринчи йилларидаги болаларда ўнг қоринча чиқиш йўли (ЎҚЧЙ) миокардининг кардиомиоцитларида фаол ўсиш ва дифференциация ҳолатида миокардга хос бўлган ультраструктуравий ўзгаришлар аниқланди яъни, кардиомиоцитлар диаметри ва узунлигининг ошиши, ўсиши, ядроларининг сонининг ортиши, миофибриллогенез, кичик дегенератив ўзгаришлар билан биргаликда синтетик ва пролифератив фаоллик белгилари ҳам кузатилди.

Фалло тетрадасида миокард ва унинг қисмларидаги морфометрик ўзгаришлар

Фалло тетрадаси (ФТ) билан янги туғилган баъзи чақалоқларда неонатал даврда ўлчанган Допплер градиентидан қатъи назар, эрта даво муоложаларини талаб қиладиган ўнг қоринча чиқиш йўллариининг обструкцияси тез ривожланади. Фалло тетрадаси бўлган янги туғилган чақалоқларда инфундибуляр морфология гиперцианоз (кўкимтир) хуружларининг пайдо бўлиши ва янги туғилган чақалоқларда жарроҳлик аралашуви зарурати билан боғлиқ Uppu S.S., Dyamenhalli U. (2013). 2003 йилдан 2009 йилгача бўлган даврда жарроҳликдан ўтказилган ФТ билан оғриган 50 нафар бемор ўрганилди. Неонатал эхокардиограмма ретроспектив тарзда канал тўсиғи бурчагини ўлчаш учун таҳлил қилинди (канал девори ва аорта қопқоғининг марказидан парастернал қисқа ўқ сифатида ўтадиган горизонтал текислик орасидаги бурчак, каттароқ бурчак билан конус тўсиғи деворининг каттароқ антероцефалад оғишини кўрсатади), қалинлиги ва канал девори тўсиғининг узунлиги ва декстрапозицияси даражаси аорта, шунингдек ўпка артерияси ҳалқасининг ўлчамлари ва z-баллари, ўпка артерияларининг асосий ва шохлари. Натижалар орасида гиперцианоз ҳолатларининг пайдо бўлиши ва неонатал жарроҳлик зарурати мавжуд.

Биринчи эокардиограммадаги ўртача ёш 2 кун (диапазон, 0-12 кун). Операциянинг ўртача ёши 94 кун (диапазон, 5 дан 282 кунгача); Гиперцианоз хуружлари 17 (34%) нафар беморда кузатилган ва 9 нафар (18%) неонатал коррекциядан ўтган. Канал деворининг кенгрок бурчаги мавжудлиги гиперцианоз ҳолатларининг пайдо бўлиши ($59 \pm 21^\circ$, $48 \pm 13^\circ$, $p = 0.23, 67$) ва неонатал жарроҳлик зарурати ($13 \pm 48^\circ$ га, қарши кўрсатмаси $16 \pm 0.04^\circ$, $P = 60, 64$) билан сезиларли даражада боғлиқ эди. Канал девори бурчаклари $\geq 78^\circ$ учун гиперцианоз ҳолатларининг кузатилишининг ижобий ва салбий прогнозли қийматлари мос равишда $< > \%$ ва $< > \%$ бўлди. Шунинг таъкидлаш лозимки, дастлабки эокардиографияда ўнг қоринча чиқиш йўлининг Допплер градиенти, аорта декстропозияси даражаси ва ўпка ёки аорта қопқоғининг катталиги бу натижалар билан боғлиқ бўлмади. Муаллифларнинг таъкидлашича: канал девори тўсиғининг кенгрок бурчаги гиперцианотик хуружларнинг пайдо бўлиши ва неонатал жарроҳлик зарурати билан боғлиқ саналади.

Triessmann J. ва бошқалар (2019) ушбу тадқиқотнинг мақсади инсон индукцияланган плурипотент илдиз хужайраси IP-ИН билан неонатал ва чақалоқ миокардини қисқариш ва электрофизиологик хусусиятлар нуқтаи назаридан фармакологик текшириш учун солиштириш лозим бўлган. Неонатал ёки чақалоқ юракларидан ажратилган одам юраги миокард ёки кардиомиоцитларнинг қисқариш ва электрофизиологик функцияси ҳақида ҳали ҳам жуда чекланган маълумотлар мавжуд. Назорат Фалло тетрадаси тадқиқот гуруҳида бўлгани каби, олдинги тадқиқотларда тўқималар кўп ҳолларда ФТ бўлган беморларнинг РВОТ тўқималаридан олинган; Бироқ, ФТни жарроҳлик йўли билан даволаш маҳаллий амалиётларда бир биридан турлича фарқ қилганлиги сабабли, беморлар ёшига нисбатан гетероген саналади. ФТ жарроҳлиги одатда 6 ойликда режалаштирилган бўлиб, бу ҳисоботда Фалло тетрадасининг нисбатан бир хил гуруҳланишига олиб келади.

Бизнинг маълумотларимизга кўра, неонатал ва чақалоқларнинг миокард тўқималарининг қисқарувчанлик функциясини таққослайдиган битта маълумот мавжуд. Ўрганилган параметрларга келсак, янги туғилган чақалоқ ва чақалоқ миокарди тўқималарининг бўлимлари катталар миокардига ўхшаш хатти-ҳаракатларни намоён қилади. Бу бизнинг маълумотларимизга кўра, неонатал даврдаги беморлардан олинган миокард тўқималарининг қисқарувчанлик хусусиятларининг ягона тадқиқотидан фарк қилади. Шу билан бирга, ФТ миокардида манфий СТ-ФФР ФГФ кузатилган бўлса, ФТ бўлган катта ёшдаги болаларда эса ФГФ ижобий кузатилди. Бу ривожланиш эса самарадорлиги сифатида талқин қилинди. Тадқиқотда ишлатиладиган частота диапазонида (0,5-2 Гц) тадқиқотчилар ҲФОС билан деярли барча беморларда ижобий СФР ва ТОФ даги ўзгарувчан СФРни кузатдилар. Муаллифлар янги туғилган чақалоқларда ГФРдан ижобий ГФРга кузатилган ўтиш ривожланиш таъсири деган далилни қўллаб-қувватламайди. Бу бошқа сутэмизувчилар, масалан, янги туғилган сичқонлар ёки чўчқалар билан мос келади, уларда ижобий ФГФ туғилгандан кейин ҳаётнинг бошида кузатилади.

Farah MS, Kastro SR, Moreira VM., (2009) Фалло тетрадасида миокард қавати тўғрисидаги маълумотларини тақдим этади: булар гистологик ва морфометрик тадқиқотлар саналади. Ўнг қоринча (ЎҚ) девори бузилмаган, олд девори ва воронкаси (инфундибулум), шунингдек, чап қоринча (ЧҚ) деворининг трансмурал миокард бўлимларидаги кардиомиоцитлар гипертрофияси, васкуляризация ва интерстициал фиброзланиш даражаси учун баҳоланади. Субэндокардиал кардиомиоцитларнинг ўртача диаметри барча соҳаларда субэпикардиал кардиомиоцитларнинг диаметрига ўхшайди, ўнг қоринча воронкаси бундан мустасно, бунда субэндокардиал кардиомиоцитлар субэпикардиал қаватга нисбатан сезиларли даражада каттароқдир ($P=0,007$). Интерстициал оралиқ коллаген миқдори меърининг юқори чегараларида бўлиб ҳар бир қаватнинг субперикардиал қатлами билан солиштирганда субэндокардиал қатламларда ўхшаш бўлади; шу билан бирга,

ЧҚнинг латерал деворига қараганда кириш йўли ва ЎҚ олд деворида кўпроқ бўлади. Субэндокардиал капиллярларнинг сонининг зичлиги субэпикардияга ўхшаш бўлади ва воронкасидан ташқари барча қаватларда норманинг ўртача минус икки стандарт оғишидан паст бўлади, бунда субэпикард нормал қийматларни кўрсатди ва субэндокардиал қийматларни кўрсатиб, ўртача минус икки стандарт оғиш паст кузатилди. Фалло тетрадасидаги постнатал миокард ўзгаришлари қоринча деворларининг субэпикардиал ва субэндокардиал ярмида бир хил тарзда тақсимланиб, ўзига хос қайта қуриш хусусиятларига эга бўлган воронкаси бундан мустасно ва шунинг учун морфометрик тадқиқотлар учун қоринчаларнинг бошқа қисмлари ва қатламлари учун тегишли эмас.

Хитой олимлари Hie M, Li Y, Cheng T.O ишларида (2015) Фаллот тетрадаси билан касалланган беморларда гистологик аномалиялар ва ўнг қоринча (ЎҚ) функцияси ўртасидаги боғлиқлик кўрсаткичларни миокарднинг систолик функцияси замонавий Спекл-трекин эхокардиография орқали баҳолашнинг замонавий усули бўлиб, у ўзгаришларнинг оний силжишини таҳлил қилишга асосланади (кулранг шкаладаги тасвирдаги нуқталар ултратовуш нурлари ва миокард толалари ўртасидаги ўзаро таъсир натижасида ҳосил бўлади). Тадқиқотнинг мақсади бўлиб, ФТ бўлган беморларда ЎҚ миокардини қайта тузилишида қоринча функциясига таъсири орқали уларнинг ёшга боғлиқ фарқларни баҳолаш. Ёруғлик микроскопидан фойдаланиб, биз юрак ичи пластинкаси ФТ таъмирланган 30 нафар беморда (ўртача ёши 12 ой) жарроҳлик йўли билан резекция қилинган суправентрикуляр мушакни текширдик. Беморлар кичик (жарроҳлик ёши ≤ 12 ой) ва каттароқ (жарроҳлик ёши >12 ой) кичик гуруҳларга бўлинган. Глобал бўйлама систолик чўққи кучланиши (ГСЧ), кучланиш тезлиги (КТ) ва эрта диастолик кучланиш (ЭДК) икки ўлчовли СТЭ ёрдамида ўлчамлари олдин ва 6 ойдан кейин ўлчанди. Гистопатологик маълумотлар кардиомиоцитлар гипертрофияси, эндокард қалинлашуви ва ошқозон ости безида интерцициал ва томирлар атрофи коллагеннинг кўпайишини аниқлади, бу эса тикланиш

вақтида кекса ёш билан боғлиқ бўлади. Қайта тикланган ФТ бўлган беморларда ЎҚнинг максимал систолик ва диастолик функциялари операциядан олдинги қийматларга нисбатан ошди. Меъда ости беши ва кардиомиоцитларининг диаметри ва коллагеннинг ҳажм улуши (КХУ) ёш беморларда операциядан олдинги ГЛС, ГЛСР ва ГЛСР билан ўзаро боғлиқ бўлди ($p_1=-0,566$, $p_1=0,018$; $p_2=-0,493$, $p_2=0,004$; $p_3=-0,05$; $p_3=0,039$). Кардиомиоцитлар корреляцияси ва ЎҚ диаметри кекса беморларда операциядан олдинги ГЛОС, ГЛСР ва ГЛСР билан мос равишда боғлиқ ($p_1 = -0,737$, $p_1 = 0,004$; $p_2 = -0,588$, $p_2 = 0,035$; $p_3 = -0,812$, $p_3 = 0$). Кардиомиоцитлар корреляцияси диаметрининг операциядан кейинги ГЛСР ва ГЛСР ($p_1=-0,665$, $p_1=0,036$; $p_2=-0,787$, $p_2=0,007$) ва СВФ билан операциядан кейинги ГЛСР ва ГЛСРре ($p_1=-0,762$, $p_1=0,020-0,713$, $p_2=0,004$) билан ўзаро боғлиқлиги) фақат ёши каттароқ беморларда аниқланган. Кўп ўлчовли таҳлил шуни кўрсатдики, қайта моделлаш вақтидаги ёш барча беморларда операциядан кейинги ГЛСР ва ГЛСР нинг мустақил кўрсаткичи бўлган ($\beta = -0,449$, $p = 0,041$; $\beta = -0,607$, $p = 0,004$). ЎҚ миокард қайта моделизациясининг операциядан олдинги ЎҚ функциясига таъсири ЎҚ бўлган кекса беморларда ёш беморларга қараганда кўпроқ аниқланди. Операциядан олдинги миокардни қайта моделлаш каттароқ, аммо ўрта ёшли беморларда операциядан кейинги ЎҚ функциясига таъсир кўрсатди. Операция вақтидаги ёш операциядан кейинги ЎҚ миокард функциясини белгиловчи мустақил омил бўлиб хизмат қилди.

Фалло тетрадасидан сўнг ўнг қоринча систолик функциясини баҳолаш: Oliveyra ALA, de Oliveyra MEП(2023) томонидан юрак магнит-резонанс томографияси ва глобал бўйлама кучланишни таққослайдиган тизимли таҳлил Фалло тетрадаси (ФТ) жарроҳлиги билан хасталанган беморларнинг кўпчилиги ўпка артериаси қопқоғининг (ЎАҚ) ўзгариши туфайли ўнг қоринча (ЎҚ) дисфункцияси кузатилади. Юрак магнит-резонанс томографияси (МРТ) кузатуви вақтида ЎҚни баҳолаш учун олтин стандарт ҳисобланади. Глобал бўйламасига деформация (ГБД) ЎҚ дисфункциясини

баҳолашнинг янги усули сифатида жорий этилди. Муаллифлар ФТ билан даволашдан кейин ЎҚ функциясини баҳолаш учун GLS (global longitudinal strain) ва SMR дан фойдаланиш имкониятларини солиштиришга ҳаракат қилишди. Ўнг қоринча ФН тузатилган беморларни мунтазам мониторинг қилиш учун кўриб чиқиши мумкин, аммо SMR ноинвазив олтин стандарт усул бўлиб қолмоқда. Битта параметрдан фойдаланиш GLS ва SMR ёрдамида 3D РТ аниқлигини солиштиришга имкон бермаслиги мумкин. Ушбу текширувлар ўртасидаги боғлиқликни баҳолаш учун ФТ жарроҳлигидан ўтадиган кўпроқ беморларни қамраб олган кейинги тадқиқотлар талаб қилинади.

Louvelle L, Doyle M (2021) муаллифлар Фалло тетрадаси бўлган беморларда геометрик ва гемодинамик параметрларнинг қон оқими самарадорлигига таъсирини баҳолаб кўришган. Фалло тетрадасини жарроҳлик даволаш ўнг қоринча чиқиш йўлини ва ўпка артерияси обструктсиясини бартараф қилиш учун бир қатор қадамларни ўз ичига олади. Шу билан бирга, операциядан олдинги ФТ бўлган беморларда анатомик ўзгарувчанликнинг катта даражаси турли хил тузатиш стратегияларининг самарадорлигига ва шунга мос равишда турли беморларда турли хил геометрик ўзгаришларга (модификацияга) таъсир қилиши мумкин. Ушбу тадқиқот морфометрик ва статистик шакл таҳлилидан фойдаланган ҳолда операциядан кейинги 16 та ФТ бўлган беморга хос маълумотлар тўплами учун геометрик ва гемодинамик параметрлар ва механик энергия самарадорлиги ўртасидаги ўзаро боғлиқликни ва физиологик жиҳатдан тегишли кириш ва чиқиш чегаралари шартлари билан ҳисоблаш суyoқлик динамикасини моделлаштиришни ўрганади. Ўнг ва чап ўпка артерия йўллариининг кумулятив буралиши ва энергия самарадорлиги ўртасидаги манфий корреляция миқдорий жиҳатдан аниқланди ($P = -0,65$, ҳар иккаласи учун $n = 0,01$). Геометрик субрегионар оғиш билан боғлиқ статистик режим шакли учун ҳам мусбат корреляция аниқланилди ($n=0,61$, $n= 0,01$). Сифат жиҳатдан ўрта ва паст самарадорликдаги геометриялар юқори самарали

геометрияларга нисбатан ўзгарган оқим ва жуда яқинроқ вортес тўкилишини кўрсатади. Шунинг учун, иложи борица, ФТ ни жарроҳлик йўли билан даволаш вақтида беморнинг анатомиясига буралган ҳолда киритилишига йўлл қўймаслик тавсия этилади.

Kuruvilla S. Balakrishnan K. олимлар гипертрофия ва дегенератив ўзгаришлар даражасини аниқлаш ва бу ўзгаришларни клиник ва гемодинамик кўрсаткичлар билан боғлаш учун ёруғлик микроскопидан фойдаланиш, морфометрия ва электрон микроскопия ёрдамида Фалло тетрадасида ўнг қоринча (ЎҚ) миокардининг операциядан олдинги биопсияларини таҳлил қилиш учун бу вазифани бажаришади. Фалло тетрадасини жарроҳлик йўли билан даволаш билан пероператив равишда олинган ўнг қоринча миокардлари ёшга мос келадиган назорат гуруҳи намуналари билан стандарт ишлов бериш усулларида фойдаланган ҳолда доимий равишда ёруғлик ва электрон микроскопи билан қайта ишлаган. Хужайранинг ўртача диаметри қўлда морфометрик усуллар ёрдамида таҳлил қилинганда ва ультраструктура текшируви Phillips трансмиссия электрон микроскопи ёрдамида амалга оширилди. Гипертрофиянинг энг характерли белгилари митохондриял ўзгаришлар ва ядро катталашиши ҳисобланади. Кўпгина беморларда енгил ва ўртача даражадаги дегенератив ўзгаришлар билан гипертрофия кузатилади. Жиддий дегенерация қайтарилмаслик билан боғлиқ бўлиб, касалликнинг зўрайиши ва сурункалилиги билан боғлиқ бўлади. Морфологик ўзгаришларнинг клиник ва гемодинамик кўрсаткичлар билан сезиларли боғлиқлиги аниқланди. Фалло тетрадаси ЎҚ миокардининг операциядан олдинги гистоморфометрик ва ультраструктуравий баҳолаш ўнг қоринча мушакларига гемодинамик юкламаларнинг таъсирини акс эттиради ва юракнинг клиник дисфункцияси билан боғлиқ бўлади. Бу жарроҳлик аралашув вақтини белгилаш ва клиник натижаларни башорат қилиш учун фойдали ёрдамчи маълумот бўлиши мумкин.

Borsheim KE, Vuds RK, Kuhun EM (2023) бошланғич неонатал эхокардиограммада аниқланган канал тўсиғи бўлган беморлар билан

солиштирганда канал тўсиғи гипоплазияси (КТГ) билан Фалло тетрадаси (ФТ) учун аралашувнинг клиник курси ва натижаларини тавсифлашга ҳаракат қилди. Бунинг учун биз Висконсин болалар касалхонасида 1991 ва 2019 йиллар оралиғида жарроҳлик амалиётини ўтказган анатомик ФТ бўлган 1:2, ЮСГ билан 33 нафар ва типик ФТ бўлган 66 нафар болаларда ретроспектив вазиятни назорат қилиш тадқиқотини ўтказдик. Эхокардиографик анатомия, тизимли кислород билан тўйинганлик, дори-дармон терапияси, касалхонага стационар ётқизиш, паллиатив аралашувлар, оператив стратегиялар ва узоқ муддатли кузатув бўйича маълумотлар солиштирилди. ЮСГ гуруҳида гиперсианоз (кўкариш) ҳолатлари камроқ бўлган (6% га нисбатан 42%, $p < 0,001$), бетта-блокерларнинг рецептлари (12% га қарши 41%, $p = 0,005$) ва цианоз учун касалхонага ётқизилган (12% га нисбатан 44%, $p = 0,001$). ҳар қандай аралашувдан олдин. Паллиатив аралашувга муҳтож бўлган 14 нафар бемордан 8 таси ўпка шиши валвулопластикасидан (ЎШВ) (СЮГ гуруҳидан 7 нафар ва назорат гуруҳидан 1 нафар) ва 6 нафар беморда тизимли ўпка артерияси шунтлари (барчаси назорат гуруҳидан) ўтказилди. Аниқ таъмирлаш СШ гуруҳида сезиларли даражада катта ёшдаги ($10,2 \pm 10$ ва $5,6 \pm 5,9$ ой, $p = 0,011$), камроқ субпулмонар мушаклар резекцияси (57,6% га нисбатан 92,4%, $p < 0,001$) ва ундан юқори фойдаланиш билан амалга оширилди, трансаннуляр пластр (84,8% га нисбатан 65,2%, $p = 0,040$). Жарроҳлик аралашувининг ўртача вақти иккала гуруҳда ҳам ўхшаш эди (назорат гуруҳида $9,7 \pm 5,9$ ва $8,6 \pm 6,4$ йил). Олимларнинг хулосасига кўра, ФТ ва СШ бўлган чақалоқлар энгилроқ операциядан олдинги клиник курсга эга, гиперсианоз ҳолатлари камроқ ёки дори-дармон терапиясига муҳтож. Улар, шунингдек, паллиатив ГСВга яхши жавоб беради ва канал тўсиғи яхши ривожланган одатдаги ФТ билан солиштирганда, кечиктирилган аниқ таъмирлашни хавфсиз ўтказиши мумкин.

Фалло тетрадасининг молекуляр-генетик жиҳатлари

Эволюцион жиҳатдан юрак нуқсонларининг ривожланиш генетикаси эмбрионал ривожланиш даврларини таҳлил қилиш орқали юрак ривожланишининг динамик кўриниши билан юрак морфогенезининг молекуляр генетикасига қадар ривожланишни ўрганиш лозим саналади. Насл қолдириш таҳлили, ҳайвонларнинг трансген моделлари ва ривожланаётган юракнинг ретроспектив клонал таҳлили юракнинг алоҳида идентификациясини ва уларнинг тегишлилик аҳамиятини аниқлашга олиб келди. Туғма юрак нуқсонлари генетикаси, шунингдек, оилавий наслий касалликларнинг такрорланишларнинг расмий генетик таҳлилидан ёки популяцияга асосланган таҳлиллардан ҳайвонлар моделларида аниқланган генлардаги мутацияларни скринингга қадар ривожланди. Мазкур янги пайдо бўлган тушунчаларга асосланиб, юрак туғма нуқсонлари бўйича генетик турли туманлик (гетерогенлик)лар унинг анатомиясига эмас, балки пайдо бўлаётган юрак нуқсонининг механизмига асосланади. Ушбу берилган ёндашувлардан фойдаланиб, молекуляр бузилишлардаги генетик гетерогенлик ёки оила аъзолари орасидаги ўзгаришларни ҳеч бўлмаганда қисман тушунтириш мумкин бўлади. Молекуляр эмбриологлар, патологоанатомлар ва болалар кардиологлари ўртасидаги яқин ҳамкорлик юрак морфогенези ва юрак нуқсонлари генетикаси соҳасидаги билимларни янада ривожлантириш учун жуда муҳим қадам саналади.

Аниқ тартибга солинган юрак эмбриологияси эпигенетик жиҳатдан тартибга солиш орқали фазовий ва вақтинчалик тартибга солинган молекуляр ривожланиш даврларининг синхронлаштирилган фаоллашувига таянади: хроматин конформацияси, занжирларнинг репликацияси орқали ДНКни тайёрлаш ва транскрипсия омилларининг мавжудлиги. Ушбу кўп даражали тартибга солувчи тармоқ ташқи бузилишларга жуда сезгир бўлиб, юракнинг нормал бўлмаган ривожланишига олиб келади. Худди шундай, юрак ўзининг динамик ривожланишида бошқача саналади: ўсиш механик стимуляция билан узвий боғлиқ бўлади ва ички муҳитнинг бузилиши ҳомила эмбриологиясига бевосита таъсир кўрсатади. Ушбу иккита омилни

бирлаштирувчи юрак эпигенетик регуляциясини тавсифлаш ва унинг тератоген оқибатларига қарши туриш учун бўрма нуқталарини аниқлаш учун янги тадқиқот йўналишларини очади.

Унинг асосида юрак эмбриологияси атроф-муҳит билан ўзаро таъсирлари ва хусусан, гемодинамик шовқинлар билан шаклланади, бу айниқса ташқи гемодинамик стимулларга жавобан ривожланишга кучсиз саналади; балки унга юқори даражада мослашиш қобилятини беради ва шу билан туғилишдан олдин ҳаётий деб топилган фенотипларнинг чекланган доирасини тушунтиради. Генетик жиҳатдан тартибга солишнинг ўта мураккаб ва кўпгина тартибга солувчи даражалари эпигенетик регуляторлар – она қорнидаги муҳит, гемодинамик ўзгаришлар, микроэлементларнинг мавжудлиги, токсик моддалар таъсири - эмбриологик ривожланишдаги бузилишларга алоқадор бўладиган аниқ механизмни очишни мураккаблаштиради. Бироқ, далиллар тўпланганидек, бу омиллар аниқланган ва тушунтирилмаган юрак патогенези ўртасидаги бўшлиқни бартараф этиши ва потенциал ҳимоя чораларини таъминлашга хизмат қилиши мумкин.

Peng R, Zheng J, Hie NH (2019) юқори аниқликдаги хромосома микро матрик таҳлилидан фойдаланган ҳолда Фалло тетрадаси бўлган ҳомилалардаги генетик бузилишларни кўриб чиқади. ФТ этиологияси мураккаб бўлиб, ФТ ривожланиш генезиси атроф-муҳит омиллари ва ирсий касалликлар, жумладан, хромосома аномалиялари, кариотипдаги бузилишлар, 22q11.2 делецияси ва битта ген касаллиги билан боғлиқ. Аввалги адабиётларда ФТ бўлган беморларнинг тахминан 30 фоизда хромосома ўзгариши мавжудлигини кўрсатади ва сўнгги янги нашр этилган мақолаларда 22q11.2 делеция синдроми туғруқдан кейинги даврда ташхис қўйилган ФТ ҳолатларининг 16 фоизини ташкил этиши ҳақидаги маълумотлар берилган. Ҳозирги вақтда туғма нуқсонлари бўлган ҳомилада генетик бузилишларни аниқлаш учун олтин стандарт ҳисобланади. СМА САПРда СНВ рентабеллигининг 6,6-25% га ошишини кўриш мумкин бўлади.

Туғма Фалло тетрадаси (ТФТ) ва унинг турли кўринишлари қоринча девори нуқсони, аорта обструкцияси ва ўнг қоринча чиқиши обструкциясини ўз ичига олади ва бу юрак туғма нуқсони (ЮТН) бўлган янги туғилган чақалоқлар ўртасида тахминан 8-12% ни ташкил қилади. Ҳозирги вақтда ЮТН нинг ўзига хос белгиси сифатида чиқиш антровентрикуляр тўсик деворининг нуқсони ва ривожланмаган париетал девор трабекуляцияси комбинацияси қабул қилинади. ЮТН этиологияси мураккаб саналади ва ЮТН генезиси атроф-муҳит омиллари ва ирсий касалликлар, жумладан, хромосома аномалиялари, кариотипдаги бузилишлар, 22q11.2 делетцияси ва битта ген касаллиги билан боғлиқ саналади. Аввалги нашрлар шуни кўрсатдики, хромосома ўзгариши ЮТН билан хасталанган беморларнинг тахминан 30 фоизда содир бўлади ва сўнгги нашр этилган мақолаларда 22q11.2 делетция синдроми туғруқдан кейинги даврда ташхис қўйилган ЮТН ҳолатларининг 16 фоизини ташкил этиши тўғрисидаги маълумотлар берилган. Ушбу тадқиқотда ЮТН бўлган 96 нафар ҳомилада пренатал ултратовуш текшируви натижалари, генетик топилмалар ва клиник натижалар кўриб чиқилди ва таҳлил қилинди. ЮТН цианозда энг кўп учрайдиган юрак туғма нуқсонларидан бири ҳисобланди. Glessner ва бошқалар капилляр томирлар малформациялари бўлган ҳолларда хориоидал томирлар шаклланмаслиги (васкуляризациясиз) *de novo* нинг кўпайишини аниқлади. Маълумотлар шуни кўрсатдики, патоген хориоидал томирлар шаклланмаслиги ҳомила ТФТларининг 6,8 фоизда учрайди ва нашр этилган мақола бизнинг муассасамиздаги юрак нуқсонларининг 5,3 фоизда патоген субхромосома тузилмалари аниқланганлигини кўрсатди. Шундай қилиб, муаллифларнинг таъкидлашича, юрак нуқсонларида патоген хориоидал томирлар шаклланмаслиги кўпроқ учрайди деган хулосага келиш учун етарли далиллар йўқ.

Хулоса қилиб айтганда, ушбу тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, клиник жиҳатдан аҳамиятли хромасомалар делецияси ёки микродупликациялар 6,8% ҳолларда содир бўлган ва аниқланмаган муҳим хориоидал

томирлар шаклланмаслиги нормал кариотипли ҳомила ФТларининг 3,4 фоизида топилган. Генетик аномалиялар кўпинча қўшимча юрак аномалиялари ва нормал бўлмаган юрак бурчаги билан боғлиқ саналади. ТФТ бўлган ҳомилани интракардиал ва юракдан ташқари тузилмаларини тўлақонли ултратовуш текширувидан ўтказиш лозим бўлади. Шунинг учун муаллифлар, агар ҳомила ТФТ да қўшимча юрак нуқсонлари ёки аномал юрак бурчаги билан бирга бўлса, хромосома таҳлили билан генетик тест тавсия этилиши ва таклиф қилинишини тарғиб қилишади.

Zhao Y, Abuhamad A (2016) муаллифлар Фалло тетрадасининг пренатал ва постнатал даврда тирик қолишини баҳолайдилар: перинатал текширув натижалари ва улар билан боғлиқ генетик касалликларнинг метатаҳлили. Пренатал даврда ташхис қўйилган ўпка артерияси билан Фалло тетрадаси ва неонатал давр охирида ўпка артерияси қопқоғининг йўқлиги билан Фалло тетрадаси учун ҳаётийлик даражаси (ҳомиладорликнинг тўхтатилиши лента деб ҳисобланган) ўпка артерияси стенози билан Фалло тетрадасига қараганда анча паст бўлди ($P < 0.5$). Ўпка артерияси билан Фалло тетрадаси учун яшаб қолиш туғилишда паст бўлади ($P < 0.5$). Хромосома аномалиялари ўпка стенози билан Фалло тетрадасида кўпроқ аниқланган ($P < 2.2$); Аксинча, 11q001 делецияси ўпка артерияси бўлган Фалло тетрадаси ва ўпка артерияси қопқоғининг йўқлиги билан Фалло тетрадаси бўлган ҳомилаларда кўпроқ учрайди ($P < 32.6$). Ўпка артерияси стенози билан Фалло тетрадаси билан солиштирганда, ўнг аорта ёйи ўпка артерияси билан Фалло тетрадаси билан кўпроқ боғланган бўлди (0,587%; $P < 5,001$), ўпка артерияси қопқоғининг йўқлиги билан Фалло тетрадасида артериал канал деярли ҳар доим бўлмаган $\diamond, \diamond\%$; $C. < .\diamond$).

Тадқиқотга ТФТ ва маълум генетик натижаларга эга бўлган 96 нафар ҳомила киритилган. Ўнг аорта ёйи энг кўп учрайдиган аномалия бўлди (22,9%). Трисомия 18, бир ҳомила 46, XX, (7; 10) (В 36; q22), 47, XXУ ва бешта трисомия 21. Клиник жиҳатдан аҳамиятли СНВлар 6,8% ва 3 да аниқланмаган муҳим СНВлар кузатилган. Оддий кариотипга эга бўлган

хомила ТФТларининг 4%-22q11.2 кичик делеция билан жами тўртта ҳолат ва Yq11.223q11.23 микродупликация билан иккита ҳомила аниқланган. Хромосома аномалиялари ва патоген СНВларни ўз ичига олган генетик аномалиялар юракдан ташқари аномалияли ФТ гуруҳида юракдан ташқари аномалиясиз ФТ гуруҳига караганда сезиларли даражада юқори эди ($P=0,005$). 24,0% ҳомиладорлик ФТда юракнинг анормал бурчаги қайд этилган. Анормал юрак бурчаги бўлган ФТда генетик аномалиялар оддий юрак бурчагига караганда кўпроқ учрайди ($P=0,001$). Бошқа томондан, нормал бўлмаган юрак бурчаги генетик аномалиялари бўлган ҳомила ФТларининг 64,3 фоизида қайд этилган бўлса, анормал юрак бурчаги нормал генетик натижаларга эга бўлган ҳомила ФТларининг 17,1 фоизида содир бўлган ($P=0,001$).

Юрак жуда мураккаб аъзо ҳисоблани, ўзига хос функцияларга эга бўлган турли хил ҳужайра популяциялардан иборат бўлган бир нечта ассиметрик ўқларни таъминлайдиган уч ўлчовли конформацияда ташкил этилган бир нечта камералардан иборат. Буни ўзаро мувофиқлаштириш учун эпигенетик тартибга солишнинг кўпгина қатламларини табақалаштириш, ген экспрессиясини вақтинчалик тартибга солиш имконини беради. Бу уни эпигенетик тартибга солишнинг бузилишига заиф қилади ва катта ўзгаришларга бардош бермайди, чунки эмбрионнинг ҳаётийлиги тўлиқ озуқа моддалар ва кислород тарқалиши вазифасини бажарувчи насоснинг яратилишига боғлиқ бўлади. Шундай қилиб, юрак касалликларида кузатилган конфигурацияларнинг чекланган тўпламида ривожланиш аномалияси ва ҳаётий физиология ўртасидаги нозик мувозанатдан келиб чиқади. Эпигенетик регуляция ҳаракатлантирувчи воситага айланганда, юрак туғма нуқсони патофизиологиясини тўлиқ тушунишдаги аниқ қийинчиликлардан бири бу касаллик моделларининг тобора мураккаблашишидир.

Бу янги терапевтик беморлар ва асосий тартибга солиниши лозим бўлган элементларни аниқлашда етарли тўсиқларга сабаб бўлади. Ҳозирги

вақтда турли муддатларда динамикаси кучли бўлган генлар экспрессияси, уларнинг ўзаро таъсири ва геномнинг эпигенетик модификацияси билан курашиш керак. Янги тадқиқот ёндашувлари ушбу соҳада қизиқарли истиқболни очиб келмоқда: турли генетик маълумотларни (геном, эпигеном, транскрипция ва протеома) бирлаштирган тармоқ таҳлиллари шулар жумласидан ҳисобланади. Юрак туғма нуқсони касаллигида эпигенетикага нисбатан ушбу ёндашувнинг афзаллиги учта жиҳатдан иборат бўлади: 1 - тартибга солишнинг ўзаро таъсир даражаларининг интеграциялашган моделида кўплаб ўзаро таъсир қилувчи элементларни (ДНК модификацияси, РНК ўзаро таъсири, оқсиллар синтези, гистон модификацияси ва бошқалар) мувофиқлаштириш; 2 - ривожланаётган юракда турли хил вақтинчалик ва оптик шароитларда бундай тармоқларни яратиш имконияти ва шунинг учун ТФТ патофизиологиясининг муҳим вақт ойналарида асосий тартибга солувчи патогенезини очиш имконияти; ва 3 - биргаликда тартибга солинадиган ечимларни белгиланган моделлар билан бирлаштириш ва шу билан янги номзодларни аниқлаш учун машинани ўрганишдан фойдаланиш (Cheng F, Zhao Zh, 2021).

Геномика ва битта ҳужайрадаги молекулалар орасидаги ўзаро таъсирларнинг тўплами (интерактомика)нинг технологик ва ҳисоблаш ютуқлари касаллик мутациялари инсон ҳужайраларида оқсил-оқсил ўзаро таъсири (PPI) тармоқларини қандай бузишини аниқлаш имконини берди. Ченг Ф. шуни кўрсатадики, касаллик билан боғлиқ турли вариантли 1000 та геном ва ExAC лойиҳаларида солом иштирокчиларда аниқланган вариантлар билан солиштирганда PPI интерфейсларини кодловчи кетма-кетликда сезиларли даражада бойитилган. Соматик нотўғри мутациялар, шунингдек, 10,861 ўсимта экзомали интерфейссизларга нисбатан PPI интерфейсларида сезиларли даражада бойитилган. Муаллиф пансаратон таҳлилида 470 тахминий онсоPPI ни ҳисоблаб чиқди ва онсоPPI беморларнинг тирик қолиши ва дориларга чидамлилиги/сезгирлиги билан юқори даражада боғлиқлигини кўрсатди.

Олим 13 та онкоРРІнинг тизимли озаро таъсири таҳлили ёрдамида тармоқ таъсирини экспериментал равишда тасдиқлади, шунингдек, улардан иккитасининг онкологик ҳужайраларининг ўсишига функционал таъсирини кўрсатди. Шундай қилиб, ушбу инсон интерактом тармоғи патобиологик механизмлар ва генотипларга асосланган терапевтик ихтиролар тўғрисида маълумот бериш учун РРІни қўзғатадиган мутациялар билан аллелларга устунлик бериш учун кучли воситани тақдим этади. Сўнгги ўн йилликларда ТФТ тобора ортиб бормоқда ва бу касаллик билан кўпроқ даволанмоқда, шу билан бирга эрта жарроҳлик даволаш усуллари қўллаш амалиёти кўпгина муассасаларда бажарилиб, узоқ муддатли кўзланган натижаларга эришиб ва бу ерда ўлим даражаси ҳам паст бўлиб қолмоқда. Шу билан бирга, эрта ўлимни 1,7% га камайтиришга эришиш мумкин бўлиб, бу тадқиқот натижалари билан солиштирилганда, анча ўхшашдир. Ўлим ҳолатларининг камайтириш даражаси замонавий клиник тадқиқотларда долзарб бўлмай балки, жарроҳ шифокорлар операциядан олдинги ва кейинги эҳтиёткорлик билан даволашга кўпроқ эътибор бериб келишмоқда. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, пастки ўпка томирлари индекси кейинги натижаларнинг аниқ кўрсаткичи бўлиши мумкин, бу интенсив даволанишни эрта бошлаш учун фойдали саналади. ТФТ ни тўлиқ тузатгандан сўнг операциядан кейинги натижалар учун хавф омилларини эрта аниқлаш ва кеч ривожланувчи асоратларни ўзгартириш имкониятларини кўрсатиши мумкин.

Шундай қилиб, бутун дунё олимларининг тадқиқот натижалари шуни кўрсатмоқдаки, янги туғилган чақалоқлар ва туғма патологиялари бўлган болаларга тиббий ёрдам кўрсатишнинг юқори технологияли усуллари жорий этиш даволаш сифатини янада яхшилашга, нуқсонларни камайтиришга, операциялардан кейинги асоратлар хавфини ва болаларда юракка оид ўлим ҳолатларини камайтирди. Бироқ, олимлар ўз ечимини талаб қиладиган қатор муаммолар мавжудлигини таъкидламоқдалар.

Бугунги кунга қадар мазкур туғма нуқсонли беморларни даволашнинг аниқ стратегияси бўйича дастур мавжуд эмас. Оғир гипоксемия, тез-тез

нафас сиқиши-кўкариш хуружлари ва юрак туғма касалликларини батамом даволаш учун беморларда паллиатив операция амалиётлари ўтказилади, бу эса уларда янгича замонавий жарроҳлик операция муолажаларини ишлаб чиқиш ва амалга ошириш замонавий болалар кардиожарроҳлигининг муҳим вазифаларидан бири саналади.

II-БОБ. МАТЕРИАЛ ВА УСУЛЛАР

Материаллар ҳақида умумий маълумотлар

Диссертация тадқиқотининг мақсад ва вазифаларини амалга оширишда Республика патологик анатомия марказида 2018-2023 йиллар мобайнида патологоанатомик текширувдан ўтказилган жами 69 та янги туғилган чақалоқлардан то 14 ёшгача бўлган болаларда юрак туғма нуқсони, яъни фалло тетрадасидан вафот этган болалар текширувдан ўтказилган.

Ушбу тадқиқотни ўтказиш Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Тошкент тиббиёт академиясининг Илмий кенгаши томонидан (2022 йил 21 январдаги 1/8-сонли баённома) тасдиқланган.

Ушбу материалда туғма юрак нуқсонлари бўлган ҳар икки жинсдаги 69 нафар бола ҳақида маълумот мавжуд.

Беморларнинг касаллик тарихи ва аутопсия баённомаси таҳлил қилинишида, юрак туғма нуқсонининг асосий касалликлари бўйича учраш даражаси, ёши ва жинси, ҳамда экстракардиал туғма нуқсонларнинг учраши бўйича қуйидаги гуруҳларга ажратилди.

Олинган маълумотлар таҳлили 2.1-жадвалда ёш гуруҳлари бўйича келтирилган. Таҳлиллар асосида чақалоқларда, 1 ойликдан 1 ёшгача, 1 ёшдан 14 ёшгача даврда вафот этганлар ташкил қилган. Вафот этганлар сонининг асосий қисмини 69 тадан 40 тасини (58,0%) 1 ёшдан 14 ёшгача бўлган болалар ташкил қилиб, энг кам қисмини 3 та (4,3%) ни чақалоқлар гуруҳи, яъни янги туғилгандан то 1 ойликкача бўлган даврда вафот этганлар ташкил қилди. 1 ойдан 1 ёшгача бўлган болалар гуруҳи эса 26 та (37,7%) ни ташкил этди.

Ёш градацияси бўйича тақсимланиши қуйидагича кўринишга эга бўлди (2.1-жадвалга қаранг).

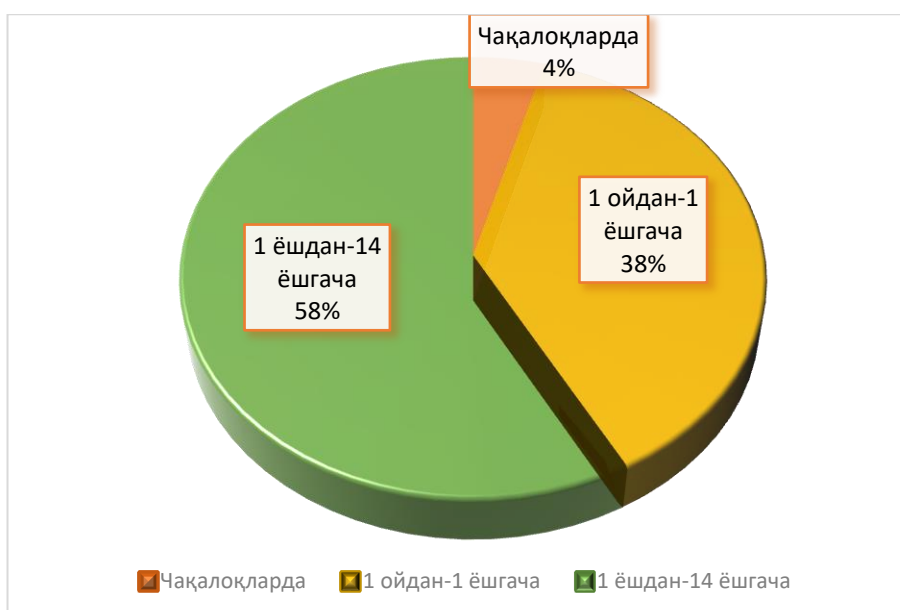
Хулоса, демак таҳлил натижасига кўра 3 гуруҳ - 1 ёшдан 14 ёшгача бўлган беморларда 40 та (58,0 фоиз), яъни энг кўп учраганлиги аниқланди. 1 гуруҳ – янги туғилган чақалоқларда эса энг кам учраганлиги, яъни 3 та (4,3

фоиз) ни ташкил этди, 2 гуруҳда – 1 ойликдан 1 ёшгача даврдаги болаларда 26 та (37,7 фоиз) ни ташкил қилди. Мақсад, ушбу тадқиқотда юрак туғма нуқсонининг учраш даражаси, ўлимга олиб келувчи илк морфологик ўзгаришларини аниқлаш бўлди. Бу тадқиқотда асосий ўлим сабаби ўпка шиши бўлиб чиқди. Аксарият ҳолатларда асосий касаллик сифатида Фалло тетрадаси мавжудлиги аниқланди (2.2-жадвалга қаранг).

2.1-жадвал

Болалар юрак туғма нуқсонининг ёш гуруҳлари бўйича учраш даражаси, %

№	Ёш гуруҳлари	Абсолют сони	%
1	Чақалоқларда	3	4,3
2	1 ойдан-1 ёшгача	26	37,7
3	1 ёшдан-14 ёшгача	40	58
Ж	Жами	69	100



2.1-расм. Болалар юрак туғма нуқсонининг ёш гуруҳлари бўйича учраш даражаси, % жадвали

Юрак туғма нуқсонларининг алоҳида морфологик турларининг учраш даражаси 2.2-жадвал ва 2.2-расмда кўрсатилган.

**Юрак туғма нуқсонлари морфологик турларининг учраш даражаси
(клиник диагноз бўйича)**

№	Нуқсон тури	Ҳолатлар сони	Умумий ҳолатлар сонидан улуши (%)
1	Тетрада Фалло, кукиш формаси	34	49,2
2	Бўлмачалараро дефекти	2	3
3	Магистрал томирлар транспозицияси	3	4,4
4	ўпка гипертензияси	1	1,4
5	Фалло тетрадаси. Ўпка артерияси атрезияси.	10	14,6
6	Ўткир лейкоз	2	3
7	Бўлмачалараро тўсиқ нуқсони	4	6
8	Магистрал томирлар транспонировкаси	1	1,4
9	Ўпка артерияси қопқоғининг агенезияси	2	3
10	Агонал ҳолат	1	1,4
11	Аниқланмаган жигар касаллиги. Асцит	1	1,4
12	Иккала магистрал қон томирнинг ўнг қоринчадан чиқиши	1	1,4
13	Иккала магистрал қон томирнинг чап қоринчадан чиқиши	1	1,4
14	Ўпка веналарининг тотал аномал дренажи	1	1,4
15	Тўла бўлмаган бўлмача ва қоринчалараро очиқ канали	1	1,4
16	Атриовентрикуляр канал очиклиги	1	1,4
17	Юрак чап томони гипоплазияси	1	1,4
18	Очиқ артериал канал	1	1,4
19	Қоринчалараро девор нуқсони	1	1,4
	ЖАМИ	69	100

Касаллик тарихида келтирилган клиник диагноз бўйича қилинган таҳлил асосида Фалло тетрадаси 34 та, Фалло тетрадаси. Ўпка артерияси атрезияси – 10 та, Бўлмачалараро тўсиқ нуқсони – 4 та, Магистрал томирлар транспозицияси – 3 та, Бўлмачалараро тўсиқ нуқсони, Ўпка артерияси қопқоғининг агенезияси ва Ўткир лейкозлар – 2 тадан қолган нуқсон турлари 1 тадан учраши аниқланди.



2.2-расм. Юрак туғма нуқсонлари морфологик турларининг учраш даражаси (клиник диагноз бўйича) бўлиниши.

Патолого-анатомик ташхис бўйича қилинган таҳлил асосида Фалло тетрадаси 35 та, Ўпка артерияси стенози – 10 та, Фалло тетрадаси. Ўпка артерияси атрезияси – 6 та, Бўлмачаларар ва қоринчалараро тўсиқ нуқсони, Ўткир лейкоз ва Иккала магистрал қон томирнинг ўнг қоринчадан чиқиши нуқсонлари – 2 тадан бўлиб, қолган нуқсон турларининг 1 тадан учраши аниқланди.

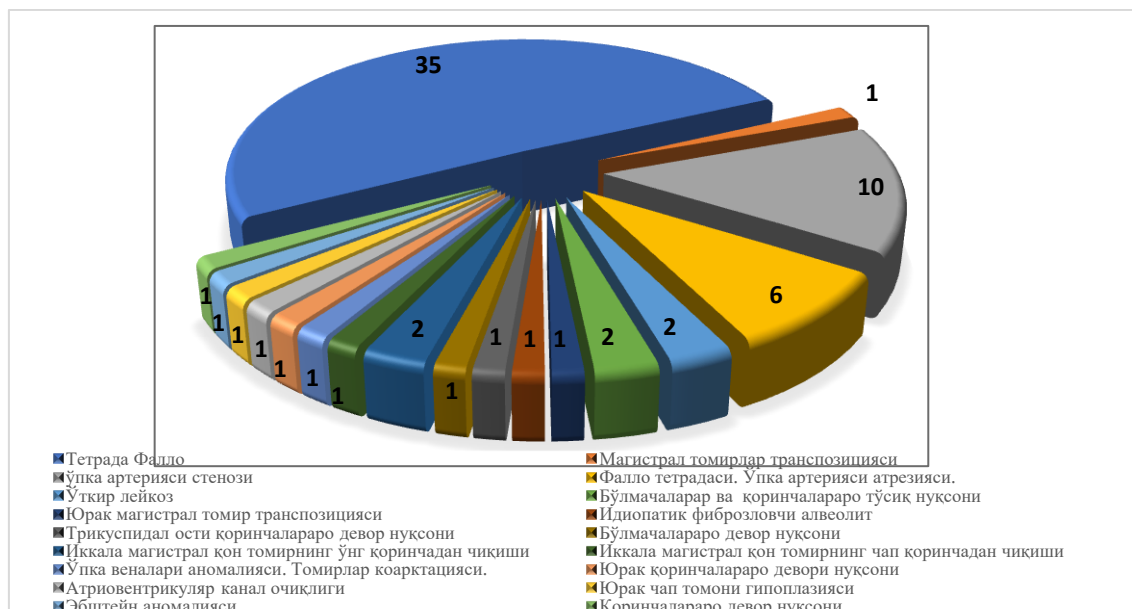
2.3-жадвал.

Юрак туғма нуқсонлари морфологик турларининг учраш даражаси (патологоанатомик диагноз бўйича)

№	Нуқсон тури	Ҳолатлар сони	Умумий ҳолатлар сонидан улуши (%)
1	Тетрада Фалло	35	51
2	Магистрал томирлар транспозицияси	1	1,4
3	ўпка артерияси стенози	10	14,5
4	Фалло тетрадаси. Ҳўпка артерияси атрезияси.	6	8,7
5	Ҳўткир лейкоз	2	3
6	Бўлмачаларар ва қоринчалараро тўсиқ нуқсони	2	3
7	Юрак магистрал томир транспозицияси	1	1,4
8	Идиопатик фиброзловчи алвеолит	1	1,4
9	Трикуспидал ости қоринчалараро девор нуқсони	1	1,4
10	Бўлмачалараро девор нуқсони	1	1,4
11	Иккала магистрал қон томирнинг ўнг қоринчадан чиқиши	2	3
12	Иккала магистрал қон томирнинг чап қоринчадан чиқиши	1	1,4
13	Ҳўпка веналари аномалияси. Томирлар коарктацияси.	1	1,4
14	Юрак қоринчалараро девори нуқсони	1	1,4
15	Атриовентрикуляр канал очиклиги	1	1,4
16	Юрак чап томони гипоплазияси	1	1,4
17	Эбштейн аномалияси	1	1,4
18	Қоринчалараро девор нуқсони	1	1,4
	ЖАМИ	69	100

ТЮН ларининг аниқ клиник ва патолого-анатомик тадқиқотлари эркакларда уларнинг кўпроқ фоизда учрашини кўрсатади (Банкл Г., 1980).

Тадқиқотимизда биз ҳам ушбу ҳодисани кузатдик: юрак ривожланишининг туғма нуқсони эркакларда 36 та ва аёлларда 33 та эканлигини аниқладик, бу эса 52,2 фоиз ва 47,8 фоизга туғри келди (2.4-жадвал, 2.4-расм).

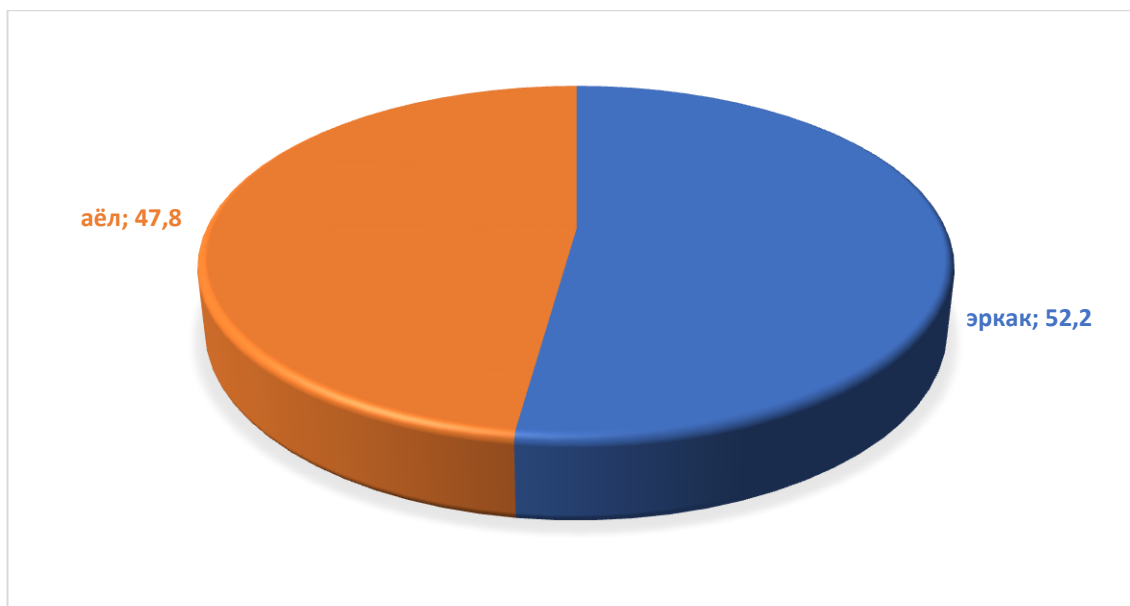


2.3-расм. Юрак туғма нуқсонлари морфологик турларининг учраш даражаси (патологоанатомик диагноз бўйича) бўлиниши.

2.4-жадвал

Текширилаётган болаларнинг жинси бўйича учраш даражасининг % тақсимланиши

	Жинси	Абсолют сони	%
1	Эркак (Э)	36	52,2
2	Аёл (А)	33	47,8
Ж	Жами	69	100



2.4-расм. Жинси бўйича тақсимланиш графиги.

ТЮН бўлган ўғил болаларнинг улуши қиз болаларга қараганда статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори.

Тадқиқотимизнинг натижалари адабиёт маълумотлари (Белозеров Ю.М. и соавт., 2014; Bernstein D., 2004) га тўғри келади, ҳамда шундан дарак берадики, юрак туғма нуқсони билан туғилган болаларнинг кўп қисмида бошқа туғма нуқсонлар бўлмас экан.

Тадқиқотимиздаги юрак туғма нуқсонлари бўлган болаларда бошқа нуқсонлар жуда кам аниқланди. Туғма юрак нуқсонлари билан биргаликда бошқа органларнинг нуқсонлари 6 тани, яъни 8,7% ни ташкил этди.

Тадқиқотимизда юрак туғма нуқсони қуйидаги экстракардиал туғма нуқсонлар: тақа шаклидаги буйрак, чап буйрак томи ва уретра туғма нуқсони, колостома, туғма битта буйрак, аспления ва қизилўнгач атрезияси билан бирга қўшилиб келди. ТЮН бор гуруҳдаги 6 нафар болада юрак нуқсонлари овқат ҳазм қилиш тизими, сийдик чиқариш органлари ва талоқ аъзосининг ривожланиш аномалиялари билан бирга қўшилиб келди.

2.5-жадвалда ТЮН нинг маълум тури билан қўшилиб келган экстракардиал аномалиялар кўрсатилган.

**Экстракардиал аномалиялар билан қўшилиб келувчи ТЮН
нуқсонлари**

ТЮН тури	Экстракардиал аномалиялар
1. ЮТН. Аорта коарктацияси.	Тақа шаклидаги буйрак агенезияси
2. ЮТН. Қоринчалараро тўсиқ нуқсони.	Чап буйрак томи ва уретра туғма нуқсони
3. ЮТН. Фалло тетрадаси.	Колостома
4. ЮТН. Қоринчалараро тўсиқ нуқсони.	Туғма битта буйрак
5. ЮТН. Атриовентрикуляр канал очиклиги.	Аспления
6. ЮТН. Фалло тетрадаси.	Қизилўнгач атрезияси

2.5-жадвалдаги маълумотлардан кўриниб турибдики, юракдан ташқари нуқсонлар орасида энг кўп учрайдиган нуқсонлар сийдик тизими ва овқат хазм қилиш тизимининг ривожланишидаги нуқсонлардир. Бундан ташқари, 7-жадвалдан кўриниб турибдики, Фалло тетрадаси билан Қоринчалараро тўсиқ нуқсонининг кўп учраши аниқланган. Аорта коарктацияси ва Атриовентрикуляр канал очиклиги ҳолатларида юракдан ташқари нуқсонлар камроқ учраган.

Гистологик текширувга юрак бўлмачалари ва қоринчалари, қопқоқлар, аорта, ўпка артерияси каби бўлакчалар патологоанатомик аутопсия вақтида олинди. Юракнинг макроскопик кўриниши аутопсия вақтида ташқи кўринишини ўрганиб, баҳоланди. Олинган бўлакчалар 10% нейтралланган формалинда қотирилиб, спиртлардан ўтказилиб, парафин қуйилди. Гистологик кесмалар гематоксилин-эозинда, ШИК-реакция, Ван-Гизон, кумуш импрегнацияси усулларида бўялди. Юқоридаги морфометрик ҳисоблашлар амалга оширилди.

Морфологик текшириш.

Тадқиқот гуруҳи аутопсияси пайтида юрак, аорта ва ўпка артериялари тўқималардан олинган 1,5X1,5 см катталиқдаги бўлакчалар формалиннинг 10% фосфат буферада тайёрланган эритмасида камида 48 соат давоми қотирилди.

Тўқима ва аъзо бўлакчаларини қотириш учун формалиннинг 10% фосфат буферли эритмаси.

- 1.Формалин (40% формальдегид) - 100 мл
- 2.Натрий монофосфат, моногидрит - 4 г
- 3.Натрий бифосфат, сувсиз - 6,5 г
- 4.Эритма ҳажмини дистилланган сув билан 1 литрга етказиш керак.

Тўқима бўлакчаларини парафинга қуйиш учун сувсизлантириш усули.

- 1.Формалиннинг буферли эритмаси 24 соат
2. Оқар сувда ювиш 2-3 соат
3. Этанол 70 1 соат
4. Этанол 80 2 соат
5. Этанол 90 1 соат
6. 3 та 96-ли спирт ҳар бирида 30 мин
7. Этанол 100 кечасига қолдириш
8. Абсолют этанол-ксилол (1:1) 20 мин
9. 3 та ксилол 37° С 20 мин дан
10. Ксилол-парафин (1:1) 56°С 25 мин
11. Парафин 1 56° 1 соат
12. Парафин 2 56° 1 соат
13. Парафинга қуйилиб ғишчалар тайёрланди.

Морфологик тадқиқотнинг биринчи босқичида тўқима намуналари 10% нейтрал формалин эритмасида 72 соат давомида қотирилади. Кейинчалик, материаллар сувсизлантириш мақсадида ошиб борувчи тартибда спиртдан (70, 80, 90, 100%) ўтказилади ва охирида ёғсизлантириш учун хлороформ ва ксилолдан ўтказилади. Олинган парафин блоклари

микротомларда 4-5 мкм қалинликдаги кесмалар тайёрланди, улар шиша буюм ойначаларига ўрнатилди, гематоксилин-эозин билан бўялди ва копламалар остига қўйилди. Бўялган гистологик препаратлар ZEISS (Primo Star, 64 MP камера, 40, 100, 400 ўлчамда, Германияда ишлаб чиқарилган) ёруғлик микроскопи ёрдамида ўрганилди ва микротасвирларга олинди.

Гистокимёвий текшириш усули

Ушбу усулни амалга оширишда олдиндан фиксацияланган ва парафинли блокларга олинган материалларни ВАН Гизон ва ШИФФ усулида бўялди. Ван Гизон бўёғи таркибидаги кислотали фуксин тўқима таркибидаги дағал толалали тузилмаларни тўқ қизил рангга бўялишини таъминлайди. Натижада фуksiнофил толалар тўқ қизил рангда, қолган барча тўқима компонентлари сариқ рангга бўялади. ШИФФ бўёғида эса, тўқима таркибидаги хужайра ва хужайралараро бўшлиқларда ортиқча тўпланган нордон мукополисахарид-ларни кўк рангдан тўқ мовий кўк ранггача бўялишини таъминлайди ва тўқиманинг қолган компонентлари бинафша рангга бўляши билан характерланади. Эслатиб ўтамиз, алциан кўки бўёғида аниқланган ШИФФ мусбат тузилмалар меъёрда тоғай ва шиллиқ қават хужайралари цитоплазмасида мавжуд бўлиб, бўялиш интенсивлиги жиҳатидан бир хил бўялиб, умумий фонда деярлик бўялиш интенсивлиги синхрон кўринишда бир хил бўлади. Айни тадқиқот ишимизда ШИФФ тузилмаларнинг бўялиш интенсивлиги турлича бўлиши ва бўялиш чегараларининг нотекис бўлиши патологик жараёнлардаги гистокимёвий усулнинг сифат реакциясини кўрсатади.

Кумуш импрегнацияси усулида, аргирофил толаларнинг бўялиши ва миокард таркибидаги ўтказувчи йўллар бўлган синоатриал тугундан Пуркинье толалригача бўлган сохаларни бўяш орқали, тилла рангли қобиқлари ва аргирофил толалари сариқ рангда, қолган сохалар тўқ жигар рангда бўялиши билан намоён бўлади. Одатда ушбу толалар сийрак аргирофил бўлиб, текис юзаси силлиқ кўринишда бўлиб, аксарият, соғлом

юракда аниқланади, айти татқикот ишимизда, миокард таркибидаги барча аргирофил толаларнинг ташки ретикуляр тутамларининг тўлқинсимон тартибсиз титилган кўриниши, ўтказувчи толаларнинг бўкиши ва хажмий жихатдан бир хил сохаларининг кичиклашиши ва баъзиларини катталашиши кўринишида намоён бўлганлиги аниқланади.

Морфометрик текширув усуллари

Морфометрик текширувлар қуйидагича олиб борилди. Макро- ва микроскопик жихатдан морфометрик ўрганиш олиб борилди, жумладан макроскопик жихатдан олиб борилган морфометрия юрак туғма нуқсонларини морфометрик ўрганиш, яъни юрак камераларида, юракдан чиқувчи асосий томирлар нуқсонларининг структуравий ва геометрик хусусиятларини одатда аутопсия пайтида таҳлил қилишади. Ушбу татқикотлар туғма нуқсонларнинг морфологияси ва унинг юрак тузилмаларига таъсири ҳақида батафсил маълумот олишга қаратилган.

Юрак туғма нуқсонларини морфометрик ўрганишнинг баъзи жихатлари киради:

Нуқсоннинг ўлчамлари: Нуқсоннинг ўлчамини, шу жумладан диаметри ва узунлигини аниқлаш хавфни баҳолаш ва даволашни режалаштириш учун муҳим омил бўлиши мумкин.

1. Юрак тўсиқларидаги нуқсон ўлчами: Юрак қоринчалараро ёки бўлмачалараро тўсиқ нуқсонининг ўлчамини ўлчаш структуравий ўзгаришлари ҳақида маълумот бериш.

2. Шакли ва геометрияси: Юрак туғма нуқсонининг шакли ва геометриясини таҳлил қилиш унинг хусусиятларини, масалан, ассиметрия, нуқсоннинг шакли ва бошқаларни тушунишда зарур бўлади.

3. Девор тузилиши: Нуқсон деворининг морфологиясини баҳолаш ҳар қандай аномалияларни, эластик толаларнинг деградациясини, яллиғланиш ёки фибрознинг мавжудлигини аниқлашни ўз ичига олади.

4. Атрофдаги тўқималарга кириб бориши: Нуқсоннинг атрофдаги атрофдаги аъзо тўқималарига таъсирини ўрганиш.

5. Тромбознинг мавжудлиги: Нуқсонда тромбоз мавжудлигини аниқлаш, бу нуқсоннинг асоратлар хавфига таъсир қилади.

Юрак туғма нуқсонларидаги морфологик ўзгаришлар: Юрак туғма нуқсонларининг тузилиши ва шакл хусусиятларини таҳлил қилиш. Морфометрик тадқиқотлар, шунингдек, батафсил маълумот олиш учун олинган тўқималарни қайта ишлаш усуллари, микроскопия ва бошқа усуллардан фойдаланишни ўз ичига олиши мумкин.

Бундай тадқиқотлар натижасида олинган маълумотлар юрак туғма нуқсонларининг хусусиятларини, уларнинг клиник оқибатларини тушунишга ёрдам беради ва даволаш ва олдини олишни режалаштиришда жуда зарурдир.

Биринчи усулда 1) Юрак тўқималарининг умумий майдонига нисбатан нуқсон майдонининг фоизлардаги кўрсаткичи. 2) бир кўриш майдонида нуқсон ўчоғи соҳасидаги хужайралар сони ва майдони курсаткичлари. 3) нуқсон соҳасидаги қон томир деворининг қалинлигини ўлчаш. 4) қон томир эндотелий баландлигини ўлчаш. 5) эндотелийлар оралиғи қалинлигини ўлчаш. Ҳар бир кўрсаткични 10 марта ҳисоблаб, ўртачаси кўрсаткичи ва ўртача квадрат ҳатолиги ҳисобланди. Микдорий кўрсаткичларни статистика ишлов бериш дескриптив ва вариацион статистика усулида ўтказилди. Олинган микропрепарат 200х марта катталаштирилган кўриш майдонидаги хужайра тузилмаларини математик ҳисоблаш орқали NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/HAMAMATSU PHOTONICS /431-3196 JAPAN) Hamamatsu (QuPath-0.4.0, NanoZoomer Digital Pathology Image) морфометрик дастурий кўрсаткичлар орқали (мкмда) ва ўртача статистик таҳлилни ҳисоблаш орқали амалга оширилди. Бу жараёнда олинган сон ва кўрсаткич катталиклари статистик ва математик таҳлил қилиниб ишончлилиқ даражаси кўрсаткичлар орқали ифодаланди. Статистик муҳокама MS Office Excel 2007 ва STATISTICA for Windows 10

намунадаги дастурли таъминот асосида статистик таҳлил усуллариға мувофиқ ўтказилди. Орадаги фарқларнинг аҳамиятлилик даражасидан фойдаланилди: $P < 0,05$. Муҳокама учун танлаб олинганлар меъёрий тақсимланиб, гуруҳлар ичидаги ҳамда аҳоли орасида динамикадаги ўзгаришларни ўрганишда Studentнинг t-мезонидан фойдаланилди. Корреляцион таҳлил ўтказишдаги меъёрий тақсимотларда Пирсон коэффиценти; тақсимот учун бўлса Спирман коэффиценти ишлатилди.

Морфометрик усулини амалга оширишда ТЮН миқдорий кўрсаткичларини солиштириш учун назорат гуруҳи сифатида юрак туғма нуқсони бўлмаган патологиялардан вафот этган болалар юрак аъзоси тўқимаси тузилмалари ҳисобланди. Бу гуруҳларда юрак тўқимасидан тайёрланган препаратлар гематоксилин ва эозин бўёқлари билан бўялган гистологик кесмалардан туширилган расмларда келтирилган.

Молекуляр генетик текшириш усули.

Формалин билан фиксация қилинган ва парафинда қотирилган юрак тўқималари кесма намуналаридан фенол-хлороформ экстракция усули билан ДНКни ажратиш

Формалиннинг 10% ли буфер эритмаси билан фиксация қилинган ва парафин блокларига ўрнатилган юрак тўқималаридан қалинлиги 3 мкл бўлган 8-10 бўлакчалар тайёрланди. Фенол-хлороформ экстракция усули ёрдамида ДНК ажратиш ўтказилди. Бунинг учун материал намунасиға 300 мкл буфер эритма (10 mM TrisHCl (pH=8,0), 0,32 M сахароза, 10 mM EDTA, 0,1 M NaCl, 0,1% Triton X-100) ва қўшимча DTT, SDS ва 0,2% ли концентрацияда протеиназа-К ферменти қўшилди. Кейин улар бир кечада 37 °C да ёки 2 соат давомида 60°Cда сақланди. ДНК экстракцияси фенол, сўнгра фенол/ хлороформ (1:1) ва хлороформ аралашмаси (ҳар бир босқичда икки марта) билан кетма-кет ишлов бериш орқали амалга оширилди. Ўтказилган намуналар икки ҳажмли совутилган 96% этанол билан 0,3 M натрий ацетат билан ювилди, сўнгра -70 ° C да қолдирилди. Олинган ДНК чўкмаси 80% ли этанол билан ювилиб, спирт тўлиқ буғланиб кетгунча очик ҳавода

куритилган ва 30 ёки 50 мкл икки марта дистилланган сувда эритилган. ДНК препаратлари -70°C да сақланади. Изоляция қилинган ДНК геномининг сифати ва миқдори NanoVue спектрофотометри (GE Healthcare, АҚШ), шунингдек, янги авлод Qubit 3.0 (Invitrogen, АҚШ) флюориметрия ёрдамида флюориметрик баҳоланди.

Массив параллел секвенирланган тўлиқ экзона

Кам учрайдиган ноёб нуклеотид вариантларни излаш учун барча беморлар оммавий равишда параллел ҳолди барча экзона секвенациядан ўтказилди, сўнгра биоинформатика таҳлили ўтказилди. Бунинг учун дезоксирибонуклеин кислотаси (ДНК) фенол-хлороформ экстракцияси ёрдамида формалинда фиксацияланган ва парафинга солинган юрак тўқималари кесма намуналаридан ажратилди. Ячейкалар яратиш ва мақсадли геном 10 қисмини (экзонлар) мақсадли кўпайтириш учун Ion AmpliSeq Library Kit реактив тўплами ва Ion AmpliSeq Ehome панели ишлатилган. Torrent Suite дастурий таъминот тўпламидан фойдаланган ҳолда, олинган маълумотлар (ўқишлар) қисқартирилди, геномга (hr19) харитага туширилди ва генетик вариантларни қидириш ва уларга изоҳ бериш амалга оширилди. Юрак нуқсонлари патогенезида потенциал иштирок этадиган янги генларни излаш қуйидаги алгоритмга мувофиқ амалга оширилди: барча генетик вариантлар ўқиш сифати ва чуқурлиги ($KD>3$), популяциядаги кичик аллелнинг частотаси ($KD>3$) бўйича филтрланган. GnomAD (Genome Aggregation Database (Геном агрегацияси маълумотлар базаси) 2.1 бўйича $MAF < 0,01$), оқсилга таъсири SnpEff бўйича ўртача ёки юқори (Sich ва бошқ., 2008) ёки Higg ва Polyphen (Adzubei ва бошқ., 2010) ёки Sift (Ng ва бошқалар, 2003) бўйича зарарли. Кейин биз бутун асосий намунада 2 дан ортиқ аллелда топилган камида иккита ўхшаш вариантга эга бўлган генларни танладик. Олинган генлар рўйхати TorGen дастурида тест синови сифатида ишлатилган уларнинг функцияларини таҳлил қилиш асосида генлар орасидаги мумкин бўлган боғланишларни башорат қилиш алгоритми асосида тузилди (Chen ва бошқ., 2009).

Ўрганилган генларнинг рўйхати сифатида илгари юрак нуқсонлари билан боғлиқлиги кўрсатилган генлар ишлатилган (Basargina M.A. et al., 2021; Belyashova M.A. et al., 2015; Pozharischenskaya V.K. et al., 2019; Atiakshin et al., 2022; De Paepe et al., 2008; Malas et al., 2016; McEvoy et al., 2014; Mohamed et al., 2011; Sampat et al., 2012; Thebaud et al., 2019).

Тадқиқотнинг кейинги босқичида юрак нуқсонлари бўлган беморларда, илгари юрак нуқсонлари билан боғлиқ бўлган ва ушбу тадқиқотда танланган генларда генетик вариантларнинг пайдо бўлиши назорат гуруҳидаги намуна билан солиштирилди. Назорат гуруҳи намунаси Бухоро вилоятидан бўлган лекин юрак туғма нуқсони бўлмаган 12 нафар бошқа касалликлардан nobud бўлганлар билан таққосланди. Барча беморларнинг секвенирланган генетик материалининг тўлақонли параллел кетма-кетлиги бир хил реагентлардан фойдаланган ҳолда Thermo Fisher Science Ion C5 тизими ёрдамида амалга оширилди. Икки намунадаги аллел частоталар Fisherнинг юқори аниқликдаги критерийси ёрдамида таққосланди.

Реаль вақт режимида Полимераза занжир реакцияси

Ўрганилаётган генлар худудларини кенгайтириш ABI StepOnePlus термоциклерида (Applied 47 Biosystems, АҚШ) реал вақт режимида ПЗР усули ёрдамида қуйидаги таркибдаги 20 мкл реакция аралашмасида амалга оширилди: 70 мМ Tris-HCl буфери, pH 8,8, 16,6 мМ аммоний сульфат, 0,01% Tween -20, 2 мМ магний хлорид, ҳар бир dNTP дан 200 нмоль, 500 нмоль нуклеин кислотанинг қисқа фрагменти (“Евроген”, Россия), 250 нмоль флуоресцент зондлар 1.5 ед (“ДНК-Синтез”, Россия). Шундай қилиб, ДНК полимераза (“Евроген”, Россия), 50-100 нг ДНК геноми. ПЗР шартлари: 95°C/2 мин – 1-цикл; 94 °C, 10 с, 54-66 °C, 60 с - 40 цикл. Зондларда ишлатиладиган флуоресцент бўёқлар-3ФБ (карбоксифлуоресцеин) ва HEX (гексахлоро-флуоресцеин), шунингдек, Black Hole Quencher 1 (BHQ-1) флуоресценции ўчиргичи ҳисобланади. Полиморфик маркерларнинг белгилари dbSNP маълумотлар базасида қабул қилинганларга мос келади. Нуклеин кислотанинг қисқа фрагменти кетма-кетлиги ва Такманман

зондлари бемор намуналарининг реал вақтда ПЗР текшируви учун ишлатилган намуналари тадқиқотга киритилди.

Тадқиқот натижаларини статистик таҳлили

Статистик таҳлил MS Office Excel 2007 ва STATISTICA for Windows 10 амалий дастур пакетиди тадқиқот бўйича статистик таҳлил усуллариға мувофиқ амалға оширилди. Фарқларнинг аҳамиятлилик даражасидан фойдаланилди: $p < 0,05$. Таҳлил учун танлаб олинганлар меъёр тақсимланганда Студент t-мезонидан фойдаланилади: гуруҳлар ичидаги ва аҳоли орасидаги динамикадаги ўзгаришлар ўрганилади. Корреляцион таҳлил ўтказилиб, меъёрий тақсимотларда Пирсон коэффициенти ишлатилди; тақсимот учун Спирман коэффициенти ишлатилди.

Натижалар $M \pm m$ сифатида тақдим этилди. Таҳлил натижаларини ва бирламчи морфологик маълумотларни тақдим қилиш учун Microsoft Office диаграммаларидан ва STATISTICA for Windows тизими график имкониятларидан кенг фойдаланилди. Фарқларнинг аҳамиятлилик даражаси: $p < 0,05$. Ишлатилган барча комплекс мезонлар натижалари асосида ишончлилиқ фарқлар бор ёки йўқлиги ҳақида аниқ хулосалар келтирилди.

Тадқиқот натижасида олинган маълумотлар Pentium-IV шахсий компютерида Microsoft Office excel-2010 дастурий пакетиди статистик таҳлил қилинди. Ўрганилаётган кўрсаткичларнинг ўртача арифметик миқдорини (M), ўртача квадратик оғишларни (σ), ўртача стандарт ҳатоликларни (m), нисбий катталиқларни (частота, %) ҳисобға олган статистиканинг вариацион параметрлар ва нопараметрик усулларида фойдаланилди. Ўртача катталиқларни таққослашда олинган ўлчамларнинг статистик аҳамияти генерал дисперсия (F -Фишер мезони) ва тарқалишнинг меъёрларини (excess мезони бўйича) текширишда ҳатоликлар эҳтимоллиги (P) ни ҳисоблаган ҳолда Стюдента (t) мезони бўйича аниқланди. Қўлга киритилган миқдорий маълумотларнинг ўртача арифметик катталиги ва ўртача квадрат ҳатолик миқдори, ишончлилиқ кўрсаткичини ($P < 0,05$, $P < 0,001$) аниқлаш мақсадида

статистик ишлов берилди. Сифатий катталиклар учун статистик аҳамияти χ^2 (хи-квадрат) ва з- мезонлари ёрдамида ҳисобланди.

Олинган натижалар тахлили вариацион қатор статистик тахлилнинг умумий қабул қилинган усулида ўтказилди ва унинг кўрсаткичлари интенсивлиги қуйидаги формулалар ёрдамида аниқланди:

Ўртача арифметик миқдор (М):

$$M = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i \quad (2.1),$$

Бу эрда:

М – ўртача арифметик миқдор,

н – вариацион қатордаги кузатувлар сони;

Х – алоҳида кузатувлар қиймати;

и – кузатувлар рақами;

ва стандарт ҳатоликлар ($\pm m$):

$$\pm m = \frac{\sqrt{P(1-P)}}{(n-1)} * 100\% \quad (2.2),$$

Бу ерда:

М $\pm m$ – стандарт ҳатолик,

Р – умумий танланганлар орасидаги бир турни кузатишлар сонининг ҳиссасини кўрсатувчи гуруҳлардаги интенсив кўрсаткич.

$$\sigma = \sqrt{\frac{(X_1-M)+\dots+(X_n-M)}{n-1}} \quad (2.3),$$

Бу ерда:

σ - стандарт оғиш

x_1 – алоҳида кузатувлар қиймати;

М – ўртача арифметик;

п – вариацион қатордаги кузатувлар сони

Ўрганилаётган белгилар бўйича мос келиш даражаси 5%дан ($P < 0,05$) ошмаганида натижалар ишончли ҳисобланади.

III БОБ. ЮРАК ТУҒМА НУҚСОНИ БИЛАН ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАРНИНГ КЛИНИК-АНАМНЕСТИК ВА РЕГИОНАЛ ЭПИДЕМИОЛОГИК МАЪЛУМОТЛАРИНИНГ ТАҲЛИЛИ

Тадқиқот ишини амалга оширишда амалга оширилган 2018-2023 йил давомида ЎзР ССВ Республика патологик анатомия марказига олиб келинган, Акфа Медлайн, Эрамед ва Ихлос хусусий клиникаларида жаррохлик амалиёти ўтказган ва нобуд бўлган чақалоқлар мурдаси аутопсияси ва касаллик тарихи маълумотлари олинган. Юрак туғма нуқсонлардан бири бўлган Фалло тетрадаси нуқсонларидан нобуд бўлган чақалоқлар ташкил этади. Жами ЮТНларининг асоратларидан нобуд бўлган 69 та чақалоқлар мурдаси аутопсияси ва 12 та солиштириш учун бошқа касалликлардан нобуд бўлган чақалоқлар аутопсияси олинган. Оналарнинг бирламчи хужжатларида келтирилган амбулатор карта ва касаллик тарихидаги клиник-анамнестик маълумотларни таҳлил қилиш натижасида ҳомиладорлик даврида мавжуд хавф омилларни қуйидаги фоизларда учраганлиги кузатилди (2-жадвал, 1-расм). Хавфли омиллардан гестациянинг биринчи уч ойлигида учраган ўткир респиратор вирусли инфекция энг кўп кўрсаткични ташкил қилди, кейинги ўринда анемия касаллиги кўп учраганлиги, ундан кейин кам кўрсаткичда бўлсада цитомегаловирус ва герпес вирус хавфли омил сифатида учраганлиги аниқланди.

Кейинги навбатда оналарнинг иштимойй яшаш шароити бўйича шаҳарда яшовчи аёллар контингенти бўйича, 58,16% ташкил этган, 41,84% қишлоқда яшовчи айллари ташкил этганлиги аниқланди. Ҳомиладор аёлларни ёши бўйича таҳлили қуйидагича 28-35 ёшли аёллар энг кўпчилики 55,2% ташкил этди, 36-40 ёшлилар 44,8% ташкил қилди (3.1-жадвал).

Фалло тетрадаси нуқсонларининг классик тури бўйича аутопсия клиник анамнестик ва аутопсия ҳолатларидан мисоллар келтирамыз.

1. **Ҳомиладор** Б.Б. 27 ёш, ҳомиладорлик-1, 39 ҳафтасида одатий текширувларда, бўлмачалараро деворда 13 мм лик текшик, юрак қоринчалари оралик девор субвалвуляр соҳасида 7 ммлик тешик, ўнг

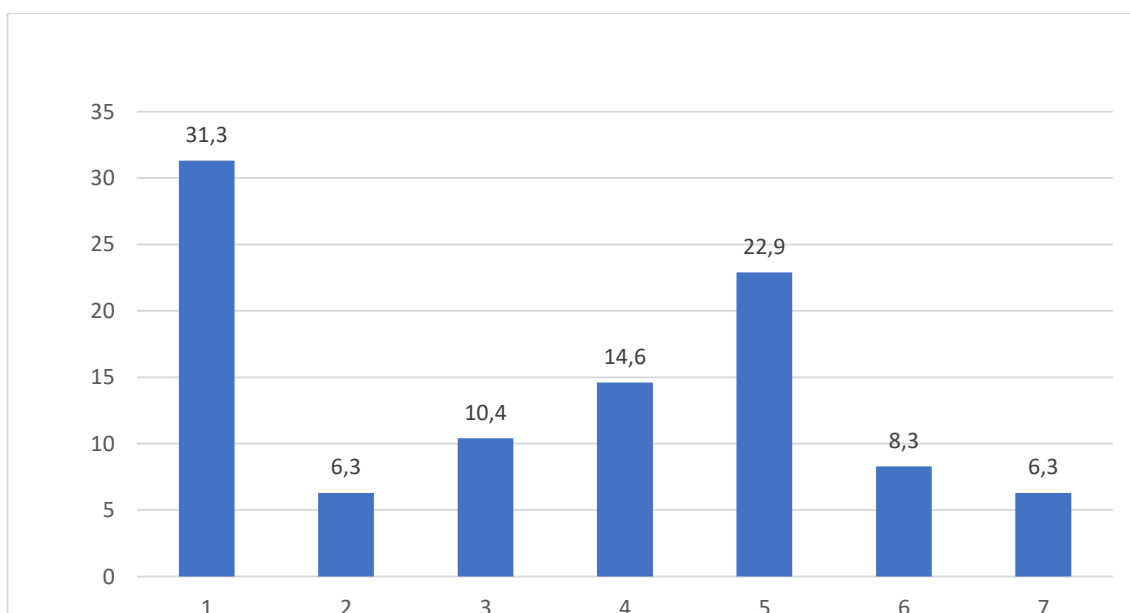
қоринчада гипертрофия ва аниқланган. Ҳомиладор аёл ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлигида ўткир респиратор вирусли инфекция ва анемия фонида ўтказганлиги, стационар даволанган, ҳомиладорликнинг учинчи уч ойлигида қоғоноқ суви нисбатан кўпайганлиги аниқланган. Бола туғилгандан кейин юракдаги нуқсон тешиги 8-10 ммгача кенгайганлиги кузатилган, радикал коррекциялаш амалиёти тавсия этилган. Чақалоқ туғилганидан кейин 7сутка яшаган ва кичик қон айланиш доирасида веноз тўлақонлик оқибатида, ўткир димланишли зотилжам ривожланган ва ўпка шиши сабабли нобуд бўлган.

2. **Ҳомиладор** А.А., 34 ёш, ҳомиладорлик-3, 39-ҳафталикда, доплерографик текширишларда хомила юрагида: бўлмачалар оралиғида 23ммлик, қоринчалар оралиғида 13ммлик нуқсон аниқланган. Анамнезида ҳомиладор аёлда, ЎРВИ ва цитомегаловирус, анемия, яхши бўлмаган иштимой муҳит аниқланган ва стационар даволанган. Ҳомиладор аёл текширувда, тезкор туғруқ билан 39 ҳафталикда туғруқ жараёни амалга оширилган. Чақалоқ туғилганда тана вазни 3850гр бўлиб, цианотик кўринишда бўлган.

3.1-жадвал

Ҳомиладорлик давридаги хавфли омилларнинг сон ва фоиздаги кўрсаткичи

№	Хавфли омиллар	Абсолют сони	%
1	Ўткир респиратор вирусли инфекция	15	31,2
2	Токсоплазмоз	3	6,3
3	Герпес вирус	5	10,4
4	Цитомегаловирус	7	14,6
5	Анемия, 1-даражали	11	22,9
6	Сурункали пиелонефрит	4	8,3
7	Аутоиммун касаллик	3	6,3



3.1-расм. Юрак туғма нуқсонлари хавфли омиллари

3.2-жадвал.

Ҳомиладорларнинг ёш гуруҳлари бўйича тақсимланиши

№	Ёш гуруҳлари	Абсолют сони	%
1	28-35 ёш	35	55,2
2	36-40 ёш	28	44,8

Туғилганиданоқ ЭХОЭКГ текширувида қоринчалар ва бўлмачалараро нуқсон аниқланган. Бўлмачалараро ва қоринчалараро тўсиқ нуқсони ўртача 12-14 мм ни ташкил этган. Чақалоқ 43 сутка яшаган ва кичик қон айланиш доирасида веноз тўлақонлик ривожланиши оқибатида нобуд бўлган. Беморга 40 суткалик даврида ЮТН ни радикал коррекциялаш амалиёти бажарилган. Касаллик тарихи маълумотларига кўра жаррохлик амалиётидаен кейинги даврда ҳам гемодинамик кўрсаткичлари ностобил бўлиб, вазопрессор фонида ушлаб турилган, оқибатда, ўнг қоринча етишмовчилигидан 2 суткада нобуд бўлган.

3. **Ҳомиладор** Т.М. 29 ёш, аёл ҳомиладорлик-1 биринчи уч ойлиги даврида вирусли инфекция ўтказган, биринчи ва иккинчи скрининг текширувида ўзгаришлар аниқланмаган. 32 ҳафталик даврида ултратовуш

текширувида юрак бўлмача ва қоринчалар оралиқ деворида диаметри 4,7 мм катталиқдаги нуқсон аниқланган. Чақалоқ 2 ойлигида ўпка гипертензияси ва ўпка шишидан вафот этган.

4. **Ҳомиладор** Б.Б. 34 ёш, 12-15 ҳафталикда Ковид-19 ўтказган. 20 ҳафталикда ўтказилган скрининг текширувида юрак бўлмачалар ва қоринчалар оралиқ девори субвалвуляр соҳада катта ўлчамдаги (15мм)дефект аниқланган. Киндикда артериянинг битталиги аниқланиб, хромосомал аномалиясига шубҳа килинган. Гестациянинг 34 ҳафталигида юқорида кўрсатилган ўзгаришлардан ташқари, амнион суяқлигининг кўпайиши кузатилган ва генетик маслаҳатидан ўтиш таклиф қилинган. Бола туғруқхонада 3 суткасида нобуд бўлган.

Хулоса. Юқоридаги келтирилган маълумотлар тахлили бўйича, ҳомилани УТТ дан ўтказиш зарурати мажбурий бўлиб, барча ҳомиладорлик пайтида соматик инфекцион ва ноинфекцион касалликларда амалга оширилиши керак бўлган олтин сандартлардан бири ҳисобланади.

Гестациянинг 20 ҳафтасигачам муддатда ҳомила ичи ривожланишида, ҳомила юрагини ултратовуш текширувидан ўтказиш зарурати, нуқсонларни аниқлаш учун муҳим ҳисобланади. Амнион суяқлигининг кўпайиши ёки камайиши, 20-25-ҳафталикда текширишни қайтадан ўтказишнинг асосий мезонидир. Юрак туғма нуқсонларини 2-скрининг текширувида топилиши, биринчи текширувда, яъни 18-22-ҳафталикда ҳомиладор аёл тўлиқ текширилмаган ҳисобланади. Агар ҳомилада юрак туғма нуқсони, амнион суяқлигининг кўпайиши, найсимон суякларнинг калталиги аниқланса албатта хромосомал аномалияни инкор этиш учун ҳомилани кариотипини текшириш заруратини юзага келтиради.

1. **Ҳомиладор** С.С., 25 ёш, ҳомиладорлик даврида, ОРВИ, пиелонефрит, анемия ва бошқалар фонида кечган. Гестациянинг 22-26 ҳафталигида УТТ текширувида, юрак қоринчалар субвалвуляр соҳасида нуқсон аниқланган. 35 ҳафталикда муддатдан олдинги туғруқ кузатилаган ва туғруқхонада ЭХОЭКГ текширувида ташхис тасдиқланган, кардиолог

кўригидан ўтган. Чақалоқ 9 суткалик даврида ўпка артерияси стенози ва нафас етишмовчилигидан нобуд бўлган.

2. **Ҳомиладор Н.Н.** 31 ёш, ҳомиладорлик даврида енгил анемия, ОРВИ, герпес вируси аниқланган. Гестациянинг 26 ҳафталигида ҳомила юрагида қоринчалар оралиқ деворида нуқсон аниқланган, бола туғилгандан кейин ушбу ташхис тасдиқланган, доимий кардиолог назорати тавсия этилган, 90 кунлик муддатда радикал коррекциялаш амалиётидан кейин бемор 3 суткада вафот этган.

3. **Ҳомиладор К.А.**, 32 ёш, ҳомиладорлик енгил анемия ва цитомегаловирус фонида кечган. Гестациянинг 27 ҳафталигида субвалвуляр нуқсон 7 мм, ўпка артериясида стеноз, бўлмачалараро тўсикда 12 мм лик нуқсон аниқланган. Туғилгандан кейин 3-кунида эхокардиография ўтказилганда юрак томондан патология аниқланган. Туғруқдан кейин чақалоқ 9 суткада, юракка боғлиқ ҳолда нафас етишмовчилиги ва ўпка шиши ривожланишидан нобуд бўлган.

Хулоса. Юрак қоринчалар оралиғи субвалвуляр соҳаси нуқсони гестациянинг 24-32 ҳафталигида аниқланган, кечки пайтдаги 2-скрининг текширувда қоринчалараро субвалвуляр соҳасида ва ўнг қоринчадан чиққан ўпка венасида стеноз ва ўнг қоринчада такомил топаётган гипертрофия нуқсонини аниқлаш қийинлигини кўрсатади. Бу туғма нуқсонни кеч аниқлашнинг сабаби, бу нуқсон аксарият ҳолларда кичик бўлишидир. Фалло тетрадасининг морфологик бирликларини илк даврда кичик ўлчамда бўлиши, юракдаги функционал бузилшларни маълум муддат, туғруқнинг охириги ҳафтасигачам компенсацияланиб туриши, туғруқдан кейинги даврда Фалло тетрадаси билан туғилган болалар тиббий ҳужжатлари ва аутопсия маълумотлари асосида танотогенез сабабларини таҳлил қилиш орқали, нуқсон диаметри аорта қопқоқ диаметридан катта бўлганда ўлим сабаби сифатида ўпка гипертензияси кўрсатилса, юракни ўтказувчи тизими ривожланиш аномалияси сабабли Гисс тутамининг тотал аномалияси ва ўтказувчи йўллارнинг етишмовчилиги юракка боғлиқ тўсатдан ўлимнинг

ривожланишига олиб келади. Ўпка гипертензиясининг оғир кечиши нуқсонининг катталигига боғлиқ бўлиб, асосан ўнг қоринчанинг морфофункционал зўриқиши ва дилатацияси, “ўпка юраги” ривожланишига олиб келади. Бу ўзгаришлар эса, бемор ўлимига бевосита сабаб бўлади. Фалло тетрадасидаги нуқсонлар қўшимча ҳолда юрак миокардининг функционал етишмовчилиги ривожланиши ҳам бевосита ўлимга олиб келиши аниқланди. (3.3-жадвал, 3.2-расм).

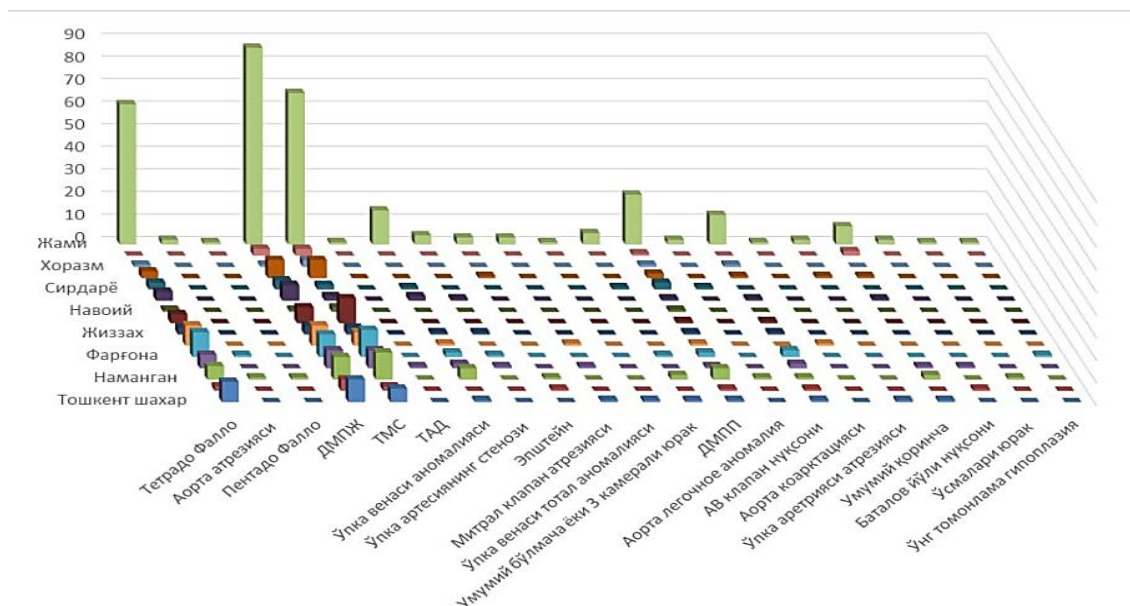
3.3-жадвал

Фалло тетрадаси нуқсониди ўлим сабаблари, сон ва фоизларда

№	Ўлим сабаблари	Сони, n =48	%
1	Ўпка гипертензияси, ўнг қоринча дилатацияси, “ўпка юраги”	14	29,2
2	Ўткир юрак етишмовчилиги, ўпка шиши	13	27,1
3	Ўпка артерияси склерози ва стенози, гипоксия	5	10,4
4	Инфекцион эндокардит	7	14,6
5	Ўтказувчи йўллар блоккланиши, юрак тўхташи	3	6,2
6	Аорта аневризмаси, бош мия шиши	1	2,1
7	Ўчоқли пневмания	3	6,2
8	Юрак нуқсони декомпенсацияси	2	4,2

Мамлакатимизда Фалло тетрадасининг учраш даражаси, 2018-2023 йиллар кесими бўйича, барча юрак туғма нуқсонлари ичида 3 нчи ўринни эгаллайди. Бу эса, муаммони долзарблигини ва ўрганишни замонавий усуллари излашни тақозо этади. Қуйидаги жадвалда Мамлакатимиз вилояти кесимида юрак туғма нуқсонларининг регионал тарқалиши ҳақидаги маълумотлар жадвал кўринишида келтирилган (3.4-расм).

Тўсатдан юракка боғлиқ ўлим Фалло тетрадасида 25% да кузатилиб, реал кузатишлар асосида аниқланиб, аутопсия амалиётида ушбу ўзгаришларнинг морфологик сусбтрати сифатида юракни тонуссиз ҳолатда бўлиши, ўпкаларда шиши аниқланмаслиги, буйрак усти безида қон қуйилишлар кўринишида намоён бўлиши билан тасдиқланади.



3.4-расм. Вилюятлар кесимидаги ЮТН тақсимланиш диаграммаси

Хулосалар

Фалло тетрадасида она томонидан ҳомиладорлик пайтида хавфли омиллардан гестациянинг биринчи уч ойлигида ўткир респиратор вирусли инфекция (31,3%), анемия (22,9%), цитомегаловирус (14,6%), герпес вирус (10,9%) учраганлиги аниқланди. Хавфли омил сифатида аёлларнинг ёш гуруҳларидан 28-35 ёшлилар (59,8%), 36-40 ёшлилар (40,2%) ташкил қилди.

Фалло тетрадасида қоринчалараро девор мушакли қисмининг нуқсони кичик бўлганлигидан, уни гестациянинг 28-38 ҳафталигида аниқланиши, бу нуқсоннинг ташхиси қийинлигини кўрсатади. Албатта, ташхислашни мукамал амалга оширишда, аксарият, текширув ҳомиладорликни биринчи 3 ойлигида тўлиқ амалга оширилиши ёки скринг текширувини молекуляр генетик даражада амалга оширишни йўлга қўйишни тақозо этади.

IV БОБ. ФАЛЛО ТЕТРАДАСИДА ҚОРИНЧАЛАРАРО ТЎСИҚ НУҚСОНИНИНГ МОРФОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАРИ

Фалло тетрадасида қоринчалараро тўсиқ соҳаси нуқсони морфологияси

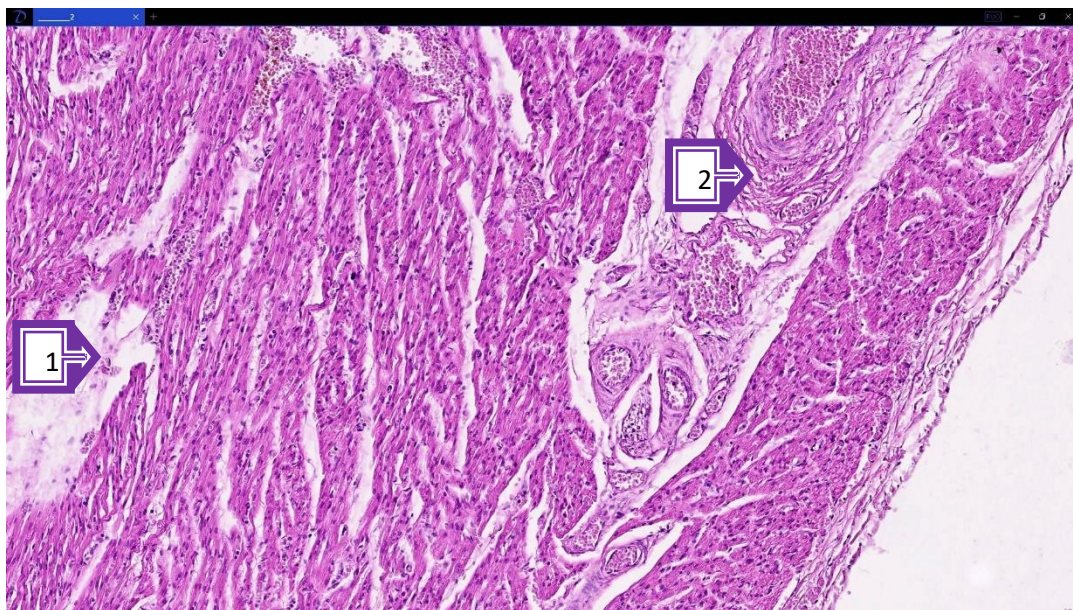
Фалло тетрадасида қоринчалараро тўсиқда фиброз тўқимадан ташкил топган мембрананинг ўзига хослиги айнан, морфологик жихатдан сийрак толали ва эластик толали тузилмларнинг равоон тузилиши ва периваскуляр соҳаларда кўп миқдорда странгуляцион кўринишдаги зич ва сийрак толали бириктирувчи тўқималарнинг туғма аномалия сабабли нотекис ва тўлқинсимон кўринишда юзага келиши, хомила ичи ривожланишида, юпқа текис силлиқ юзали мембрананинг шаклланишини издан чиқариши ва макроскопик жихатдан қоринчалараро тўсиқнинг мутлақо деформацияланган дағал толасимон кўринишдаги юзаси толали кўринишдаги фиброз тўқиманинг шаклланишига олиб келади.

Фалло тетрадасида қоринчалар юқори ва ўрта оралиғи девор нуқсонининг пайдо бўлиши эмбрионал даврнинг 3-8 ҳафталигида, она организмдан таъсир қилувчи омилларга боғлиқ. Тешиқ-нуқсон қирра тўқимасининг юзаки соҳалари микроскопнинг катта объектида ўрганилганда маълум бўлдики, юзасидаги эндотелий ҳужайралар қатлами нисбатан қалин ва гематоксиллин ва эозин билан тўқ бўялганлиги, унинг остида бириктирувчи тўқима ҳужайралари кам, бетартиб жойлашган толалари кўп бўлган фиброз тўқима қатлами мавжудлиги аниқланади. Ушбу фиброз тўқиманинг алоҳида тутамлари атрофидаги мушак толалар орасига тармоқланиб кириб борганлиги аниқланади.

Мушак толалари ва тутамлари оралиқ тўқиманинг шиши ҳисобиган шиши ҳисобиган титилган, ҳар хил қалинликда, таркибидаги мушак ҳужайралари ядролари ҳар хил катталиқда бўлиб, бетартиб жойлашганлиги аниқланади. Мушак ҳужайралар миофибриллалари ҳам ҳар хил қалинликда бўлиб, айрим соҳалари зичлашиб, гомогенлашган, бошқа соҳаларида

титилиб, сийраклашган ҳолатдалиги кузатилади. Тешик-нуқсон қирраларининг айрим соҳаларида юзасидаги эндотелий хужайраларининг пролиферацияланиши ҳисобига қалинлашганлиги аниқланади. Унинг остидаги фиброз тўқимали қавати толаларининг кўпайиши ва зич жойланиши оқибатида ҳам қалинлашиб, ҳам зичлашганлиги кузатилади. Фиброз тўқимали қатламга бевосита тутшиб жойлашган кўндаланг тарғил мушак толалари, мушак хужайраларнинг гипертрофияланганлиги ҳисобига қалинлашганлиги, ҳамда ядролари ҳам катталашганлиги аниқланади (4.1-расмга қаранг). Мушак тутамлари орасида ҳам фиброз тўқимали тутамлар пайдо бўлганлиги топилади.

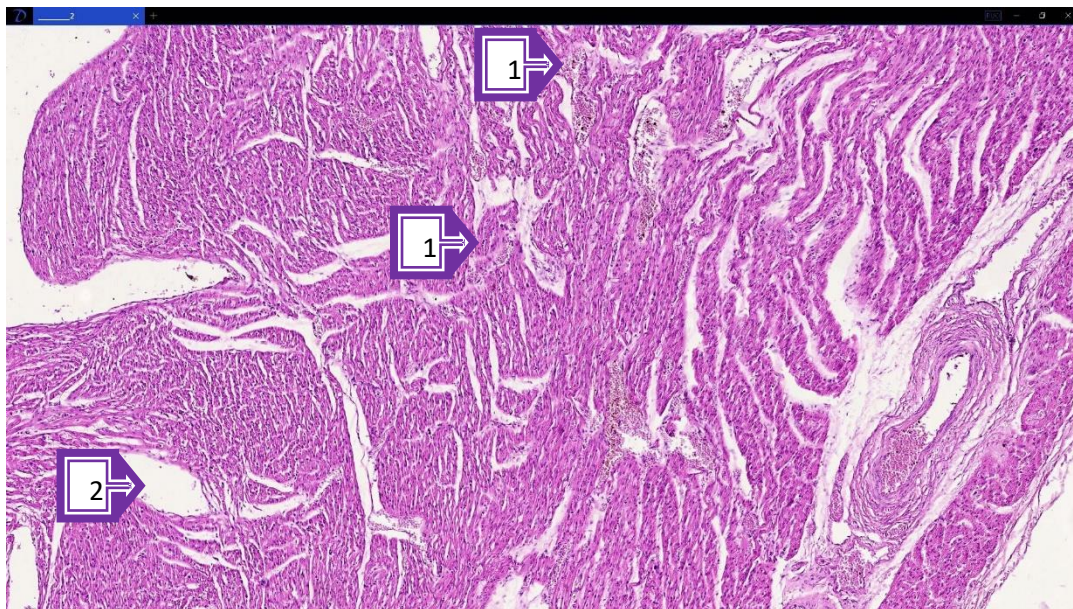
Юқоридаги мулоҳазадан келиб чиқиб, юрак деворларида пайдо бўладиган нуқсонлар, эмбриогенезнинг 3-8 ҳафталикдаги миокарднинг такомил топиши ва дифференциалланиш даврига тўғри келади.



4.1-расм. Фалло тетрадаси ўнг қоринча. Зич дағал толали тузилмлардан ташкил топган, оралиқ шишга учраган (1), чуқур соҳалари бетартиб жойлашган дағал толалари фиброз тўқима ва мушак тутамларидан иборат (2). Бўёқ: Г-Э. Кат: 10x40.

Микроскопик жихатдан, қоринчаларда кардиомиоцитлар тутами ва ўтказувчи йўллارнинг ўзаро синхрон жойлашиши ва гистиотопографик

манзарасини бузилишлар: хаотик жойлашган эластик ва сийрак толали коллаген толаларнинг нотекис странгуляцияланган манзараси аниқланади. Бу эса, ўз навбатида мушак тутамаларидан ташкил топган қоринчалардан ўнг қоринча девори ичеи юзасида нотекис текстурали тўқиманинг юзага клиши аниқланади.



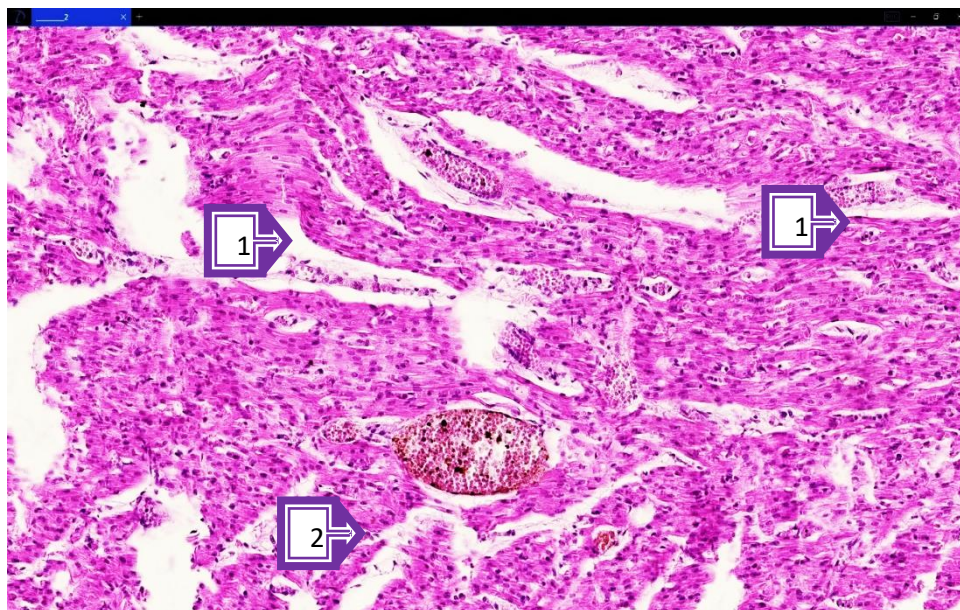
4.2-расм. Фалло тетрадасида ўнг қоринча туғма нуқсони-тешигининг юқори девори тўқимасида коллаген толаларнинг ҳар хил шаклда жойланиши (1). Мушак тутамлари оралиғда шишлар аниқланади(2).

Бўёқ: Г-Э. Кат: 10х40.

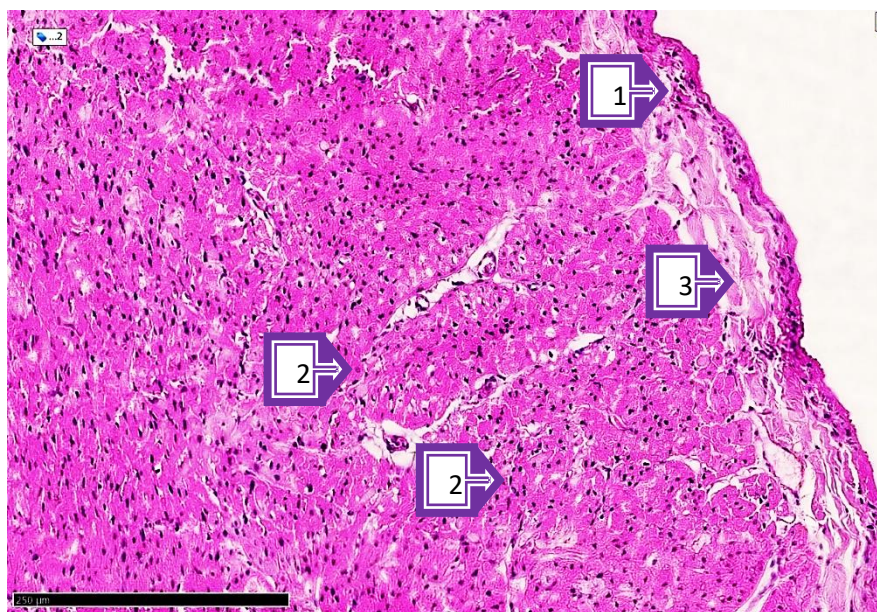
Жумладан типик кардиомиоцитларнинг тўлқинсимон кўринишдаги атрофик ва гипертрофик алохида тутамли кўринишдаги манзаранинг юзага келиши, оралиқда интерстициал шишларнинг шаклланиши ва оралиқда сийрак хаотик жойлашган толаларнинг юзага келиши тўқимада қайта тузилишни юзага келтириши ва макроскопик жихатдан ўнг қоринчани кенгайишига олиб келади. Қоринчалар девори ички юзасида толасимон кўринишда гипертрофияланган кардиомиоцитлар тутамларининг алохида бўлиши бўлмаларнинг морфофункционал жихатдан нотекис релефли кўринишига олиб келганлиги аниқланади (4.1,4.2- расмларга қаранг). Атрофияга учраган кардиомиоцитлар тутамлари оралиғда шаклланган сийрак толали

бириктирувчи тўқима ва атрофидаги майда калибмли қон томирларда ва капиллярларда нотекис тўлақонлик, посткапилляр венулаларда эса, кескин тўлақонлик белгилари аниқланади.

200х катталиқдаги кўриш майдонида, синоатриал тугундан тарқалган Бахман (Кис Фляк), Гис тутами магистрал тугунчасининг морфологик жихатларидан бири, тугун атрофида периметриал шишлар, ретикуляр қоплами устида титилишлар ва Бахман тутами (Кис Фляк) марказида толасизланган ва бўккан ўтказувчи йўлларнинг оч аргентофил бўялганлиги аниқланади. Бу эса, Фалло тетрадасида юракнинг барча ўтказувчи тизимидаги толаларнинг тотал зарарланиши юзага келганлигини кўрсатади (4.3-расмга қаранг). Ўнг қоринча эндокарднинг эндотелиал қаватида кескин ўзгаришлар аниқланмасада, базал мембранаси бўккан, периметри бироз нотекис бўлиб, тўқ базофил бўялиши мукоид бўкиш жараёни кечаётганлигини кўрсатади.

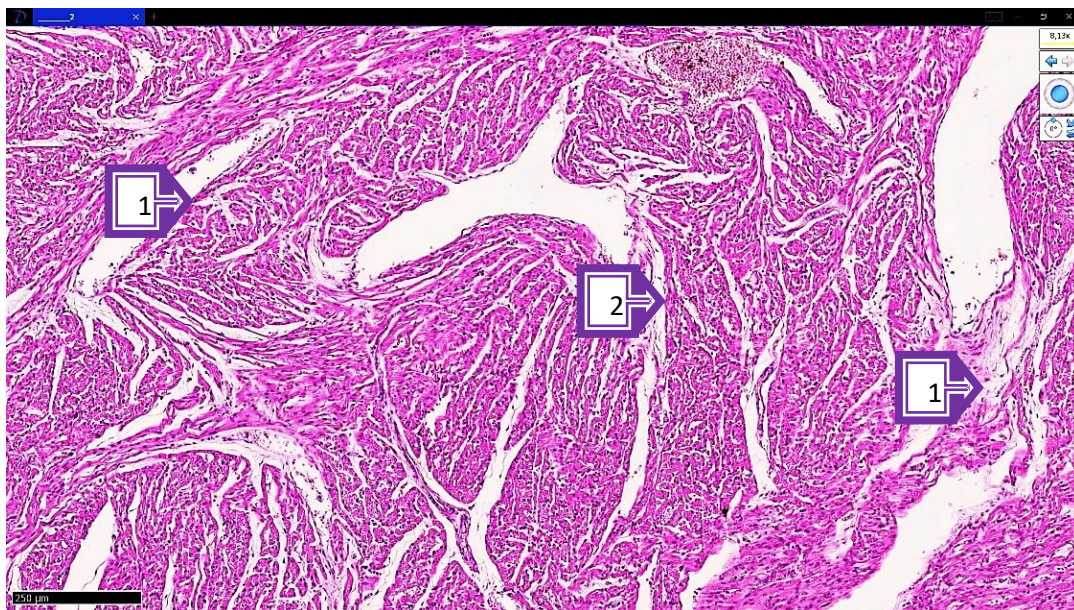


4.3-расм. Фалло тетрадасида ўнг қоринча миокард таркибида аксарият капиллярларда сладж феномени ривожланган (1). Кардиомиоцитлар тутамлари оралиғида оралиқ шиш ва тутамларнинг хар хил даражадаги гипертрофияси (2). Бўёқ: Г-Э. Кат: 10х40.

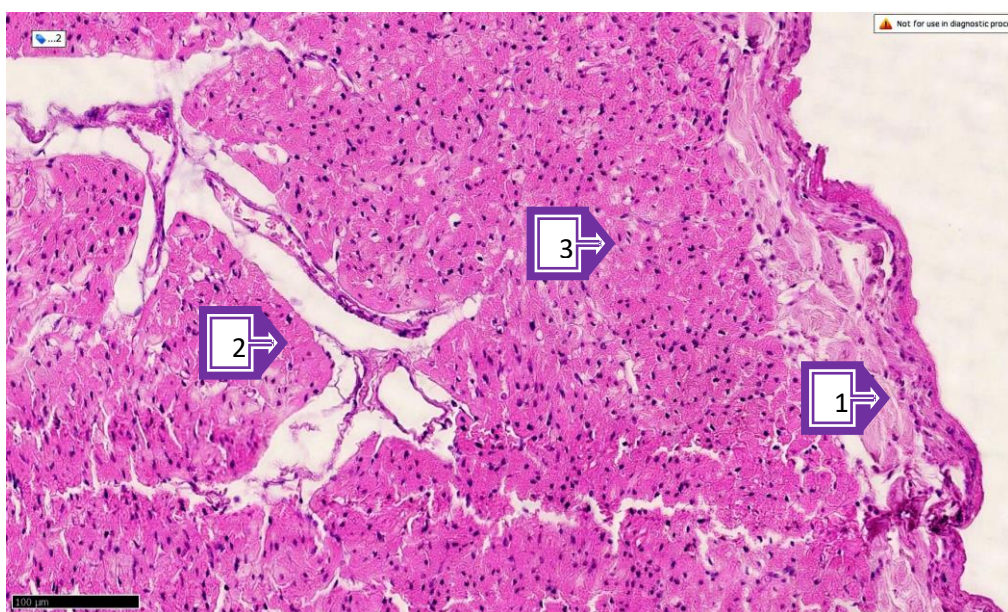


4.4-расм. Фалло тетрадаси қоринчалараро деворнинг субэндокардиал соҳаси нуқсони (тешик) атрофида мушак қисмга қараган сатҳи, коллаген толалар мушак тўқимаси орасига кириб борган (1). Мушак хужайраларида ёғли дистрофиялар (2). Атипик кардиомиоцитлар тутамлари (3). Бўёқ: Г-Э. Кат: 10х40.

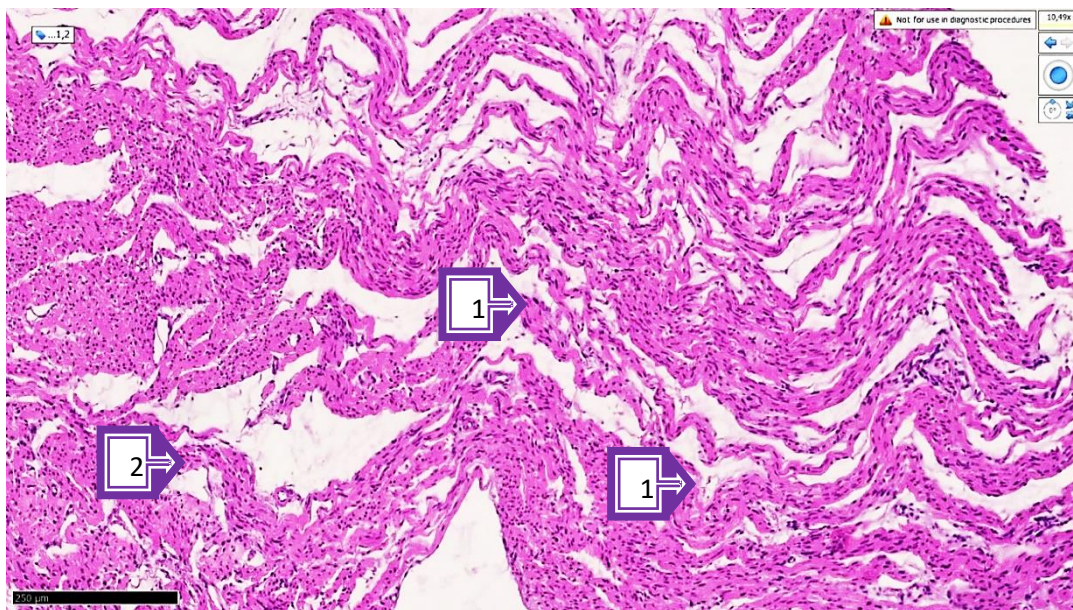
Эндокард остида оралик шишлар ва сийрак бириктирувчи тўқима тутамаларининг яланғочланганлиги аниқланади (албатта ушбу морфологик манзара кўкиш типдаги Фалло тетрадасида учраб, аксарият юракни декомпенсация фазасида аниқланади). Мушак эластик қаватида силлиқ миоцитлар ва ластик толалар оралиғида шаклланган оралик шишлар ва плазматик бўкиш, юракни хусусий қон айланиш доирасида веноз тўлақонлик ва гипоксия жараёни кечаётганлигини кўрсатди. Жумладан эндокарднинг мушак эластик қавати оралиғида кам миқдорда фибробластлар, гистиоцитларнинг ўчоқли тўпланиши шу соҳалардаги миоцитларда атрофик ва склеротик ўзгаришларни юзага келганлигини кўрстади. Натижада айнан ушбу манзара, клиник морфологик жихатдан ўнг қоринчанинг эксцентрик гипертрофияси ва дилатациясига кўринишида намоён бўлади.



4.5-расм. Тешик деворининг мушак қисмга қараган томони, мушак хужайралари коллаген толалар билан зич ҳолда ўраб олинган (1). Оралиқ шишлар яққол ривожланган (2). Бўёқ: Г-Э. Кат: 10х40.



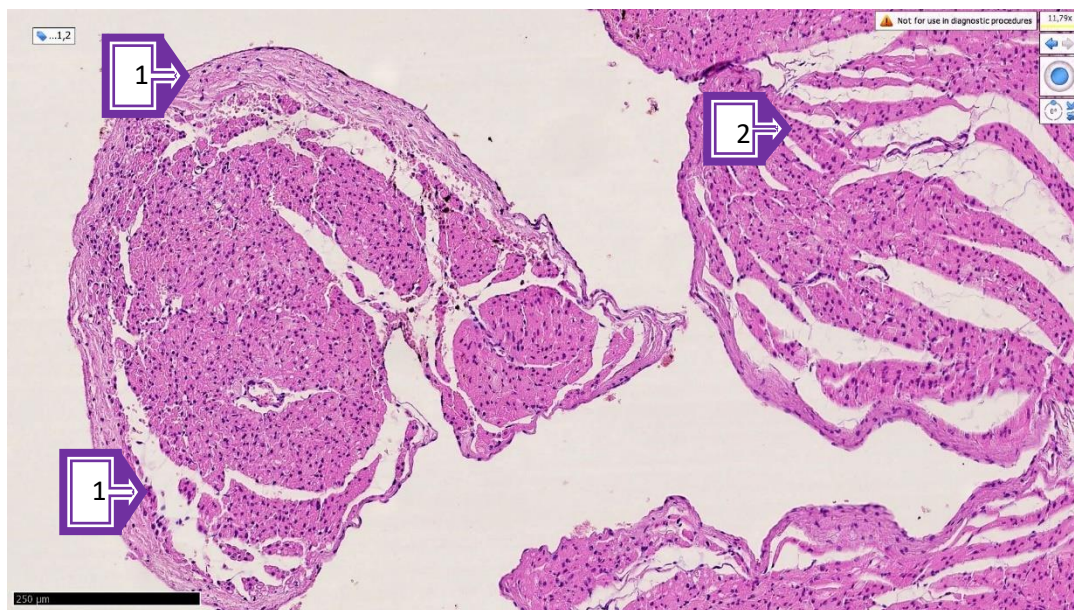
4.6-расм. Субвалвуляр соҳа мушак тўқимаси субэдокард. Пуркинёе толаларининг нотекис ва тўлқинсимон ўзгарган ўчоқлари (1), мушак тутамлари оралиғидаги шишлар (2), мушак хужайраларидаги дистрофик ўзгаришлар (3). Бўёқ: Г-Э. Кат: 10х40



4.7-расм. Субвалвуляр соҳа мушак тўқимаси субэдокард соҳаси. Мушак тутамлари тўлқинсимон кўринишда бўлиб, контрактурага учраган кардиомиоцитлар ўчоғи (1), тутамлар оралиғидаги шишлар (2). Бўёк: Г.Э. Кат: 10x40.

Юрак қоринчалари оралиғи девор туғма нуқсониди, нуқсон атрофидаги миокард тўқимаси таркибидаги кўндаланг, тарғил мушак толалари ва улардаги кардиомиоцитлар миокарднинг турли соҳаларида турлича морфологик кўринишда бўлиб, мушак тутамларининг гипертрофияланган ва атрофияланган ўчоқларининг ўзаро уйғун равишда жойлашиши ва атрофик ўзгарган мушак тутамлари периметрида тартибсиз тарқалган сийрак ва дағал толали бириктирувчи тўқима компонентлари аниқланади. Кардиомиоцитлар гипертрофияланган, миофибриллалари кўпайганлиги, кўндаланг тарғиллилиги кучайган ва рельефи яққол контрастли кўринишда, ядросининг йириклашганлиги кўринади. Бошқа соҳасида кардиомиоцитлар ингичкаланиб, атрофияланганлиги, миофибрил-лалари сийраклашиб, оч бўялганлиги ва мукоид бўккан ва метахромазия феномени аниқланади. (4-расмга қаранг). Яна бир соҳасида мушак толалари ҳар хил йўналишда бетартиб жойлашганлиги ва оралиқ тўқимасида бириктирувчи тўқима хужайраларининг кўпайганлиги, айрим жойларида майда ўчоқли склероз

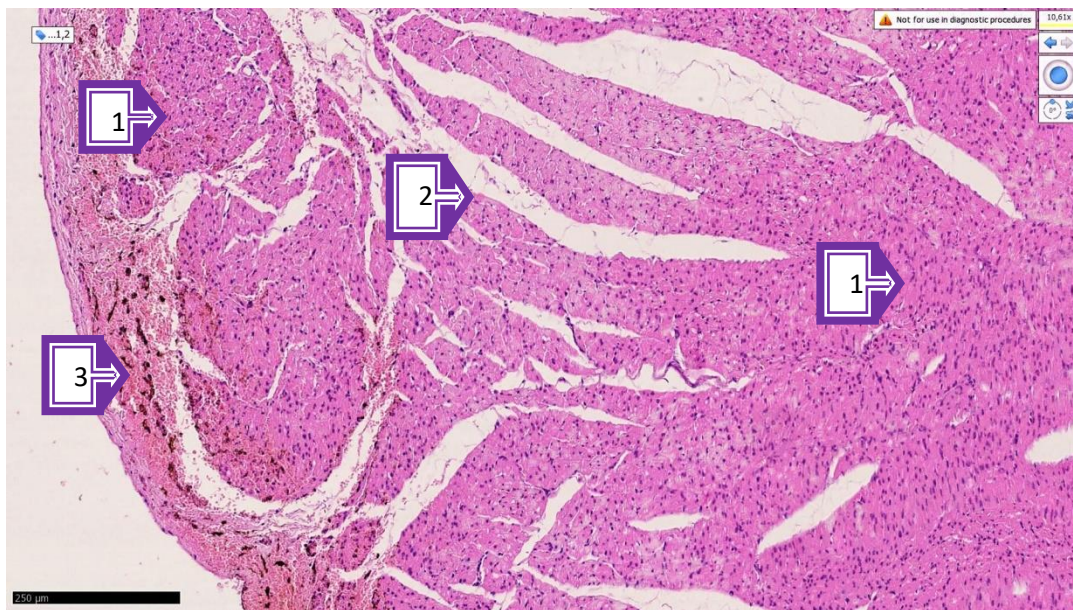
майдонларини пайдо қилганлиги аниқланади. Бошқа бир ҳолатда, туғма нуқсон атрофидаги миокарддаги кўндаланг тарғил мушак толалари ва кардиомиоцитлар саркоплазмасида майда ёғ томчилари мавжудлиги (5-расмга қаранг), натижада мушак хужайралари бетартиб жойлашганлиги, айрим соҳаларида оралиқ тўқимага туташган нисбатан йирик бўшлиқлар пайдо бўлганлиги кузатилади. Бундай патоморфологияга учраган мушак тутамлари орасидаги интерстициал да кўпол толали фиброз тўқима ўсганлиги топилади.



4.8-расм. Фалло тетрадасида ўнг қоринча юқори соҳаси. Субэндокардиал атипик мушак хужайралари (1), мушак тутамлари оралиғидаги шишлар (2). Мушак тутамларида турлича гипертрофияга учраган ўчоқлар аниқланади. Бўёқ: Г-Э. Кат: 10х40.

Субэндокардиал соҳада жойлашган ўтказувчи толалар ёки атипик кардиомиоцитларнинг тутамалари оралиғида ва атрофида шишларнинг юзага келиши ва ички ўрамининг оч аргентофил бўялиши морфофункционал жихатдан, кўпинча миокарднинг тотал етишмовчилигига олиб келади. Фалло тетрадасида қоринчалараро тўсиқнинг юқори субвалвуляр девор нуқсони кўп учраганлиги сабабли, субартал клапан ўзаги фиброз халқаси билан бевосита туташганлиги ва кўпгина ҳолларда 38,6% да аорта клапани тешигидан катта

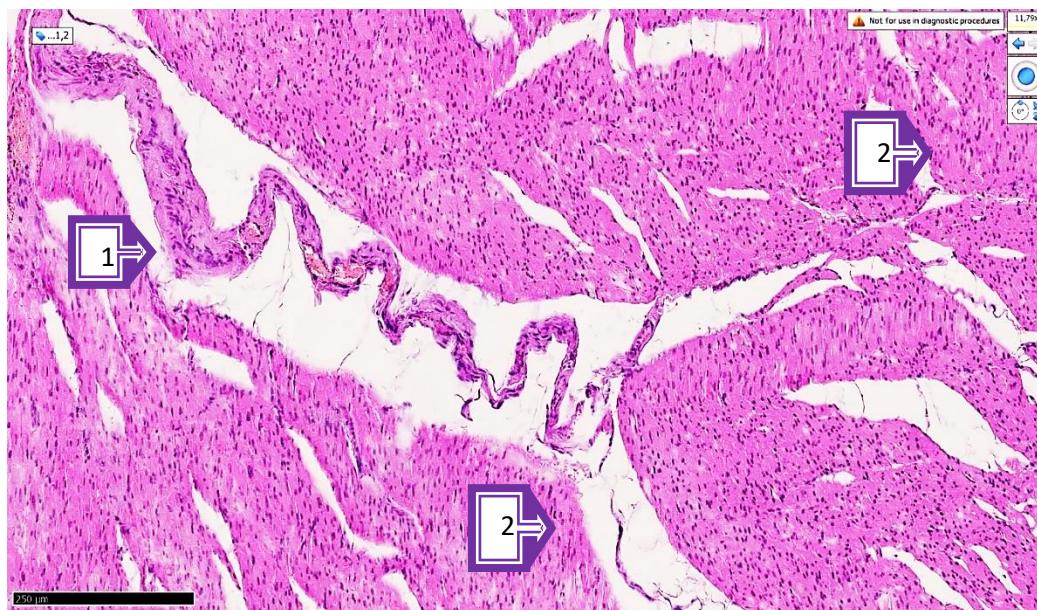
бўлиши, бевосита клапан етишмовчилига олиб келади ва ўпка гипертензиясини ривожланиши ва кичик қон пйланиш доирасида гипертензия, ўпка шиши ривожланиши билан тугалланади.



4.9-расм. Фалло тетрадасида нуқсон атрофидаги тўқимада хар хил даражадаги гипертрофияга учраган тутамлар (1), мушак тутамлари оралиғдаги шишлар (2), субэнокардиал сохада атипик мушак хужайралари (3). Бўёк: Алциан кўки. Кат: 10x40.

Айнан, Фалло тетрадасида ўнг қоринчанинг морфофункционал зўриқиши, ўтказувчи тизимдаги гип-, гипер функционал ҳолатларнинг носинхрон юз бериши асосан чақалоқ туғилганидан кейинги 60-соат ичида, морфофункционал адаптация-нинг компенсация фазасида турган миокарднинг глобал зўриқиши, ўнг қоринчанинг кескин қисқариши, камига, ўнг қоринчадан чиқувчи ўпка венасининг стенози, ўнг қоринча ичида блосимнинг ошишига ва айнан ўнг қоринчанинг чиқувчи сохасидаги миокардга тушган зўриқиш микросткпик жихатдан кардиомиоцитлар тутамининг локал гипертрофияси ва шу сохадаги ўтказувчи йўлларнинг кескин йириклашиши, веноз тўлақонлик белгиларининг ривожланиши, мушак тутамлари оралиғида шишларнинг шаклланиши юзага келиб, типик+атипик кардиомиоцитлар орасидаги синхрон боғлиқнинг бузилиши,

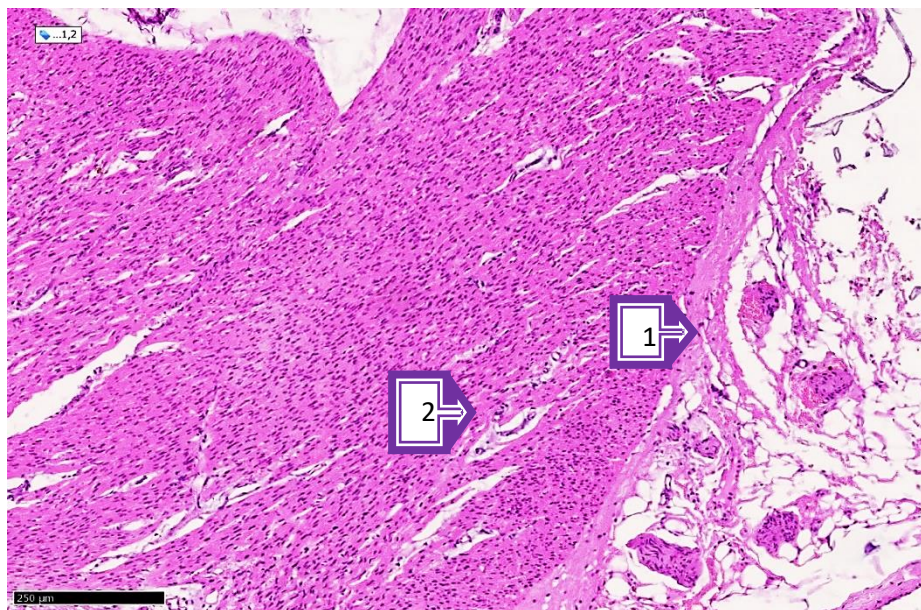
қисқарувчи кардиомиоцитларнинг носинхрон қисқаришига олиб келади.



4.10-расм. Фалло тетрадасида ўнг ва чап қоринча ва бўлмача чегараси, кардиомиоцитлар контрактураси (1), оралиқ шишлар аниқланади (2).

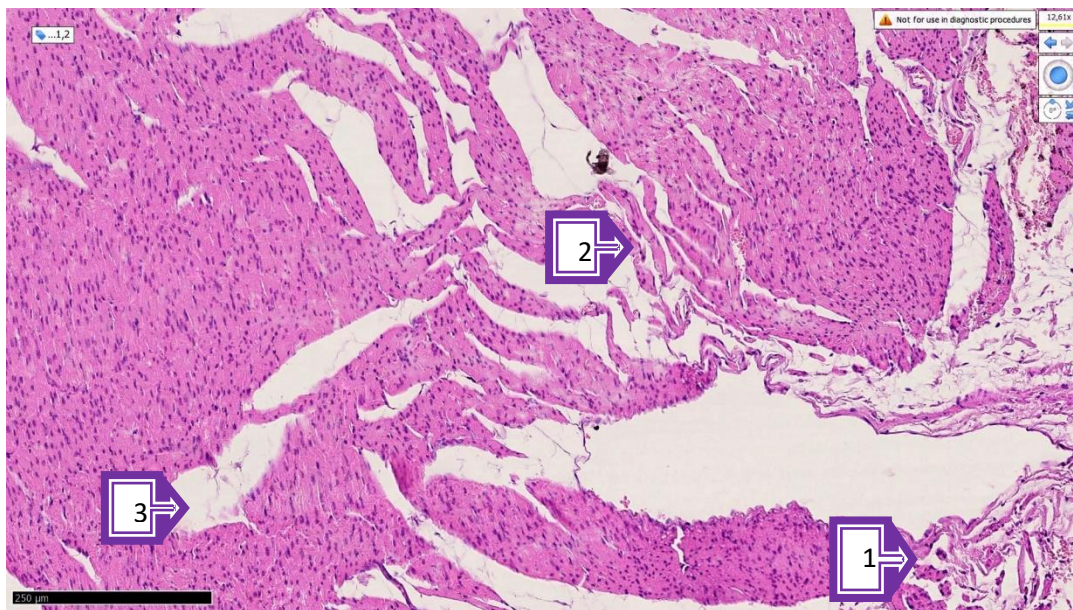
Бўёқ Г.Э. Ўлчами 20x10.

Айнан шу нуқтада, ўртача 3-7 кун давомида морфофункционал зўриқишнинг ўткир ва кескин ривожланиши Гисс тутамининг қоринчалар юқори соҳасидаги ва айнан ўнг қоринча соҳасида гиперимпульсациясига олиб келиши ўткир юрак тўхташи ва ўнг миокард етишмовчилига олиб келади (100 тадан 39 тагачам аниқланади). Натижада, айнан ўнг қоринчадан чиқувчи ўпка артерияларига яқин соҳадаги кардиомиоцитлар тутамининг тўлқинсимон кўринишга келиши, кардиомиоцитлар дисклари оралиғининг кескин кенгайиши ва интердигитацияси юзага келши импульсларни ўткир блокланишига ва Гисс тутамининг шу соҳага келган тармоқларига жавоб реакциясининг бузилиши кўринишидаги морфологик ўзгаришлар аниқланади.

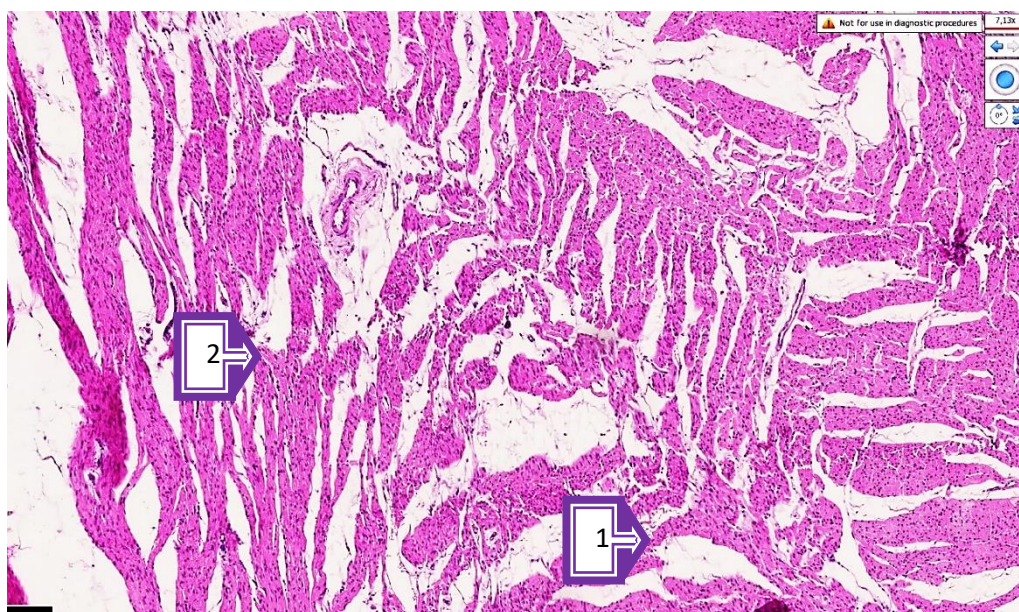


4.11-расм. Фалло тетрадасида ўнг қоринча скбэпикардиал соҳаси. Субэпикардиал соҳада атипик миоцитларнинг турли қалинликдаги текстураси (1), склеротик ўзгарган ўчоқлар билан, мушак тутамлари оралиғида шишлар аниқланади (2). Бўёқ: Г-Э. Кат: 40x10.

Натижада, кардиомиоцитларнинг шу соҳадаги тутамларида бир хил гуруҳи бўшашган, бир гуруҳи қисқарган кўринишда бўлиб, зигзагсимон (тўлқинсимон) кўринишда контрактурага учраган мушак тутамларининг шаклланишига олиб келганлиги аниқланади. Аутопсия амалиётида, илк чақалоқлик даврларида нобуд бўлган чақалоқларда танотогенез механизмини аниқлаш бир қанча қийинчиликларни туғдиради. Айни ҳолатда, юрак ўтказувчи тизими етишмовчилиги натижасида макроскопик тонусини йўқотган юракни аниқлаймиз, ўпкаларда шиш аниқланмайди, цианотик ўзгаришлар хали тўлиқ шаклланиб улгурмайди. Бу эса, ўз навбатида, веноз тўлақонлик ёки кўк нуқсонни компенсирланиб турганлигини кўрстади. Шунинг учун ҳам Фалло тетрадасининг 15% ҳолатида, беморларда юракда ўнгдан чапга кетадиган гемодинамик бузилишлар тўлиқ шаклланмаган ва клиник морфлогик жихатдан намоён бўлмаган бўлади.



4.12-расм. Фалло тетрадасида ўнг қоринча олд ўрта соҳаси миокард тўқимаси. Девор мушак қисми нуқсони қирраси юзасида эндокард турлича кўринишда қалинлашган (1), миокардда контрактира ўчоқлари аниқланади (2), оралиқ шишлар сақланган (3). Бўёқ: Г-Э. Кат: 10х40.



4.13-расм. Фалло тетрадасида ўнг қоринча олд ўрта соҳаси миокард тўқимаси. Мушак толалари турлича йўналган, тўлқинсимон кўринишдаги контрактира ўчоқлари (1), оралиқда массив ривожланган шишлар (2). Бўёқ: Г-Э. Кат: 10х40.

Микроскопик текширишларда, ўнг қоринча кардиомиоцитлар тутамида

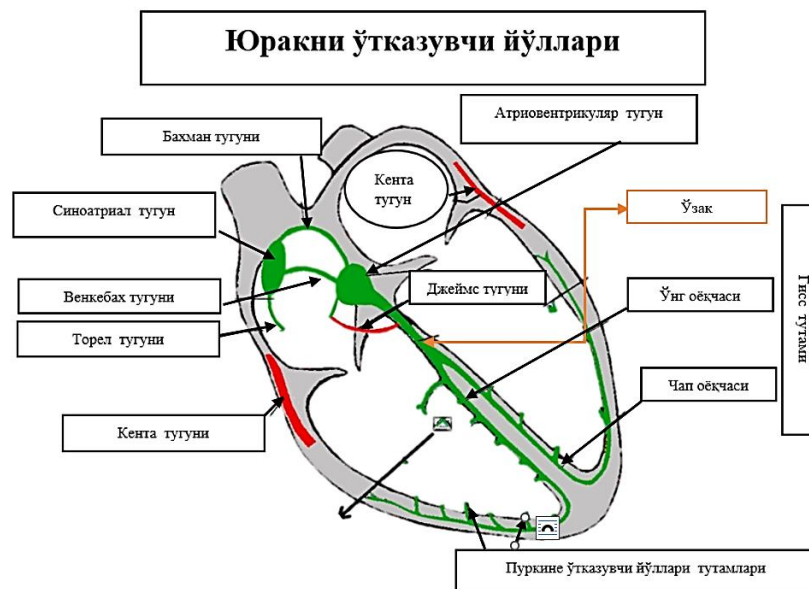
хар хил кўринишдаги тўлқинсимон ингичка ва йирик миоцитлар аниқланиб, кўпчилигида гидропик, энди шаклланаётган оқсилли дистрофия, мушак тутамлари оралиғида шишлар, вена томирларида тўлақонлик, ўтказувчи йўлларда шиш ва ретикуляр қопласининг деструкцияси ва дефрагментацияси кўринишидаги морфологик ўзгаришларгина аниқланади. Айнан, Фалло тетрадасида, танотгенезни баҳолашда, ўнг қоринчачадан чиқувчи ўпка артерияларини бошланғич қисми соҳасидаги миокард таркибидаги кардимомииоцитлар тутамини текшириш муҳим маълумотларни беради. Бу эса, суд тиббий ва патологоанатомик текширишларда Фалло тетрадасидаги тўсатдан ўлимнинг 25-38% ларида, тўғри ташхис қўйиш ва ўлимга олиб келган сабабларни аниқлаш учун муҳим аҳамият касб этади. Анан ўнг қоринча субэндокардиал соҳасидаги Гисс тутамидан тарқалган ўтказувчи толаларнинг периметрида шишлар, тола таркибидаги бўкишга учраган тузилмларига асосланишни тақозо этиши билан характерланади.

Фалло тетрадасида ўтказувчи йўлларнинг жихатларининг морфологияси

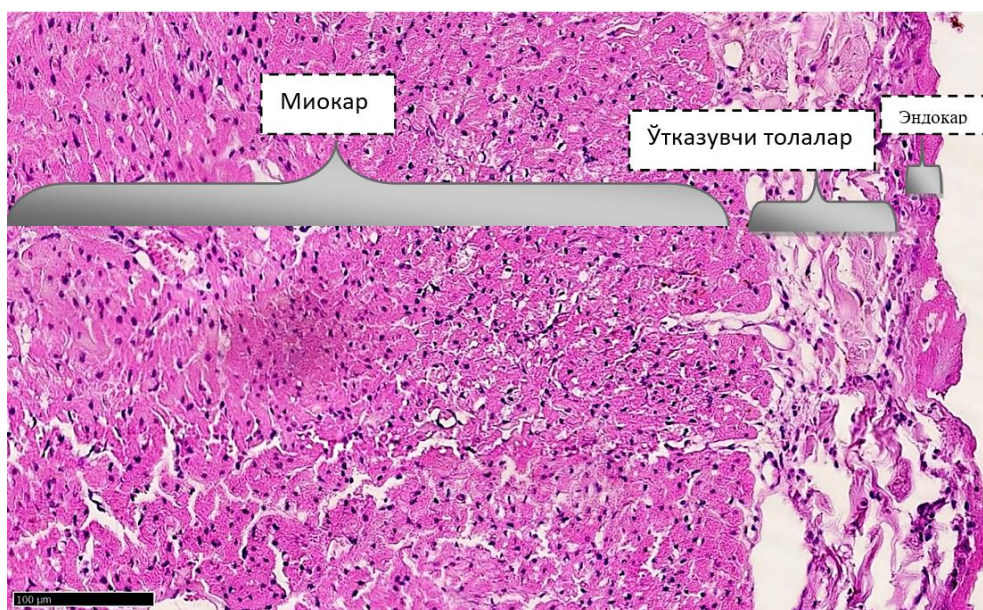
Юракни ўтказувчи йўлларини морфологик жихатларини тушуниб олишда албатта топографик жойлашуви ва ҳар бир локализациясини тушуниш учун график кўринишини тасаввур қилиш керак.

Айнан, Фалло тетрадасида атриовентрикуляр тугун локализацияси ва субвалвуляр соҳадаги миокарднинг нуқсони сабабли, синоатриал тугундан тарқалувчи Гисс тутамининг асосий ўзагининг аорта клапан субвалвуляр соҳасида, тутамнинг ингичкалашиши ва импульсларнинг дефицити юзага келганлиги аниқланади. Албатта, ушбу нуқтада юракни ўтказувчи йўлларини морфологик жихатдан асослашда, ўтказувчи йўлларнинг табиати жихатидан юзаси аргентофил толалар билан қопланганлиги ва импульсларни ўтказувчанлигини инобатга олган ҳолда, кумушли импрегнациялаш гистокимёвий усулидан фойдаландик. Айнан, ушбу усулда ўтказувчи йўлларнинг аксарияти қўнғир қора рангда, ретикуляр тола ва эластик толалар

тилла рангда, коллаген толалар ва тўқиманинг бошқа сохалари жигар рангга бўялади.

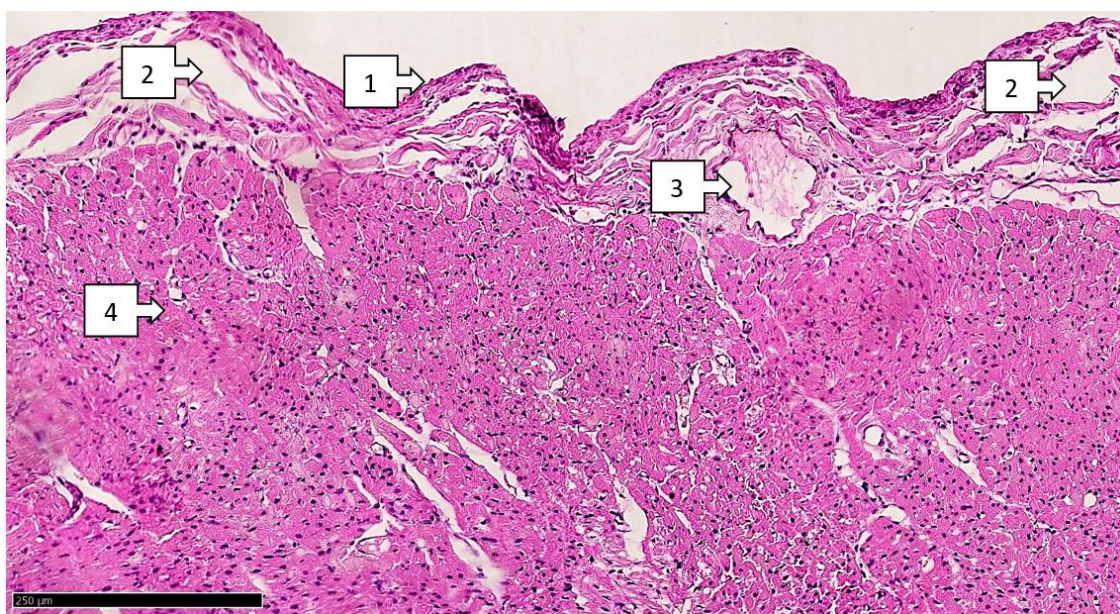


4.14-расм. Ушбу расмда юракни меёрдаги ўтказувчи йўлларининг топографик локализацияси келтирилган.



4.15-расм. Фалло тетрадасида ёнг қоринча субвалвуляр сохаси. Эндокард ҳар хил қалинликда, субэндокардиал сохадан ўтган Гисс тутами ўзаги тутамлари титилган ва ораликқа ўсиб кирган бириктирувчи тўқима ўчоқлари аниқланади. Титилган ва склерозга учраган ўтказувчи йўллارга яқин жойлашган кардиомиоцитларнинг хажман кичиклашганлиги ва атрофик ўзгарганлиги аниқланади. Бўёқ Г.Э. Ўлчами 20x10.

Юракни ўтказувчи толалари, ретикуляр толалар қўнғир қора рангда бўлганлиги учун, аксарият ушбу ўтказувчи йўлларнинг тўқимасини англаб олиш имкони юқори бўлиши билан характерланади. Бўлмачалардан тайёрланган кесмаларда бўлмача таркибидаги кардиомиоцитларнинг ўчоқли гипертрофияси ва оралиқ шишлар аниқланади. Ўтказувчи йўллардан бўлган, синоатриал тугундан тарқалувчи Бахман, Венкебах, Торел, Кента толаларида ҳам хажм жihatдан катталашиш, ретикуляр толаларида хар хил дефрагментация ўчоқлари аниқланади. Шу билан бирга ушбу ўтказувчи йўллар атрофида кўплаб тўлақонлик белгилари, сийрак толали фиброз тўқиманинг бўкиши аниқланади. Бўлмачалардан қоринчаларга ўтиш чегарасида, эндокард қаватининг қалинлашганлиги, оралиқда сийрак дағал толали бириктирувчи тўқиманинг ўсганлиги, фиброэластоз кўринишдаги ўчоқлар аниқланади. Айнан, субэндокардиал сохада сийрак параллел жойлашган бириктирувчи тўқима ва базал мембранни нотекис текстурдаги қалинлашганлиги аниқланади.



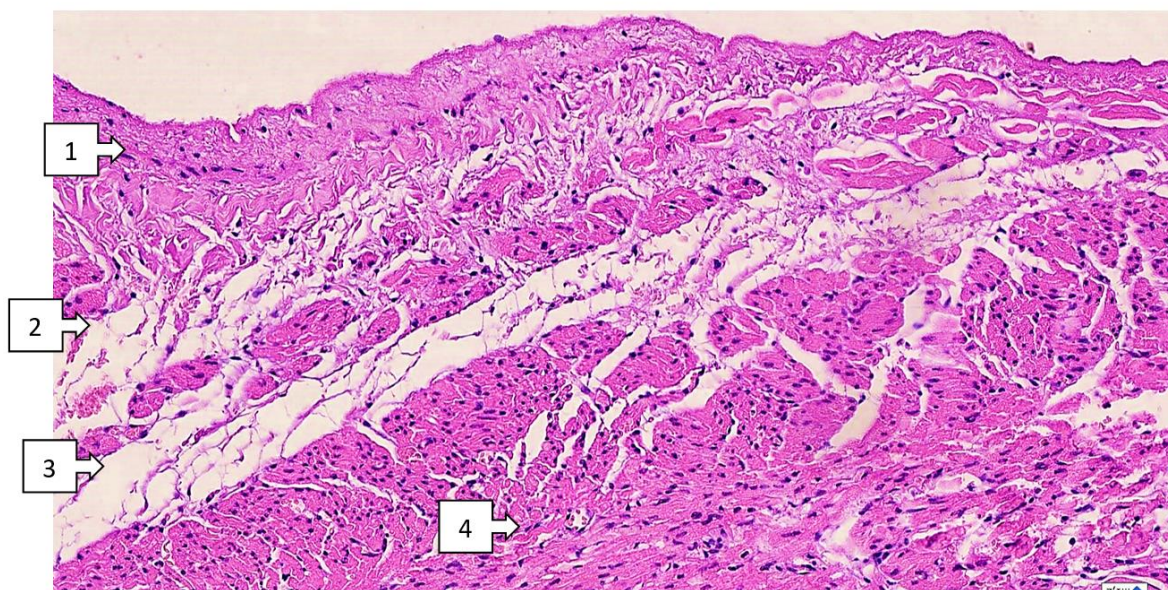
4.16-расм. Фалло тетрадасида ўнг қоринча субвалвуляр сохаси. Эндокардда фиброэластоз (1), субэндокардиал сохада оралиқ шишлар (2), субэндокардиал вена қон томирлари кескин кенгайган ва периметрида плазматик бўкиш ўчоқлари аниқланади(3).миокардда миоцитларнинг тутамлари атрофик ўзгарган бўлиб, тутамларнинг хажмий кичиклашганлиги аниқланади (4). Бўёқ Г.Э. Ўлчами 20х10.

Шу билан бирга мушак эластик қавати оралиғидаги шаффоф кўринишдаги базал мембрананинг қалинлашганлиги, ундан кейинги қаторда жойлашган ўтказувчи толалар ёки атипик кардиомиоцитларнинг катталашган йўғонлашган тутамли толали аниқланади. Толаларнинг юзасидаги ретикуляр толаларнинг титилганлиги, баъзи соҳаларда толаларнинг бўкиши кўринишидаги ўчоқлар аниқланади. Ушбу ўчоқларнинг титилиши кўрсаткичи 200х катталиқдаги кўриш майдони 5/1 қисми ташкил этиб атрофида такомил топаётган суст шаклланган лимфоцитлар, фибробластлар ва гистиоцитлар аниқланади. Атипик кардиомиоцитлар цитоплазмасининг меёрада оч бўлиши билан бир қаторда, вакуол дистрофияга учраганлиги ва тутамлар оралиғидаги сийрак ретикуляр толаларнинг титилган ўчоқлари ва интерстициал шишлар аниқланади. Бу ўзгаришлар айнан клиник морфологик жихатдан, бўлмачадан бошланувчи ўтказувчи йўлларнинг блокадаси ва ўткир юракга алоқадар ўлимни юзага келишини тасдиқловчи морфологик сусбтратлардан бири ҳисобаланди. Тешик-нуқсондан узокроқ соҳалардаги мушак толалари ҳар хил қалинлиқдаги тутамлар пайдо қилганлиги ва улар асосан кўндаланг йўналишда жойлашганлиги аниқланади. Бу мушак тутамлари орасидаги интерстициал шиш ҳисобига кенгайганлиги ва сийрак толали бириктирувчи тўқимадан ташкил топганлиги аниқланади. Туғма тешикнинг қоринчалар оралиғи деворнинг мушак қисмига қараган қиррасини гистологик текшириш шуни кўрсатдики, бунда тўқима тузилмаларининг юзасини эндотелий хужайралари қоплаганлиги, у айрим жойларида бир қаватли, бошқа соҳаларида пролиферациясини кўпайиши ҳисобига бир неча қаватли хужайралар тўпламидан иборатлиги аниқланди.

Текис қиррасининг бу соҳасида коллаген толалар тутамлари асосан бўйлама йўналишда жойлашган бўлиб, юқори девор коллаген тутамларидан фарқи, биров сийрак тузилишга эгалиги, орасида бириктирувчи тўқима хужайраларининг кўплиги билан фарқ қилади. Бу соҳанинг коллаген толалар тутамлари мушак қисмга яқинлашган сари сийраклашиб, алоҳида нисбатан майдароқ тутамларга айланиб, мушак тўқимаси орасига кириб борганлиги

кузатилади. Мушак тўқима орасида бу коллаген толали тутамлар оралик тўқиманинг бириктирувчи тўқимаси билан тутшиб кетганлиги аниқланади

Фалло тетрадаси билан туғилган ва 1-3 ойлик чақалоқлар вафотидан кейинги даврда аутопсияда аниқланган (19та ҳолатда) субэндокардиал соҳанинг мушак эластик қавати ва ўтказувчи атипик кардиомиоцитлар оралиғида дағал толали кардиомиоцитларнинг тутамли ўчоқлари аниқланди.



4.17-расм. Фалло тетрадасида ўнг қоринча субвалвуляр соҳаси.

Эндокардда фиброэластоз (1), субэндокардиал соҳада оралик шишлар склероз ўчоқлари аниқланади (айнан ушбу соҳада ўтказувчи толалар ва Гисс тутамларининг оёқчалари атрофида склеротик ўзгаришлар кескин ривожланган) (2,3), Миокардда миоцитларнинг тутамлари атрофик ўзгарган ва склеротик ўзгарган ўчоқлар аниқланади (4). Бўёқ Г.Э.

Ўлчами 20х10.

Бу эса, Фалло тетрадасида жараённинг сурункали тус олганлигини ва миокарднинг атривентрикуляр соҳасида гемодинамик бузилишлар сабабли, фибробластларнинг пролифератив фаоллигини ривожланганлиги, гистиоцитларни ҳам кам миқдорда пролиферацияси ва чандиқланган миосклероз ва перикардиосклероз ўчоқлари шаклланганлигини кўрсатди. Шу нуқтада эслатиб ўтиш керак, Фалло тетрадасини классик тури билан туғилган

чақалоқларнинг 25-39%да морфологик адаптация асосан миокардиосклерознинг ривожланиши ва репаратив регенерациянинг субституция кўринишда юзага келши аниқланиб. Танотогенезда ушбу омил муҳим рол ўйнаганлиги ва аксарият ўткир юракга боғлиқ ўлимнинг юзага келишини тасдиқлайди. Бу эса, амалиётчи кардиохирургларни Фалло тетрадасини даволашда ҳар 4 нчи беморни ушбу кўрсаткичларини инобатга олган ҳолда даволаш тактикасини ўзгартириши лозимлигини такидлаш керак. Айни кумуш билан импрегнация қилинган юракнинг атриовентрикуляр соҳаси ва ўнг қоринчанинг айнан шу соҳасидан ўпкага боровчи артерияларнинг бошланган соҳасида, фиброэластоз, миосклероз ва ўтказувчи йўллarning гистологик жихатдан ретикуляр қопламасининг титилиши ва толаларда бўкиш каби морфологик ўзгаришларнинг топилиши юқоридаги фикримизни тасдиқлайди.

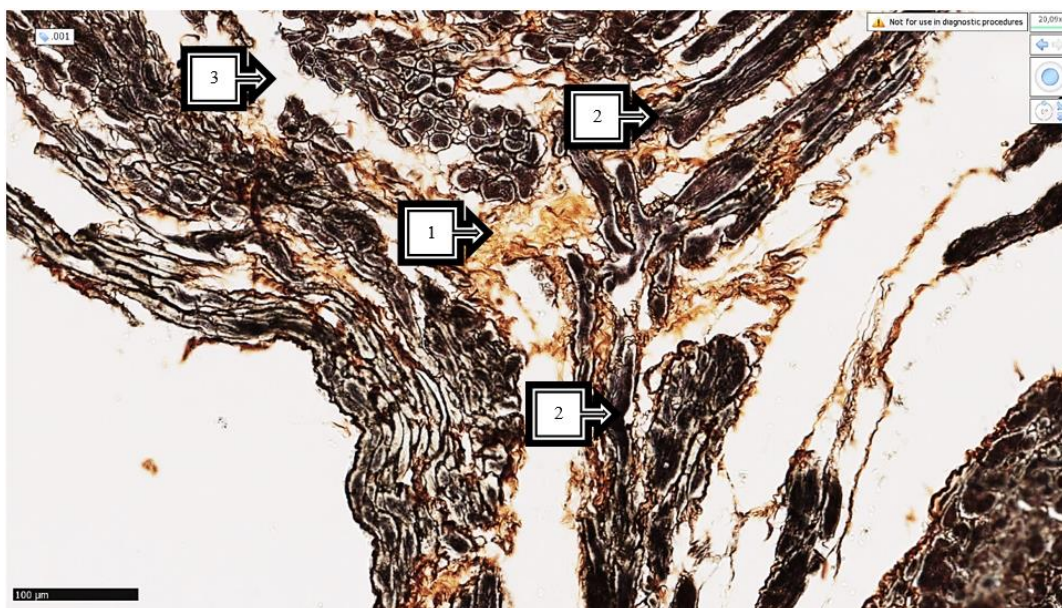
Фалло тетрадасида ўтказувчи йўллarning гистокимёвий жихатларининг морфологияси

Фалло тетрадасида юракдаги ўтказувчи йўллarning топографик ва гистологик жихатдан табиатини англаш ва ривожланиш нуқсони ўтказувчи йўллarda ҳам гипопластик жараён юзага келганлигини тасдиқлаш ва морфологик жихатларини ёритиш муҳим ҳисобланади.

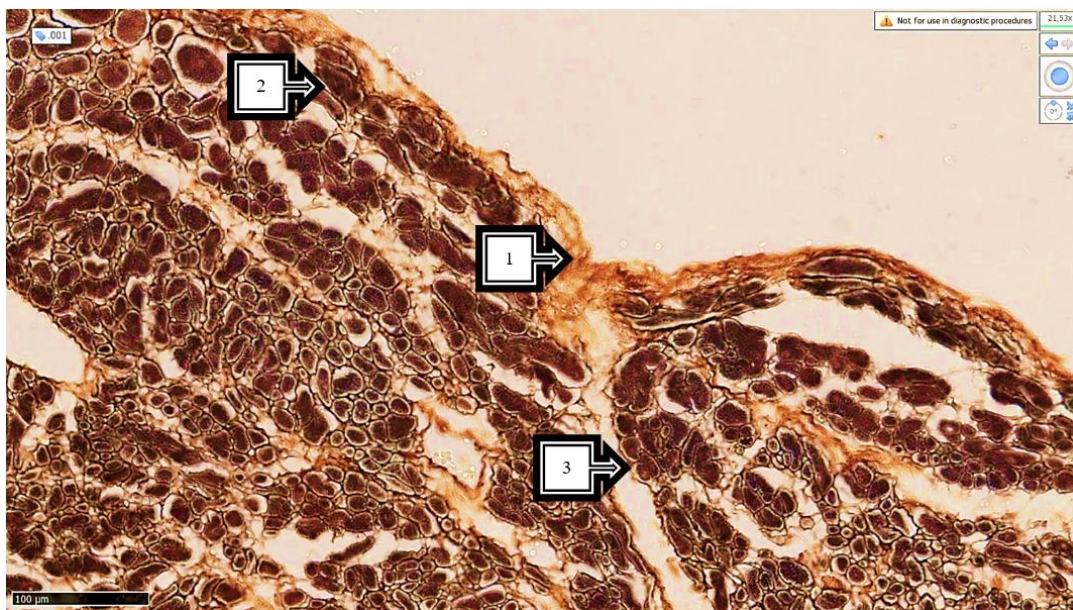
Ушбу усулда ўтказувчи йўллarning аксарияти қўнғир қора рангда, ретикуляр тола ва эластик толалар тилла рангда, коллаген толалар ва тўқиманинг бошқа соҳалари жигар рангга бўялади. Фалло тетрадасида Синоатриал тугундан тарқалувчи тутамларнинг турли даражада ўзгаришлари, ҳажмий ва сифатий ўзгаришлари, юрак қоринчаларининг турли соҳаларида гипертрофик ва атрофик ўзгаришлар билан намоён бўлади. Жумладан субвалвуляр соҳадаги тешик нуқсонларида Гисс ўзагидан тарқалувчи толаларнинг аксарияти ўнг қоринча томонга тармоқланиб, кам сонли толалар чап қоринчага тармоқланади. Аксарият қоринчалараро тўсиқ нуқсониди, гемодинамик бузилшлар физиологик жихатдан ўнг қоринчада

гипертрофиясига олиб келсада, ушбу мушак тутамлари оралиғда ҳам ўзига яраша даражада Пуркине толаларининг ўнг оқчасидан кўп миқдорда ўтказувчи толалар аниқланди.

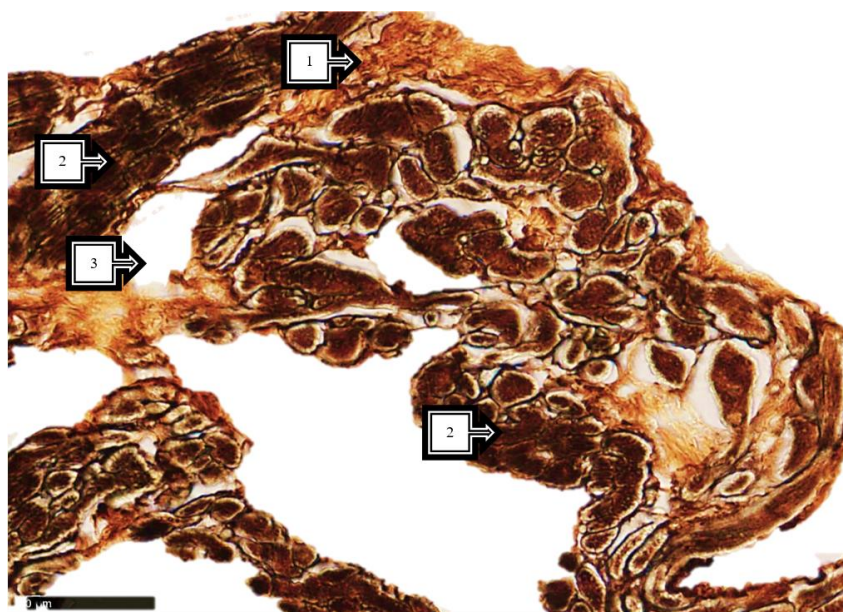
Субэндокардиал шишларнинг сақланиши, ўтказувчи толаларнинг атрофидаги титилган ретикуляр тузилмлар ва типик кардиомиоцитларнинг тутамлари оралиғида сийрак толали бириктирувчи тўқима тилла сарик рангда (кумуш импрегнацияланган бўёқда) хар хил тармоқланган ўчоқлари аниқланади. Бу эса, айнан ўтказувчи йўллардаги блокранишларга олиб келиши билан характерланади (4.18-расмга қаранг). Кўпчилик ҳолатларда эндокард ва миокарднинг оралиғида яққол шаклланган оралиқ шишларнинг периметри айнан кумушли импрегнацияда бўялганда яққол тасвирланганлиги ва бу жараён миокардни автоматизмини издан чиқишини тасдиқлайдиган морфологик субстратлардан бири ҳисобланади.



4.18-расм. Фалло терадасида субвалвуляр соҳаси. Титилган тилла рангдаги коллаген толалар (1), атипик кардиомиоцитларнинг хар хил катталикидаги хажмий ўзгарган тутамлари (2), оралиқда шишлар ва деструкцияга учраган ўчоқлар (3). Бўёқ Кумуш импрегнацияси. Ўлчами 10x10.

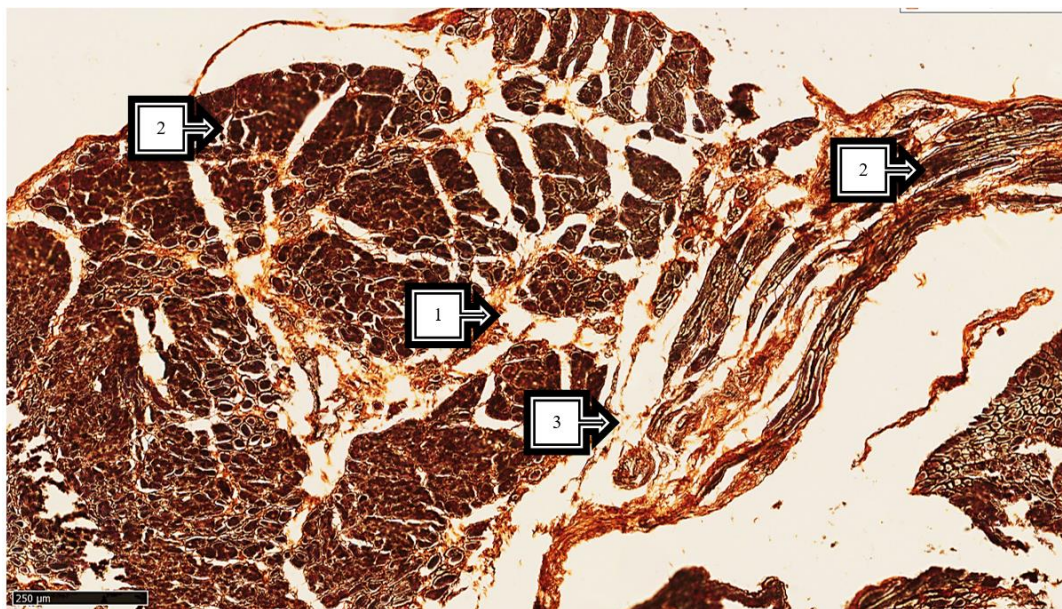


4.19-Расм. Фалло терадасида ўнг қоринча субвалвуляр соҳаси. Эластофиброзга учраган эндокард (1), атипик кардиомиоцитларнинг хар хил катталиқдаги хажмий ўзгарган тутамлари (2), ораликда шишлар ва склеротик ўчоқлар (3). Бўёқ Кумуш импрегнацияси. Ўлчами 10x10.



4.20-расм. Фалло терадасида ўнг қоринча ва чап қоринчаларнинг субартол соҳасидан олинган тўқима. Хар хил қалинликда эластофиброзга учраган эндокард (1), атипик кардиомиоцитларнинг хар хил катталиқдаги хажмий ўзгарган тутамлари (2), ораликда шишлар ва деструкцияга учраган ўчоқлар (3). Бўёқ Кумуш импрегнацияси. Ўлчами 10x10.

Тадқиқот ишида, кумуш билан импрегнация қилинган Фалло тетрадасида аксарият қоринчаларнинг субвалвуляр соҳаси ва ўнг қоринчанинг ўпка стволига ўтувчи қисмидан олинган миокард таркиби бўйича энг кўп Гисс тутамларини тармоқлари бўйича ўнг қоринчада кучли гипертрофияга учраганлиги, айниқса, ўнг қоринчанинг олдинги ва юқори юзаси субэндокардиал соҳасида мускул эластик қавати чегараси ва миокарднинг медиана соҳасида мушак тутамлари оралиғида кўп тармоқланган ўтказувчи тутамларнинг кескин кўплиги, мушак тутамларининг кескин гипертрофиясига олиб келганлиги билан характерланганлиги аниқланди.

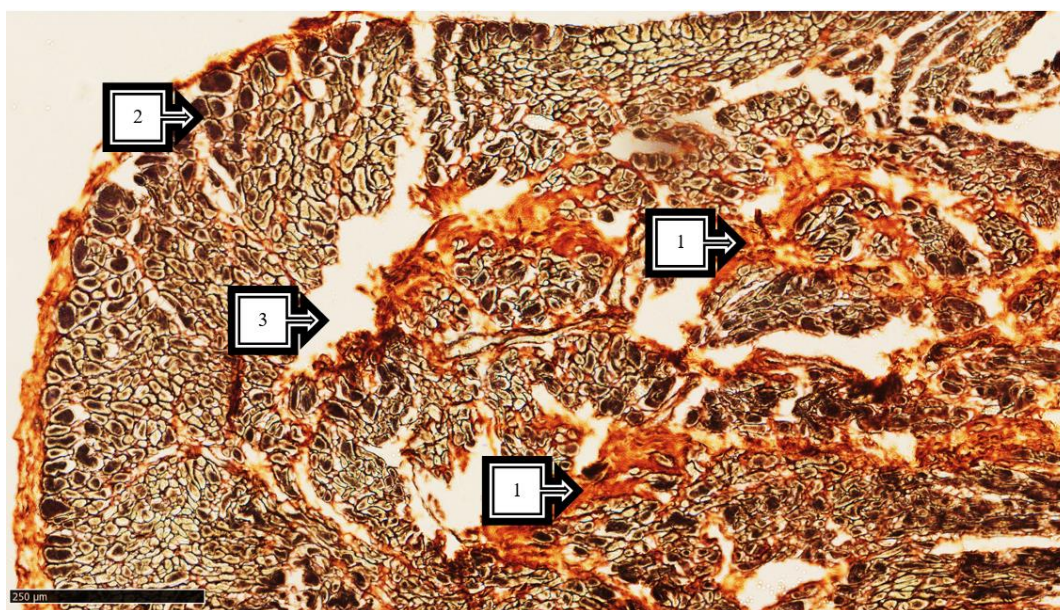


4.21-Расм. Фалло тетрадасида ўнг қоринча ва чап қоринчаларнинг субартол соҳасидан олинган тўқима. Гисс тутамлари атрофида чандиқланган ўчоқлар (1), склероз ўчоқлари оралиғида сақланиб қолган атипик кардиомиоцитларнинг хар хил катталиқдаги хажмий ўзгарган тутамлари (2), оралиқ шишлар ва деструкцияга учраган ўчоқлар (3).

Бўёқ Кумуш импрегнацияси. Ўлчами 10x10.

Айнан, гипертрофияга учраган мушак хужайраларининг қўшувчи дисklarининг оддий оптик микроскопда яққол кўриниши, кардиомиоцитлар орасидаги ёриқларнинг кескин интердигитацияси кучайганлиги морфологик

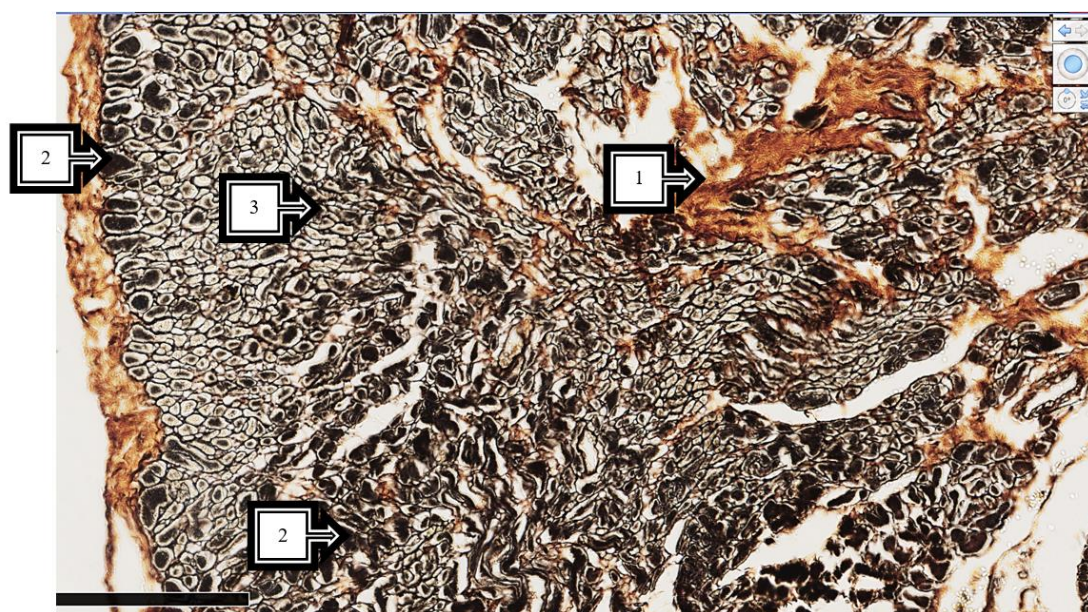
адаптациянинг энг юқори чўққисида компенсирланган кўринишда турганлигини тасдиқлади. Чунки, айнан ўнг қоринчани морфологик текширишлар ва мушак тутамларининг хажми ва коллатерал анастомозларининг шаклланганлик кўрсаткичлари ва ораликларига ўсиб кирган аргентофил толаларга бой бўлган Гисс тутамининг тармоқлари яққол аниқланганлиги маълум бўлди (4.22, 4.23, 4.24-расмларда яққол тасвирланган). Мушак тутамлари оралиғида кўп сонли дағал ва шаклланган толали бириктирувчи тўқиманинг кескин ўсиб кириши кўп холларда миокарднинг шу соҳада склерозига олиб келганлигини кўрсатади. Бу эса, ўз навбатида, оралик шишларнинг яънада ривожланганлигига ва атипик кардиомиоцитлар ва типиклари оралиғида блоклар ҳосил қилиши оқибатида кескин атрофияга учраган мушак тутамларини ҳам учраганлиги аниқланди.



4.22-расм. Фалло терадасида ўнг қоринча ўпка стволига ўтиш соҳасидан олинган тўқима. Массив тартибсиз жойлашган тилла рангдаги коллаген толалар (1), атипик кардиомиоцитларнинг ҳар хил катталикидаги хажмий ўзгарган тутамлари (2), ораликда шишлар ва деструкцияга учраган ўчоқлар (3). Бўёк Кумуш импрегнацияси. Ўлчами 10х10.

Айнан мана шу морфологик феномен, ўнг қоринчани шу соҳасида морфофункционал етишмовчиликни юзага келиши ва ўпка стволида

гипертензион ҳолатга юзага келтириши билан изоҳланади 4.19., 4.20., 4.21-расмларга қаранг). Клиник морфологик жихатдан Фалло тетрадасида тўсатдан юракка алоқадор ўлимларнинг 25-39% да айнан мана шу ўтказувчи йўлларнинг аномалияси оқибатида миокард етишмовчилиги сабабли ўлим юз беради ва аутопсияда жуда қийинчилик билан тасдиқланади. Миокардда тутамли мушаклар оралиғида ҳам ҳар хил йўналишдаги сийрак ва дағал толали тутамларнинг кесикн кўпайиши, шу соҳадаги майда калибрли томирларда тўлақонлик ва атрофидаги юмшоқ тўқималарнинг плазматик бўйиши кўринишдаги ўзагришлар билан давом этганлиги аниқланди.

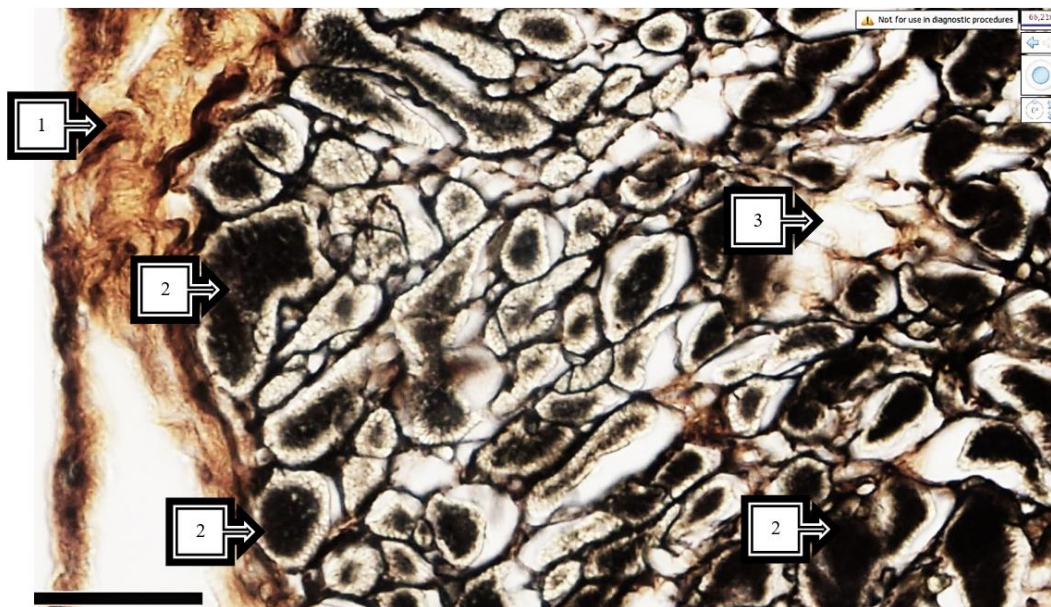


4.23-расм. Фалло терадасида ўнг қоринча ўпка стволи соҳасидан олинган тўқима. Титилган тилла рангдаги коллаген толалар (1), атипик кардиомиоцитларнинг ҳар хил катталиқдаги ҳажмий ўзгарган тутамлари (2), оралиқда шишлар ва деструкцияга учраган ўчоқлар (3).

Бўёқ Кумуш импрегнацияси. Ўлчами 10х10.

Юқоридаги морфологик ўзгаришларни таҳлил қилиш натижасида, кумуш импрегнациясидан кейин Фалло тетрадасида аниқланган, ўтказувчи йўлларнинг айнан нуқсон атрофида узлукли юмалоқ шаклда катталашганлиги, аксарият ўтказувчи йўлларнинг айнан ўнг қоринчада катталашганлиги, нуқсон билан чегарада бўлган чап қоринчанинг ҳам айнан шу соҳаси билан таққослаганда, ўнг қоринча барча ўтказувчи толаларнинг

хажмий катталашганлиги, бу эса, ривожланиш нуқсони сабабли ёпилмай қолган мушак фиброз тўқима соҳасида мушак тутамининг кучли ривожланган ва гипертрофияга учраган соҳаларда параллел равишда атипик кардиомиоцитларнинг ҳам гипертрофияланганлиги аниқланди.

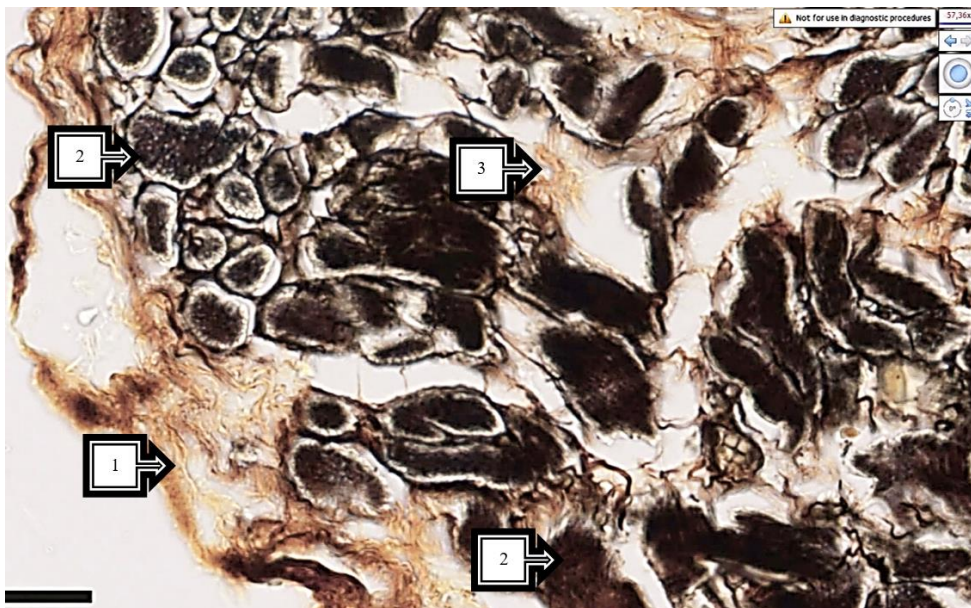


4.24-расм. Фалло терадасида ўнг қоринча ва чап қоринчаларнинг субартол соҳасидан олинган тўқима. Титилган эластофиброзга учраган эндокард юзаси (1), атипик кардиомиоцитларнинг хар хил катталикидаги хажмий ўзгарган тутамлари (2), ораликда шишлар ва деструкцияга учраган ўчоқлар (3). Бўёк Кумуш импрегнацияси. Ўлчами 40х10.

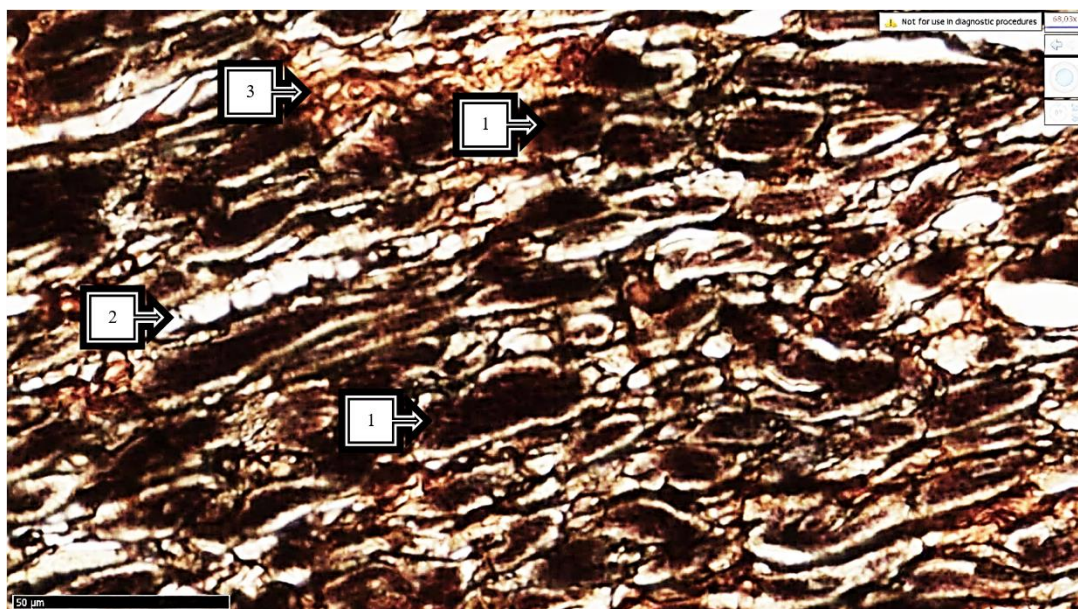
Бу эса, морфологик адаптациянинг бир кўриниши бўлиб, айнан Фалло тетерадасидаги нуқсонларнинг локализациясига боғлиқ равишда ўтказувчи йўлларда ҳам тўлиқ етилмаган аплазияга учрган ўтказувчи йўлларни қўшни ўтказувчи Гисс тутами ўзагидан келувчи бошқа ён тармоқ хисобига компенсирланиши аниқланди.

Айнан, клиник морфологик жихатдан компенсирланган морфологик адаптацияда цианоз аниқланмайди, балки оқ нуқсон кўринишида намоён бўлади, кўкиш нуқсонларда компенсирланган Гисс тутамидан келган ва Пуркине толалари кўринишида давом этган ўтказувчи йўлларнинг гиперимпульсацияси оқибатида тескари поляризация ва миокарддеимпульсацияси оқибатида тўсатдан юракка боғлиқ ўлим юзага

келиши билан тугалланади.



4.25-расм. Фалло терадасида ўнг қоринча ва чап қоринчаларнинг субартол соҳасидан олинган тўқима. Титилган эластофиброзга учраган эндокард юзаси (1), атипик кардиомиоцитларнинг ҳар хил катталиқдаги ҳажмий ўзгарган тутамлари (2), оралиқда шишлар ва деструкцияга учраган ўчоқлар (3). Бўёқ Кумуш импрегнацияси. Ўлчами 40x10.



4.26-расм. Фалло терадасида ўнг қоринча олд юзаси миокардидан олинган тўқима бўлаги. Титилган тилла рангдаги коллаген толалар (1), атипик кардиомиоцитларнинг ҳар хил катталиқдаги ҳажмий ўзгарган тутамлари (2), оралиқда шишлар ва деструкцияга учраган ўчоқлар (3).

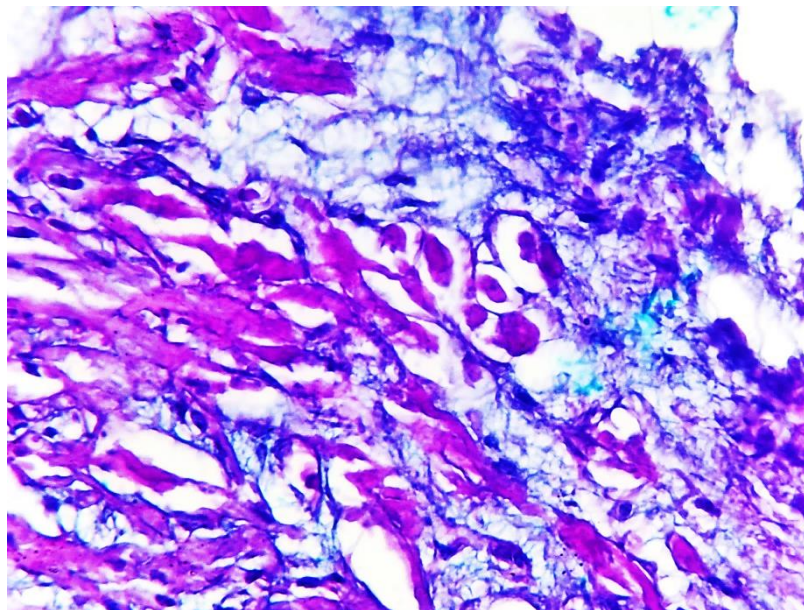
Бўёқ Кумуш импрегнацияси. Ўлчами 20x10.

Хулоса, ўрнида таъкидлаш мумкинки, Фалло тетрадасида ривожланиш аномалиясининг локализациясига қараб, юракнинг тотал ўтказувчи йўлларида ҳам айнан, нуқсон чегаралари ва периметрида ўтказувчи йўлларнинг ривожланиш гипоплазияси аниқланди. Айнан гипоплазия кумуш импрегнациясида, майда ингичка толали оч цитоплазмали ўтказувчи толаларнинг бўлиши, субэндокардиал соханинг мускул эластик сохасидаги Пуркине толаларининг эса, гипертрофик ўзгаришлари аниқланди. Ушбу парадокс айнан, импульсларнинг арипик кардиомиоцитларнинг ривожланмаган сохасида тўпланиши ва шаклланган атипик миоцитлар орқали гиперимпульсацияси кўринишида ўтиши шу сохадаги типик ва атипик кардиомиоцитларнинг паралелл кататлиши билан давом этганлиги аниқланди. Айнан, нуқсон атрофида, мушак тутамлари ҳар хил ктталиқда бўлиб, оралиқда дағал толали шаклланган коллаген толаларнинг тартибсиз ўчоқлари аниқланади. Бу эса, ўз навбатида морфологик адаптацияга учраган миокардда импульсларнинг синхрон ўтказувчанлигини блокляниши клиник морфологик жихатдан юрак фибрилляцияси ва ўткир юракка боғлиқ ўлимнинг тезкор юз беришига олиб келади. Амалий кардиохирургия сохасида ушбу феноменни инобатга олиб ва даволаш тактикаси ва радикал коррекциялаш амалиётини паллиатив танлаш имкони учун морфологик асос бўладиган жихатдарни шакллантиради.

Кейинги навбатда гистокимёвий усулнинг ШИФФ бўёқларида амалга оширилди. Тадқиқот натижалари тахлили бўйича, Фалло тетрадасида асосий морфологик субстратларнинг тўплами асосан қоринчаларнинг субвалвуляр сохаси ва нуқсонининг периметрида бўлиб, кескин ўзгаришлар юракнинг ўнг қоринчасининг нуқсон атрофидаги тўқимасида ривожланганлиги аниқланди.

Жумладан, Фалло тетрадасида туғма нуқсон, яъни тешикнинг юқори чегарасини ташкил қилган тўқима бўлакчасидан тайёрланган гистологик препарат ўрганилганда маълум бўлдики, тешикга қараган қисми айлана ва параллел йўналишда жойлашган соха метакромазия феноменига учраган

шаклланмаган бириктирувчи тўқима хужайралари, бетартиб жойлашган аргирофил ва эластик толалар, ҳамда яккам-дукам жойлашган силлик мушак хужайраларидан иборатлиги аниқланди (4.27-расмга қаранг).

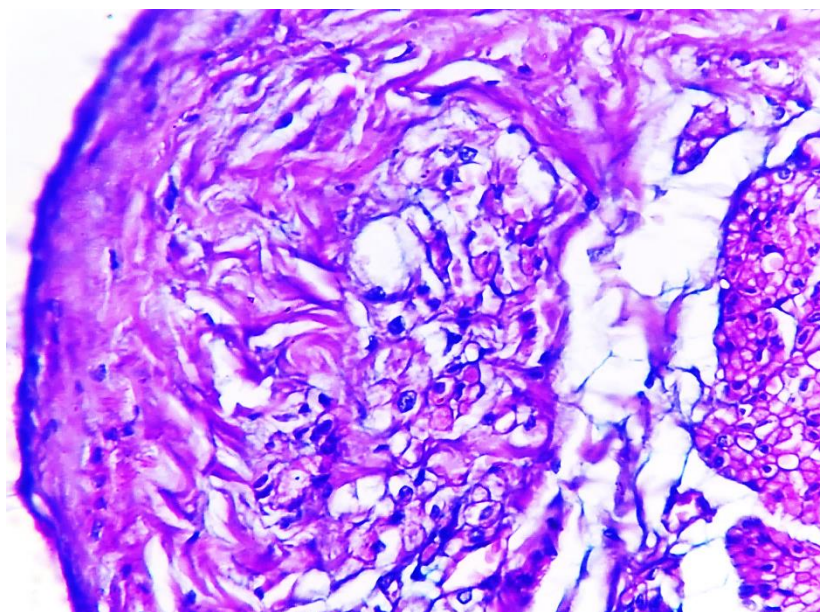


4.27-Расм. Фалло терадасида ўнг қоринча ва чап қоринчани субвалвуляр соҳасидан олинган миокард. Таркибида ШИФФ мусбат тузилмларнинг тўпланиши ва кучли ривожланган оралик шишлар аниқланади. Бўёк Шифф. Ўлчами 40х10.

Маълумки, бириктирувчи тўқима таркибида дезорганизатсия жараёни ривожланганда оралик моддаси таркибида ишқорий мукополисахаридлар ўрнига нордонлари кўп тўпланиши, тўқимада гидротатсия ривожланиши, суюқликлар шимилиб, шишга учраши кузатилади. Буни ҳисобга олган тақдирда, бириктирувчи тўқима таркибида нордон мукополисахаридлар кўп тўпланишини махсус гистокимёвий бўёк Алциан кўки билан бўяб кўрилганда нордон мукополисахаридлар тўпланган бириктирувчи тўқима кўк-яшил рангга бўялганлиги, бириктирувчи тўқимада моддалар алмашинуви, бузилганлиги, тўқиманинг оқибатида ишқорий мукополисахаридлар ўрнига нордонлари кўп тўпланганлиги аниқланади.

Бу соҳада коллаген толалар тутамлари бетартиб жойлашганлиги, орасидаги хужайралар миқдори ҳам камлиги кузатилади. Ўнг қоринча

миокардда метаболик бузилишларнинг давом этиши оарлик махсулотларнинг тўпланиши, айнан нордон гликозаминогликанларнинг тўпланиши, сийрак толаларнинг деструкцияси, ўрнида қайта шаклланган тартибсиз жойлашган эластик дағал толаларнинг шаклланганлиги аниқланди. Айнан нордон мукополисахаридларни субвалвуляр соха фиброз тўқимасида ва миокард оралиғидаги бириктирувчи тўқима атрофида тўпланиши, периваскуляр сохаларда ҳам оралик шишларнинг шаклланиши билан давом этганлиги ва миокарддаги мушак тутамлари оралиғида ҳам шишларнинг узок сақланиб туришига олиб келганлиги аниқланди. 4.28-расмга қаранг).

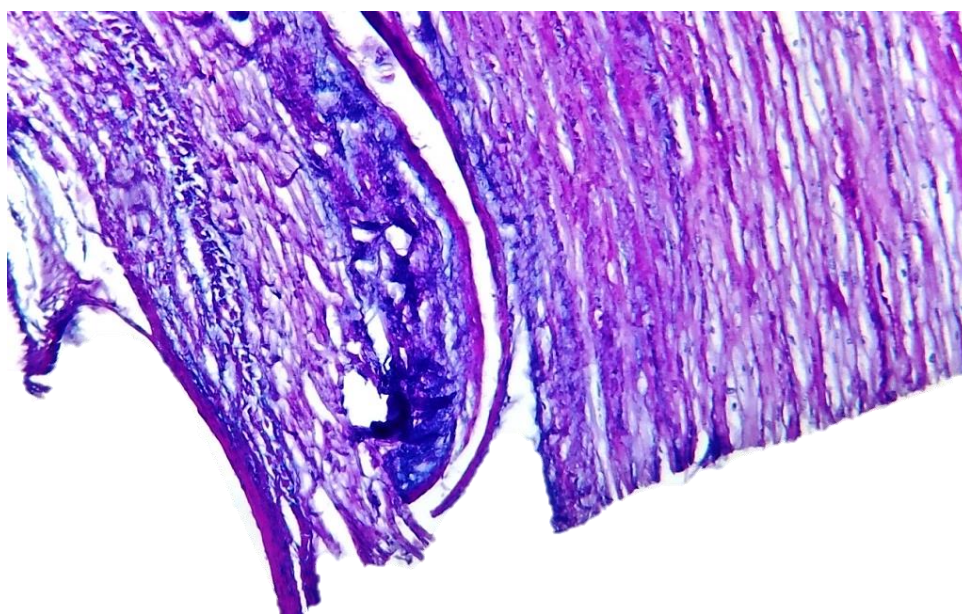


4.28-расм. Фалло тетрадасида ўнг қоринча ва чап қоринчани субвалвуляр сохасидан олинган миокард. Таркибида ШИФФ мусбат тузилмларнинг тўпланиши ва кучли ривожланган оралик шишлар аниқланади. Бўёқ Шифф. Ўлчами 40x10.

Демак, ШИФФ мусбат тузилмларини тўпланиши миокардда гипоксия жараёни давом этаётганлигини ва бу жараён фибробластларнинг пролифератив жараёни стимулланаётганлиги (4.28-расмда) ўз тасдиғини топган.

Фалло тетрадасида ўтказувчи йўллар атрофида кескин фибробластларнинг пролифератив фаоллиги оқибатида, функционал типик

кардиомиоцитлар атрофи ва атипик миоцитлар периметри бўйича, склеротик ўзгаришлар ривожланиб, юракни автоном қисқарувчанлигидаги синхронлик қўйилишига олиб келади. Натижада, Фалло тетрадаси билан туғилган ва бир ой ичида нобуд чақалоқлар аутопсиясида жами ўрганилган ҳолатларнинг 25-375 да юракдаги атоник ўзгаришларнинг макроскопик белгилари аниқланган. Бу эса, ўз навбатида, Фалло тетрадасининг шаклланишада нуқсон нафақат мушакларда балки ўтказувчи йўлларда ҳам ривожланишини ва бу ўзгаришлар, микроскопик текширувларда ўз тасдиғини гистокимёвий текширишлар орқали ҳам топганлигини кўрстади.

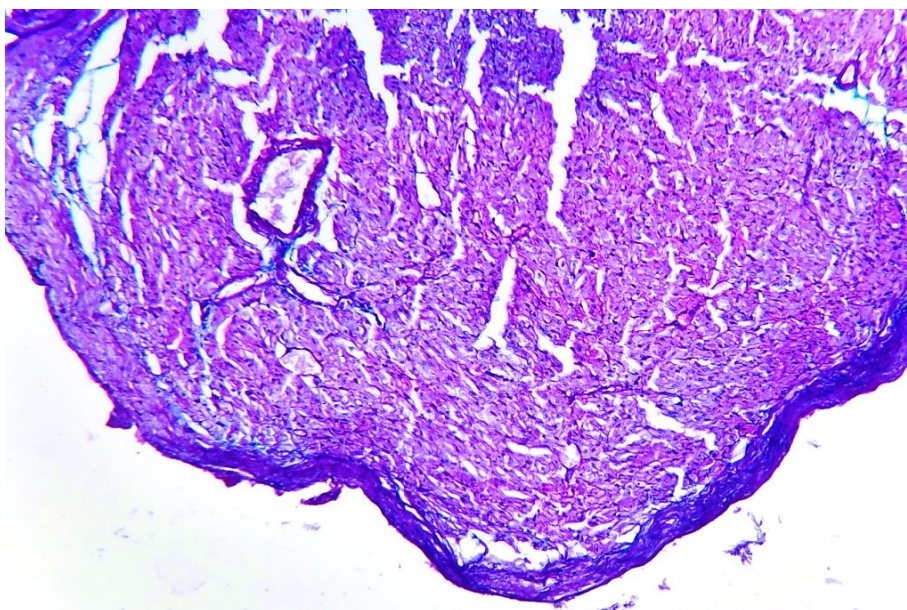


4.29-расм. Фалло тетрадасида ўнг қоринча ва чап қоринчани субвалвуляр соҳасидан олинган миокард. Таркибида ШИФФ мусбат тузилмларнинг тўпланиши ва кучли ривожланган оралик шишлар аниқланади. Бўёқ Шифф. Ўлчами 40х10.

Натижада, барча ўтказувчи йўллар ва типик мушак хужайралари атрофида ҳар хил йўналаган дағал коллаген толалар ва фибробластларнинг ўчоқли пролиферацияси ривожланиши, мушак тутамларининг ҳар хил катталиқда (атрофик ва гипертрофик) кўринишига олиб келади. Мушак тутамлари оралиғида оралик шишлар, кам сонли гистиоцитлар, ораликда жойлашган майда калибмли қон томирларнинг периметрида ҳам оралик

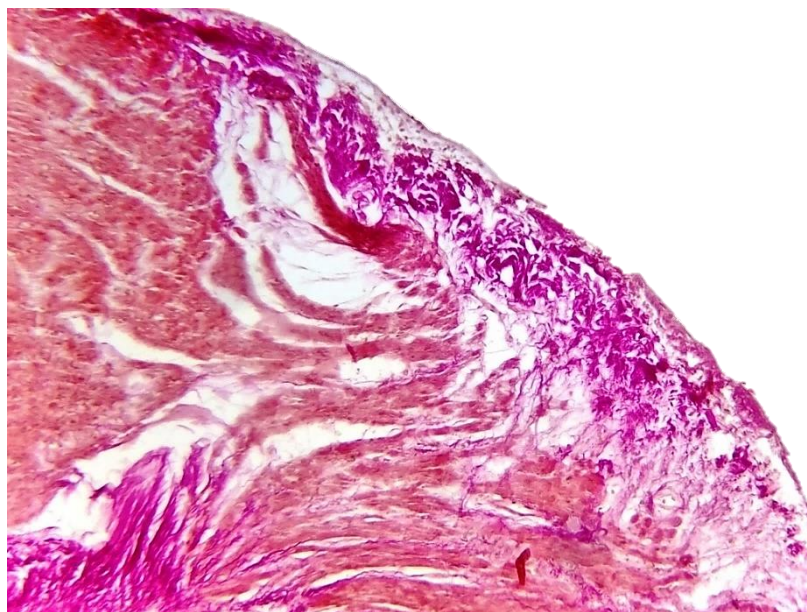
шишлар, томирлар базал мембранасининг плазматик бўкиши, ўчоқли кўринишда диапедоз қон қуйилишлар аниқланади. Бу ҳолат ҳам ўткир юракка алоқадор ўлимнинг бир морфологик белгиларидан ҳисобланади.

Гистокимёвий усул Ван-Гизонда, яъни бириктирувчи тўқима пикрофуксин билан бўялганда коллаген толалари айрим жойларида параллел ҳолда, бошқа соҳаларида эгри-бугри кўринишда, яна бир жойларида парчаланган, гомогенлашган кўринишда ҳар хил даражада тўқ қизил, алвол рангли ва тўқ бинафша рангли бўлиб бўялганлиги аниқланади (4.30-расмга қаранг).



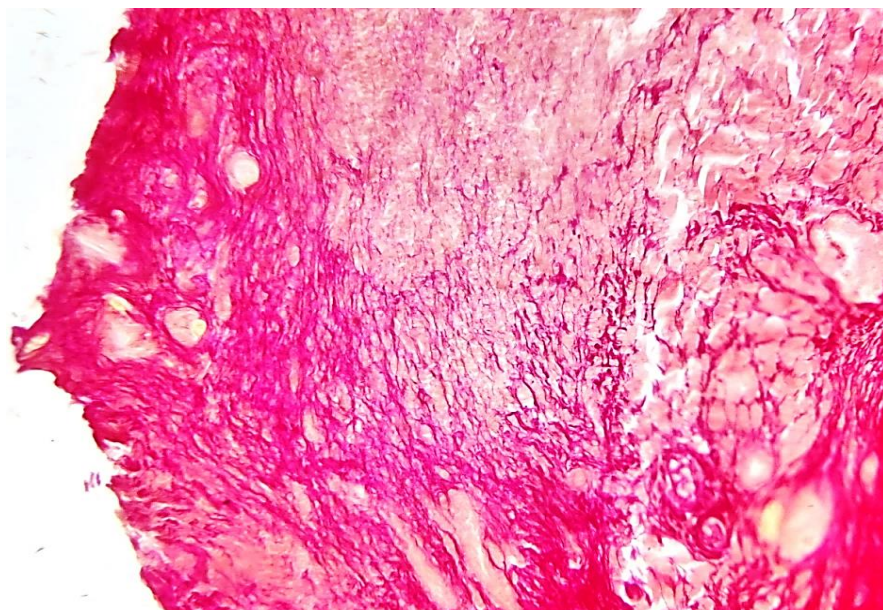
4.30-расм. Фалло терадасида ўнг қоринча ва чап қоринчани субвалвуляр соҳасидан олинган намуна. Эндокард ва миокард оралдиғида яққол тасвирланган метахромазия феномени. Тарикибида ШИФФ мусбат тузилмларнинг тўпланиши ва кучли ривожланган оралик шишлар аниқланади. Бўёқ Шифф. Ўлчами 4x10.

Фуксинофил толаларнинг миокард мушак тутамлари оралиғида кўпайиши, барча мезенхимал тузилмлар: қон томир, лимфа томири, ўтказувчи йўллари деформацион атрофияси ва гистиоархитектоникасини ўзгаришига олиб келади (4.31-расмга қаранг).

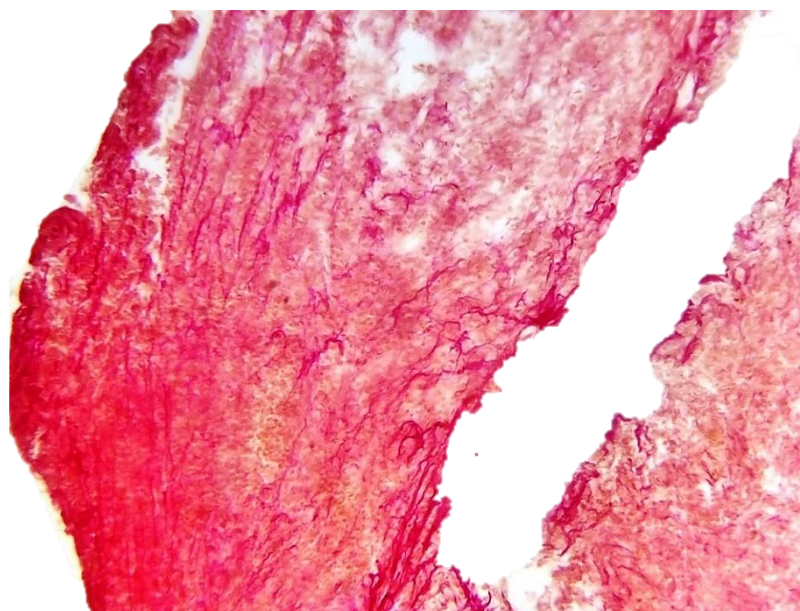


4.31-расм. Фалло тетрадасида ўнг қоринча ва чап қоринчани субвалвуляр ва сэндокард тўқимасидан олинган намуна. Эндокард ва миокард оралдиғида яққол тасвирланган фуксинофил толаларнинг кўриниши қизил рангда бўлиб, жуда кўп миқдорда шаклланган. Бўёк Ван Гизон. Ўлчами 10x10.

Бу ҳам ўз навбатида юракни тўсатдан тўхташи каби оғир асоратларга олиб келади. Эндокард ва субэндокард тўқимаси зич ҳолдаги гомогенлашган, таркибида ҳужайралари кам бир бутун жипс ҳолдаги толали тузулмалардан иборатлиги аниқланади. Унинг остидаги тўқима тузулмалар таркиби аралаш ҳолдаги, яъни бетартиб жойлашган толали тузилмалар, сийрак бириктирувчи тўқимадан ва силлиқ мушак ҳужайралари тутамларидан иборатлиги аниқланади. Толали тузилмалар нисбатан сийрак жойлашган, алоҳида тўпламлар пайдо қилмаган, оралиқ моддада дезорганизатсия ривожланганлигидан миксаматозли метаплазия кўринишига кирганлиги аниқланади (4.32-расмга қаранг).



4.32-расм. Фалло тетрадасида ўнг қоринча ва чап қоринчани субвалвуляр ва сэндокард тўқимасидан олинган намуна. Эндокард ва миокард оралдиғида яққол тасвирланган фуксинофил толаларнинг кўриниши қизил рангда бўлиб, жуда кўп миқдорда шаклланган. Бўёқ Ван Гизон. Ўлчами 10x10.



4.33-расм. Фалло тетрадасида ўнг қоринча субвалвуляр тўқимасидан олинган намуна. Миокард оралдиғида яққол тасвирланган фуксинофил толаларнинг кўриниши қизил рангда бўлиб, жуда кўп миқдорда шаклланган. Бўёқ Ван Гизон. Ўлчами 10x10.

Пикрофуссин бўёғи орқали олинган натижалар тахлили кўрсатишича, 0-30 кунлик даврда чақалоқлар юрагида дағал толали тузилмаларнинг такомил топаётган ўчоқлари факат прогрессивланаётганлиги, тўқима стромаси мезенхимал хужайраларининг кескин пролифератив фаоллигини ошиши: фибробластлар томонидан тропоколлаген синтезининг кучайиши, улардан эса вақт ўтиши давомида коллаген толали тузилмаларнинг шаклланиши ривожланиб, кардиомиоцитларнинг интерпозиция кўринишида (интерпозиция бу кардиомиоцитлар оралиғига дағал толали тўқималарнинг ўсиб кириши ва мушак тутамлари бутунлигини ўзгартириши) олиб келиши аниқланади. Натижада миокарднинг гистиоархитектоники издан чиқиб, клиник морфологик жиҳатдан авж олувчи юрак етишмовчилиги, кичик қон айланиш доирасида веноз димланиш кўринишида намоён бўлишига олиб келади.

Фалло тетрадасида нуқсон атрофи тўқимасида ривожланадиган морфометрик ўзгаришлари

Фалло тетрадасининг асосий морфофункционал жиҳатлари: ўнг қоринча гипертрофияси, қоринчалараро тўсиқ нуқсони, юракни дестра позицияси ва ўнг қоринчадан чиқувчи ўпка томирининг стенозидан иборатлигини инобатга олиб айнан, ўнг қоринча нуқсон атрофи, ўнг ва чап қоринча миокард таркибий қисмларининг бир бирига таққослама жиҳатлари ўрганилди.

Юқорида келтирилган гистологик кесмалардан тайёрланган микропрепаратларни 200 марта катталаштирилган ўлчамда юза текислиги бўйича 12 тадан кам бўлмаган микротасвирлар бўйича NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/HAMAMATSU PHOTONICS/431-3196 JAPAN да ишлаб чиқарилган ва QuPath-0.5.0 (console)+ImageJ дастурий таъминотларидан фойдаланилди)да сканер килинди. Олинган микротасвирларда тўқиманинг хужайравий, толали тузилмалари, қон томирлар ва оралик шишларнинг қанчалик даражада ривожланганлиги рақамларда ифодаланди.

Толали тузилмалар, хужайралараро субтансия, кардимеоцитларнинг калинлиги, чандиқланган майдонинг сатҳ юзаси, назорат гуруҳига нисбатан таққосланди. Фалло тетрадасида нуқсон атрофидаги миокардда репаратив регенерацияга учраган хужайралар атрофида шаклланган дағал толали тузилмаларнинг траекторияси, хажмий ва миқдорий кўрсаткичларини ўрганиш мақсадида амалга оширилди. Олинган натижалар фоизларда ва мкм ларда келтирилди.

Ўрганилаётган кўрсаткичларнинг ўртача арифметик миқдорини (M), ўртача квадратик оғишларни (σ), ўртача стандарт хатоликларни (m), нисбий катталикларни (учраш даражаси,%) ҳисобга олган статистиканинг вариатсион кўрсаткичлари ва нопараметрик усулларида фойдаланилди. Ўртача катталикларни таққослашда олинган ўлчамларнинг статистик аҳамияти генерал дисперсия (F -Фишер мезони) ва тарқалишнинг меъёрларини (екссесс мезони бўйича) текширишда хатоликлар эҳтимоллиги (P)ни ҳисоблаган ҳолда Стюдента (t) мезони бўйича аниқланди. Қўлга киритилган миқдорий маълумотларнинг ўртача арифметик катталиги ва ўртача квадрат хатолик миқдори, ишончилилик кўрсаткичини ($P < 0,05$, $P < 0,001$) аниқлаш мақсадида статистик ишлов берилди. Сифатий катталиклар учун статистик аҳамияти χ^2 (хи-квадрат) ва з-мезонлари ёрдамида ҳисобланди. Олинган натижалар тахлили вариатсион қатор статистик тахлилнинг умумий қабул қилинган усулида ўтказилди ва унинг кўрсаткичлари интенсивлиги қуйидаги формулалар ёрдамида аниқланди: Ўртача арифметик миқдор (M): (1), бу эрда:

M – ўртача арифметик миқдор, n – вариатсион қатордаги кузатувлар сони;

X – алоҳида кузатувлар қиймати; i – кузатувлар рақами;

ва стандарт хатоликлар (σ): (2), бу эрда: σ – стандарт хатолик,

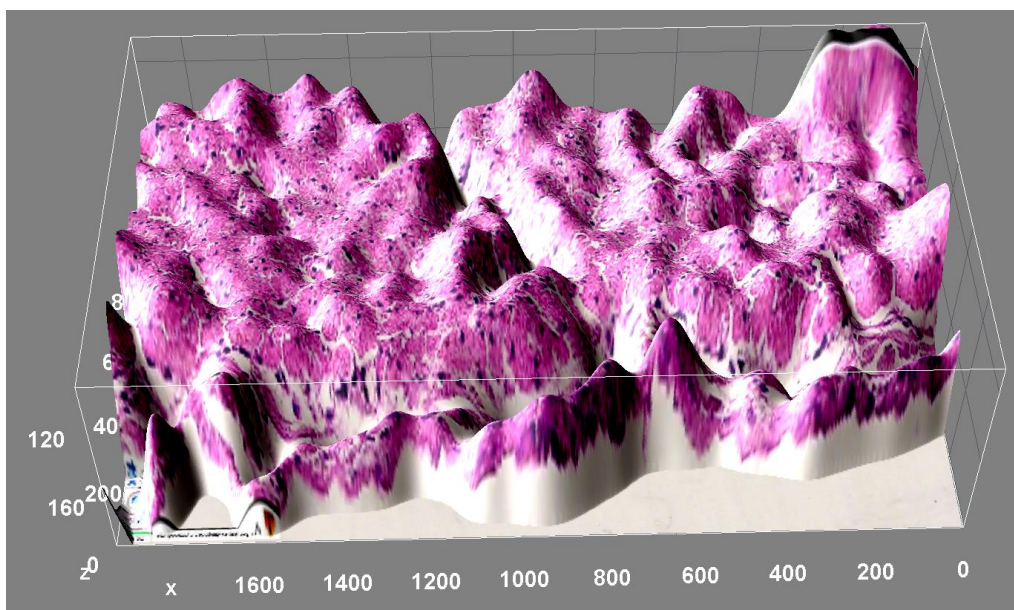
P – умумий танланганлар орасидаги бир турни кузатишлар сонининг ҳиссасини кўрсатувчи гуруҳлардаги интенсив кўрсаткич.

$\sigma = \sqrt{((X_1-M)+\dots+(X_n-M).)/(n-1)}$ бу эрда: σ - стандарт оғиш, x_1 – алоҳида кузатувлар қиймати; M – ўртача арифметик; n – вариатсион катордаги кузатувлар сони. Ўрганилаётган кўрсаткичлар бўйича мос келиш даражаси 5%дан ($P<0,05$) ошмаганида натижалар ишончли ҳисобланади.

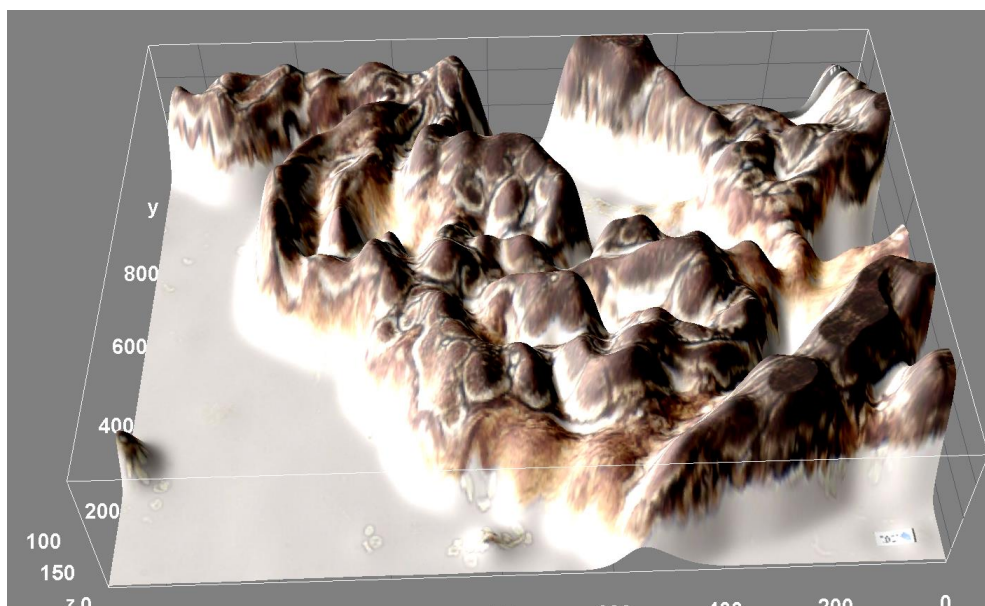
Олинган натижалар тахлили бўйича, назорат гуруҳида миокард паренхимаси ($82,16 \pm 5,14$) миокард интерстицийси ($18,76 \pm 1,33$) ни ташкил этса, бу нисбат юрак туғма нуқсонининг оғирлик даражасига қараб гипертрофияланган кардиомиоцитларнинг ҳажмига қараб, турлича даражада 25-82% нисбатгача ўзгариши миокард паренхимасини ташкил этувчи майдонинг морфофункционал жиҳатдан зўриқишига қараб белгиланади. Касаллик оғирлигига қараб, миокард стромасини дағал толали тузилмалар эгаллаб боради. Натижада миокард таркибини асосий қисми бўлган кардиомиоцитлар камайиши жараёнинг давомийлигига қараб юрак туғма нуқсонларида 35% гачам камайганлиги, ўтказувчи йўлларда функционал тўсиқларнинг такомил топиш жараёни ривожланиб бориши, ўзгаришларга қарама-қарши ҳолда миокард интерстицийсида мезенхимал тузилмалардан фибробластлар, ҳар хил даражада ангиогенез ўчоқлари, сийрак ва дағал толали тузилмалар кўпайиб майдоннинг 41% гачам бўлган қисмини эгаллаганлиги маълум бўлди.

Фалло тетрадасида, қоринчалараро тўсиқ юқори соҳаси миокардда юзага келган репаратив регенерациянинг динамикада юзага келадиган морфологик ўзгаришларнинг сифат ва миқдорий кўрсаткичлари жиҳатидан қуйидагилар аниқланди. Дағал толали тузилмаларнинг текис юмалоқ шаклдан зигзагсимон тугунча кўринишидаги нотекис сатхли кўринишга келганлиги ва қарийб тўқима таркибини 43-72,7 % гача бўлган соҳасини эгаллаганлиги аниқланади. Шу соҳадаги кардиомиоцитлар ядролари ва саркоплазмаси, назорат гуруҳда ядро $22,16 \pm 1,45$ фоиз, саркоплазма – саркомер $76,74 \pm 4,34\%$ майдонни эгаллаган бўлса, юрак туғма нуқсонларининг комбинациялашган оғирлик даражаси ошиб борган сари, ядронинг ҳажми катталашиб $28,16 \pm 2,12$ фоизни ташкил этса, саркоплазма

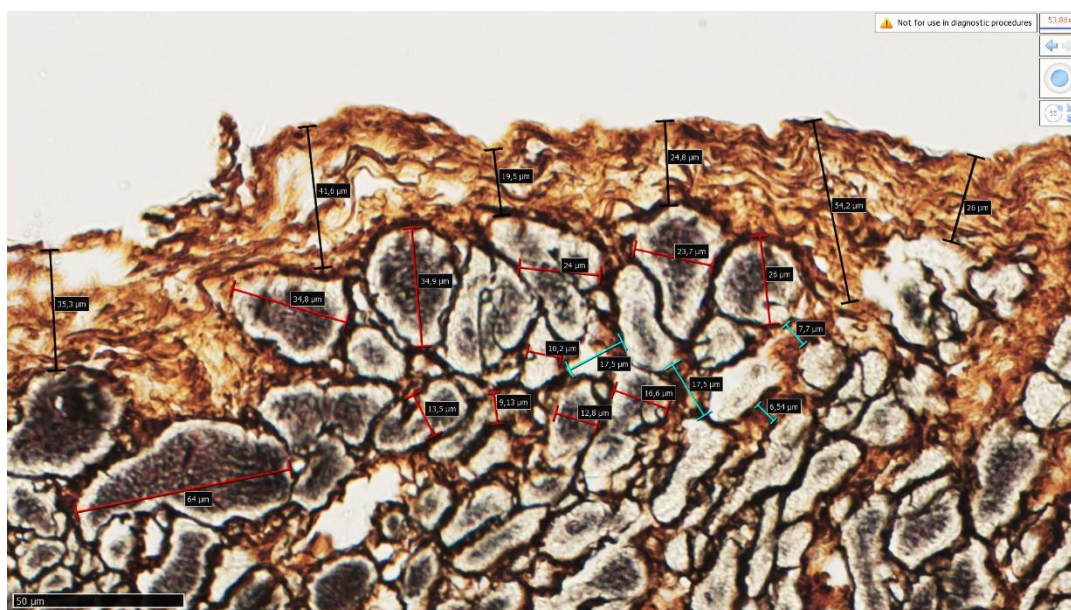
71,76±1,16%ни ташкил этиши аниқланди. Бу кўрсаткич дағал толали тузилмалар оралиғида морфофункционал фаол кардиомиоцитларнинг компенсатор гипертрофияга учраганлигини кўрсатади. Саркоплазманинг эгаллаган майдони кичрайиши боришлиги чақалоқларнинг дастлабки 1 ойгачам бўлган муддатида аниқланди. Ядронинг ҳажми касалликнинг оғир шаклига қараб дастлаб катталашиши натижасида ўртача 18%га ошганлиги, саркоплазмани эса шунга параллел равишда эса худди шунчага кенгайганлиги аниқланди. Бу кўрсаткич чақалоқлар янги туғилган пайтда жисмоний зўриқишнинг кучайиши кардиомиоцитларнинг компенсатор механизмларининг 1 ва 2-босқичи бўлган субкомпенсация босқичига ўтишлиги билан изоҳланади. Албатта касалликни кечиши ва жараённинг давомийлиги беморларнинг конституционал ва жинсга боғлиқ ҳолда намоён бўлади.



4.34-расм. Фалло тетрадасида қоринчалараро тўсиқ субвалвуляр соха миокарднинг хужайравий таркиби. Қизил доирага хужайраларнинг ядролари олинган бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан олинган.
NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/HAMAMATSU PHOTONICS/ 431-3196 JAPAN)да сканер килинди.



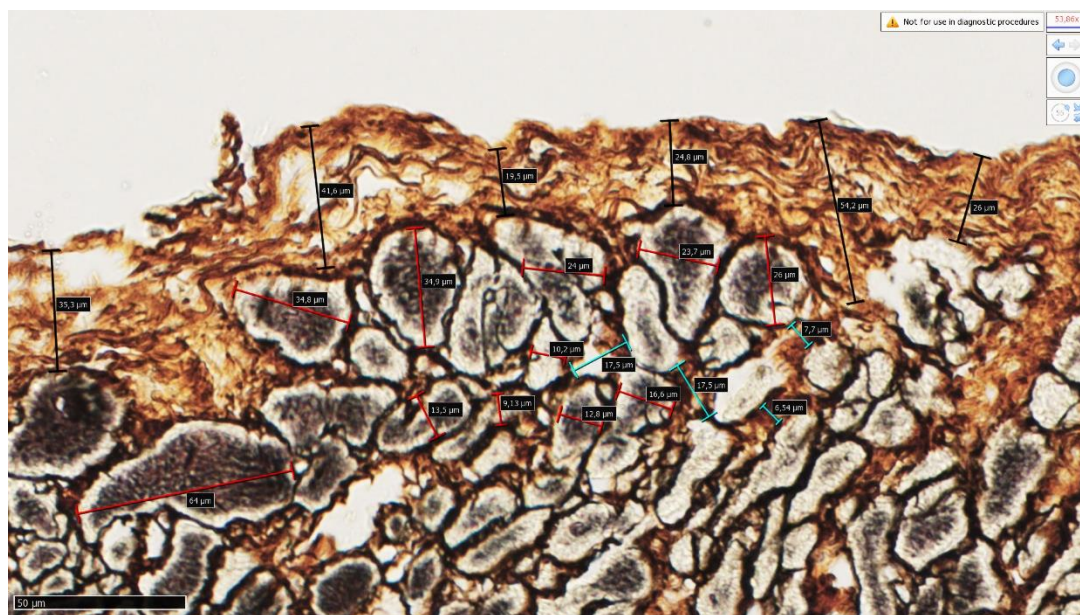
4.35-расм. Фалло тетрадасида қоринчалараро тўсиқ субвалвуляр соха миокарднинг хужайравий таркиби. Қизил доирага хужайраларнинг ядролари олинган бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан олинган. NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/HAMAMATSU PHOTONICS/ 431-3196 JAPAN)да сканер килинди.



4.36-расм. Фалло тетрадасида қоринчалараро тўсиқ субвалвуляр соха миокарднинг хужайравий таркиби. Қизил доирага хужайраларнинг ядролари олинган бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан олинган. NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/HAMAMATSU PHOTONICS/ 431-3196 JAPAN)да сканер килинди.

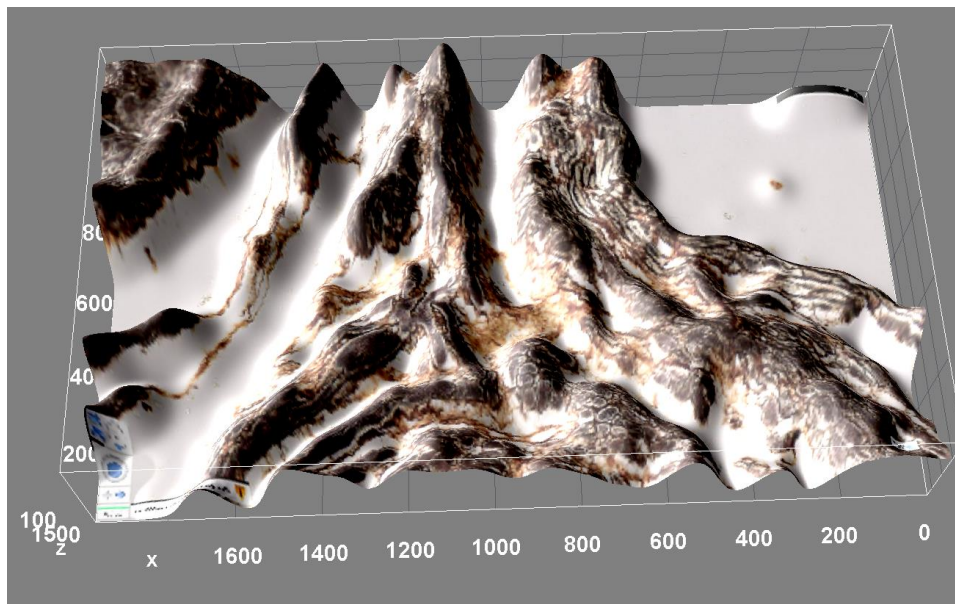
Миокард томирлари эгаллаган майдон ва томирлар девори қалинлиги
гистоскан NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/ HAMAMATSU

PHOTONICS/431-3196 JAPAN)да олинган маълумотлар тахлили бўйича, томирлар майдони назорат гуруҳида $5116,21 \pm 162,1$ шартли сонлар миқдорига тенг бўлган бўлса, юрак туғма нуқсонларининг оғир шаклида ушбу кўрсаткичлар гипертрофияланган кардиомиоцитлар ва стромада толали тузилмаларнинг кўпайиши ҳисобига қон томир эгаллаган майдоннинг улуши турлича миқдорда ўзгарди. 1-ойлик чақалоқлар юраги ўнг қоринчаси субвалвуляр соҳасида, ушбу кўрсаткич $6217,12 \pm 106,32$ га тенг бўлса, худди шу соҳасини чап қоринчага қараган юзасида $3416,27 \pm 132,16$ га тенг бўлганлиги аниқланди. 3-4 ойлик чақалоқларда ўнг қоринчада $5217,14 \pm 104,2$ га тенг бўлса, худди шу соҳанинг ўнг қоринча юзасида $4001,110 \pm 101,3$ га тенг бўлгани аниқланди. Бу кўрсаткич орқали ўнг қоринча субвалвуляр соҳасида дағал толали тузилмаларнинг кўп миқдорда такомил топаётганлиги ва юракда кардиосклероз ўчоғи сабабли, ўтказувчи йўлларнинг кескин ўзгариши билан бирга давом этаётганлигини англатади.



4.37-расм. Фалло тетрадасида қоринчалараро тўсиқ субвалвуляр соҳа миокарднинг хужайравий таркиби. Қизил доирага хужайраларнинг ядролари олинган бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан олинган.
NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/HAMAMATSU PHOTONICS/ 431-3196 JAPAN)да сканер килинди.

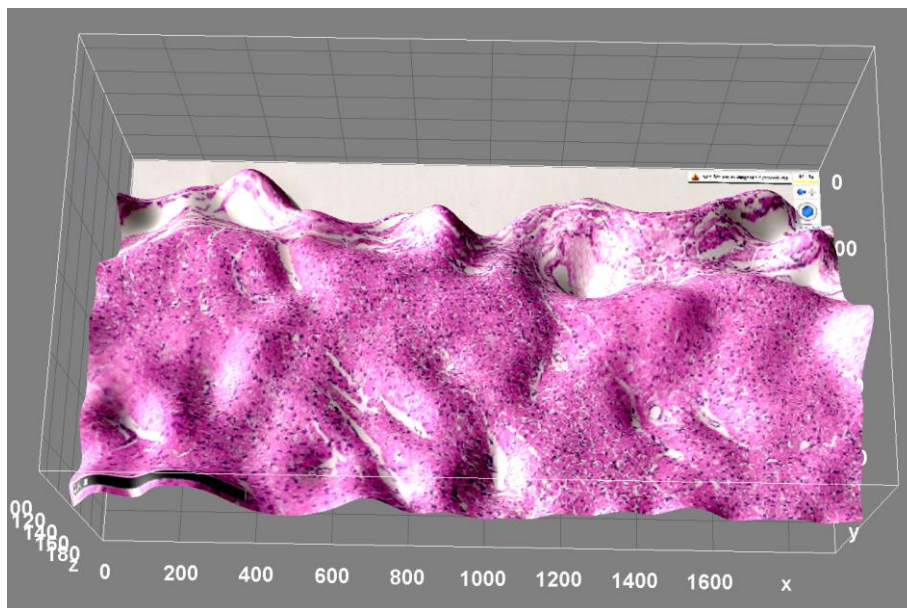
Фалло тетрадасида қоринчалараро юқори субвалвуляр нуқсонида асосан функционал зўриқиш асосан ўнг қоринчага тушганлиги ҳисобига юқоридаги рақамларда кескин ўзгаришлар аниқланди, чап қоринчадаги ўзгаришлар енгил кўринишда бўлиб кескин даражада камаймаганлигини англатади. Шу билан бирга, рақамли таҳлил орқали, Фалло тетрадасида ўнг қоринчанинг компенсатор гипертрофияга учраши ҳисобига кардиомиоцитлар гипертрофияси оқибатида, мушак тутамларининг катталashiши, қон томирларнинг миқдорий ўзгаришига олиб келмайди. Бу эса, проспектив прогнозлаш бўйича ўнг қоринча дилатациясини ривожланиш эҳтимоли юқори эканлигини англатади.



4.38-расм. Фалло тетрадасида қоринчалараро тўсиқ субвалвуляр соха миокарднинг хужайравий таркиби. Қизил доирага хужайраларнинг ядролари олинган бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан олинган. NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/HAMAMATSU PHOTONICS/ 431-3196 JAPAN)да сканер килинди.

Жараённинг давомийлиги эса, декомпенсацияланган миокард ва гипоксия жараёни ривожланган стромада фибробластлар томонидан толали тузилмаларнинг кўп миқдорда синтезланиши стромадаги томирлар эгаллаган майдон улушининг камийшига олиб келиши билан изоҳланади. Фалло

тетрадасида қоринчалараро тешиқ дефекти катта бўлган ёки тешиқнинг юқори учлик, ўрта соҳасида жойлашган диаметри 0,5 см ва ундан катта бўлган нуқсонларда бу кўрсаткич назорат гуруҳига нисбатан 2,65 баробардан 3,72 баробаргача ошганлиги кузатилди. Субвалвуляр соҳасида шаклланган мушак тутамли кардиомиоцитларнинг компенсатор гипертрофияга учраш кўрсаткичи ўнг қоринчада кескин ривожланиши чап қоринчага нисбатан 1,75 баробарга ошганлиги кузатилди.



4.39-расм. Қоринчалараро девор нуқсони аутоперикардия тўсиқ билан пластика қилинган соҳада шаклланган дағал толали тузилмалар атрофида қизил доира билан хужайралар чегараланган. NanoZoomer (REF C13140-21.S/N000198/ HAMAMATSU PHOTONICS/431-3196 JAPAN)да сканер килинди.

Радикал коррекциялаш амалиёти бажарилгандан кейинги даврда динамикадаги ўзгаришлар бўйича олинган морфометрик маълумотларнинг умумий рақамли кўрсаткичи 4.1-жадвалда келтирилган. Асосий урғу бериладиган жиҳатлари рақамлар орқали таҳлил бўйича қуйидаги маълумотлар келтирилди.

**Миокарднинг субвалвуляр соҳаси морфодинамик ўзгаришлар бўйича
морфометрик кўрсаткичлари**

Миокардни таркибий тузилмалари	Назорат гуруҳи	30 кунгачам бўлган муддат	90-180 кунлик муддат
Миокард паренхимасининг умумий ўртача эгаллаган майдони	82,16±5,14*	86,16±1,12	84,15±2,01
Юракни ўнг қоринча миокарди эгаллаган майдон	72,14±12,45	88,12±1,54	82,01±1,19
Юракни чап қоринча миокарди эгаллаган майдон	82,25±10,11	70,11±2,01	71,16±1,19
Миокард интерстицийси майдони (толали тузилмлар)	17,74±1,33*	13,84±1,23	15,85±1,96
Кардиомиоцит ядроси	28,16±2,12 *	14,88±1,06	15,85±1,82
Саркоплазма-саркомер %	71,76±1,16	72,11±3,21	74,16±3,10
Томир умумий майдони шартли бирлик	5116,21±162,1 *	4098±103**	5016±114**
Кардиомиоцитларнинг диаметри мкм	29-37мкм	56 мкм	66,8мкм
Дағал толаларнинг эгаллаган майдони % ларда	8-16,2%	14,8-17,2%	16,8-20,16%

Изоҳ: * – фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (* – $P<0,05$, *** – $P<0,001$).

Жумладан, қоринчалараро тўсиқ нуқсонини аутоперикардиал тўқима билан пластика қилиш амалиёт ўтказилгандан кейинги дастлаб 1-3 ой ичида сезиларли морфометрик ўзгаришлар аниқланди. Аксарият ўзгаришлар ўнг қоринча субвалвуляр соҳасида ёш гранулятсион тўқиманинг шаклланганлиги, атрофида сийрак толали тузилмлардан ташкил топган бириктирувчи тўқима атрофидаги кардиомиоцитларнинг хажман кичиклашганлиги, қон томирларнинг эгаллаган майдони назорат гуруҳига нисбатан 1,2 мартани камайганлиги ва Шифф мусбат тузилмалар эгаллаган майдон ташкил қилганлиги аниқланди. Миокард стромасида олдиндан такомил топаётган

толали тузилмаларнинг аутоперикардиал тўқимага ўсиб кириши фибробластларнинг пролифератив фаолигини ошири хосига жаррохлик амалиёти қилинган сохаларда (қоринчалараро тўсиқ нуқсони ва унинг периметри бўйлаб) дағал толали коллаген толалардан ташкил топган зич бириктирувчи тўқима ўчоқларининг юзага келиши аниқланди. Ўнг қоринча кардиомиоцит-ларининг хажман эгаллаган майдони $86,14 \pm 12,45$ % дан $82,25 \pm 10,11$ % ни ташкил этганлиги аниқланди. Миокардни ташкил этувчи кардиомиоцитлар хажми эса, 36,9мкн бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан 1,6 баробарга ошганлигини кўрсатди. Назорат гуруҳида кардиомиоцитларнинг ўртача хажми 29,18-37,19мкмга тенг (4.1-жадвалга қаранг).

4.2-жадвал

Қоринчалар субвалвуляр ва субвалвуляр сохаси эндокарднинг морфометрик кўрсаткичлари

Эндокарднинг таркибий қисмлари	Назорат гуруҳи	0-3 ойликгача	3-6 ойликгача
Эндокарднинг ўртача қалинлиги	$1,87 \pm 0,35$	$2,67 \pm 0,86$	$3,01 \pm 0,23$
Ўнг қоринча эндокарди эгаллаган майдон	$1,60 \pm 0,21$	$1,96 \pm 0,21$	$2,11 \pm 0,16$
Чап қоринча эндокарди эгаллаган майдон	$2,13 \pm 0,87$	$3,36 \pm 0,79$	$3,90 \pm 0,84$
Чап қоринча эндокарди томирлар эгаллаган майдон %	16,37%	18,16%	21,18%
Ўнг қоринча эндокарди томирлар эгаллаган майдон %	12,27%	14,13%	16,21%
Дағал толали тузилма эгаллаган майдон %	28,25%	25,41%	24,32%

Изоҳ: * – фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (* – $P < 0,05$, *** – $P < 0,001$).

4.3-расмда ҳам кардиомиоцитлар ядроси ва хужайра периметри бўйича диаметрининг ўртача рақамлари келтирилган график тасвирлари кўрсатилган. Бунда назорат гуруҳида ядро ҳажми нисбатан ўртача катталиқда бўлса, юрак туғма нуқсонларининг оғирлик даражасига қараб катталашиб борганлиги ва шунга паралел равишда саркоплазма эгаллаган майдон ҳам кенгайиб борганлигини кўриш мумкин.

Қоринчалар эндокардининг субвалвуляр соҳаси қалинлиги, дағал толали тузилмаларнинг эгаллаган майдони, томирларнинг умумий майдони ва оралиқ тўқимадаги сийрак толали тузилмаларнинг нисбий эгаллаган майдонлари ўлчанди (4.2-жадвалга қаранг).

4.3-жадвал

Фалло тетрадасида ўтказувчи йўллارнинг миокард таркибининг морфометрик кўрсаткичлари

№		Миокард таркиби тузилмалари 83000 мкм ²						P
		Ўнг қоринча субвалвуляр соҳаси олд юзаси. Бўйлама кесим юзаси		Ўнг қоринча ўрта олд юзаси бўйлама кесим юзаси		Ўнг қоринча орқа юзаси бўйлама кесим юзаси		
		Типик кардиомиоцитлар	Атипик кардиомиоцитлар	Типик кардиомиоцитлар	Атипик кардиомиоцитлар	Типик кардиомиоцитлар	Атипик кардиомиоцитлар	
1	Фалло тетрадасида	895,21±11,2	47325,32±301,16	912,21±13,01	51616,23±272,02	899,16±1,03	49313,12±198,05	0,01
2	Меёрдаги миокард	408,11±13,2	18422,13±245,05	506,22±23,17	19425,46±305,15	504,4±26,11	17964,23±279,13	0,01

Изоҳ: * – фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (* – P<0,05, *** – P<0,001).

Олинган натижалар тахлили бўйича, назорат гуруҳи миокард паренхимаси (82,16±5,14) ва миокард интерстицийси майдони (18,76±1,33) нисбатан кенг жойни, 6/5 қисмни ташкил этган.

Бу нисбат юрак туғма нуқсонининг оғирлик даражасига қараб гипертрофияланган кардиомиоцитларнинг қараб турлича даражага 6/5 нисбат 4/3 нисбатгача ўзгариши мумкин (4.1-жадвал). Натижада миокард таркибини

асосий қисми бўлган кардиомиоцитлар камайиши жараёнинг давомийлигига қараб юрак туғма нуқсонларида 6/3 қисмни ташкил этганлиги аниқланди.

Бунга қарама-қарши ҳолда миокард интерстицийси мезенхимал тузилмалардан фибробластлар, ҳар хил даражада ангиогенез ўчоқлари, сийрак ва дағал толали тузилмалар кўпайиб майдоннинг 30% гача бўлган қисмини эгаллайди.

Юрак туғма нуқсонлари қоринчараро тўсиқ мембраноз шакли оғирлик даражаси ошиб борган сари даставвал ядро ҳажми $14,88 \pm 1,06$ фоизни ташкил этса, саркоплазма $72,11 \pm 3,21\%$ ни ташкил этиши аниқланди.

Саркоплазманинг эгаллаган майдони кичрайиши чақалоқларни 1 ойгача бўлган муддатида аниқланди. (4.1-жадвал). Ядронинг ҳажми касалликнинг оғир шаклида қараб дастлаб катталашиши 18%га ошган, саркоплазма ҳам паралел равишда ҳудди шунча кенгайганлиги аниқланди. Бу кўрсаткич чақалоқлар янги туғилган пайтда жисмоний зўриқишнинг вақт сари ошганлиги ва бора бора кардиомиоцитларнинг компенсатор механизмларининг 1-босқичи бўлган компенсация босқичини субкомпенсация босқичига ўтишлиги билан изохланади. Албатта касалликни кечиши ва жараённинг давомийлиги беморларнинг конституционал ва жинсга бевосита боғлиқ ҳолда намоён бўлади.

Шу билан бирга Фалло тетрадаси, ўтказувчи йўлларнинг асосий урғу берилган жихати айнан ўнг қоринча субвалвуляр, қоринча шрта олд ва пастки юзаларидан тайёрланган микропрепаратлардан олинган маълумотлар таҳлил этилди. Ушбу олинган таҳлил натижалари (4.3-жадвал) да келтирилган бўлиб, морфометрик ўзгаришлар чўққиси асосан, ўнг қоринча субвалвуляр соҳасида назорат гуруҳга нисбатан 2,5-3,5баробарга ошганлигини кўрсатди. Бу эса, ўтказувчи йўлларнинг компенсатор гипертрофияга учраганлиги ва нуқсон оқибатида, Гисс тутамларининг давоми Пуркинье толалри ҳар хил даражада катталашганлиги билан ҳаракетрланди.

Демак, ҳулоса ўрнида Фалло тетрадасида, қоринчалараро субвалвуляр соҳасини ички томондан ёпиб турувчи эндокарднинг морфометрик

кўрсаткичлари бўйича олинган маълумотлар тахлили, 2-жадвалда келтирилган бўлиб, умумий тахлил натижалари бўйича юрак туғма нуқсонларини постнатал онтогенезида радикал коррекциялаш амалиёти қилинмаган ва қилингандан кейинги даврда морфометрик кўрсаткичлари асосида аксарият, дағал толали тузилмаларни 33,2% га кўпайганлиги аниқланди. Эндокарднинг томир компонентлари эгаллаган майдон чандиқланган сохадаги неоангиогенез хисобига 10,82% га ошганлиги, мушак компонентларида атрофик ўзгаришларнинг назорат гуруҳига нисбатан 26,6% га камайганлиги аниқланди.

Юрак туғма нуқсонларини молекуляр генетик текшириш натижалари

Тадқиқот ишида Фалло тетрадасини молекуляр генетик жиҳатларини ўрганишда, Республика Болалар миллий марказида Ўзбекистон Туркия ва Ўзбекистон Корея орасидаги ўзаро келишилган битимга асосланган наслий касалликларнинг молекуляр генетик мутациялари ва хромосом касалликлари лабораториясида турк генетик мутахассисси Erhan AÇAR билан биргаликда 2023 йилда амалга оширилди. Юрак тўқимасидан олинган кесмаларни молекуляр генетик текширишда (Human Genome hg19/GRCh37, RefSeq (выпуск 61), dbSNP (v147), 1000 Genomesphase3, gnomAD, фойдаланилди. Фалло тетрадасини аниқлашда қуйидаги мутаген генлар вариацияси аниқланди: CITED2, ZFPM2, айнан ушбу генларнинг ўзгариши Фалло тетрадасини ривожланишига олиб келиши аниқланди. Фалло тетрадаси ўзи мустақил холда аутосом доминант типда хромосома касалликлари билан биргаликда ҳам 1:7000 нисбатда учрайди. Бу эса, мамлакатимизда ўртача йилига 83 та ҳолат аниқланиб, шулардан атига 25 ҳолат молекуляр генетик текширувларда ўтказилади (4.4-жадвал).

Текширувларда JAG1 гени ҳам аниқланди. Бу эса, ҳар бир беморни молекуляр генетик текширишлиши заруратини тақозо этиб, in situ шароитида, флуоресцент гибридлаш текширувида, 22q11 хромосом

делециясини аниқлашни талаб этади. Айнан юрак туғма нуқсонини молекуляр генетик жихатларини ўрганишда микро РНК кодланмайдиган 22 та турини мавжудлигини кўрсатиб, айнан ушбу имкро РНК нинг турли комбинациядаги реализацияси барча турдаги юрак нуқсонларини юзага келиши таъминлайди NOTCH1, NOTCH2, GATA3, GATA5, GATA6, ZFPM2, HAND, NKX2-3, NKX2-5, NKX2-8, TBX1, TBX2, TBX3, TBX5, TBX18, TBX21, HEY1, HEY2, MEF2C и FOXH1. (4.4-жадвалда келтирилган). Айнан ушбу генларнинг аксарияти эмбрионал ривожланишнинг 8-12 хафталигида кардиогенез жараёнида зарур бўлган онтогенез компонентларини кодлайди. Шундан келиб чикиб, хомиладорлик пайтида, она қонида ушбу генларни аниқланиши юрак туғма нуқсонларини турли хили ривожланаётганлигини кўрсатади. Бу эса, хомила ичи ривожланишида ноинвазив пренатал ташхислаш жараёнини янги босқичга олиб чиқади (4.5-жадвал).

4.4-жадвал

Фалло тетрадасининг хромоса аномалиялари билан биргаликда келиши

Ген	Хромосома	Касаллик
47,XX/XY	+13	Патау синдроми
47,XX/XY	+18	Эдварс синдроми
47,XX/XY	+21	Даун синдроми

Таҳлиллар Agilent SurePrint G3 Human CGH Microarray Kit, 8x60K (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) олигонуклеотид платформа-ларида амалга оширилди. Шунини таъкидлаш лозимки, қиёсий геном чагиштириш усулининг ривожланиши кўплаб генетик жихатдан аниқланган чақалоқлардаги касалликларининг асосини ташкил этувчи геном ўзгаришлари билан таққосланиб, ўрганишларда сезиларли ўзгаришлар инобатга олинди ва натижалар таҳлили амалга оширилди.

4.5-жадвал.

Туғма юрак нуқсонлари билан боғлиқ бўлган генлар

Ген	Вазифаси	Юрак зарарланиши билан боғлиқлик
NKX2-5	Транскрипция омили	ASD-AV block, TOF, HLHS, TGA, DORV, Ebstein anomaly, VSD
NKX2-6	Транскрипция омили	TA
GATA4	Транскрипция омили	ASD PS, TOF, VSD, DORV.
GATA6	Транскрипция омили	TA, TOF, AVSD
TBX1	Транскрипция омили	IAA, aortic arch anomalies, VSD.
TBX5	Транскрипция омили	ASD, VSD, AVSD, conduction abnormalities
TBX20.	Транскрипция омили	ASD, VSD, valve defects, VLOTO.
CTED2	Транскрипция омили	ASD, VSD, TOF, TGA.
ZIC3	Транскрипция омили	Heterotaxy, ASD, AVSD, TGA, VSD, TAPVR, PS
ZFPM2	Транскрипция омили	TOF
FOXP1	Транскрипция омили	TOF, VSD
HAND1	Транскрипция омили	HLHS (somatic mutation)
TFAP2B.	Транскрипция омили	PDA
NOTCH1	Мембрана лиганд ко-рецептори	AS, BAV
NODAL	Мембрана лиганд ко-рецептори	Heterotaxy, TGA.
JAG1	Мембрана лиганд ко-рецептори	PS, TOF
CFC1	Мембрана лиганд ко-рецептори	Heterotaxy, TGA, DORV, TOF
MYH6	Саркомер оқсил	ASD
MYH7	Саркомер оқсил	ASD, Ebstein anomaly
MYH11	Саркомер оқсил	PDA
ACTC1	Саркомер оқсил	ASD, VSD
GJA1	Ғар бирикмаси оқсил	HLHS (somatic mutation)
GJA5	Ғар бирикмаси оқсил	TOF
CRELD	Матрикни целлюляр оқсил	AVSD, dextrocardia
ELN	Оқсил тузилмлари	SVAS
VEGFA	Митоген эндотелий ўсиш омили	TOF

ASD = бўлмачалараро тўсиқ нуқсони;
 AS = аортал стеноз.
 AV = атриовентрикуляр.
 AVSD = атриовентрикуляр тўсиқ нуқсони.
 BAV = икки табақали клапан.
 DORV = магистрал томирларнинг иккиланиши
 HLHS = гипопластик чап юрак синдроми.
 IAA = узулувчан аорта ёйи;
 LVOTO = чап қоринчанинг оқим йулининг обструкцияси
 PDA = патентли артериал йўл.
 PS = ўпка артериясининг стенози.
 SVAS = суправальвуляр аортал стенози.
 TA = ўпка стволи
 TAPVR = ўпка стволи аномалияси ва стенози;
 TGA = магистрал артерия транспозицияси.
 TOF = Фалло тетрадаси
 VSD = қоринчалараро тўсиқ нуқсони

Ушбу усулдан фойдаланиш бир вақтнинг ўзида хромосомалардаги мувозанатнинг бузилишидаги ўзгаришларининг бутун спектрини (яъни, генетик материалнинг нусхалари сонининг ўзгариши билан бирга келадиган қайта тузилиш), хусусан, ўчириш, дубликация, мувозанати бузилган транслокацияларни кенг миқёсда самарали аниқлаб, стандарт цитогенетик усуллар билан аниқлаб бўлмайдиган кичик аберацияларни ҳам аниқлаш имконини беради. Хромосомалар метафазасини дифференциал бўйшнинг стандарт усулларида фойдаланган ҳолда (хромосома белбоғи) ҳажми камида 5-10,178 миллион п.н. бўлган қайта қурилиш мавжудлигини аниқлаш мумкин бўлди, кичик ёки мураккаб қайта қуришлар эса аниқланилмади.

Бундан ташқари, стандарт кариотипда хромосомаларнинг метафаза (экватордаги) пластинкаларини олиш учун биоматериал сифатида юрак тўқимаси фиксациялангандан кейин нуклеотидларни ажатиш ва РНК, ДНК

лар секвинация қилинди. Амалдаги ДНК платформасининг турига қараб, CGH-array усули бир неча минг нуклеотид жуфтлигигача бўлган хромосомаларнинг қайта қурилишини аниқлаш имконини беради, шу билан бирга биоматериал сифатида фақат геномик ДНК талаб қилинади.

Фалло тетрадасини молекуляр генетик жихатларини ўрганишдан олдин, ушбу нуқсонда юзага келадиган патогенетик мохияти бўйича, агар Фалло тетрадасида ўпка стволининг кескин стенози кучли ривожланса, қоринчалараро тўсиқдан қон оқими ўнгдан чапга ўта бошлаши оқибатида Фалло тетрадасининг кўк типи юзага келиши блан давом этиб, **NKX2-5** генининг мутацияси (69 тадан 23 та ҳолатда) бўлмачалар ва қоринчалараро тўсиқнинг шаклланиши учун муҳим роль ўйнайди. Айнан, NKX2-5 (синонимлари CHNG5, CSX, HLHS2, NKX2.5, NKX2E, NKX4-1, VSD3) генининг транскрипцияси Фалло тетрадасининг морфофункционал компонент-ларининг шаклланишига ва эмбрионал ривожланишнинг 8-12 ҳафталигида, бўлмача ва қоринчалараро тўсиқнинг ёпилмаслигига олиб келади (4.6-жадвал).

4.6-жадвал

Фалло тетрадасидаги генлар мутацияси

Ген	Локус	Мутации
NKX2-5	5q35.1	Ala219Val; Arg216Cys; Arg25Cys
GATA4	8p23.1	Pro407Gln 3-BP INS, 354GCC
ZFPM2	8q23.1	S657G; E30G; M544I
GATA6	18q11.2	L198V; S184N; Leu198Val
JAG1	20p12.2	G274D; Gly274Asp
TBX1	22q11.21	30-BP DUP, NT1399
GDF1	19p13.11	rs181317402

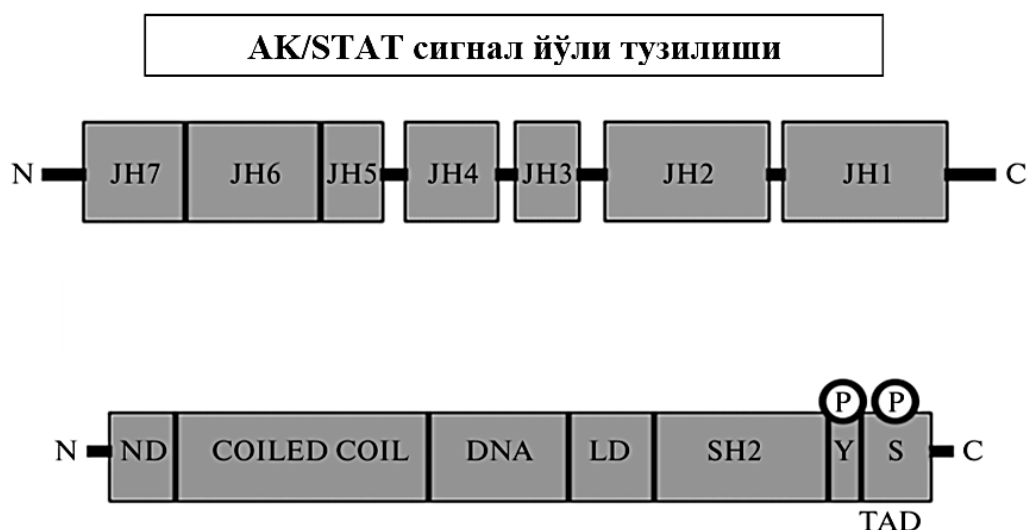
Айнан, NKX2-5 генининг транскрипциясида Фалло тетрадаси, изоляцияланган бўлмачалараро тўсиқнинг ёпилмай қолиши ёки қоринчалараро тўсиқдаги мушак қатламининг кардиогенезида миогенез

жараёнинитўлиқ амалга ошмаслиги ва қоринчалараро тўсиқда тешикнинг шаклланишига олиб келади ва бу алохида ривожланган нуқсонлар ни дифференециал ташхислаш учун зарурият туғдиради. NKX2-5 гени 2 та экзондан ташкил топиған бўлиб, 324 та аминокислоталардан ташкил топған.

Бу ген гомеобок тутувчи транскрипция омилини кодлаш учун муҳим звено ҳисобланади. Гомеобокс тўқиманинг дифференциалланишида муҳим бўлған юрак стромасининг асосида жойлашған фиброз тўқимасида бўлмалараро, қоринчалараро ва атриовентрикуляр қопқоқ ва унинг тавақаларини шаклланишида муҳим ҳисобланади.

NKX2-5 генининг энг муҳим жихатларидан бири кардиомиоцитларнинг оксидланишда стресс ҳолатига тушмаслигини олдини олишда муҳим ҳисобланади. Хомилаичи ривожланишида, **NKX2-5** гени юракнинг ўрта соҳаси мезодермал хужайраларида экспрессияланади. Айнан эмбрионал ривожланиш даврида, экзо ва эндоген омилларнинг таъсирида ушбу геннинг транскрипцияси издан чиқиши ва мутацияга учраши юзага келади.

Албатта, NKX2-5 гени мутациясида "GATA4" ва "TBX5" таъсири билан биргаликда ривожланади. AK/STAT сигнал йўлининг фаоллигига боғлиқ бўлиб, айнан ушбу йўлнинг бузилиши Фалло тетрадаси ривожланишини юзага келтиради.



4.40-расм. AK/STAT сигнал йўлининг йшқлининг меёрдаги кетма кетлиги.

5 хромосоманинг NKX2-5 генининг rs397516908 CCG>AT локусида жойлашган null CCG AT позицияга транскрипцияси оқибатида 90% ҳолатда юракнинг субвалвуляр ва атриовентрикуляр соҳаси клапанлар асоси юзаларидаги шаклланишни бузилиши билан намоён бўлади (гиперхавола 1. A systematic approach to assessing the clinical significance of genetic variants. "Duzkale H, Shen J, McLaughlin H, Alfares A, Kelly MA, Pugh TJ, Funke BH, Rehm HL, Lebo MS/URL: https://www.genokarta.ru/snps/rs397516908_CCGAT).

Фалло терадасида қоринчалараро тўсиқ тўсиқ дефекти трабекуляр турининг кам даражада учрашлиги молекуляр генетик жихатдан ушбу ўзгаришларга жавоб берувчи генетик мутацияни белгиловчи праймерларни амплификация қилишда, 8 хромосоманинг ўнг елкаси GATA4 гени "rs56208331 G>A" rs бир нуклеотидли жуда кам ўрганилган, аниқ позитив реакциялар билан асосланмаган лекин ушбу ген мутацияси аксарият трабекуляр қоринчалараро тўсиқда аниқланган ва 30% атрофида позитив реакция берган ген ҳисобланади.

Кейинги навбатда Фалло тетрадасининг ривожланишида GATA6 ва TBX1 22 хромосада 22q11.21 локусда жойлашган ген бўлиб, бизнинг текширишларимизда 39 та ҳолатдан 23 та сида аниқланди. Ушбу генларнинг экспрессияси қоринчалараро тўсиқ нуқсони, ўтказувчи йўлларнинг етишмовчилиги ва ДиЖоржиа синдроми ривожланишига олиб келади. Бу беморлар туғруқнинг илк неонатал даврида цианоз ва ўткир гемодинамик бузилшлар хансираш ва бирламчи иммунодефицит кўринишда туғма пневмониядан нобуд бўлади. Натижада, айнан, ушбу ген мутациясини чақирувчи омилларнинг қайта таъсири ҳолатни такрорланишига олиб келиши мумкин. Натижада, 3-жадвалда келтирилган генларнинг мутациясида Фалло тетрадаси ривожланишига олиб келади. Айнан, юқорида 3- жадвалга қаранг, келтирилган генлар мутациясини таргет терапия орқали даволаш мантиқан мумкин бўлсада, ушбу амалиётни бажариш муддати, асосан хомиладорликни илк 1-3 ҳафталигида амалга оширишни тақозо этади. энди ушбу амалиётни бажариш учун, никохланувчиларнинг генетик харитаси ва

ген касалликлари скринг текширувини амалга оширилиши сўралади. Аммо ушбу даволаниш, моддий жихатдан юқори маблағ талаб этади. АҚШ ва Европа, Японияда ушбу, генларнинг скринг текширувлари амалга оширилади ва аниқланган тақдирда хомиладорликни тухтатишга қатий тавсия берилади.

Хулоса. Фалло тетрадасини аниқлашда куйидаги мутаген генлар вариацияси аниқланди: CITED2, ZFPM2, айнан ушбу генларнинг ўзгариши Фалло тетрадасини ривожланишига олиб келиши аниқланди.

5 хромосоманинг NKX2-5 генининг rs397516908 CCG>AT локусида жойлашган null CCG AT позицияга транскрипцияси оқибатида 90% ҳолатда юракнинг субвалвуляр ва атриовентрикуляр соҳаси клапанлар асоси юзаларидаги шаклланишни бузилиши билан намоён бўлиши аниқланди.

Фалло тетрадасида асосан ушбу GATA4, NKX2-5, NOTCH1, TBX1, MYH6 генларнинг мутацияси сабали ривожланиши аниқланди. Бу эса, Фалло тетрадасини юзага келишида муркаб таркибли генлар комбинациясини турли локусларда мутацияга учраши ва бир бирини потенциаллаштириши оқибатида юзага келиши аниқланди. Айнан, шу генларни пастмолекуляр титрлари она қонида ёки генлар транскрипцияси она оғиз лунж эпителийсида ҳам аниқланди. Бу эса, Фалло тетрадасини эрта ташхислаш учун, хомиладорликни илк даврларида 7-12 ҳафталик муддатда аниқланиб, таргет панел орқали қиммат усулда даволаш имкоини беради. Энг олтин усуллардан бири бўлган эрта ташхислаш учун, никоҳланувчилардан аёлларнинг қони ёки лунж эпителийсидан олинган материал асосида ташхислаш мумкинлиги кўрсатади.

ХОТИМА

Дунёда юрак туғма нуқсони ўнталигини бирини ташкил этувчи Фалло тетрадаси жами 1000 туғруқнинг 0,21-26 тасида ва жами юрак туғма нуқсонларини 6-7% ни ташкил этади. Жумладан, Ўзбекистон республикасида хар йили ўртача 110-150 та Фалло тетрадаси билан чақалоқлар дунёга келади.

Бу эса, она бола муҳофазасини ташкиллаштиришда чақалоқларни ҳаётга қайтариш учун паллиатив ва радикал даволаш учун ўртача 1,6-2,8 млн АҚШ доллари давлат бюджетидан ажратилади. Натижада, Ўз.Респ. ССВга давлат бюджетидан ажратилган жами маблағни ўртача 5-8% ни ташкил этади. Фалло тетрадасида ўлим кўрсаткичи янги туғилган чақалоқларда 25-32% ни ташкил этиб, нуқсоннинг клиник-морфологик жихатларига боғлиқ ҳолда, 50% гачам бўлиши мумкин. Чақалоқлар 3 ёшгачам бўлган даврда яшовчанлик, 40%ни ташкил этиб, ўртача умр кўриш даражаси 12-15 ёшни ташкил этади. Ушбу клиник морфологик жихатдан умумий вноз тўлақоник, гемодинамик бузилишлар билан намоён бўлиб, чақалоқларда морфологик адаптациянинг эрта декомпенсация даврига ўтиши ва миокарднинг морфофункционал фалажлиги билан тугалланади. Бу эса, Фалло тетрадасини эрта ташхислаш, иммуногистокимёвий ва молекуляр генетик жихатларини аниқ бир мезонлар орқали тавсифланмаганлиги ва хали хануз ўрганишни тақозо этади.

Тадқиқотни амалга ошириш учун қуйидаги мақсад олдимизга қўйилди: юрак туғма нуқсони бўлган Фалло тетрадасини гистокимёвий ва молекуляр генетик жихатларини ўрганиш ва даволаш тактикаси учун алгоритм ишлаб чиқишдан иборат. Ушбу мақсаддан келиб чиққан ҳолда, Фалло тетрадаси билан хасталанган беморларнинг клиник анамнестик маълумотларини тахлили қилиш; Фалло тетрадасида ўнг ва чап қоринча миокардининг ва ўтказувчи йўлларнинг морфологик ўзгаришлари ва гистокимёвий жихатлари; Фалло тетрадасида ўнг ва чап қоринча миокарди ва ўтказувчи йўлларининг морфометрик кўрсаткичлари; Фалло тетрадаси молекуляр генетик жихатларини ўрганиш ва олинган натижаларни тахлил қилиш асосида

тавсиялар ишлаб чиқиш каби вазифалар қўйилди. Тадқиқотни амалга оширишда туғма юрак нуқсонларини тарқалиши ва патологоанатомик хусусиятларини баҳолашда, Фалло тетрадасидан вафот этган чақалоқлар юрак тўқимаси, бўлмачалар ва қоринчалараро тўсиғи тўқимаси ва радикал коррекциялаш амалиётидан кейин вафот этган чақалоқлар юраги тўқимасида ривожланган репаратив регенерациясини морфологик ва морфометрик ўзгаришларини таҳлил қилиш натижасида олинган маълумотларни баҳолаш материаллари ташкил этди. Тадқиқот усулларини қуйидаги туғма юрак нуқсонларини тарқалиш ва патологоанатомик хусусиятларини баҳолашда морфологик, гистологик, гистокимёвий, морфометрик, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларида амалга оширилди. Юқоридаги вазифалар ва текшириш усуллари орқали қуйидаги илмий янгиликлар аниқланди, Фалло тетрадасида беморларнинг клиник анамнестик таҳлили бўйича ўрганилган маълумотлар асосида амалий тавсиялар ишлаб чиқилди; Фалло тетрадасида морфологик жихатдан, ўткир юракга алоқадор ўлимга олиб келувчи ҳолатларда, бўлмача ва қоринчалар маркази ўқидан ўтган Гисс тутами йўллариининг етишмаганлиги сабабли юзага келиши аниқланди; Фалло тетрадасида бўлмача ва қоринчалар марказидан ўтувчи Гисс тутами йўллари тармоқларининг бўкиши асосан ўнг томонда 2,5 баробарга ошганлиги ва типик кардиомиоцитларнинг шу соҳада 1,5-2,5 баробарга катталашганлиги аниқланди; Фалло тетрадасида асосан ушбу GATA4, NKX2-5, NOTCH1, TBX1, MYH6 генларнинг мутацияси аниқланди ва ушбу туғма нуқсонларни ҳомиладор аёллар қони ёки лунж эпителийсидан олинган материал асосида ташхислаш мумкинлиги исботланганлиги келтирилди. Ушбу илмий янгиликлар таҳлилидан амалиёт учун қуйидаги амалий натижалар тавсия этилди. Фалло тетрадасида ривожланадиган иммуногистокимёвий ўзгаришларнинг морфологик хос хусусиятлари ва молекуляр генетик жихатлари орқали аниқ амалий тавсиялар юрак туғма нуқсонини олдиндан эрта ташхислаш ва кутиилаётган асоратларга қарши курашишида аниқ бир тактик тавсияларни ишлаб чиқиш учун асос бўлади. Шу билан бирга

морфологик ўзгаришлар орқали олинган натижалар тахлили бўйича мезонларга асосланган услубий тавсиялар ва алгоритм врач патологоанатомларга, неонатологлар ва кардиожаррохлар учун амалий тавсияларни ишлаб чиқиш учун асос бўлади. Тадқиқот ишмизни илмий ва амалий аҳамиятлари қуйидагича изоҳланган. Фалло тетрадасида она томонидан мавжуд бўлган хавф омиллари мавжудлиги, ҳомиладорликда амнион суюқлигининг кўпайиши, туғруқ пайтида паст иштимой муҳит ва бошқалардан иборатдир. Фалло тетрадасида бўлмачалар ва қоринчалараро тўсиқдаги нуқсоннинг локализацияси ва тешикнинг ўлчамларининг аорта диаметрига солиштира кўрсаткичларидан катта ёки кичиклиги ва атроф тўқимасидаги патоморфологик ўзига хослигини назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти, Фалло тетрадасида юракдан тўсатдан ўлим кўрсаткичининг юқори бўлиши (49% ни ташкил этади, Гис тутамалари ва Пуркинъе толаларининг ривожланиш аномалияси туфайли калта йўғон кўринишда бўлиши, импульсларни тарқалишига тўсқинлик қилувчи сийрак ва дағал толали фиброз тўқимали блокранишларнинг юзага келиши ва бошқалар), қоринчалар фибрилляцияси, ўтказувчи йўлларнинг нуқсон сабабли тўлиқ шаклланмаслиги, атипик кардиомиоцитларнинг носинхрон локализацияси туфайли миокард етишмовчилиги кўринишдаги ўзгариш-ларни клиник морфологик нуқтаи назардан олинган маълумотлар асосида, амалий кардиожаррохлар учун даволаш тактикасини белгилаш ва ЭХОЭКГ маълумотлари асосида чуқур дистрофик ва некробиотик ўзгаришларга шубҳа қилинганда радикал коррекциялаш амалиётини босқичли паллиатив даволашга тавсия этиш учун асос бўлади. Радикал коррекциялаш амалиётидан кейинги даврда миокардда юзага келган иккиламчи морфологик адаптация ва морфофункционал зўриққан миокардда Пуркинъе толаларининг кескин гидропик дистрофияга учраши оқибатида, постжаррохлик ўткир миокард етишмовчилиги сабабли ўлим кўрсаткич-ларини олдини олиш учун муҳим аҳамият касб этиши

келтирилди. Юракнинг туғма нуқсонлари (ЮТН) шаклланишига мойил бўлган муҳим омиллар: онанинг ёши; ота-оналардаги эндокрин касалликлар; хомиладорлик шиши ва презклампсия; хомиланинг тушиш хавфи; чақалоқнинг ўлик туғилиши; оилада туғма нуқсонлари бўлган бошқа болаларнинг мавжудлиги; ота-оналарнинг ижтимоий ҳаёти ва ҳаётий унсурлари (рўйхатга олинмаган никоҳ ва аёлларнинг мунтазам режали тиббий кўриги мониторинги) ва бошқалар. Бу омиллар хомиладорлик даврида соғлом турмуш тарзи ва овқатланиш режими бўйича назоратни етишмаслиги, бу эса мазкур омиллар турли аномал ҳодисалар ривожланиш занжирини боғланишига ва тератогеннинг узоқ вақт таъсирига олиб келади (Демикова Н. С. ва бошқ. 2021). Санк-Петербургдаги болалар касалхонасида Anderson RH, Allwork SP, Хо SY ўз ишида Фалло тетрадаси бўлган 53 нафар бемор юрагининг анатомиясини Фалло тетрадаси жарроҳлик анатомиясини кўрсатиб тақдим қилган.

Барча юракларда қоринчалараро девор нуқсони, аортанинг қайта тузилиши, инфундибуляр ўпка обструкцияси ва ўнг қоринча гипертрофияси аниқланган. Ҳаётийлик даврида юракларнинг ҳеч қайси бирида жарроҳлик амалиёти ўтказилмаган. Олимлар жарроҳлик учун алоҳида аҳамиятига эга бўлган хусусиятларига эътибор қаратишади. Шундай қилиб, қоринчалараро девор нуқсони ўзгарувчан шаклга эга эканлиги аниқланди. Бу 42 та юракда ўтказилиб кўрилган. 11 та юракда у тўлиқ мушак қатламлари ёйига эга, қолган юракларда эса аорта ва ўпка клапанларининг бир-бирига боғланган ҳалқалари (субартериал) билан қопланган. Гистологик тажрибалардан маълум бўлишича, мазкур нуқсонлардаги ўзгарувчан морфология атриовентрикуляр ўтказувчан тўқималарнинг жарроҳлик анатомиясига сезиларли таъсир кўрсатишини аниқлаган. Беларусиялик олимлар (Куптсова А.Н. ва бошқ. 2022), кўпгина юрак клапанлари туғма нуқсонларининг таснифланмаган синдромлари қайт этилган ҳолатлар бўйича юрак-қон томир тизимининг аномалияларининг тузилиши ва морфологик хусусиятларини ўрганиб, кўплаб морфологик хусусиятларининг умумий қабул қилинган

систематикаси мавжуд эмаслигини таъкидлайдилар; бу синдромларнинг гетероген гуруҳи саналиб, буларга қуйидагилар киради: хромосома касалликлари ва хромосома бўлмаган табиат эга касалликлар ҳисобланади. Кўплаб юрак туғма нуқсонларнинг (ЮТҚ) таснифланмаган комплекслари алоҳида аҳамиятга эга. Давлат соғлиқни сақлаш муассасаси “Томельский вилоят клиник патологоанатомик бюроси” маълумотларига кўра, 2015 йилдан 2021 йилгача бўлган давр оралиғида кўплаб юрак туғма нуқсонларнинг комплексига кирувчи юрак-қон томир тизимининг таснифланмаган туғма нуқсонлари таркибида қоринчалараро девор нуқсонлари ва юракнинг чап бўлаги гипоплазияси синдроми юқори ўринларда турса, атриовентрикуляр боғланиш, Фалло тетрадаси ва бошқа нуқсонлар камроқ кузатган.

Суҳачева Т.В, Серов Р.А (2022) туғма юрак касаллиги бўлган болаларда ўнг қоринча кардиомиоцитларининг пролиферациясининг камайиши билан тезлаштирилган ўсиш, дифференциация ва плоидияни кўриб чиқади. Фалло тетрадаси Фалло тетрадаси (ФТ) бўлган болаларнинг миокардлари туғилгандан сўнг дарҳол гемодинамик ортиқча юклама ва гипоксемияга тўқнаш келади. Ҳаётининг биринчи йилларида ФТ билан оғриган болаларда ўнг қоринча кардиомиоцитларининг плоидлиги ва морфологиясидаги ўзгаришларнинг қиёсий таҳлили уларнинг назорат гуруҳига нисбатан сезиларли ўсишини кўрсатди. ФТ билан оғриган болаларда Коннексин 43 ни ўз ичига олган бўшлиқ бирикмаларининг асосан диффуз тарқалиши кузатилди, улар кардиомиоцитлар сарколеммаси бўйлаб кардиомиоцитлар дифференциациясининг кучайиши натижасида кардиомиоцитларнинг ҳаракат потенциалларининг тарқалиши учун зарур бўлган хужайралараро ёпишқоқликни ҳосил қилувчи дискларга қайта тақсимланди. Ki67-мусбат кардиомиоцитлар сони жуда хилма-хил бўлиб, 7,0 дан 1025,5/106 кардиомиоцитларгача бўлган, шунингдек, миоцитлар дифференциациясининг ортиши билан камаяди. Фалло тетрадаси билан

хасталанган болаларда кардиомиоцитларнинг етилмаганлиги ва пролифератив фаоллигининг ультраструктура белгилари кўрсатилди.

Мушакларга хос актин, веметена, десмина ва эпидермал ўсиш омили рецепторлари (ЭЎОР) учун мазкур тасвирлар бу тўқималарнинг гиперактивлигининг маҳаллий хусусиятини кўрсатади. Миокарддаги ламинин назорат гуруҳ тўқималарининг қолган қисми билан солиштирганда Фалло тетрадаси тўқимасида эндокард хужайралари, субэндокардиал кардиомиоцитлар ва қон-томирларнинг чегарасини (интерфейсини) аниқ белгилаб қўйган. Умуман олганда, ФТдаги ўзгаришлар ёшга боғлиқ бўлиб, кекса беморларда камроқ маҳаллий миокарднинг реактивлиги кузатилади. Ушбу маълумотлар Фалло тетрадасида РВОТ мушакларининг давом этаётган мураккаб қайта моделлашганлигини кўрсатади. Сухачева Т.В., Серов Р.А., Боскерия Л.А. (2018) Фаллот тетрадаси билан хасталанган болалар ҳаётининг биринчи йилидаги кардиомиоцитлар ультраструктурасининг хусусиятларини кўриб чиқиш лозим бўлади. Фаллот тетрадаси (ФТ) бўлган болаларда мазкур юрак нуқсонидан келиб чиқадиган қон айланиш гемодинамикасидаги димланиш ҳолатларида кардиомиоцитларнинг (КМ) дифференциацияси кузатилади. Маълумки, юрак касалликларининг характерли анатомик компонентлари – қоринчалараро девор нуқсони, аорта томирининг ўнгга силжиши, ўнг қоринча чиқиш йўлининг (ЎҚЧЙ) бекилиб қолиши (обструкцияси) ва ўнг қоринча миокард қаватининг гипертрофияси - ТБХ1, ТБХ5, ХКХ2.5, ГАТА4, ГАТА5 транскрипция омилларидан; ГАТА6, юракнинг нормал ривожланиши учун зарур генлардаги аутосомал доминант гетерозигота мутациялар туфайли юзага келади.

Фалло тетрадаси билан боғлиқ яна бир кенг тарқалган генетик касаллик - бу трисомия 21 (Даун синдроми). ТФ билан касалланган болаларда СМС ультраструктурасининг олдинги тадқиқотлари миёкардда ўзига хос ўзгаришларни аниқламади - кардиомиоцитларнинг интенсив катталашиши ва дифференциацияси белгилари, фаол миофибриллогенез тасвирланган, ФТ билан оғриган ўсмирлар ва катталар миокардида эса ультраструктура

белгилари ва гипертрофия - кардиомиоцитлар ҳажмининг ошиши қайд этилади. Уларда бир нечта ядроларнинг мавжудлиги, саркоплазмада кўп сонли рибосомаларнинг мавжудлиги, миофибрил-лардаги Т-тизим найчаларининг кенгайиши, Z дисклари тузилишининг бузилишини кўриш мумкин бўлади. Кардиомиоцитлар морфологиясининг бу хусусиятлари ҳаётнинг биринчи йилларида ФТ билан касалланган баъзи беморларда ҳам кузатилади, бу касалликнинг давомийлиги ва шунга мос равишда беморларнинг ёши ошгани сайин кардиомиоцитлар ултраструктурасидаги ўзгаришларнинг кучайиб боришини кўрсатади. ФТ билан хасталанган болаларнинг миокардидаги ўзаро бир бири билан зич жойлашган кардиомиоцитларда ўчоқли бузилишлар ҳам аниқланган бўлиб, миоцитлар шаклидаги ўзгаришлар қўшимча латерал ўзаро боғланмалар ҳосил қилувчи дискларнинг пайдо бўлиши билан бирга келади.

Баъзи кардиомиоцитларда сарколемма остидаги ядронинг турли шаклдаги ҳолати, саркоплазманинг “бўртиқ” зоналари ва кардиомиоцитлардаги дистрофик ўзгаришлар қайд этилган. Фалло тетрадаси билан ҳаётнинг биринчи йилларидаги болаларда ўнг қоринча чиқиш йўли (ЎҚЧЙ) миокардининг кардиомиоцитларида фаол ўсиш ва дифференциация ҳолатида миокардга хос бўлган ультраструктуравий ўзгаришлар аниқланди яъни, кардиомиоцитлар диаметри ва узунлигининг ошиши, ўсиши, ядроларининг сонининг ортиши, миофибриллогенез, кичик дегенератив ўзгаришлар билан биргаликда синтетик ва пролифератив фаоллик белгилари ҳам кузатилди.

Неонатал эхокардиограмма ретроспектив тарзда канал тўсиғи бурчагини ўлчаш учун таҳлил қилинди (канал девори ва аорта қопқоғининг марказидан парастернал қисқа ўқ сифатида ўтадиган горизонтал текислик орасидаги бурчак, каттароқ бурчак билан конус тўсиғи деворининг каттароқ антероцефалад оғишини кўрсатади), қалинлиги ва канал девори тўсиғининг узунлиги ва декстрапозицияси даражаси аорта, шунингдек ўпка артерияси ҳалқасининг ўлчамлари ва z-баллари, ўпка артерияларининг асосий ва

шоҳлари. Натижалар орасида гиперцианоз ҳолатларининг пайдо бўлиши ва неонатал жарроҳлик зарурати мавжуд. Биринчи эхокардиограммадаги ўртача ёш 2 кун (диапазон, 0-12 кун). Операциянинг ўртача ёши 94 кун (диапазон, 5 дан 282 кунгача); Гиперцианоз хуружлари 17 (34%) нафар беморда кузатилган ва 9 нафар (18%) неонатал коррекциядан ўтган. Канал деворининг кенгроқ бурчаги мавжудлиги гиперцианоз ҳолатларининг пайдо бўлиши ($59 \pm 21^\circ$, $48 \pm 13^\circ$, $p = 0.23, 67$) ва неонатал жарроҳлик зарурати ($13 \pm 48^\circ$ га, қарши кўрсатмаси $16 \pm 0.04^\circ$, $P = 60, 64$) билан сезиларли даражада боғлиқ эди. Канал девори бурчаклари $\geq 78^\circ$ учун гиперцианоз ҳолатларининг кузатилишининг ижобий ва салбий прогнозли қийматлари мос равишда $< > \%$ ва $< > \%$ бўлди. Шунини таъкидлаш лозимки, дастлабки эхокардиографияда ўнг қоринча чиқиш йўлининг Допплер градиенти, аорта декстропозияси даражаси ва ўпка ёки аорта қопқоғининг катталиги бу натижалар билан боғлиқ бўлмади. Муаллифларнинг таъкидлашича: канал девори тўсиғининг кенгроқ бурчаги гиперцианотик хуружларнинг пайдо бўлиши ва неонатал жарроҳлик зарурати билан боғлиқ саналади.

Эволюцион жиҳатдан юрак нуқсонларининг ривожланиш генетикаси эмбрионал ривожланиш давларини таҳлил қилиш орқали юрак ривожланишининг динамик кўриниши билан юрак морфогенезининг молекуляр генетикасига қадар ривожланишни ўрганиш лозим саналади. Насл қолдириш таҳлили, ҳайвонларнинг трансген моделлари ва ривожланаётган юракнинг ретроспектив клонал таҳлили юракнинг алоҳида идентификациясини ва уларнинг тегишлилик аҳамиятини аниқлашга олиб келди. Туғма юрак нуқсонлари генетикаси, шунингдек, оилавий наслий касалликларнинг такрорланишларнинг расмий генетик таҳлилидан ёки популяцияга асосланган таҳлиллардан ҳайвонлар моделларида аниқланган генлардаги мутацияларни скринингга қадар ривожланди. Мазкур янги пайдо бўлган тушунчаларга асосланиб, юрак туғма нуқсонлари бўйича генетик турли туманлик (гетерогенлик)лар унинг анатомиясига эмас, балки пайдо бўлаётган юрак нуқсонининг механизмига асосланади. Ушбу берилган ёндашувлардан

фойдаланиб, молекуляр бузилишлардаги генетик гетерогенлик ёки оила аъзолари орасидаги ўзгаришларни ҳеч бўлмаганда қисман тушунтириш мумкин бўлади. Молекуляр эмбриологлар, патологоанатомлар ва болалар кардиологлари ўртасидаги яқин ҳамкорлик юрак морфогенези ва юрак нуқсонлари генетикаси соҳасидаги билимларни янада ривожлантириш учун жуда муҳим қадам саналади.

Унинг асосида юрак эмбриологияси атроф-муҳит билан ўзаро таъсирлари ва хусусан, гемодинамик шовқинлар билан шаклланади, бу айниқса ташқи гемодинамик стимулларга жавобан ривожланишга кучсиз саналади; балки унга юқори даражада мослашиш қобилятини беради ва шу билан туғилишдан олдин ҳаётий деб топилган фенотипларнинг чекланган доирасини тушунтиради. Генетик жиҳатдан тартибга солишнинг ўта мураккаб ва кўпгина тартибга солувчи даражалари эпигенетик регуляторлар – она қорнидаги муҳит, гемодинамик ўзгаришлар, микроэлементларнинг мавжудлиги, токсик моддалар таъсири - эмбриологик ривожланишдаги бузилишларга алоқадор бўладиган аниқ механизмни очишни мураккаблаштиради. Бироқ, далиллар тўпланганидек, бу омиллар аниқланган ва тушунтирилмаган юрак патогенези ўртасидаги бўшлиқни бартараф этиши ва потенциал ҳимоя чораларини таъминлашга хизмат қилиши мумкин.

Юрак қоринчалар оралиғи субвалвуляр соҳаси нуқсони гестациянинг 24-32 ҳафталигида аниқланган, кечки пайтдаги 2-скрининг текширувда қоринчалараро субвалвуляр соҳасида ва ўнг қоринчадан чиққан ўпка венасида стеноз ва ўнг қоринчада такомил топаётган гипертрофия нуқсонини аниқлаш қийинлигини кўрсатади. Бу туғма нуқсонни кеч аниқлашнинг сабаби, бу нуқсон аксарият ҳолларда кичик бўлишидир. Фалло тетрадасининг функционал бузилшларни маълум муддат, туғруқнинг охиригача компенсацияланиб туриши, туғруқдан кейинги даврда Фалло тетрадаси билан туғилган болалар тиббий ҳужжатлари ва аутопсия маълумотлари асосида танотогенез сабабларини таҳлил қилиш орқали, нуқсон диаметри аорта қопқоқ диаметридан катта бўлганда ўлим сабаби

сифатида ўпка гипертензияси кўрсатилса, юракни ўтказувчи тизими ривожланиш аномалияси сабабли Гисс тутамининг тотал аномалияси ва ўтказувчи йўлларнинг етишмовчилиги юракка боғлиқ тўсатдан ўлимнинг ривожланишига олиб келади. Ўпка гипертензиясининг оғир кечиши нуқсонининг катталигига боғлиқ бўлиб, асосан ўнг қоринчанинг морфофункционал зўриқиши ва дилатацияси, “ўпка юраги” ривожланишига олиб келади. Бу ўзгаришлар эса, бемор ўлимига бевосита сабаб бўлади. Фалло тетрадасидаги нуқсонлар қўшимча ҳолда юрак миокардининг функционал етишмовчилиги ривожланиши ҳам бевосита ўлимга олиб келиши аниқланди.

Мамлакатимизда Фалло тетрадасининг учраш даражаси, 2018-2023 йиллар кесими бўйича, барча юрак туғма нуқсонлари ичида 3 нчи ўринни эгаллайди. Бу эса, муаммони долзарблигини ва ўрганишни замонавий усуллари излашни тақозо этади. Қуйидаги жадвалда Мамлакатимиз вилояти кесимида юрак туғма нуқсонларининг регионал тарқалиши ҳақидаги маълумотлар жадвал кўринишида келтирилган.

Тўсатдан юракка боғлиқ ўлим Фалло тетрадасида 25% да кузатилиб, реал кузатишлар асосида аниқланиб, аутопсия амалиётида ушбу ўзгаришларнинг морфологик сусбтрати сифатида юракни тонуссиз ҳолатда бўлиши, ўпкаларда шишни аниқланмаслиги, буйрак усти безида қон қуйилишлар кўринишида намоён бўлиши билан тасдиқланади.

Фалло тетрадасида она томонидан ҳомиладорлик пайтида хавфли омиллардан гестациянинг биринчи уч ойлигида ўткир респиратор вирусли инфекция (31,3%), анемия (22,9%), цитомегаловирус (14,6%), герпес вирус (10,9%) учраганлиги аниқланди. Хавфли омил сифатида аёлларнинг ёш гуруҳларидан 28-35 ёшлилар (59,8%), 36-40 ёшлилар (40,2%) ташкил қилди.

Фалло тетрадасида қоринчалараро девор мушакли қисмининг нуқсони кичик бўлганлигидан, уни гестациянинг 28-38 ҳафталигида аниқланиши, бу нуқсоннинг ташхиси қийинлигини кўрсатади. Албатта, ташхислашни мукамал амалга оширишда, аксарият, текширув ҳомиладорликни биринчи 3

ойлигида тўлиқ амалга оширилиши ёки скринг текширувини молекуляр генетик даражада амалга оширишни йўлга қўйишни тақозо этади.

Микроскопик текширишларда, ўнг қорича кардиомиоцитлар тутамида ҳар хил кўринишдаги тўлқинсимон ингичка ва йирик миоцитлар аниқланиб, кўпчилигида гидропик, энди шаклланаётган оқсилли дистрофия, мушак тутамлари оралиғида шишлар, вена томирларида тўлақонлик, ўтказувчи йўлларда шиш ва ретикуляр қопласининг деструкцияси ва дефрагментацияси кўринишидаги морфологик ўзгаришларгина аниқланади. Айнан, Фалло тетрадасида, танотгенезни баҳолашда, ўнг қоринчадан чиқувчи ўпка артерияларини бошланғич қисми соҳасидаги миокард таркибидаги кардимомииоцитлар тутамини текшириш муҳим маълумотларни беради. Бу эса, суд тиббий ва патологоанатомик текширишларда Фалло тетрадасидаги тўсатдан ўлимнинг 25-38% ларида, тўғри ташхис қўйиш ва ўлимга олиб келган сабабларни аниқлаш учун муҳим аҳамият касб этади. Анан ўнг қоринча субэндокардиал соҳасидаги Гисс тутамидан тарқалган ўтказувчи толаларнинг периметрида шишлар, тола таркибидаги бўкишга учраган тузилмларига асосланишни тақозо этиши билан характерланади.

Фалло тетрадасида жараённинг сурункали тус олганлигини ва миокарднинг атривентрикуляр соҳасида гемодинамик бузилишлар сабабли, фибробластларнинг пролифератив фаоллигини ривожланганлиги, гистиоцитларни ҳам кам миқдорда пролиферацияси ва чандиқланган миосклероз ва перикардioskлероз ўчоқлари шаклланганлигини кўрсатди. Шу нуқтада эслатиб ўтиш керак, Фалло тетрадасини классик тури билан туғилган чақалоқларнинг 25-39%да морфологик адаптация асосан миокардиосклерознинг ривожланиши ва репаратив регенерациянинг субституция кўринишда юзага келши аниқланиб. Танотогенезда ушбу омил муҳим рол ўйнаганлиги ва аксарият ўткир юракга боғлиқ ўлимнинг юзага келишини тасдиқлайди. Бу эса, амалиётчи кардиохирургларни Фалло тетрадасини даволашда ҳар 4 нчи беморни ушбу кўрсаткичларини инобатга олган ҳолда даволаш тактикасини ўзгартириши лозимлигини такидлаш керак. Айни

кумуш билан импрегнация қилинган юракнинг атриовентрикуляр сохаси ва ўнг қоринчанинг айнан шу сохасидан ўпкага боровчи артерияларнинг бошланган сохасида, фиброэластоз, миосклероз ва ўтказувчи йўлларнинг гистиологик жihatдан ретикуляр қопламасининг титилиши ва толаларда бўкиш каби морфологик ўзгаришларнинг топилиши юқоридаги фикримизни тасдиқлайди.

Ўтказувчи йўлларнинг аксарияти қўнғир қора рангда, ретикуляр тола ва эластик толалар тилла рангда, коллаген толалар ва тўқиманинг бошқа сохалари жигар рангга бўялади. Фалло тетрадасида Синоатриал тугундан тарқалувчи тутамларнинг турли даражада ўзгаришлари, хажмий ва сифатий ўзгаришлари, юрак қоринчаларининг турли сохаларида гипертрофик ва атрофик ўзгаришлар билан намоён бўлади. Жумладан субвалвуляр сохадаги тешик нуқсонларида Гисс ўзагидан тарқалувчи толаларнинг аксарияти ўнг қоринча томонга тармоқланиб, кам сонли толалар чап қоринчага тармоқланади.

Субэндокардиал шишларнинг сақланиши, ўтказувчи толаларнинг атрофидаги титилган ретикуляр тузилмлар ва типик кардиомиоцитларнинг тутамлари оралиғида сийрак толали бириктирувчи тўқима тилла сариқ рангда (кумуш импрегнацияланган бўёқда) хар хил тармоқланган ўчоқлари аниқланади. Бу эса, айнан ўтказувчи йўллардаги блоканишларга олиб келиши билан характерланади. Кўпчилик ҳолатларда эндокард ва миокарднинг оралиғида яққол шаклланган оралиқ шишларнинг периметри айнан кумушли импрегнацияда бўялганда яққол тасвирлан-ганлиги ва бу жараён миокардни автоматизмини издан чиқишини тасдиқлайдиган морфологик субстратлардан бири ҳисобланади.

Хулоса, ўрнида таъкидлаш мумкинки, Фалло тетрадасида ривожланиш аномалиясининг локализациясига қараб, юракнинг тотал ўтказувчи йўлларида ҳам айнан, нуқсон чегаралари ва периметрида ўтказувчи йўлларнинг ривожланиш гипоплазияси аниқланди. Айнан гипоплазия кумуш импрегнациясида, майда ингичка толали оч цитоплазмали ўтказувчи

толаларнинг бўлиши, субэндокардиал соханинг мускул эластик соҳасидаги Пуркине толаларининг эса, гипертрофик ўзгаришлари аниқланди. Ушбу парадокс айнан, импульсларнинг арипик кардиомиоцитларнинг ривожланмаган соҳасида тўпланиши ва шаклланган атипик миоцитлар орқали гиперимпульсацияси кўринишида ўтиши шу соҳадаги типик ва атипик кардиомиоцитларнинг паралелл кататлиши билан давом этганлиги аниқланди. Айнан, нуқсон атрофида, мушак тутамлари ҳар хил ктталиқда бўлиб, оралиқда дағал толали шаклланган коллаген толаларнинг тартибсиз ўчоқлари аниқланади. Бу эса, ўз навбатида морфологик адаптацияга учраган миокардда импульсларнинг синхрон ўтказувчанлигини блокляниши клиник морфологик жихатдан юрак фибрилляцияси ва ўткир юракка боғлиқ ўлимнинг тезкор юз беришига олиб келади. Амалий кардиохирургия соҳасида ушбу феноменни инобатга олиб ва даволаш тактикаси ва радикал коррекциялаш амалиётини паллиатив танлаш имкони учун морфологик асос бўладиган жихатдарни шакллантиради.

Пикрофуссин бўёғи орқали олинган натижалар таҳлили кўрсатишича, 0-30 кунлик даврда чақалоқлар юрагида дағал толали тузилмаларнинг такомил топаётган ўчоқлари фақат прогрессивланаётганлиги, тўқима стромаси мезенхимал хужайраларининг кескин пролифератив фаоллигини ошиши: фибробластлар томонидан тропоколлаген синтезининг кучайиши, улардан эса вақт ўтиши давомида коллаген толали тузилмаларнинг шаклланиши ривожланиб, кардиомиоцитларнинг интерпозиция кўринишида (интерпозиция бу кардиомиоцитлар оралиғига дағал толали тўқималарнинг ўсиб кириши ва мушак тутамлари бутунлигини ўзгартириши) олиб келиши аниқланади. Натижада миокарднинг гистиоархитектоникаси издан чиқиб, клиник морфологик жихатдан авж олувчи юрак етишмовчилиги, кичик қон айланиш доирасида венوز димланиш кўринишида намоён бўлишига олиб келади.

Тадқиқот ишида Фалло тетрадасини молекуляр генетик жихатларини ўрганишда, Республика Болалар миллий марказида Ўзбекистон Туркия ва

Ўбекистон Корея орасидаги ўзаро келишилган битимга асосланган наслий касалликларнинг молекуляр генетик мутациялари ва хромосом касалликлари лабораториясида турк генетик мутахассиси Erhan AÇAR билан биргаликда 2023 йилда амалга оширилди. Юрак тўқимасидан олинган кесмаларни молекуляр генетик текширишда (Human Genome hg19/GRCh37, RefSeq (выпуск 61), dbSNP (v147), 1000 Genomesphase3, gnomAD, фойдаланилди. Фалло тетрадасини аниқлашда қуйидаги мутаген генлар вариацияси аниқланди: CITED2, ZFPM2, айнан ушбу генларнинг ўзгариши Фалло тетрадасини ривожланишига олиб келиши аниқланди. Фалло тетрадаси ўзи мустақил холда аутосом доминант типда хромосома касалликлари билан биргаликда ҳам 1:7000 нисбатда учрайди. Бу эса, мамлакатимизда ўртача йилига 83 та холат аниқланиб, шулардан атига 25 холат молекуляр генетик текширувларда ўтказилади (4.4-жадвал).

Текширувларда JAG1 гени ҳам аниқланди. Бу эса, ҳар бир беморни молекуляр генетик текширишлиши заруратини тақозо этиб, *in situ* шароитида, флуоресцент гибридлаш текширувида, 22q11 хромосом делециясини аниқлашни талаб этади. Айнан юрак туғма нуқсонини молекуляр генетик жихатларини ўрганишда микро РНК кодланмайдиган 22 та турини мавжудлигини кўрсатиб, айнан ушбу микро РНК нинг турли комбинациядаги реализацияси барча турдаги юрак нуқсонларини юзага келиши таъминлайди NOTCH1, NOTCH2, GATA3, GATA5, GATA6, ZFPM2, HAND, NKX2-3, NKX2-5, NKX2-8, TBX1, TBX2, TBX3, TBX5, TBX18, TBX21, HEY1, HEY2, MEF2C и FOXP1. (4.4-жадвалда келтирилган). Айнан ушбу генларнинг аксарияти эмбрионал ривожланишнинг 8-12 ҳафталигида кардиогенез жараёнида зарур бўлган онтогенез компонентларини кодлайди. Шундан келиб чиқиб, хомиладорлик пайтида, она қонида ушбу генларни аниқланиши юрак туғма нуқсонларини турли хили ривожланаётганлигини кўрсатади. Бу эса, хомила ичи ривожланишида ноинвазив пренатал ташхислаш жараёнини янги босқичга олиб чиқади.

Фалло тетрадасини аниқлашда қуйидаги мутаген генлар вариацияси аниқланди: CITED2, ZFPM2, айнан ушбу генларнинг ўзгариши Фалло тетрадасини ривожланишига олиб келиши аниқланди.

5 хромосоманинг NKX2-5 генининг rs397516908 CCG>AT локусида жойлашган null CCG AT позицияга транскрипцияси оқибатида 90% ҳолатда юракнинг субвалвуляр ва атриовентрикуляр соҳаси клапанлар асоси юзаларидаги шаклланишни бузилиши билан намоён бўлиши аниқланди.

Фалло тетрадасида асосан ушбу GATA4, NKX2-5, NOTCH1, TBX1, MYH6 генларнинг мутацияси сабали ривожланиши аниқланди. Бу эса, Фалло тетрадасини юзага келишида мурқаб таркибли генлар комбинациясини турли локусларда мутацияга учраши ва бир бирини потенцирлаши оқибатида юзага келиши аниқланди. Айнан, шу генларни пастмолекуляр титрлари она қонида ёки генлар транскрипцияси она оғиз лунж эпителийсида ҳам аниқланди. Бу эса, Фалло тетрадасини эрта ташхислаш учун, хомиладорликни илк даврларида 7-12 ҳафталик муддатда аниқланиб, таргет панел орқали қиммат усулда даволаш имкоини беради. Энг олтин усуллардан бири бўлган эрта ташхислаш учун, никохланувчилардан аёлларнинг қони ёки лунж эпителийсидан олинган материал асосида ташхислаш мумкинлиги кўрсатади.

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

Фалло тетрадасида она томонидан хавфли омиллар мавжудлиги, хомиладорлик пайтида амнион суюқлигининг кўпайиши, ҳамда хомилини кариотиплаш натижалари асосида тасдиқланиши клиник врачлар томонидан юрак туғма нуқсонларини тўғри диагностика қилишда, даволаш тадбирларини режалаштиришда эътибор бериш тавсия қилинади.

Фалло тетрадасининг оқ ва кўк нуқсон турларида асосан ўпка артерияларининг стенозланиш кўрсаткични белгиловчи морфологик субстрат томир склерози прогрессивланишини кўрсатувчи ретроспектив маълумотлар нуқсонни олдиндан башоратлаш имконини беради.

Фалло тетрадасида қоринчалар субвалвуляр соха нуқсони чегаралари кўпол толали фиброз тўқима билан қопланганлиги, тутамлари атроф мушак тўқимага тарқалиб, кириб борганлиги, ўтказувчи йўлларни блокклашишини ва тўсатдан юза келадиган ўлимни олдини олиш учун чокларни шу сохада ўта эҳтиёткорлик билан қўйишни талаб этади.

Фалло тетрадасини ривожланишини олдини олишда кутилаётган ген мутацияларининг турига қараб беморни яшовчанлигини баҳолаш ва олдини олиш имконини беради.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

1. Аверкин И. И. и др. Клинический случай. 3Д-моделирование у новорожденного со сложной формой тетрады Фалло //Визуализация в медицине. – 2020. – Т. 2. – №. 2. – С. 40-46.
2. Агзамова Ш. А., Бабаджанова Ф. Р. Частота встречаемости и факторы риска развития врожденных пороков сердца у детей хорезмской области республики Узбекистан //Вестник национального детского медицинского центра. – 2022. – №. 2. – С. 11-15.
3. Антонова И., Богачева Е. В., Китаева Ю. Ю. Рол экзогенных факторов в формировании врожденных пороков развития // Экология человека. – 2010. – № 6. – С. 30–35
4. Аскерова, Рухангиз Исафил кызы Отдаленные результаты радикальной коррекции тетрады Фалло у взрослых: Автореф. дис...канд. мед. наук.- М., 2020.- 26 с.
5. Ахмедов А. Т. Особенности иммунной системы при врожденных пороках сердца //еуропеан жоурнал оф модерн медисине анд прастисе. – 2022. – Т. 2. – №. 3. – С. 35-40.
6. Ахмедов М. Э. Особенности основных факторов риска развития врожденных пороков сердца //Вестник национального детского медицинского центра. – 2022. – №. 2. – С. 40-43.
7. Балмагамбетова Г. Н. и др. врожденные пороки сердца—одна из основных причин перинатальной и младенческой смертности //Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. – 2022. Т. 35.№.1.С.49-56.
8. Балыкова Л. А. и др. Внезапная сердечная смерть у детей 0-17 лет в Республике Мордовия за 2007-2016 годы //Огарёв-Онлине. – 2018. – №. 15 (120). – С. 6.
9. Баязитова Ж. К. и др. Клинико-инструментальная диагностика врожденных пороков сердца у доношенных новорожденных в ранний

неонатальный период (анализ истории развития) //Медицина и экология. – 2016. – №. 3 (80). – С. 124-129.

10. Белокопытова М. С. и др. Двойное отхождение магистральных артерий от правого желудочка. Клинический случай //Научный вестник здравоохранения Кубани. – 2022. – №. 2. – С. 7-22.

11. Белозеров, Ю. М. Детская кардиология: рук-во / Ю. М. Белозеров. – М.: МЕДпресс–информ, 2004. – 600 с.

12. Белых Н. А. и др. Клинический случай гемолитической анемии, обусловленной дефицитом активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у ребенка //Дагестанской государственной медицинской академии, № 2 (39), 2021. – 2021. – С. 35.

13. Бокерия, Л. А. Хирургическое лечение болезней системы кровообращения в Российской Федерации (2010–2014 гг.) / Л. А. Бокерия, И. Н. Ступаков, Р. Г. Гудкова // Вестн. Росздравнадзора. – 2016.– № 1.–С. 63–69.

14. Бокерия Л. А. и др. Нормативные морфометрические базы данных для оценки диаметра аортального клапана у младенцев //Бюллетен НЦССХ им. АН Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2012. – Т. 13. – №. С6. – С. 245-245.

15. Борисенко Д. В., Ивкин А. А., Шукевич Д. Л. Современные методы ограничения системного воспалительного ответа при коррекции врожденных пороков сердца у детей в условиях искусственного кровообращения //Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10. – №. 2. – С. 113-124.

16. Василева М. А. Анализ динамики врожденных пороков сердца у новорожденных на территории Новосибирской области за 2015-2019 гг //Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19. – №. 7. – С. 36-37.

17. Гараева К. Г., Гаджиева Ф. Р. Перинатальное развитие плода у беременных женщин с пороками сердца //Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2018. – Т. 8. – №. 2. – С. 202-208.

18. Горшкова С. В., Шабалдин А. В. Система иммунологического прегравидарного прогнозирования риска формирования септалных врожденных пороков сердца у плода //КУЗБАСС: образование, наука, инновации. – 2017. – с. 221-222.

19. Громова О. А. и др. Системный анализ взаимосвязи дефицитов витаминов и врожденных пороков развития плода //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11. – №. 3. – С. 54-64.

20. Гущин Д.К. и др. успешная коррекция общего атриовентрикулярного канала с тетрадой фалло и гипоплазией правого желудочка у ребенка 2 лет 4 месяцев //Новости хирургии. – 2021. – Т. 29. – №. 5. – С. 629-635.

21. Демикова Н. С. и др. Значение генетических исследований в изучении природы врожденных пороков развития //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65. – №. 5. – С. 7-11.

22. Дерябина С. С. и др. Ретроспективный анализ случаев первичных иммунодефицитов у детей с врожденными пороками сердца //Российский иммунологический журнал. – 2020. – Т. 23. – №. 4. – С. 505-514.

23. Дугаров У. И., Шпагина М. Х., Хочиева Ж. Х. Причины и встречаемость врожденных пороков у детей //Наука и инновации-современные концепции. – 2020. – С. 137-141.

24. Егорова И.Ф., Пеняева Е.В., Бокерия Л.А. Структурные особенности кардиомиоцитов атриализованной части правого желудочка у больных с аномалией Эбштейна. //Архив патологии. 2014;76(2):13-16

25. Егорова И.Ф., Шарыкин А.С., Туманян М.Р., Плотникова Л.Р., Амиркулов Б.Д. Жировая дистрофия миокарда у больных тетрадой Фалло. //Архив патологии. 2003;65(4):40-4

26. Емелянчик Е. Ю. и др. Тактика педиатра при критических врожденных пороках сердца у новорожденных детей //Лечащий врач. – 2010. – №. 6. – С. 34-37.

27. Эбибулла Ж. А., Жаксылыкова Ж. Б., Нургалиева А. М. Тетрада фалло у ребенка 15 лет //Инновации в науке и практике. – 2019. – С. 143-152.

28. Жабина Е. С., Трешкур Т. В., Тулинцева Т. Э. Нагрузочные пробы в диагностике и определении клинической значимости желудочковых аритмий //Российский кардиологический журнал. – 2022.Т. 27.№.С6. С.34-35.

29. Жуламанова Дано Икрамовна Артериялараро анастамоз қоғйылган тетрада фалло беморларни операциядан кейинги даврда олиб бориш ва даволаш услубларини мукамаллаштириш/(PhD) диссертацияси автореферати.- Т., 2018.- 33 б.

30. Заклязминская Е. В. Генетика и ДНК-диагностика врожденных пороков сердца //Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2021. – Т. 9. – №. С3. – С. 14-20.

31. Зурначева Э. Г. и др. Нарушения ритма сердца у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца //Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – №. С6. – С. 35-36.

32. Ибрагимова З. А. Некоторые аспекты ультразвуковой диагностики врожденных пороков сердца у плода //ВИИИ международного конгресса «кардиология на перекрестке наук». – 2017. – С. 107.

33. Каримова С. А. Врожденные пороки сердца //Жоурнал оф нув сентурий инноватионс. – 2022. – Т. 10. – №. 2. – С. 101-104.

34. Кароматов И. Д., Унг-Санг Л., Абдуллаева Д. А. Телоциты-новый тип клеток как кандидат морфологического субстрата иглоукалывания и меридианов китайской медицины //Биология и интегративная медицина. – 2021. – №. 1 (48). – С. 419-435.

35. Климова А. Р. и др. Клинико-иммунологические особенности детей с врожденными пороками сердца //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61. – №. 4. – С. 173-174.

36. Козырев И. А. и др. Непосредственные результаты клапан-сохраняющей радикальной коррекции тетрады Фалло //Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2019. – Т. 23. – №. 1. – С. 9-16.

37. Козырев Иван Александрович Результаты ранней радикальной коррекции тетрады Фалло: Автореф. дис...канд. мед. наук.- М., 2021.- 24 с.

38. Коков А. Н. и др. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике врожденных пороков сердца у детей первых лет жизни // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013. №. 4. 42-49.

39. Котлукова Н. П. и др. Современная стратегия и тактика ведения детей с младенческими гемангиомами // Практика педиатра. – 2020. – №. 4. – С. 4-12.

40. Кузибаева Н. К., Музаффаров Д. Б., Таджибаева З. А. Структура врожденных пороков сердца у детей // Вятский медицинский вестник. – 2022. – №. 3 (75). – С. 58-65.

41. Кузнецова М. А. и др. Синдром ДЕЛ 18к у девочки-подростка 16 лет (обзор литературы с описанием клинического случая полиморфий и диагностических «коллизий») // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2021. – №. 2. – С. 39-47.

42. Купцова А. Н., Воропаев И. Ю. Структура и морфологические особенности аномалий сердечно-сосудистой системы при неклассифицированных синдромах множественных врожденных пороков развития. сб. науч. ст. ХИВ Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых, Гомел, 5-6 мая 2022 г. : в 6 т. / Гомел : ГомГМУ, 2022. – Т. 5. – С. 251–253.

43. Левашова О. А., Левашов С. Ю. Врожденные пороки сердца у детей г. Челябинска: региональные аспекты 20-летнего мониторинга // Сибирский научный медицинский журнал. – 2022. – Т. 42. – №. 1. – С. 79-85.

44. Литвинова Н. А. Рол ХЛА-ДРБ1 И ХЛА-Г в предрасположенности к развитию врожденных пороков сердца у детей : дис. – Кемеровский государственный университет, 2021.

45. Лукьянова И. С. и др. Пренатальные и постнатальные параллели при критических врожденных пороках сердца у плода // Акушерство. Гінекологія. Генетика. – 2016. – №. 2, № 3. – С. 31-38.

46. Любомудров, В.Г. Коррекция врожденных пороков сердца в периоде новорожденности / В. Г. Любомудров, В.Л. Кунгуцев, В.А. Болсуновский // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2007. – № 3. – С. 9.

47. Ляпин А. А., Тарасов Р. С. Современные данные о методах коррекции тетрады Фалло //Кардиология и Сердечно-Сосудистая Хирургия. – 2021. – Т. 14. – №. 5.

48. Мамедзаде Г. Т. Врожденные пороки сердца у плода и новорожденных: распространенность, структура и предикторы //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9. – №. 4. – С. 24-27.

49. Матаев, Виктор Сергеевич Анатомия, диагностика, особенности хирургического лечения тетрады Фалло в сочетании с субартериальным дефектом межжелудочковой перегородки Автореф. дис...канд. мед. наук.- М., 2011.- 25 с.

50. Медведев М. В. и др. Пренатальная диагностика и перинатальный исход при правой абберантной подключичной артерии: мультицентровой анализ 85 случаев //Пренатальная диагностика.–2021. – Т. 20. №. 2. С. 106-115.

51. Мекенбаева ПТ М. У. А. и др. Комплексная оценка осложнений у оперированных пациентов с тетрадой фалло на госпитальном этапе. – 2021.

52. Мелник С. И. и др. Синдром дел 22q11. 2 в практике педиатра //Медицинский Альянс. – 2022. – Т. 10. – №. 2.

53. Мухамадияров Р. А. и др. Различия структуры неоинтимы на голометаллическом стенте и заплате из политетрафторэтилена у детей после двухэтапной хирургической коррекции тетрады фалло //Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2022. – Т. 10. – №. 3 (37). – С. 64-75.

54. Мухамадияров Р. А., Кутихин А. Г. Исследование нормальной и патологической микроскопической анатомии кровеносных сосудов при помощи сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах //Фундаментальная и клиническая медицина.2019.Т. 4.№. 1.С.6-14.

55. Мухамадияров Р. А., Ляпин А. А., Кутихин А. Г. Ультраструктура стентированного участка выводного отдела правого желудочка у маловесных

детей перед радикальной коррекцией тетрады Фалло //Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2021. – Т. 9. – №. 2. – С. 46-58.

56. Наврузова Ш. И. и др. Распространенность врожденных пороков сердца у детей по Бухарской области //Интернаука. – 2019. – №.5-1.–С. 15-16.

57. Нарциссова Г. П., Волкова И. И., Ленко О. А. Роль факторов риска пренатального периода в возникновении врожденных пороков сердца //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014.Т. 59.№. 5. С. 39-44.

58. Новикова И. В. Хромосомные аномалии и пороки сердца: морфологическое исследование плодов, абортированных после пренатальной диагностики во II триместре беременности //Пренатальная диагностика. – 2021. – Т. 20. – №. 4. – С. 328-340.

59. Панченко Е. С., Исакова Е. С. Этиология врожденного порока сердца (тетрады Фалло) //Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной году науки и технологий,(Екатеринбург, 8-9 апреля 2021): в 3-х т. – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уралский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2021.

60. Пермякова Н. В., Долгова О. Б. Перспектива правовой оценки повреждения сердца при операции у ребенка с пороком сердца //Клинические, патологоанатомические и юридические аспекты ятрогений, врачебных ошибок и расхождений диагнозов. – 2019. – С. 95-100.

61. Первунина Татьяна Михайловна Кардиоренальные взаимоотношения при изолированных и сочетанных врожденных пороках сердца и почек у детей: Автореф. Дис. докт. Мед. наук.- СПб, 2019.- 40 с.

62. Петренко Ю. В. и др. Диагностика и тактика ведения врожденных пороков сердца в неонатальном периоде. Клинические рекомендации (проект) //Детская медицина Северо-Запада. – 2015. – Т. 6. – №. 3. – С. 11-27.

63. Печерина Т. Б., Кутихин А. Г. Биомаркеры фиброза миокарда и их генетическое регулирование у пациентов с сердечной недостаточностью //Российский кардиологический журнал. – 2020. – №. 10. – С. 139-144.

64. Понасенко А. В., Цепкина А. В. Посттранскрипционное регулирование в развитии врожденных пороков сердца: значение микроРНК //Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8. – №. 3. – С. 85-95.

65. Романов А. Б. и др. Абляция инцизионного трепетания предсердий с помощью системы роботизированной магнитной навигации у подростка с гигантским правым предсердием после хирургической коррекции тетрады Фалло и аномалии Эбштейна //Вестник аритмологии. – 2021. – Т. 28. – №. 4 (106). – С. 52-56.

66. Рудаева Е. В. и др. Врожденные пороки сердца и беременность //Фундаментальная и клиническая медицина.– 2019.– Т. 4. – №. 3. – С. 102-112.

67. Рудюк Л. А., Решетникова О. С. Макроскопические изменения плаценты при беременности, осложненной врожденными пороками сердца //Научно-практический рецензируемый журнал Клиническая и экспериментальная морфология. – 2019. – Т. 8. – №. 1. – С. 19-26.

68. Рудюк Л. А., Решетникова О. С. Врождённый порок сердца как, фактор диспропорций в развитии фетоплацентарного комплекса //Український морфологічний альманах. – 2014. – №. 12, № 1. – С. 86-89.

69. Рустембеккызы Ж., Жанәділова М. Ш., Турдунова Г. С. Причины возникновения, частота возникновения, диагностика и профилактика врожденных пороков развития плода //Школа Науки. – 2019. – №.1. С. 24-25.

70. Рыбалко Н. А. и др. Холтеровское мониторирование экг и респираторной кривой у новорожденных с врожденными пороками сердца: пилотное исследование типа «случай–контроль» //Педиатрия намест афтер ГН Сперанский. – 2021. – Т. 97. – №. 1.

71. Рябкина Е. Р. Филогенетически обусловленные врожденные пороки сердца группы фалло и беременность //Международный форум молодых исследователей. – 2022. – С. 307-311.

72. Саидова С. Й. Врожденные пороки сердца у детей и физическое развитие //Варкарорлик ва етаксхи тадқиқотлар онлайн илмий журнали. – 2021. – Т. 1. – №. 6. – С. 829-839.

73. Селяев В. С. и др. Протезирование двустворчатого неоаортального клапана у пациента после анатомической коррекции транспозиции магистральных артерий //Журнал им. НВ Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2022. – Т. 11. – №. 4. – С. 718-724.

74. Степанова А. В. Опыт пренатального центра по выявлению врожденных пороков сердца у плода //Пренатальная диагностика. – 2012. – Т. 11. – №. 4. – С. 362-365.

75. Стрижак Н. В., Егорова А. Т. Беременность, роды и перинатальные исходы на фоне врожденных пороков сердца //Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – Т. 53. – №. 5. – С. 8-12.

76. Сухачева Т. В. и др. Морфология телоцитов миокарда детей с тетрадой Фалло (ультраструктурное и иммуногистохимическое исследование) //Бюллетен НЦССХ им. АН Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2019. – Т. 20. – №. С5. – С. 162-162.

77. Татаринова Т. Н. и др. Роль мутаций гена NOTCH в развитии пороков сердца и сосудов //Трансляционная медицина. – 2015. №. 2-3. С.84-89.

78. Тозлиян Е. В. Микроделеция 22-й хромосомы у ребенка с задержкой физического развития: особенности эндокринного статуса, возможности терапии, клиническое наблюдение //Практика педиатра. – 2019. – №. 4. – С. 34-40.

79. Толстова Е. М. и др. Респираторные нарушения у ребенка с множественными пороками развития //Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – №. 1. – С. 236-242.

80. Туманян М. Р. и др. Сердечные биомаркеры у новорожденных и детей раннего возраста с врожденными пороками сердца //Педиатрия намет афтер ГН Сперанский. – 2022. – №. 3.
81. Фалюш Л. Н., Флоренсов В. В. Факторы риска врожденных пороков сердца //Акта Биомедиса Ссиентифиса. – 2010. – №. 6-2. – С. 67-69.
82. Фроленко, А. Л. Клинико–иммунологическая характеристика детей после тимэктомии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08, 14.03.09 / А. Л. Фроленко. – Оренбург, 2011. – 26 с.
83. Хаматханова, Е. М. Эпидемиологические аспекты врождённых пороков развития / Е. М. Хаматханова, Ю. И. Кучеров // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2007. – № 6. – С. 35–39.
84. Хамидов О. А. и др. Современные возможности ультразвуковой диагностики пороков сердца плода. – 2022.
85. Харитонов Н. А., Басаргина М. А., Евлосева Х. С. Ранняя диагностика пентады Кантрелла у новорожденного ребенка //Российский педиатрический журнал. – 2020. – Т. 23. – №. 3. – С. 204-207.
86. Хасанова К. А., Абрамян М. А. Современная лучевая диагностика врожденных пороков сердца у детей //Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2022. – Т. 12. – №. 3. – С. 6-17.
87. Цепокина А. В., Понасенко А. В. Генетика врожденных пороков сердца: современные тенденции изучения механизмов формирования и прогнозирования рисков развития //Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8. – №. 3. – С. 149-150.
88. Шабалдин А. В. и др. Генетические предикторы спорадических врожденных пороков сердца у детей //Молекулярная медицина. – 2022. – Т. 20. – №. 1. – С. 53-58.
89. Шадиева Х., Хайдарова С., Мамутова Э. Врожденные пороки сердца. масштаб проблемы, выявление факторов риска развития врожденных пороков сердца //Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. – 2021. – Т. 2. – №. 3.2. – С. 67-69.

90. Шелковникова В. Р., Блощинская И. А. Предрасполагающие факторы формирования врожденные пороков сердца у плода //Актуальные вопросы современной медицины. – 2021. – С. 126-127.

91. Шмулевич С. А. Влияние факторов риска на формирование врожденных пороков сердца и клинические показатели детей и подростков: Автореф. Дис... канд. мед. наук.- Кемерово, 2018.-23 с.

92. Шумакова Оксана Виталевна Оптимизация диагностики, консервативной терапии и маршрутизации новорожденных с обструктивными поражениями левых отделов сердца: Автореф. Дис.канд.мед.наук.М., 2021. 24 с.

93. Юлдашева У. и др. Врожденные пороки сердца у беременных – современное решение проблемы //Журнал проблемы биологии и медицины. – 2015. – №. 4, 1 (85). – С. 191-195.

94. Алипоур Сймакани РС, ван Генусхтен WЖ, Зандберген ЛМ, Хенри С, Таверне ЙЖХЖ, Меркус Д, Хелбинг WA, Бартелдс Б. Тхе ригхт вентрисле ин тетралогй оф Фаллот: адаптативн то секуентиал лоадинг. //Фронт Педиатр. 2023 Мар 16;11:1098248.

95. Андерсон РХ, Аллворк СП, Хо СЙ, Ленох СС, Зубербухлер ЖР. Сургисал анатомй оф тетралогй оф Фаллот. //Ж Тхорас Сардиовасс Сург. 1981 Жун;81(6):887-96.

96. Бабан А, Постма АВ, Марини М, Троссхио Г, Сантилли А, Пелегрини М, Сирлето П, Лероне М, Албанесе СБ, Барнетт П, Боогерд СЖ, Даллаписсола Б, Дигилио МС, Раваццола Р, Понгиглионе Г. Идентифисатион оф ТБХ5 мутатионс ин а сериес оф 94 пациентс витх тетралогй оф Фаллот. //Ам Ж Мед Генет А. 2014;164A(12):3100-3107

97. Бакходировна Т. С., Атамурадовна М. Л. Диагностика врожденных септалных пороков сердца у детей с коморбидной патологией (литературный обзор) //Жоурнал оф биомедисине анд прастисе. 2022.Т.7.№. 2.

98. Бамигбое-Таиwo ОТ, Адеефа Б, Онакпойа УУ, Ожо ОО, Еекпегха ЖО, Огунс А, Окенийи ЖА. Тетралогй оф Фаллот ин тхе насцент опен-хеарт

сургисал ера ин а тертиарй ҳоспитал ин соутҳ-west Нигерия: лессонс леарнт.
//Сардиовасс Ж Афр. 2022 Май-Жун 23;33(3):122-126.

99. Бамигбо-Таиwo ОТ, Адеефа Б, Онакпойа УУ, Ожо ОО, Еекпегха ЖО, Огунс А, Окенийи ЖА. Тетралогй оф Фаллот ин тхе насент опен-хеарт сургисал ера ин а тертиарй ҳоспитал ин соутҳ-west Нигерия: лессонс леарнт. Сардиовасс Ж Афр. 2022 Май-Жун 23;33(3):122-126.

100. Бёдард Е, МсСартхй КП, Димопоулос К, Гианнакоулас Г, Гатзоулис МА, Хо СЙ. Струстурал абнормалитиес оф тхе пулмонарий трунк ин тетралогй оф Фаллот анд потенциал слинисал имплицатионс: а морпхологисал студй.// Ж Ам Солл Сардиол. 2009;54:1883–1890.

101. Блум КМ, Мирҳайдари ГЖМ, Бреуер СК. Тиссуе енжинееринг: Релевансе то неонатал сонгенитал хеарт дисеасе. //Семин Фетал Неонатал Мед. 2022 Феб;27(1):101225.

102. Борсхеим КЕ, Woодс РК, Куҳн ЕМ, Фроммелт ПС. Сонал Септал Хйпоплаsia ин Тетралогй оф Фаллот-Импаст он Слинисал Соурсе, Треатмент Стратегиеc, анд Оутсомес Афтер Сургисал Интервенцион. //Педиатр Сардиол. 2023 Мар;44(3):587-598.

103. Схенг Ф, Зхао Ж, Ванг Й, Енг С, Видал М, Лоссалзо Ж. Сомпрехенсиве схарактеризатион оф протеин-протеин интерастионс пертурбед бй дисеасе мутатионс. //Нат Генет. 2021 Мар;53(3):342-353.

104. Схowdхурй УК, Жха А, Рай Р, Калаивани М, Хасижа С, Кумари Л, Схаухан А. Хистопатхологй оф тхе ригхт вентрисулар оутфлов траст анд тхе релатион то хемодинамисс ин пациентс витх репаиред тетралогй оф Фаллот.// Ж Тҳорас Сардиовасс Сург. 2019 Ост;158(4):1173-1183.e5.

105. Схowdхурй УК, Сатҳиа С, Рай Р, Сингх Р, Прадееп КК, Венугопал П. Хистопатхологй оф тхе ригхт вентрисулар оутфлов траст анд итс релатионсхип то слинисал оутсомес анд аррхйтҳмиас ин пациентс витх тетралогй оф Фаллот. //Ж Тҳорас Сардиовасс Сург. 2006 Ауг;132(2):270-7

106. Девендран В, Анжитх ПР, Сингхи АК, Жесудиан В, Схерифф ЕА, Сивакумар К, Варгхесе Р. Тетралогй оф Фаллот витх субартериал

вентрисулар септал дефест: Сургисал оутсоне ин тхе суррент ера. //Анн Педиатр Сардиол. 2015 Жан-Апр;8(1):4-9.

107. Дуро РП, Моура С, Леите-Мореира А. Анатомопхйсиологис басис оф тетралогй оф Фаллот анд итс слинисал имплисатионс. //Рев Порт Сардиол. 2010 Апр;29(4):591-630.

108. Егбе АС, Анавекар НС, Соннолль ХМ. Абнормал пулмонарй артериал еластансе ис ассосиатед витх редусед ехерсисе сапаситй ин тетралогй оф Фаллот. //Ж Ам Хеарт Ассос. 2019;8:e011731.

109. Елсаед А, Гилберт К, Ссаденг М, Сowan БР, Пусхпаражах К, Йоунг АА. Фоур-дименсионал флов сардиовассулар магнетис ресонансе ин тетралогй оф Фаллот: а сйстематис ревиеш. //Ж Сардиовасс Магн Ресон. 2021 Май 20;23(1):59.

110. Еванс WН. "Тетралогй оф Фаллот" анд Етиенне-Лоуис Артхур Фаллот. //Педиатр Сардиол. 2008 Май;29(3):637-40.

111. Фарах МС, Састро СР, Мореира ВМ, Рисо Аде А, Лопес АА, Аиелло ВД. Тхе мйосардиум ин тетралогй оф Фаллот: а хистологисал анд морпхометрис студй. //Арқ Брас Сардиол. 2009 Мар;92(3):160-7, 163-71

112. Фукуда Т, Сузуки Т, Ито Т. Слинисал анд морпхологис феатурес оф перимембраноус вентрисулар септал дефест витх оверридинг оф тхе аорта--тхе со-саллед Еисенменгер вентрисулар септал дефест. А студй макинг сомпарисонс витх тетралогй оф Фаллот анд перимембраноус вентрисулар дефест витхоут аортис оверридинг. //Сардиол Йоунг. 2000 Ост;10(4):343-52.

113. Гатзоулис МА, Соукиас Н, Хо СЙ, Жосен М, Андерсон РХ. Есхосардиограпхис анд морпхологисал коррелатионс ин тетралогй оф Фаллот. //Еур Хеарт Ж. Феб;20(3):221-31.

114. Гортер ТМ, Обоката М, Реддй ЙН, Меленовскй В, Борлауг БА. Ехерсисе унмаскс дистинст патхопхйсиологис феатурес ин хеарт фаилуре витх пресервед ежестион фразион анд пулмонарй вассулар дисеасе.// Еур Хеарт Ж. 2018;39:2825–2835

115. Ҳоссеинпоур АР, Жонес ТЖ, Баррон ДЖ, Браун WЖ, Андерсон РХ. Ан аппресиатион оф тхе структурал вариабилити ин тхе компонентс оф тхе венктрисулар оутлетс ин сонгениталлй малформед хеартс. //Еур Ж Сардиотхорас Сург. 2007 Май;31(5):888-93.

116. Инузука Р, Секи М, Сугимото М, Саики Х, Масутани С, Сензаки Х. Пулмонарй артериал валл стиффнесс анд итс импаст он ригхт венктрисулар афтерлоад ин пациентс витх репаред тетралогй оф Фаллот. //Анн Тхорас Сург. 2013;96:1435–1441.

117. Кеелан Ж, Пасумарти Н, Сроок С, Десост Г, Ванг Й, Срийстал МА, Схах А, Басха Е, Мерсер-Роса Л, ДиЛорензо М. Ригхт Венктрисулар Страин ин Пациентс Витх Дустанл-Депендент Тетралогй оф Фаллот. //Ж Ам Сос Есхосардиогра. 2023 Жун;36(6):654-665

118. Кхажали З, Моҳаммади Н, Толоуеитабар Й, Малеки М, Саеди С, Норузи З, Мазлоум-Задеҳ С, Схенагхлоу М, Жалали А, Татари Х, Алирамезанй М. Схорт-терм оутсомес фоллоуинг тотал соррестион оф тетралогй оф фаллот ин адулт пациентс.// Ж Сардиотхорас Сург. 2023 Нов 14;18(1):324

119. Кхан СМ, Друри НЕ, Стисклеј Ж, Баррон ДЖ, Браун WЖ, Жонес ТЖ, Андерсон РХ, Срусеан А. Тетралогй оф Фаллот: морпхологисал вариатионс анд имплисатионс фор сургисал репаир. //Еур Ж Сардиотхорас Сург. 2019 Жул 1;56(1):101-109.

120. Кхеироллахи М, Кхосрави Ф, Асхоури С, Ахмади А. Ехистенсе оф мутатионс ин тхе хомеодомаин-енсодинг регион оф НКХ2.5 гене ин Ираниан пациентс витх тетралогй оф Фаллот. //Ж Рес Мед Сси. 2016;21:24

121. Ким СЖ, Ли МХ, Нох СИ, Ким СХ, Лее СХ, Йоон ЖК. Импаст оф Пулмонарй Артериал Еластансе он Ригхт Венктрисулар Месханисс анд Ехерсисе Сапаситй ин Репаред Тетралогй оф Фаллот. //Кореан Сирс Ж. 2023 Жун;53(6):406-417.

122. Курувилла С, Балакриснан К, Парватхй У. Ригхт вентрисулар мйосардиум ин Фаллотъс тетралогй: а лигхт мисроссопис, морпхометрис анд ултраструтурал студй. //Имагес Паедиатр Сардиол. 2004 Ост;6(4):1-30.

123. Латус Х, Биндер W, Керст Г, Хофбеск М, Сиевердинг Л, Апитз С. Ригхт вентрисулар-пулмонарй артериал соуплинг ин пациентс афтер репаир оф тетралогй оф Фаллот.Ж Торас Сардиовасс Сург.2013 Дес;146(6):1366-72.

124. Лингларт Л, Боннет Д. Епигенетисс анд Сонгенитал Хеарт Дисеасес. //Ж Сардиовасс Дев Дис. 2022 Жун 9;9(6):185.

125. Лламосас-Фалсón Л, Бермежо-Сáнсхез Е, Сáнсхез-Дíаз Г, Виллаверде-Хуесо А, Посада де ла Паз М, Алонсо-Фerreира В. Тетралогй оф Фаллот ин Спаин: а натионвиде регистрй-басед морталитй студй асросс 36 еарс. //Орпханет Ж Rare Дис. 2019 Апр 8;14(1):79.

126. Лоувелле Л, Дойле М, Ван Арсделл Г, Амон С. Тхе Еффест оф Геометрис анд Хемодйнамис Параметерс он Блоод Флов Еффисиенсй ин Репаиред Тетралогй оф Фаллот Пациентс. //Анн Биомед Енг. 2021 Сеп;49(9):2297-2310.

127. МсКензиe ЕД, Маскатиa СА, Мерй С. Сургисал манагемент оф тетралогй оф фаллот: ин дефенсе оф тхе инфундибулум. Семин Тхорас Сардиовасс Сург. 2013 Аутумн;25(3):206-12

128. МсМанус А, Молоней Т, Келлий П, Роуан С, Скеллий С, МсАлоон СИ. Ан унусуал пресентатион оф девелопментал аномалиес оф тхе сардиовассулар сйстем инслудинг тетралогй оф фаллот, доубле оутлет ригхт вентрисле, патент форамен овале анд персистент ригхт аортис арсх ин а Фриесиан салф. //БМС Вет Рес. 2020 Жун 30;16(1):224

129. Нагано Н, Сато Ж, Сордевант С, Нагано Ё, Тагусхи Ф, Иноуе М. Пресумед ендосардитис саусед бй БРО бета-ластамасе-продусинг Морахелла ласуната ин ан инфант витх Фаллотъс тетрад.// Ж Слин Мисробиол. 2013 Нов;41(11):5310-2

130. Оливеира АЛА, де Оливеира МЕП, Гуимарãес ЛВ, Мануел В. Евалуатион оф ригхт вентрисле сйстолис фунстион афтер тетралогй оф

Фаллот репар: А систематис ревиюу сомпаринг сардиас магнетис резонансе анд глобал лонгитудинал страин. //Есхосардиограпхй. 2023 Жан;40(1):4-14.

131. Пенг Р, Зхенг Ж, Хие ХН, Хе М, Лин МФ. Генетис аномалиес ин фетусес витх тетралогй оф Фаллот бй усинг хигх-дефинитион схромосомал мисроаррай анализис. //Сардиовасс Ултрасоунд. 2019 Май 6;17(1):8.

132. Пенг Р, Зхенг Ж, Хие ХН, Хе М, Лин МФ. Генетис аномалиес ин фетусес витх тетралогй оф Фаллот бй усинг хигх-дефинитион схромосомал мисроаррай анализис. //Сардиовасс Ултрасоунд. 2019 Май 6;17(1):8.

133. Рохит М, Ражан П. Аппроасх то Сйанотис Сонгенитал Хеарт Дисеасе ин Схилдрен. //Индиан Ж Педиатр. 2020 Май;87(5):372-380

134. Раусх Р, Хофбеск М, Звеиер С, Косх А, Зинк С, Траутманн У, Хоер Ж, Каулитз Р, Сингер Х, Раусх А. Сомпрехенсиве генотйпепхенотйпе анализис ин 230 пациентс витх тетралогй оф Фаллот.// Ж Мед Генет. 2010;47(5):321-331

135. Рестиво А, Андерсон РХ, Сарлетти Р, ди Гиоиа СР. Соррелатинг тхе морпхологисал феатурес оф тетралогй оф Фаллот анд тхе Еисенменгер малформатион. //Сардиол Йоунг. 2017 Жан;27(1):161-172.

136. Саламех А, Хаунссхилд Ж, Брәусхле П, Пеим О, Сеидел Т, Дәхнерт И. Он тхе роле оф тхе гап жунстион протеин Сх43 (ГЖА1) ин хуман сардиас малформатионс витх Фаллот-патхологй. А студй он паедиатрис сардиас спесимен. //ПЛОС Оне. 2014;9(4):e9534

137. Сандееп Б, Схенг Х, Луо Л, ет ал. Ассессинг ригхт вентрисле пулмонарй артерй соуплинг анд унсоуплинг усинг есхосардиограпхй анд сардиопулмонарй ехерсисе тест ин пост оперативе ТОФ пациентс. //Сурр Пробл Сардиол. 2022

138. Сандееп Б, Хуанг Х, Ли Й, ет ал. Евалуатион оф ригхт вентрисле пулмонарй артерй соуплинг он ригхт вентрисулар фунстион ин пост оперативе тетралогй оф Фаллот пациентс ундервент фор пулмонарй валве репласемент.// Ж Сардиотхорас Сург. 2020;15:241.

139. Сандееп Б, Хуанг Х, Ли Й, Ванг Х, Мао Л, Кан Й, Хионг Д, Гао К, Зонгwei Х. Евалуатион оф ригхт вентрисле пулмонарй артерй соуплинг он ригхт вентрисулар фунстион ин пост оперативе тетралогй оф Фаллот пациентс ундерwent фор пулмонарй валве репласемент. //Ж Сардиотхорас Сург. 2020 Сеп 10;15(1):241.

140. Санз Ж, Гарсиа-Алварез А, Фернандез-Фриера Л, ет ал. Ригхт вентрисуло-артериал соуплинг ин пулмонарй хйпертенсион: а магнетис ресонансе студй. //Хеарт. 2012;98:238–243.

141. Сарвар С, Схабана, Сажжад К, Хаснаин С. Генетис студиеc ин тхе Пакистани популатион reveal новел ассосиатионc витх вентрисулар септал дефестc (ВСДc). //БМС Педиатр. 2023 Феб 9;23(1):67

142. Смитх СА, МсСраскен С, Тхомас АС, Спестор ЛГ, Ст Лоуис ЖД, Остер МЕ, Моллер ЖХ, Косхилас Л. Лонг-терм Оутсомес оф Тетралогй оф Фаллот: А Студй Фром тхе Педиатрис Сардиас Саре Сонсортuм. //ЖАМА Сардиол. 2019 Жан 1;4(1):34-41

143. Ссхнеидер Д, Соттрилл СМ, ОьСоннор WH, Саллей Р. Ригхт вентрисулар оутфлов муссле ин тетралогй оф Фаллот: Хистологис анд иммунохистосхемисал монослонал антибодй анализис. //Сардиовасс Патхол. 1996 Май-Жун;5(3):121-31.

144. Ссхнеидер Д, Соттрилл СМ, ОьСоннор WH, Саллей Р. Ригхт вентрисулар оутфлов муссле ин тетралогй оф Фаллот: Хистологис анд иммунохистосхемисал монослонал антибодй анализис. //Сардиовасс Патхол. 1996 Май-Жун;5(3):121-31

145. Сеидалин А. ет ал. Аортопатхй патхопхйсиологй феатурес ин пациентc витх бисуспид аортис валве //Жоурнал оф Слинисал Медисине оф Казакхстан. – 2016. – Т. 3. – №. 41. – С. 14-20.

146. Сукхасхева ТВ, Серов РА, Низйаева НВ, Сукхикх ГТ. Асселератед Гроути, Дифференциатион, анд Плоидй витх Редусед Пролифератион оф Ригхт Вентрисулар Сардиомйосйтес ин Схилдрен витх Сонгенитал Хеарт Дефест Тетралогй оф Фаллот. //Селлс. 2022 Жан 5;11(1):175.

147. Тампакакис Е, Схах СЖ, Борлауг БА, ет ал. Пулмонарй еффестиве артериал еластансе ас а меасуре оф ригхт вентрисулар афтерлоад анд итс прогностис валуе ин пулмонарй хйпертенсион две то лефт хеарт дисеасе. //Сирс Хеарт Фаил. 2018;11:e004436.

148. Триессхманн Ж, Хаустейн М, Көстер А, Хессхелер Ж, Броскмеиер К, Беннинк Г, Ханнес Т. Дифферент Респонсес то Друг Сафетй Ссреенинг Таргетс бетвеен Хуман Неонатаал анд Инфантиле Хеарт Тиссуе анд Сардиас Бодиес Деривед фром Хуман-Индусед Плурипотент Стем Селлс.// Стем Селлс Инт. 2019 Мар 6;2019:6096294.

149. Тсанг ФХ, Схонг ПС, Ма ЙЙ, Ман К, Схонг ЛС, Схеунг ЙФ. Апоптосис оф сардиомйосйтес ин схилдрен витх ригхт вентрисулар прессуре оверлоад витх анд витхоут хйпохемиа. //Ж Сард Сург. 2014; 29(4):531-536

150. Туо Г, Волпе П, Буффи Д, Де Робертис В, Марасини М. Ассесмент оф тхе дустус артериосус ин фетусес витх тетралогй оф Фаллот анд тхе имплицатион фор постнатал манагемент. //Сонгенит Хеарт Дис. 2014 Сеп-Ост;9(5):382-90.

151. Уппу СС, Дйаменахалли У, Сасхдева Р, Свеаринген СЖ, Вйас ХВ. Сонал септал морпхометрисс сан идентифй хигхер риск неонатес витх тетралогй оф Фаллот. //Ж Ам Сос Есхосардиогра. 2013 Феб;26(2):200-7.

152. Ванг Ж, Лу Й, Схен Х, Йин М, Йу Т, Фу Қ. Инвестигатион оф соматис НКХ2-5, ГАТА4 анд ХАНД1 мутатионс ин пациентс витх тетралогй оф Фаллот. //Патхологй. 2011;43(4):32

153. Хие М, Ли Й, Схонг ТО, Ванг Х, Донг Н, Ние Х, Лу Қ, Йанг Й, Хе Л, Ли Л, Рен П. Тхе еффест оф ригхт вентрисулар мйосардиал ремоделинг он вентрисулар фунстион ас ассессед бй two-дименсионал спескле траскинг есхосардиограпхй ин пациентс витх тетралогй оф Фаллот: а сингле сентер експериенсе фром Схина.// Инт Ж Сардиол. 2015 Жан 15;178:300-7.

154. Хие М, Ли Й, Схонг ТО, Ванг Х, Рен П. Тхе еффест оф ригхт вентрисулар мйосардиал ремоделинг он вентрисулар фунстион ас ассессед бй

two-димиенсионал спескле траскинг есхосардиограпхй ин пациентс витх тетралогй оф Фаллот: а сингле сентер ехпериенсе фром Схина. //Инт Ж Сардиол. 2015;178: 300-307.

155. Йуан Х, Қиан Т, Хуанг Т, Йанг Х, Хуанг С, Лу Т, Wu З. Пулмонарий Веин Индекс Ис Ассоциатед Витх Еарлй Прогносис оф Сургисал Треатмент фор Тетралогй оф Фаллот. Фронт Педиатр. 2021 Жул 12;9:705553.

156. Зхао Й, Абухамад А, Флеенор Ж, Гуо Й, Зханг W, Сао Д, Зенг С, Синковская Е, Зхоу Қ. Пренатал анд Постнатал Сурвивал оф Фетал Тетралогй оф Фаллот: А Мета-аналйсис оф Перинатал Оутсомес анд Ассоциатед Генетис Дисордерс.// Ж Ултрасоунд Мед. 2016 Май;35(5):905-15.

157. "Friedberg, D. Z. Tetralogy of Fallot with right aortic arch in three successive generations. Am. J. Dis. Child. 127: 877-878, 1974. PubMed: 4834778

158. Jones, M. C., Waldman, J. D. An autosomal dominant syndrome of characteristic facial appearance, preauricular pits, fifth finger clinodactyly, and tetralogy of Fallot. Am. J. Med. Genet. 22: 135-141, 1985. PubMed: 4050848,

159. Johnson, M. C., Hing, A., Wood, M. K., Watson, M. S. Chromosome abnormalities in congenital heart disease. Am. J. Med. Genet. 70: 292-298, 1997. PubMed: 9188669

160. Кривошеков Е.В., Ковалев И.А., Шипулин В.М. Врожденные пороки сердца. Справочник для врачей. Томск 2009.

161. Hsieh C.C., Chiu T.H., Kuo D.M., Hsieh T.T. Prenatal diagnosis of tetralogy of Fallot by Doppler color flow mapping. J. Formos Med. Assos., 1995, v.94.,N10,p. 619-621.

162. Белозеров Ю.М. «Детская кардиология». Под редакцией Белозерова Ю.М.. Москва «МЕДпресс информ» 2004.

163. Rauch, R., Hofbeck, M., Zweier, C., Koch, A., Zink, S., Trautmann, U., Hoyer, J., Kaulitz, R., Singer, H., Rauch, A. Comprehensive genotype-phenotype analysis in 230 patients with tetralogy of Fallot. J. Med. Genet. 47: 321-331, 2010. PubMed: 19948535

164. Peng, T., Wang, L., Zhou, S.-F., Li, X. Mutations of the GATA4 and NKX2.5 genes in Chinese pediatric patients with non-familial congenital heart disease. *Genetica* 138: 1231-1240, 2010. PubMed: 21110066

165. Zhang, W., Li, X., Shen, A., Jiao, W., Guan, X., Li, Z. GATA4 mutations in 486 Chinese patients with congenital heart disease. *Europ. J. Med. Genet.* 51: 527-535, 2008. PubMed: 18672102

166. Maitra, M., Koenig, S. N., Srivastava, D., Garg, V. Identification of GATA6 sequence variants in patients with congenital heart defects. *Pediat. Res.* 68: 281-285, 2010. PubMed: 20581743

167. De Luca, A., Sarkozy, A., Ferese, R., Consoli, F., Lepri, F., Dentici, M. L., Vergara, P., De Zorzi, A., Versacci, P., Digilio, M. C., Marino, B., Dallapiccola, B. New mutations in ZFPM2/FOG2 gene in tetralogy of Fallot and double outlet right ventricle. *Clin. Genet.* 80: 184-190, 2011. PubMed: 20807224"

Абрамова Т.О. Тетрада Фалло: [Электронный ресурс] // ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2021. – URL: (Дата обращения: 15.05.2024).

ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ

АВК - атриовентрикуляр коммуникация

ТЮН – туғма юрак нуқсонлари

ҚАТН – қоринчалараро тўсиқ нуқсони

БАТН – бўлмачалараро тўсиқ нуқсони

АК – аорта коарктацияси

ПТИ-протромбин индекси

ПВ-протромбин вақти

ЭЧТ-эритроцитлар чўкиш тезлиги

СРО - С -реактив оксиди

ЮҚТК – юрак қон-томир касалликлари

ОАО - очик артериал оқим

ЮҚТТ – юрак қон томир тизими

ПЗР –полимераза занжир реакцияси

ҚАТ –қон айланиш тезлиги

МТТ – магистрал томирлар транспозицияси

УТД – ультратовуш ташхиси

УТДГ – ультратовуш доплерография

УТТ – ультратовуш текшируви

МАТ – марказий асаб тизими

МУНДАРИЖА

КИРИШ	5
Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.....	6
I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ	7
Болаларда юрак клапанлари туғма етишмовчилигидаги Фалло тетрадасининг патологоанатомик жиҳатлари	7
Фалло тетрадасида ўнг ва чап қоринча миокардидаги иммуногистохимёвий ўзгаришлар.....	16
Фалло тетрадасида миокард ва унинг қисмларидаги морфометрик ўзгаришлар.....	20
Фалло тетрадасининг молекуляр-генетик жиҳатлари.....	28
II-БОБ. МАТЕРИАЛ ВА УСУЛЛАР	36
Материаллар ҳақида умумий маълумотлар.....	36
Морфологик текшириш.....	44
Гистокимёвий текшириш усули	455
Морфометрик текширув усуллари	46
Тадқиқот натижаларини статистик таҳлили	51
III БОБ. ЮРАК ТУҒМА НУҚСОНИ БИЛАН ТУҒИЛГАН ЧАҚАЛОҚЛАРНИНГ КЛИНИК-АНАМНЕСТИК ВА РЕГИОНАЛ ЭПИДЕМИОЛОГИК МАЪЛУМОТЛАРИНИНГ ТАҲЛИЛИ	54
IV БОБ. ФАЛЛО ТЕТРАДАСИДА ҚОРИНЧАЛАРАРО ТЎСИҚ НУҚСОНИНИНГ МОРФОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАРИ	61
Фалло тетрадасида қоринчалараро тўсиқ соҳаси нуқсони морфологияси .	61
Фалло тетрадасида ўтказувчи йўллارнинг жиҳатларининг морфологияси	73
Фалло тетрадасида ўтказувчи йўллارнинг гистокимёвий жиҳатларининг морфологияси	778

Фалло тетрадасида нуқсон атрофи тўқимасида ривожлана-диган морфометрик ўзгаришлари	93
Юрак туғма нуқсонларини молекуляр генетик текшириш натижалари ...	105
ХОТИМА	113
АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР	128
Фойдаланилган адабиётлар рўйхати	129
ҚИСҚАРТМАЛАР	
Рўйхати.....	ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.

