

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРИШ БЎЙИЧА  
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**АХМЕДОВА НИЛУФАР РАСУЛОВНА**

**БОЛАЛАРДА КАРДИОМИОПАТИЯЛАР: ШАКЛЛАНИШ, ЭРТА  
ТАШХИСЛАШ, БАШОРАТЛАШ МЕЗОНЛАРИ ВА КОРРЕКЦИЯ  
УСУЛЛАРИ**

**14.00.09-Педиатрия**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ -2020**

**Фан доктори диссертацияси (DSc) автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**

**Content of the dissertation abstract of doctor of Science (DSc)**

**Ахмедова Нилуфар Расуловна**

Болаларда кардиомиопатиялар: шаклланиш, эрта  
ташхислаш, башоратлаш мезонлари  
ва коррекция усуллари..... 3

**Ахмедова Нилуфар Расуловна**

Кардиомиопатии у детей: критерии формирования,  
ранней диагностики, прогноза и методы коррекции..... 28

**Akhmedova Nilufar Rasulovna**

Cardiomyopathies in children: formation,  
early diagnosis, prognosis criteria and correction methods ..... 53

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

**Список опубликованных работ**

**List of publication work..... 57**

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ  
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРИШ БЎЙИЧА  
DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**АХМЕДОВА НИЛУФАР РАСУЛОВНА**

**БОЛАЛАРДА КАРДИОМИОПАТИЯЛАР: ШАКЛЛАНИШ, ЭРТА  
ТАШХИСЛАШ, БАШОРАТЛАШ МЕЗОНЛАРИ ВА КОРРЕКЦИЯ  
УСУЛЛАРИ**

**14.00.09-Педиатрия**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ -2020**

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.1.PhD/Tib295 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

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

**Илмий маслаҳатчи:**

**Ахмедова Дилором Илхамовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Шарипов Алишер Мирхамидович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Шамсиев Фазлиддин Сайфутдинович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Камалов Зайнитдин Сайфутдинович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент тиббиёт академияси**

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «21» август соат 11.00 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел.:/факс: (+998) 71-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ 519 рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳар, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел.:/факс: (+998) 71-262-33-14.

Диссертация автореферати 2020 йил «14» август куни тарқатилди.  
(2020 йил «    »      даги      рақамли реестр баённомаси).



**А.В.Алимов**

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

**К.Н.Хаитов**

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

**А.М. Шарипов**

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

## КИРИШ (фан доктори диссертацияси аннотацияси (DSc))

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Тиббиёт фанидаги ва амалий соғлиқни сақлаш соҳасидаги ютуқлар дунёда касалликлар ва ўлим кўрсаткичи тобора ортиб бораётган ташвишли тенденцияни беркита олмади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) экспертлари маълумотларига кўра, "...аҳоли саломатлиги кўрсаткичларининг салбий динамикаси ҳаттоки турмуш даражаси юқори бўлган мамлакатларда ҳам қайд этилади: онкологик ва эндокринологик патологияларни ҳамда юрак-қон томир касалликларини ўсиши қайд қилинди, бунда уларнинг орасида юрак-қон томир касалликлари катта ёшли аҳоли орасидаги ўлим структурасида 1-ўринни эгаллайди"<sup>1</sup>. Мустақил кўп марказли тадқиқотлар натижаларига кўра, болалар кардиоваскуляр патология ривожланиши бўйича хавф гуруҳига киради, айнан болалик даврида юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) ривожланишининг асосий омиллари шаклланади, уларни амалга ошириш касалликнинг узоқ муддатли прогнозини ёмонлаштиради, кейинчалик ҳаёт сифати ва ижтимоӣ мослашувни пасайтиради<sup>2</sup>. ЮҚТК орасида ташхислаш ва бошқариш қийин бўлган, охирги ўн йилликда кўпайиб бораётган кардиомиопатиялар (КМП), болаларда ҳар қандай ёшда намоён бўлиши мумкин<sup>3</sup>. Болаларда КМП нафақат тиббий ва ижтимоӣ аҳамиятга эга бўлиб, балки касалликни оғирлиги ва унинг оқибатлари билан боғлиқ иқтисодий зарар келтиради.

Жаҳонда болаларда ЮҚТКни камайтириш бўйича ташхислаш, дифференцирлаш, прогноз ва даволаш чора-тадбирларни такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Болаларда КМПларни ташхис мезонлари, кечиши ва оқибатлари прогнози, шунингдек, даволашга ёндошув, унинг асоратларини профилактикасини ишлаб чиқиш катта аҳамиятга эгадир. Шу муносабат билан, КМПларни энг кенг тарқалган вариантларини (дилатацион, гипертрофик ва рестриктив кардиомиопатиялар) клиник хусусиятларини аниқлаш, специфик биокимёвий маркерлар, иммунологик кўрсаткичлар, витаминлар, макро- ва микроэлементлар ҳолати асосида, болаларда КМПларни ривожланиши ва кечишининг диагностик ва прогностик мезонларини, шунингдек, даволашнинг шахсий усулларини ишлаб чиқиш илмий тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб ҳисобланади.

Мамлакатимиз аҳолисига кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини яхшилаш, айниқса, болаларда учрайдиган касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган чора-тадбирлар амалга

<sup>1</sup>WHO. World health statistics, 2013; WHO. Hearts: technical package for cardiovascular disease management in primary health care, 2018

<sup>2</sup>Саперова Е.В., Вахлова И.В., 2017; Inman M., et al., Social Determinants of Health Are Associated with Modifiable Risk Factors for Cardiovascular Disease and Vascular Function in Pediatric Type 1 Diabetes. J Pediatr. 2016 Oct; 177:167-172; Rusconi P., et al. A Report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. Circ Heart Fail. 2017

<sup>3</sup>Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н. и соавт. Актуальность генетической верификации некомпактной кардиомиопатии у детей: клинические случаи. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (2): 157–165; Шляхто Е.В. Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание / Шляхто Е.В. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 816 с. - ISBN 978-5-9704-4876-2; Вайханская Т.Г. и соавт. Дилатационная кардиомиопатия: новый взгляд на проблему//Российский кардиологический журнал. 2019; 24(4): 35–47; Salim S. Virani, Alvaro Alonso, Emelia J. Benjamin, Marcio S. Bittencourt, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation Volume 141, Issue 9, 3 March 2020; Pages e139-e596.

оширилмоқда. Бу борада соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирларида «...оналар ва болаларнинг сифатли тиббий хизматдан фойдаланишини кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, чақалоқлар ва болалар ўлимини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни янада кенгроқ амалга ошириш»<sup>4</sup> вазифалари белгиланган. Бу борада жумладан аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, айниқса, болаларда ЮҚТК ривожланиш хавфини ташхислаш ва даволашга янги ёндошувлар ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ва 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ–4513-сонли «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатилаётган тиббий хизматларни яхшилаш ва кенгайтириш тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий-тадқиқотлар шарҳи.**<sup>5</sup> Болаларда кардиомиопатияларни хавф омилларини, диагностик ва прогностик мезонларини ҳамда даволаш ва профилактика усулларини ишлаб чиқишга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, The American College of Cardiology Foundation (ACCF, USA); Wayne State University, Detroit, Michigan, (USA); Department of Obstetrics and Gynecology, Hutzel Hospital, Wayne State University, Detroit, (USA); Department of Paediatrics of The Rotunda Hospital, (Ireland); São Paulo, SP (Brazil); Department of Critical Care Medicine of the University of Calgary Alberta, (Canada); Department of Pediatrics of the University of Alberta, Edmonton, Alberta (Canada); Servicede Réanimation Pédiatrique, Univ Lille Nordde France, (France); Division of Neonatology of the Institute of Pediatrics, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, (Italy),

<sup>4</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ–3071-сон Қарори.

<sup>5</sup> Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: [www.ubc.ca](http://www.ubc.ca), [www.cmm.zju.edu.cn](http://www.cmm.zju.edu.cn), [www.sggw.pl](http://www.sggw.pl), [www.uc.edu](http://www.uc.edu), [www.med.stanford.edu](http://www.med.stanford.edu), [www.meded.hms.harvard.edu](http://www.meded.hms.harvard.edu), [www.uni-corvinus.hu](http://www.uni-corvinus.hu), [www.sfu.ca](http://www.sfu.ca), [www.en.jbnu.ac.kr](http://www.en.jbnu.ac.kr), [www.unina.it](http://www.unina.it), [www.edu.unideb.hu](http://www.edu.unideb.hu), [www.universiteit leiden.nl](http://www.universiteit leiden.nl), [www.tau.ac.il](http://www.tau.ac.il), [www.ufsc.br](http://www.ufsc.br), [www.gpma.ru](http://www.gpma.ru) ва бошқа манбалари асосида амалга оширилган.

Casilino General Hospital, Rome, (Italy); Child Neuropsychiatric Unit, University of Parma, Parma, (Italy); Fakultní Thomayerova nemocnice poliklinikou, (Praha, Czech Republic); Graduate Institute of Medicine, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, (Taiwan); ДФБМ Болалар саломатлиги илмий маркази (Россия); Санкт-Петербург давлат педиатрия тиббиёт университети (Россия) ва Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон) да олиб борилмоқда.

Болаларда кардиомиопатияларни ташхислаш ва даволашнинг янги усулларини ишлаб чиқиш бўйича дунёда қатор илмий натижалар олинган. Жумладан, MOGE(S) глобал европа таснифи ишлаб чиқилган; болалар орасида кардиомиопатияларни тарқалиши ўрганилган (The American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association, ACCF/АНА); генетик ва ногенетик омилларни роли исботланган; КМП ларни ривожланиши асосидаги турли генетик детерминантлар аниқланган; барча КМП лар учун оилавий шакллари характерли исботланган; касалликни морфологик мезонлари кўрсатилган; кардиомиопатияларни ривожланишига сабаб бўлувчи туғма модда алмашувини бузилишлари ўрганилган; КМП асосида ётувчи молекуляр-генетик, инфекция, аутоиммун ва дисметаболик жараёнлар мукамал ўрганилган; болаларда КМПларни турли вариантларини самарали ташхислаш ва даволаш усуллари ишлаб чиқилган (Санкт-Петербург давлат педиатрия тиббиёт университети, Россия; The American College of Cardiology Foundation/American Heart Association, ACCF/АНА); КМПларда ухшаш, лекин такрорланмас клиник синдромлар хусусиятларини ривожланишига олиб келувчи патологик жараёнлар аниқланган (Department of Paediatrics of The Rotunda Hospital, Ireland).

Бугунги кунда жаҳон миқёсида болалар ўлимини олдини олишга боғлиқ муаммолар ечимини топишга қаратилган қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда илмий изланишлар амалга оширилмоқда: КМП ва уларнинг оқибатларини ривожланишидаги устувор омилларни аниқлаш; биокимёвий, ва иммунологик кўрсаткичлар хусусиятларини ўрганган холда патогенетик асосланган даволаш усулларини ишлаб чиқиш; цитокинлар ва зардоб биомаркерларини КМПлар ва улар оқибатларини ривожланишида ахамиятини аниқлаш; болаларда КМПларни асоратларини ривожланишида клиник-биокимёвий мезонларини ишлаб чиқиш; КМПли болаларда тиббий ёрдам кўрсатиш босқичларида даволаш ва реабилитацияни такомиллаштириш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Миокарднинг нокоронароген касалликлари вакили гуруҳларидан бири бўлган кардиомиопатиялар, жуда оғир сурункали юрак етишмовчилиги билан кечиши, тўсатдан юрак ўлими билан яқунланиши билан фарқланади (Сухарева Г.Э., 2017; Михайлов В.С. ва ҳаммуал., 2018; Rusconi P. et al., 2017).

Болаликда юрак етишмовчилиги юрак туғма нуқсонлари бўлган беморларда энг тўлиқ ўрганилган. (Хагай Е.И., Абельмажинова Г.Д., 2017; ESC/ERS, 2015; Beghetti M. et al., 2016).

Миокард касалликларини ўрганиш муаммосига қизиқишнинг ортиши этиологияни ва патогенезни янада ўрганиш зарурати билан изоҳланади; уларнинг клиник кўринишларининг хилма-хиллиги ва ўзига хос эмаслиги, кўп йиллар давомида сезиларли ташҳисий ва терапевтик қийинчиликлар, бу нафақат юқори ўлим кўрсаткичи, балки ушбу оғир патологияси бўлган беморларни ташҳислаш ва даволашда ягона ёндошувнинг етишмаслиги билан боғлиқдир. КМПлар сурункали юрак етишмаслиги тузилмасига катта ҳисса қўшади (Леонтьева И.В., 2018; Вайханская Т.Г. ва ҳаммуал., 2019; Ponikowski P. et al., 2016; Kumar S. et al., 2016; Caforio A.L. et al., 2020).

Миокарддаги яллиғланиш жараёнининг фаоллигини кўрсатувчи, биомаркерларни аниқлаш таҳис усулларини такомиллаштиришнинг йўналишларидан биридир. Адабиётлардаги маълумотларга кўра, миокардитда яллиғланиш биомаркерлардан интерлейкин-4, интерлейкин-6, ўсма некрози омили- $\alpha$ , миокардга антитаначалар (Терешенко С.Н. ва ҳаммуал., 2017; Хазова Е.В. ва ҳаммуал., 2017; Rankuweit S., 2012) ҳамда зардоб биомаркерларини (Алиева А.М. ва ҳаммуал., 2018; Хамитова А.Ф. ва ҳаммуал., 2019; Чаулин А.М. ва ҳаммуал., 2019; 2020; Lupón J. et al., 2015) ортиши қайд қилинади. Бироқ, улардан фойдаланиш ҳақида экспертлар фикрлари фарқ қилади (Терешенко С.Н. ва ҳаммуал., 2017).

Педиатрияда ҳалигача КМПли болаларда юрак-қон томир тизимини ягона клиник-метаболик, генетик, иммунологик маркерлари аниқланмаган, болалар ва ўсмирларда миокардни таркибий-геометрик қайта қурилиши хусусиятлари ўрганилмаган (Макаров Л.М., 2017; Кожевникова О.В., 2017; Verhulst S.L. et al., 2010; Cunningham S.A. et al., 2014; Wells J. et al., 2014). Дори-дармонлар билан етарли даражада коррекция қилинмаслик кардиоремоделирование жараёнларининг ривожланиши, келажақда юрак ва томирларда қайтирилмас патоморфологик ўзгаришларга ва натижада умумий юрак-қон томир касалликларининг “ёшариши”, шу жумладан, КМПга олиб келиши мумкин (Герасимов А.Н., 2007; Бутрова С.А., 2008; Басаргина Е.Н., 2015; Saji T. et al., 2012; Nussinovitch U. et al., 2013; Caforio A.L. et al., 2013; 2020).

Болаларда миокард касалликларини шаклланишига ташқи муҳит патоген омилларини, уни ташкил этувчи макро- ва микроэлементлар, шунингдек, бир қатор витаминларнинг таъсирини ўрганиш долзарб йўналиш ҳисобланади (Каронова Т.Л. ва ҳаммуал., 2017; Филатова Т.Е., 2017; Колесников А.Н. ва ҳаммуалиф., 2018; Позолков В.И. ва ҳаммуал., 2018; Ших Е.В. ва ҳаммуал., 2019; Mehta V., 2017). Бугунги кунгача маълум бўлган ушбу йўналишдаги тадқиқот натижалари педиатрияда қарама қарши характерга эга бўлган бир нечта ишларгина маълум (Широкова В.И. ва ҳаммуал., 2012; Кузгибекова А.Б. ва ҳаммуал., 2014; Драпкина О.М. ва ҳаммуал., 2016; McNally J.D. et al., 2017).

Болаларда КМПларни даволаш бўйича стандартлар, протоколлар ва клиник тавсиялар мавжудлигига қарамай, ҳал қилинмаган масалалар кўпдир. (Ивкина С.С. ва ҳаммуал., 2012; Леонтьева И.В. ва ҳаммуал., 2013; Yancy C.W. et al., 2017; Recla S. et al., 2019).



Шундай қилиб, этиологиясини ноаниқлиги, диагностика ва прогноз мезонлари бир-бирига зид бўлганлиги туфайли, миокарддаги дастлабки ўзгаришларни эрта ташҳислашга, ўз вақтида касалликни ривожланишни ўзга ўрайтириши ва оқибатларига таъсир кўрсатадиган кардиоваскуляр хавфларни асосий клиник-метаболик, иммунологик, физик-кимёвий омилларини максимал даражада ўз вақтида аниқлашга йўналтирилган илмий тадқиқотларни ўтказиш, шунингдек, болаларда КМП ва унинг асоратларини даволашга индивидуал ёндашишларни ишлаб чиқиш долзарб ҳисобланади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Тошкент педиатрия тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ, Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказининг АДСС 15.1.3. «Саломатлик детерминантга кўра, болаларда юрак-қон томир касалликларини ташҳислаш мезонлари ва прогнозини ишлаб чиқиш» (2015-2017 йй.) ва ПЗ-20170921114 “Болаларда кардиомиопатияларни шаклланиши мезонлари, эрта ташҳислаш, башоратлаш ва даволаш усулларини ишлаб чиқиш” (2018-2020 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқот мақсади** болаларда кардиомиопатияларни шаклланишини прогностик ва ташҳисот мезонларини, кечиши ва эрта ташҳислаш, шунингдек, аниқланган бузилишларни коррекциясига индивидуал ёндашишларни ишлаб чиқишдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

болаларда кардиомиопатияларни ривожланишини асосий омиллари ва клиник кечиши хусусиятларини аниқлаш;

болаларда кардиомиопатиялар ва юрак етишмовчиликларини кечиши ва прогнозидан зардоб биомаркерлари эндотелин-1 ва тропонин-1 ни фарқланган қийматини аниқлаш;

болаларда кардиомиопатияларнинг турли шаклларида юрак етишмовчиликларини ривожланишини иммунологик омилларини аниқлаш;

болаларда кардиомиопатияларни ривожланишида, яшаш жойига қараб, сочдаги макро- ва микроэлементларни аҳамиятини аниқлаш;

кардиомиопатиялари мавжуд болаларни яшаш жойига кўра, D витаминини ҳолатини аниқлаш;

болаларда кардиомиопатиялар ва юрак етишмовчиликлари ривожланиши ва натижаларининг диагностик ва прогностик мезонларини ишлаб чиқиш;

D витамини, макро- ва микроэлементлар даражасини ҳисобга олган ҳолда, болаларда кардиомиопатияларда бузилишларни коррекциялашда индивидуал ёндашишни ишлаб чиқиш, шунингдек, уларни самарадорлигини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида кардиомиопатиялари мавжуд 163 нафар болалар, улардан 92 нафари дилатацион КМП, 55 нафари гипертрофик КМП, 13 нафари рестриктив КМП ва 3 нафари чап қоринча нокомпакт миокарди бўлган болалар.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида болалар веноз қони ва зардоби, соч намуналари.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда умумклиник, инструментал, биокимёвий, физик-кимёвий, иммунологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

биринчи маротаба, кенг қамровли тадқиқотлар асосида, болаларда КМП ва уларнинг асорати юрак етишмовчилиги ривожланиши, кечиши ва прогнозига яшаш худуди (Оролбўйи худуди) ва тиббий-биологик омиллар билан бир қаторда ижтимоӣ омиллар (оиладаги нохуш муҳит, кўпфарзандлик ва оилада доимий даромаднинг йўқлиги) ишончли аҳамиятга эга эканлиги аниқланган;

Оролбўйи минтақасида болаларда ГКМП оғир даражаси ва юрак етишмаслигини III функционал синфи, ва яққол ифодаланган аритмик синдром билан ривожланиши, қулайроқ шароитларда ДКМП ва РКМП, уларни кечишида ўрта оғирликдаги юрак етишмаслиги ва II функционал синфи босқичи устунлик қилиши белгиланган;

болаларда кардиомиопатиялар кечиши ва оқибатларини башорат қилишда зардоб биомаркери эндотелин-1ни прогностик аҳамияти, унинг касалликни давомийлиги ва ривожланиши билан боғлиқ кўпайиши, тропонин-1ни миқдори эса КМП ривожланиши муҳим биокимёвий маркерлари ҳисобланмаслиги исботланган;

иммунологик кўрсаткичлар миқдори ва қон айланишни бузилишлари даражаси орасидаги боғлиқлик аниқланган: IL-1B, IL-6 ва TNF-а цитокинлар даражаси қанча юқори бўлса, болаларда КМП юрак етишмовчилиги даражаси, айниқса, Оролбўйи худудида яшайдиган болаларда яққол намоён бўлиши; шунингдек, КМПли болаларда VEGF томирлар эндотелийси ўсиш омиллининг диагностик ва прогностик аҳамияти юқорилиги аниқланган;

чап қоринча дилатацияси даражаси билан интерлейкинлар орасидаги кучли тўғридан тўғри боғлиқлик, бу якуний-диастолик ўлчам ва IL-1B, шунингдек, отилиб чиқиш фракцияси ва IL-6 орасидаги тесқари алоқа мажудлиги аниқланган;

барча худудлардаги КМПли болаларда микроэлементозлар юқори частотаси: Оролбўйи худудида яшовчи болалар сочларида марганецва бром миқдори ортиқча, ва кальций, хлор, хром, кобальт, мис, цинк, калий, йод ва селен миқдорини етишмовчилиги; бошқа минтақаларда яшовчи болаларда фарқли –кальций ва селен етишмовчилиги фонида калий, бромва йод юқори миқдори аниқланган;

КМП ли болаларда касаллик варианти ва яшаш жойидан қатъий назар D витамини танқислиги ва етишмовчилигининг юқори фоизи, бу кўпроқ Оролбўйи худудларида яшовчи болаларга хос эканлиги аниқланган;

ривожланиш омиллари, клиник, инструментал, биокимёвий, иммунологик кўрсаткичлар, D витамини ҳолати асосида болаларда кардиомиопатиялар ва юрак етишмовчилигини шаклланиши, диагностика ва башоратлаш мезонлари бўйича математик дастур ишлаб чиқилган,

шунингдек, болаларни яшаш жойидан келиб чиқиб, макро- ва микроэлементларни зардоб биомаркерлари, D витамини ва юрак етишмовчилиги билан корреляцияли боғлиқлиги аниқланган;

кардиомиопатияли болаларда D витамини ва селенни танқислиги ва етишмаслигини коррекция қилишга индивидуал ёндашиш ишлаб чиқилган ва унинг самарадорлиги баҳоланган.

#### **Тадқиқотнинг амалий натижалари:**

яшаш жойига кўра, болаларда кардиомиопатияларни шаклланиши хавф омиллари аниқланган;

кардиомиопатияли болаларда миокардни зарарланиши ахборотли биокимёвий маркерлари ва юрак етишмовчилиги босқичларини баҳолашни иммунологик мезонлари аниқланган;

айниқса Оролбўйи худудларида, тегишли коррекция чора-тадбирлар ўтказишни аниқлаб берадиган D витамини, макро- ва микроэлементлар ҳолати аниқланган,

болаларда кардиомиопатияларни ривожланиши ва ташҳисини тахмин қилиш учун диагностик жадвал ишлаб чиқилган;

кардиомиопатияларда D витамини танқислиги ва етишмаслигини коррекция қилишни индивидуал усули ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлиги.** Тадқиқот ишларида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, умумклиник, биокимёвий ва статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларининг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган. Статистик усулларнинг қўлланилиши олинган натижаларнинг ишончлигини таъминлаган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Олинган натижаларнинг илмий аҳамияти, клиник-анамнестик, функционал, биокимёвий, иммунологик тадқиқотлар, ва витаминлар, макро- и микроэлементлар ҳолатианиқлаш натижасида олинган илмий асосланган натижалар асосида болаларда кардиомиопатиялар ва уларнинг асорати юрак етишмовчилиги шаклланиши, эрта ташҳисоти ва прогностик мезонлари, шунингдек, асосланган персонафицирланган ёндошувли коррекцияловчи терапиянининг ишлаб чиқишдан иборатдир, бу эса болалар кардиологияси соҳасида илмий тадқиқотларни такомиллаштиришга салмоқли ҳисса қўшади.

Тадқиқотларнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, олинган натижалар, КМП шаклланиши ва юрак етишмовчилигини ривожланиши учун юқори хавфли болаларни эрта аниқлашга ёрдам беради ва кардиомиопатияли болаларда аниқланган бузилишларни даволашга индивидуал ёндошишда самарали натижаларга эришишга, бу эса ушбу болалар контингентига

прогнозни яхшилаш, ногиронликни камайтириш ва ҳаёт сифатини оширишга имкон беради.

**Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши.** Кардиомиопатияли болаларда ташҳис ва прогноз мезонларини ишлаб чиқиш, шунингдек, даволаш усулларини коррекциялаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

“Болаларда юрак-қон томир касалликлари омиллари ва прогноз қилиш мезонлари” услубий тавсияномаси тасдиқланди (Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 20 сентябрдаги 8н-р/141-сонли маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиялар болаларда КМПни эрта босқичларида шаклланиш хавфи омиллари, КМП ножўя кечиши ва юрак етишмовчилишини кучайишини аниқлашга, бу билан ушбу патологияда болалар ногиронлиги ва ўлимини камайтиришга имкон берган;

“Болаларда кардиомиопатияларни шаклланишини ва ташҳисини клиник-функционал мезонлари” услубий тавсияномаси тасдиқланди (Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 28 декабрдаги 8н-р/382-сонли маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиялар болаларда КМПни ривожланиши, кечиши ва оқибатларини ташҳислаш ва прогнозлашга мезонларини аниқланиши, аниқланган бузилишларни ўз вақтида коррекция қилиш ва даволаш натижаларини яхшилашга имкон берган;

Болаларда кардиомиопатияларни шаклланиши, эрта ташҳислаш ва прогноз қилиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, шунингдек, Қорақалпоғистон Республикаси болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази, Тошкент, Фарғона, Самарқанд ва Қашқадарё ВБКТТ марказларида жорий қилинди (Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 13 июлдаги 8н-з/81-сонли маълумотномаси). Натижаларни жорий қилиш ташҳислаш, прогноз ва даволашни самарадорлиги оширишга, юрак етишмаслиги оғир даражаси ривожланиши ва болаларда КМПни бошқа асоратларини ривожланишини камайтиришга ёрдам берди, шунингдек, КМПли болаларда касалликни ножўя оқибатларини, касалхонада даволаниш сони камайишига, даволаш натижаларини яхшиланишига ёрдам берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқотнинг натижалари 10 та илмий-амалий конференцияларда, жумладан 5 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича жами 50 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 15 та мақола, жумладан 10 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, 7 боб, хулоса, натижалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 196 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари таърифланган, диссертация ишининг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатиб берилган, ишнинг илмий янгилиги ва натижаларнинг амалий аҳамияти келтирилиб, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, нашр этилган ишлар ҳамда диссертация тузилиши тўғрисидаги маълумотлар баён қилинган.

Диссертациянинг **«Болаларда кардиомиопатиялар ҳақида замонавий тушунчалар (адабиётлар шарҳи)»** деб номланган биринчи бобида ўрганилаётган муаммо бўйича адабиётлар шарҳи берилган бўлиб, унда кўриб чиқиладиган муаммонинг ҳолати тўғрисидаги замонавий фикрлар таҳлил қилинган. Кардиомиопатиялар ривожланишига олиб келувчи омиллар, ушбу касалликни ташҳиси, прогнози ва даволашнинг устувор масалалари, болаларда кардиомиопатияларни кечиши ва прогнозида зардоб биомаркерлари аҳамияти, шунингдек, болаларда КМПларни кечиши ва прогнозида ҳамда юрак етишмовчилигини ривожланишида макро-микроэлементлар ва D витаминнинг роли тўғрисида тўлиқ маълумот берилган. Олинган материалларни синчковлик билан таҳлил қилиш, батафсил ўрганишни талаб этадиган жиҳатлари таъкидланган.

Диссертациянинг **«Текширилган беморлар тавсифи ва фойдаланилган тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотлар материаллари ва усуллари баён қилинган. Кардиомиопатиялари мавжуд 1 ёшдан 18 ёшгача 163 нафар беморлар текширилган.

Яшаш ҳудудларини қулайлигига кўра, болалар 2 гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ – нисбатан қулай ҳудудларда яшовчи 95 нафар (57,9%), 2-гуруҳ – Оролбўйи ҳудудида (Қорақалпоғистон Республикаси ва Хоразм вилояти) яшовчи 69 нафар (42,1%) болалар.

Ташҳис шикоятлари, объектив кўрик, лаборатор ва инструментал текшириш усуллари (қонни клиник ва биокимёвий таҳлили, кўкрак қафаси рентгенографияси, ЭКГ ва ЭхоКГ) билан тасдиқланди. Анамнестик, клиник-лаборатор ва инструментал маълумотлар таҳлили, барча беморларни нозологиядан қатъий назар тадқиқот пайтида юрак етишмовчилиги мавжудлиги бирлаштирилганлигини кўрсатди.

Беморларни мажмуий текширишга клиник-анамнестик, инструментал текшириш усуллари киритилди ва болаларнинг жисмоний ривожланиши ЖССТ «Anthro и Anthroplus» дастуридан фойдаланиб баҳоланди.

Махсус текширишлар кардиомаркерлар (тропонин-I ва эндотелин-I), ферритин ва витамин 25(OH)D миқдори, соч намуналарида макро – ва микроэлементлар миқдори (25 элементлар) ва қонда (K, Se), иммунологик кўрсаткичлар (яллиғланишгача –VEGF, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ва IL-6, яллиғланишга қарши цитокинлар –IL-4 и IL-10) аниқлашга ўз ичига олган.

Натижаларни статистик қайта ишлаш Microsoft Exell Version 7.0 амалий математик-статистик таҳлил дастурларидан фойдаланиб ўтказилди. Статистик усуллар танловни ўртача кўрсаткичи (M), ўртача стандарт хатолик (m), корреляция коэффицентини (r) аниқлашдан иборатдир. Статистик популяциядаги фарқларнинг ишончилиги Стьюдент (t) мезонларига кўра, турли хил дисперсиялар учун параметрик усулларда баҳоланди.

Тадқиқот натижалари, кузатувдаги болаларда КМП структурасида 1-ўринни ДКМП (56,4%) эгаллаганини, кейин ГКМП (33,7%), РКМП (7,8%), ЧҚНМ болалар атиги 3 нафарни (1,8%) ташкил қилганлигини кўрсатди.

Болалар ёши бўйича тақсимланганда, касаллик кичик ёшли болалар ва ўсмирларда кўпроқ учрашини кўрсатди.

Нозологиясига кўра, текширилганларнинг 1 гуруҳдаги болаларни катта қисмини ДКМПли (63,8%) болалар ташкил қилди. Беморларнинг 1/5 қисмида ГКМП (20,2%) аниқланди. РКМПли (12,7%) болалар камроқ фоизни ташкил қилди. 2 гуруҳдаги болаларда кўпроқ ГКМП (52,2%) учради. Ушбу гуруҳда ДКМП 46,4% ҳолатларда, РКМП – фақатгина 1 ҳолатда (1,4%) кузатилди. ЧҚНМ 1-гуруҳдаги 3,2% беморларда аниқланди.

Диссертациянинг **«Яшаш худудига кўра болаларда кардиомиопатияларни хавф омиллари ва клиник кечиши хусусиятлари»** деб номланган учинчи бобида келтирилган анамнезни солиштирматаллига кўра, болаларда КМПларни барча вариантларини ривожланишига турли хил ноқулай омиллар таъсир қилишини кўрсатди.

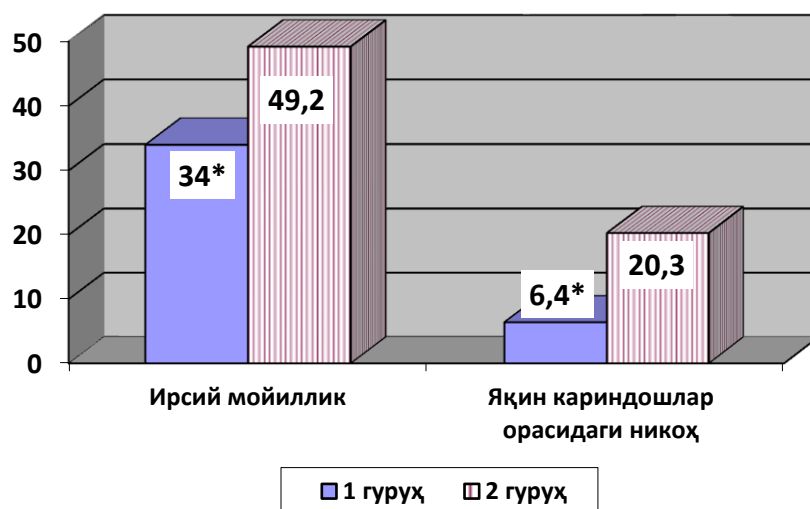
Тиббий-биологик омиллар таҳлил қилинганда, касаллик жинсга боғлиқлиги ва ўғил болаларда кўпроқ учраши аниқланди, 1-гуруҳда ушбу кўрсаткич 68,1%, 2 гуруҳда – 63,8% ташкил қилди ( $p < 0,05$ ). Яшаш худудларидан қатъий назар, фарзанди туғилганда онанинг ёши 35 дан ошганлиги деярли бир хил бўлди (1-гуруҳда 31,9% ва 2-гуруҳда 33,3%).

2-гуруҳдаги 49,2% болаларда касалликни ривожланишига олиб келувчи омиллардан бири, ирсий мойиллик бўлиб, бу 1-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 1,5 баравар кўпдир (34%). Яқинқариндошлар орасидаги никоҳлар ҳам, Оролбўйи худудида яшовчи болалар оилаларида 3 баравар кўпроқ қайд қилинди (20,3% нисбатан 6,4%,  $p < 0,001$ ).

Оналар хавф омиллини ўрганиш, 2-гуруҳдаги 46 нафар ҳомиладор аёлларда (66,7%) ҳомила гипоксияси ҳавфини келтириб чиқарувчи соматик касалликлари бўлганлигини кўрсатди. 1-гуруҳ оналаридаги ушбу кўрсаткич 58,5%ни ташкил қилди. Кўп аёлларда бир неча нозологиялар қайд қилинди.

1-гуруҳдаги болаларнинг оналарида касалликлар нозологиясида урогенитал инфекциялар 45 нафарни ташкил қилди ( $47,9 \pm 5,2\%$  қарши 34,8%,  $p < 0,001$ ). 2-гуруҳда аёллардаги репродуктив оғирлашган анамнезнинг ҳомилани ўз-ўзидан тушиши 31,9%, ўлик туғилиш 28,9% каби ҳолатлари қайд қилинди, 1-гуруҳ оналарида эса бу кўрсаткичлар камроқ учради (10,6% ва 17% - мос равишда). 2-гуруҳ оналарини ҳомиладорлигини кечиши ўрганилганда барча ҳолатларда: ҳомиладорликни 1-ярми преэклампсия фониди кечиши 56,5%, 2-ярмида эса 43,5% да аниқланди, 87,0% оналарда

анемия ташхисланди; ой кунига етмай бола туғиш ҳолатлари юқори фоизларни кўрсатди (23,2%).



**1-расм. Яшаш ҳудудига кўра КМПли болалар оилаларида ирсий мойиллик ва яқин қариндошлар орасидаги никоҳлар частотаси.**

Изоҳ: \*— кўрсаткичларни солиштириш гуруҳларидаги ишончлилиги ( $p < 0,001$ )

Ўтказилган касалликлар тахлили, 1- ва 2-гуруҳ болалари вирусли касалликлар (ЎРВИ, сувчечак, вирусли гепатитлар А ва В) ўтказганлигини кўрсатди.

2-гуруҳда текширилган болаларда ёндош касалликларни ўрганиш, КМПлари мавжуд болаларда қуйидаги касалликлар кузатилди: тишлар кариеси (76,8%) ва сурункали тонзиллит (76,4%), турли даражадаги анемия (60,9%), диффуз бўқоқ (27,5%), 1-гуруҳ болаларида эса мос равишда - 51%, 48,9%, 32,98% ва 20,2% да қайд қилинди.

Сурункали жараёни мавжудлиги болаларни жисмоний ривожланишига сезиларли таъсир кўрсатади. Ёшга нисбатан тана узунлиги/бўй нисбати кўрсаткичларида 2-гуруҳдаги КМПли болаларнинг 31,9% да оғишлар кузатилди (интервал -3СО дан -2СО гача); солиштириш гуруҳида эса 17% ( $p < 0,001$ ). Ёшга нисбатан кам вазнлик (интервал -3 СО дан -2 СО гача) Оролбўйи ҳудудида яшайдиган болаларда кўп фойизда аниқланди ( $63,8 \pm 5,8\%$ , 1-гуруҳда -  $44,7 \pm 5,1\%$ ,  $p < 0,001$ ). Болаларни овқатланиш статусини баҳолаш учун боланинг ёшига нисбатан вазн/бўй нисбатини ҳисобланди, яъни тана вазни индекси (ТВИ). Ушбу кўрсаткич Оролбўйида яшовчи болаларнинг 31,9% да озикланишни оксил-энергетик етишмовчилиги (ООЭЕ) хавфи мавжудлигини, 20,3% болаларда – ООЭЕ ўрта даражаси, 5,8% болаларда ООЭЕ оғир даражасини (озғинлик) кўрсатди. Ушбу кўрсаткич 1-гуруҳ болаларида – 20,2%, 10,6% ва 3,2% ни ташкил қилди.

Ижтимоий омилларни ўрганиш, касаллик Оролбўйи минтақасида яшовчи доимий даромадга эга бўлмаган оилаларда (60,9%), рухий ноқулай муҳитда (56,5%) ва кўп болали (3-нафардан кўп) оилаларда (53,6%) кўпроқ қайд қилинганлигини кўрсатди, ушбу кўрсаткичлар 1-гуруҳ болаларининг

оилаларида эса мос равишда 37,2%, 37,2% ва 27,7% ташкил қилди (1-жадвал)

1-жадвал

**Яшаш ҳудудига кўра болаларни ижтимоий омилларини баҳолаш, %**

Кўрсаткичлар	1 гуруҳ, n=94	2 гуруҳ, n=69	P
Доимий даромад манбаини йўқлиги	37,2±4,99	60,9±5,9	<0,001
Кўпболалик оила	27,7±4,6	53,6±6,0	<0,001
Оиладаги ноқулай рухий муҳит	37,2±4,99	56,5±5,97	<0,001

Изоҳ: P–кўрсаткичларни солиштириш гуруҳларидаги ишончилиги

Шундай қилиб, болаларда КМП ривожланиши, кечиши ва прогнозига, тиббий-биологик омиллар билан бир қаторда, оиладаги нохуш муҳит, кўпболалилик, оиланинг доимий даромадини йўқлигини ўз ичига олган ижтимоий омиллар катта аҳамиятга эга бўлиб, улар Оролбўйи ҳудудлари учун кўпроқ хос бўлган.

Кардиомиопатияларни клиник кечиши хусусиятларини ўрганиш, симптомлар кардиомиопатияларнинг вариантыга хос эканлигини кўрсатди. ДКМПли болаларни текшириш натижаларини таҳлил қилганимизда, касалликни белгисиз бошланиши 57,5%, жисмоний зўриқишларга мойиллик 84,8% болаларда аниқланди. ГКМПли болаларда касалликни интенсив жисмоний зўриқиш келтириб чиқарган (36,4%), бу кескин ҳолсизлик ҳужурали, рангини оқариши ва бош айланиши. РКМПли 30,8% болаларда касаллик белгиларсиз кечди ва болалар узок вақт шикоят қилмадилар. Касаллик манифестацияси юрак фаолиятини декомпенсацияси билан кечди. Ушбу болалар жисмоний ривожланишдан сезиларли ортда қолдилар.

Юрак етишмаслигининг белгилари болаларда КМПларнинг ҳамма вариантларида учради, бу болаларда КМПни оғир кечишини исботлайди. Юрак етишмовчилиги белгилари чап қоринча систолик дисфункцияси билан боғлиқ бўлди.

Беморларда КМП вариантыга кўра юрак етишмовчилигининг турли босқичлари кузатилди: РКМП ли болаларда ЮЕ I босқичи (I ФС) кўпроқ учради ва 38,5% ташкил қилди, ушбу босқич ДКМП ва ГКМП ли болаларда мос равишда 16,3% ва 12,7% ҳолатларда учради. ЮЕ II босқичи (II ФС) кўпроқ фоизда ГКМП ли (38,2%) болаларда учраб, ДКМПли болалар орасида 34,8% ташкил қилди. ЮЕ IIБ босқич (III ФС) – кўпроқ ГКМП ли болаларда учради (49,1%), ушбу босқичдаги ДКМПли ва РКМПли болалар фоизи мос равишда 28,3% ва 23,1% ташкил қилди. ЮЕ III босқич (IV ФС) белгилари фақат ДКМП (20,7%) ва РКМП (7,7%) болаларда аниқланди.

ЭКГ маълумотларига кўра, аниқланган ўзгаришлар автоматизм бузилишлари – тахикардик (85,1%) ва ваготоник (72,2%) синдромлар, шунингдек, юрак мушагида метаболизм бузилишлари – дистрофик синдромларга (88,9%) бирлаштирилди. Биринчи иккита синдром орқага қайтадиган бўлиб ҳисобланиб, асосан, ташқи муҳит ноқулай омиллари фонида ривожланади. Дистрофик синдромли 92,6% болаларда QT интервални узайиши хос бўлиб, миокардни функционал ёки қисқариш



хусусиятини пасайганлигини билдиради. Рентгенологик текширувда болаларда касалликни бошланишида кўпроқ чап қоринча (ЧК) ҳисобига (70,4%) юрак ўлчамларини ва текширилганларнинг 44,4% да барча қисмларини катталашини аниқланди. Кардиоторакал индексни (КТИ) ортиши кардиомегалия учун хос бўлиб, у 55% дан юқорибўлди ва 75-80% ни ташкил қилди.

ЭхоКГ миокардни қисқариш хусусиятни пасайганлигини, марказий гемодинамика морфометрик кўрсаткичларини ўзгарганлигини тасдиқлади. Миокардин насос ва контрактил функциясини ифодаловчи кўрсаткичларни пасайишини, болаларда юрак етишмовчилигини шаклланишини клиникасигача кўриниши сифатида кўриб чиқиш мумкин.

Болаларнинг яшаш худудига кўра, периферик қони кўрсаткичлари ўрганилганда, 1 гуруҳдаги болаларга гемоглобинни енгил даражада камайганлиги хос бўлса ( $105,3 \pm 1,5$  г/л), 2-гуруҳдаги болалар учун эса кўрсаткичлар меъёрдан сезиларли камайганлигини кўрсатди ( $89,7 \pm 2,4$  г/л,  $p < 0,01$ ). Анемия даражасини ишончли баҳолаш учун зардоб ферритини аниқланди. 1-гуруҳдаги болаларда ферритин кўрсаткичлари меъёрий кўрсаткичларни пастки чегарасидан бироз юқорини ( $58,0-150,0$  нг/мл,  $p > 0,05$ ) кўрсатди, 2-гуруҳда эса меъёрга нисбатан ва солиштириш гуруҳига нисбатан ишончли пасайиши кузатилди.

Шундай қилиб, болаларда КМПни клиникасигача белгиларини баҳолашда энг ишончли инструментал усул ЭхоКГ ҳисобланади; КМП ташҳиси ва прогнозини клиник-инструментал мезонлари юрак етишмовчилигини мавжудлигидир, унинг частотаси ва намоён бўлиш даражаси чап қоринча дилатациясини намоён бўлиши билан корреляцияланади, бу эса ёмон прогностик белги бўлиб ҳисобланади.

Диссертациянинг «**Болаларда кардиомиопатияларни ва юрак етишмовчилигини кечишини ва башоратини баҳолашда зардоб биомаркерларини роли**» деб номланган тўртинчи бобида КМПли болаларда кардиомаркерлар ва яллиғланишга қарши цитокинларни аниқлаш бўйича тадқиқотлар натижалари ёритилган. Болаларда тропонин-І концентрациясини ортиши юрак етишмаслигини терминал босқичи кардиомиоцитлар нобуд бўлиши ва қонга кардиоспецифик оқсилларни чиқиши билан кечишини изоҳлайди. Текширилган болаларда тропонин-І миқдорини ортиши болаларнинг яшаш худудидан қатъий назар мақбул қийматларга мос келди, ушбу касалликда биокимёвий маркерларни сезгирмаслиги ва специфик эмаслигини исботлади. Ушбу кўрсаткичлар миокард некрози учун хос ҳисобланади.

2-жадвал

#### КМПли болаларда биомаркерлар миқдори кўрсаткичлари

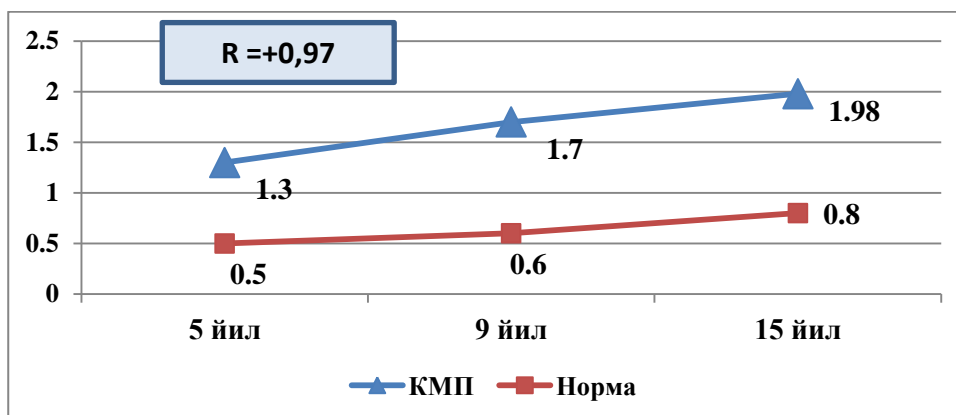
Кўрсаткичлар	1 гуруҳ	2 гуруҳ	P
Тропонин- I, нг/мл(норма 0–0,5 нг/мл)	$0,2 \pm 0,01$	$0,3 \pm 0,02$	$> 0,05$
Эндотелин-1, фмоль/мл(0,1-1,0 фмоль/мл)	$1,67 \pm 0,1^*$	$1,87 \pm 0,13^*$	$< 0,05$

Изоҳ: \* - соғлом болалар кўрсаткичига нисбатан ишончлилик ( $P < 0,001$ ); P – солиштириш гуруҳлари кўрсаткичлари орасидаги ишончлилик.

Эндотелин-1 миқдори 1- ва 2-гурӯҳ болаларида ошганлигини кўрсатди (2-жадвал).

Тадқиқот натижаларига кўра, касаллик зурайиши билан боғлиқ бўлган юрак етишмовчилигида эндотелин-1 юқори кўрсаткичлари аниқланди (2-расм).

КМП давомийлиги ва эндотелин-1 кўрсаткичи орасидаги таҳлил кучли тўғри корреляцион боғлиқликни кўрсатди ( $r=+0,97$ ). Шунинг учун, эндотелин-1 кўрсаткичини КМП кечиши ва оқибатини прогностик мезони сифатида баҳолаш мумкин.



2-расм. Эндотелин-1 кўрсаткичларини касаллик давомийлигига боғлиқлиги

Болаларда тропонин-I кўрсаткичлари, касаллик шаклига кўра, мақбул қийматларга мос келди, РКМПли ва ДКМПли болалар кўрсаткичларига нисбатан эндотелин-1 миқдори ГКМПли болаларда энг катта миқдорни кўрсатди (3-жадвал).

3-жадвал

### КМП шаклига кўра биомаркерлар кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	ДКМП	ГКМП	РКМП
Тропонин -I, нг/мл (норма 0–0,5 нг/мл)	0,2±0,019	0,4±0,038	0,4±0,06
Эндотелин -1, фмол/мл (0,1-1,0 фмоль/л)	1,53±0,1*	1,75±0,2*	1,67±0,2*

Изох:\* - соғлом болалар кўрсаткичига нисбатан ишончлилик ( $P<0,001$ ); P – солиштириш гуруҳлари кўрсаткичлари орасидаги ишончлилик.

Юқорида келтирилганларга асосан, эндотелин-1 ни миокард шикастланишини юқори специфик биокимёвий маркери сифатида баҳолаш мумкин, яъни кардиомаркер деб хулоса қилинади, унинг фаоллигини ортиши эса – болаларда кардиомиопатиялар ривожланиш мезонларидир.

Биокимёвий кўрсаткичлардан КМП ривожланиши ва оқибатларини прогностик ишончли мезонлари, касаллик давомийлиги узайгани сари эндотелин-1 миқдорини ортиши ҳисобланади.

Сўнгги йилларда тадқиқотчиларнинг диққат эътибори, ўрганилаётган кўпчилик зардоб маркерлари орасида, жуда ҳам сезгир маркер ҳисобланган, интерлейкинларга қаратилган. Болаларни яшаш ҳудудларига кўра, TNF- $\alpha$  ўрганилганда, Оролбўйи худудида яшовчи болаларда TNF- $\alpha$  ўртача кўрсаткичи, бошқа гуруҳларга нисбатан ишончли юқорилиги аниқланди

(4жадв.). КМПли болалар қон зардобида TNF- $\alpha$  миқдорини ўрганиш унинг нормага нисбатан сезиларли ортганлигини кўрсатди. TNF- $\alpha$  нинг юқори кўрсаткичи 69,5% беморларда аниқланди. Ушбу цитокин миқдорининг ортшининг сабаби, микроциркуляцияни чуқур нуқсонда юрак етишмовчилигини охириги босқичларида юзага келадиган тизимли гипоксия ва яллиғланиш синдроми ҳисобланади.

4-жадвал

### Кардиомиопатияли болаларни яшаш жойига кўра citoкинлар миқдори

Солиштириш гуруҳи	IL-1 $\beta$ , пг/мл	IL-6, пг/мл	TNF- $\alpha$ , пг/мл	P
1 гуруҳ	3,7 $\pm$ 0,3*	15,9 $\pm$ 1,3*	8,06 $\pm$ 0,8	P <sub>1</sub> >0,05
2 гуруҳ	3,9 $\pm$ 0,4*	21,75 $\pm$ 1,9*	11,15 $\pm$ 0,9*	P <sub>2</sub> <0,01
Норма	0,00-2,34	0,00-2,13	2,28 - 7,81	P <sub>3</sub> <0,01

Изоҳ: \* - нормага нисбатан ишончли кўрсаткич; P<sub>1</sub> – 1 ва 2-гуруҳ болаларда IL-1 $\beta$  кўрсаткичлари орасидаги ишончли фарқ.; P<sub>2</sub> – 1 ва 2-гуруҳ болаларда IL-6 кўрсаткичлари орасидаги ишончли фарқ; P<sub>3</sub> – 1 ва 2-гуруҳ болаларда TNF- $\alpha$  кўрсаткичлари орасидаги ишончли фарқ.

Ўртача гипоксияда қон зардобида TNF- $\alpha$  миқдори 8 дан 12,4 пг/мл гача, ва унинг ўртача миқдори (9,2 $\pm$ 0,87 пг/мл, p<0,5) нормага нисбатан юқоридир (2,28-7,81 пг/мл), бу болаларда чуқур гипоксияда TNF- $\alpha$  миқдори жуда ҳам юқори бўлиб, (15,7 $\pm$ 1,2 пг/мл, p<0,01) и 12,7-17,5 пг/мл атрофида ўзгариб турди.

Яллиғланишгача цитокинларни, айниқса TNF- $\alpha$  юқори даражаси миокардга шикастловчи таъсир кўрсатади. Ушбу цитокин кардиомиоцитлар нобул бўлишига дастурланган жараёни тезлаштириш хусусиятга эга бўлиб, TNF- $\alpha$  кўп ишлаб чиқарилиши натижасида металлопротезлар фаоллиги ошади ва фибриляр коллаген матрикс бузилиши тезлашади, бу миокардни ремоделлаштирилишига ва манфий инотроп таъсир шаклланишига олиб келади (Закирова Н.Э., 2014; Хазова Е.В. ва ҳаммуал. 2017).

Болаларнинг яшаш жойига кўра, IL-1 $\beta$  ва IL-6 миқдорини ўрганиш, уларни яшаш жойидан қатъий назар нормага нисбатан ўртача кўрсаткичлари ортганлигини кўрсатди (жадв.5). Бироқ, IL-6 миқдори 2-гуруҳ болаларига нисбатан ишончли юқорилиги аниқланди.

Кардиомиопатияли беморларни интерлейкинлар миқдорини солиштирма тахлили цитокинлар миқдори ва қон айланиш бузилишлари даражаси орасидаги ўзаро боғлиқликни, яъни юрак етишмовчилиги даражасига кўра, IL-1 $\beta$ , IL-6 ва TNF- $\alpha$  ишлаб чиқарилишини ўзгариши аниқланди.

5-жадвалдан кўриниб турибдики, текширилган болаларда нормал кўрсаткичларга нисбатан кўрсатилган кўрсаткичлар миқдорини ишончли фарқи олинган. ДКМП ли беморларда юрак етишмовчилиги II–III даражаси ва ГКМПли беморларда юрак етишмовчилиги II даражасида IL-1 $\beta$  сезиларсиз кўп ишлаб чиқарилиши аниқланди. ДКМП ва ГКМПли болаларда

уларнинг максимал концентрацияси, ДКМП ва ГКМПли болаларда ЮЕ IIБ–III даражасида IL-6 ва TNF- $\alpha$  юқори концентрацияси қайд қилинди.

5-жадвал

**Кардиомиопатияли болаларда юрак етишмовчилигида  
интерлейкинлар миқдори**

Болалар гуруҳи	IL-1 $\beta$ , пг/мл	IL-6, пг/мл	TNF- $\alpha$ , пг/мл
ДКМП, СН I ст.	1,5 $\pm$ 0,3*	6,8 $\pm$ 1,4 ^	6,9 $\pm$ 0,2*^
ДКМП, СНIIА	1,6 $\pm$ 0,4	21,7 $\pm$ 1,8* ^	11,5 $\pm$ 0,3*
ДКМП, СН IIБ–III ст.	2,9 $\pm$ 0,2	30,7 $\pm$ 4,3*	12,6 $\pm$ 0,4*
ГКМП, СН I ст.	1,9 $\pm$ 0,2	9,88 $\pm$ 0,8*	9,8 $\pm$ 0,4*
ГКМП, СН IIА ст.	2,8 $\pm$ 0,4	14,75 $\pm$ 1,5*	11,9 $\pm$ 1,1*
ГКМП, СН IIБ ст.	3,1 $\pm$ 0,3*	26,3 $\pm$ 2,3*	13,7 $\pm$ 1,4*
Референс кўрсаткичлар	0,00-2,34	0,00-2,13	2,28 - 7,81
Корреляцион боғлиқлик	R=+0,89	R=+0,99	R=+0,73

Изоҳ: \* - соғлом болаларга нисбатан ишончлилик; ^ – КМП шаклларида ЮЕ даражасида кўрсаткичларни ишончли фарқи;

ДКМПли болаларда юрак етишмовчилигида IL-1 $\beta$  билан қолдик диастолик ўлчам (ҚДЎ) ( $r=0,52$ ;  $p<0,01$ ). Чиқарилиш фракцияси параметрлари ва IL-6 ( $r=-0,48$ ,  $p<0,01$ ) орасидаги тескари боғлиқлик аниқланди.

VEGF бир қатор патологик ва физиологик жараёнларга жалб қилинганлиги учун, ушбу жараёнларда ўсиш омилини роли долзарблигича қолмоқда. КМП да VEGF миқдори 1 гуруҳда ҳам (439,6  $\pm$  42,3 пг/мл), 2-гуруҳда ҳам (572,2  $\pm$  53,8 пг/мл) меъёрдан юқорини кўрсатди.

Олинган натижалар, юрак етишмовчилиги ривожланишида иммунологик кўрсаткичлар муҳим рол ўйнашини тасдиқлайди, бу билан апоптоз миқдорини бошқариш орқали, миокардни ремоделлаштириш жараёнларини интенсивлигини аниқлайди, бу эса ўз навбатида унинг тузилмасини бузилиши ва юрак етишмовчилиги ривожланганда қисқартирувчи аппаратни ишламаслигининг сабабчисидир.

Диссертациянинг «Болаларда кардиомиопатиялар ва юрак етишмовчилигини зўрайишига D витамини, макро- и микроэлементларни ахамияти» деб номланган бешинчи бобида D витамини миқдори, шунингдек, макро- ва микроэлементлар ҳолатининг маълумотлари ёритилган.

КМПли болаларда D витамини миқдори яшаш жойи ва касаллик вариантларига кўра ўрганилди (6-жадвал).

Олинган натижалар, D витамини миқдорини пастлигини, КМПли болаларда яшаш жойи ва кардиомиопатияларни шаклидан қатъий назар, танқислигига мос келишини кўрсатди.

Шу билан бирга, Оролбўйи минтақасида яшайдиган болаларда D витаминининг энг паст даражаси аниқланди (11,3  $\pm$  1,1 нг/мл), нисбатан қулай ҳудудда - 16,8  $\pm$  1,4 нг/мл), барча ҳолатларда (ГКМП - 14,8  $\pm$  1,04 нг/мл, ДКМП - 18,6  $\pm$  2,1 нг/мл), айниқса, РКМП да (9,3  $\pm$  1,6 нг/мл). Витамин ҳолатига кўра: D витамини етишмаслиги (21-29 нг/мл) фоизи, нисбатан қулай ҳудудларда

яшайдиган 34,0% болаларда, унинг танқислиги (<20 нг/мл) – Оролбўйи худудларида яшайдиган 59,4% болаларда учради.

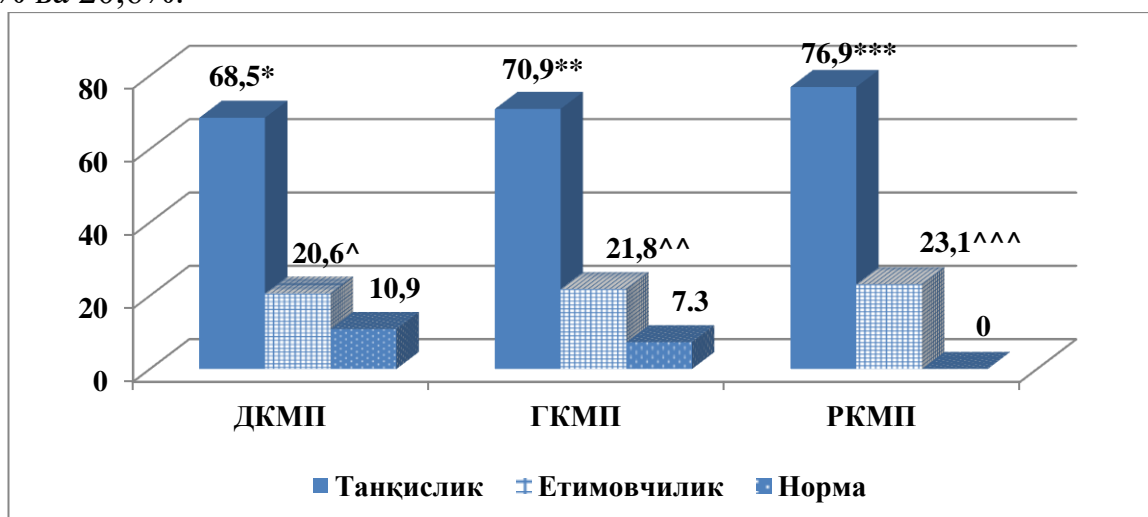
6-жадвал

### Яшаш жойига кўра кардиомиопатияли болаларда D витамин миқдори кўрсаткичлари

Яшаш региони	25(OH)D, нг/мл	P
Нисбатан қулай худуд	16,8±1,4*	<0,001
Оролбўй худиди	11,3±1,1	<0,001
Референс кўрсаткич	30-65	

Изох: \*- реактивлар инструкцияси бўйича норматив; \*\* - референс кўрсаткичларга нисбатан ишонччилик.

КМП шаклига кўра, D витамини танқислиги ва етишмаслиги ҳам РКМПли беморларда (76,9% - танқислик, 23,1% - етишмаслик) устунлик қилди. ГКМПда мос равишда – 70,9% ва 21,8%; ДКМП да мос равишда – 68,5% ва 20,6%.

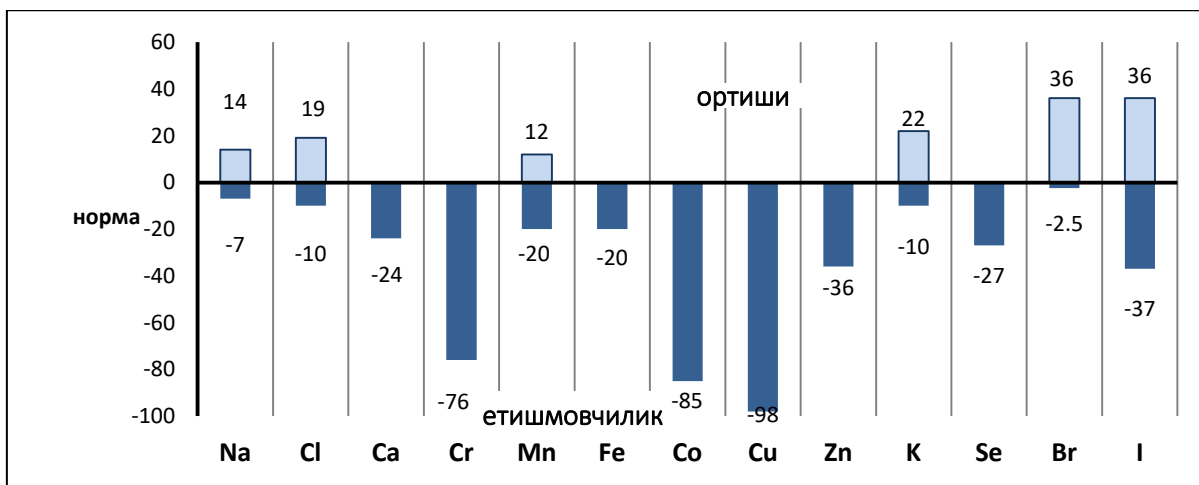


3-расм. Текширилган болаларда D витамини пасайиши миқдори

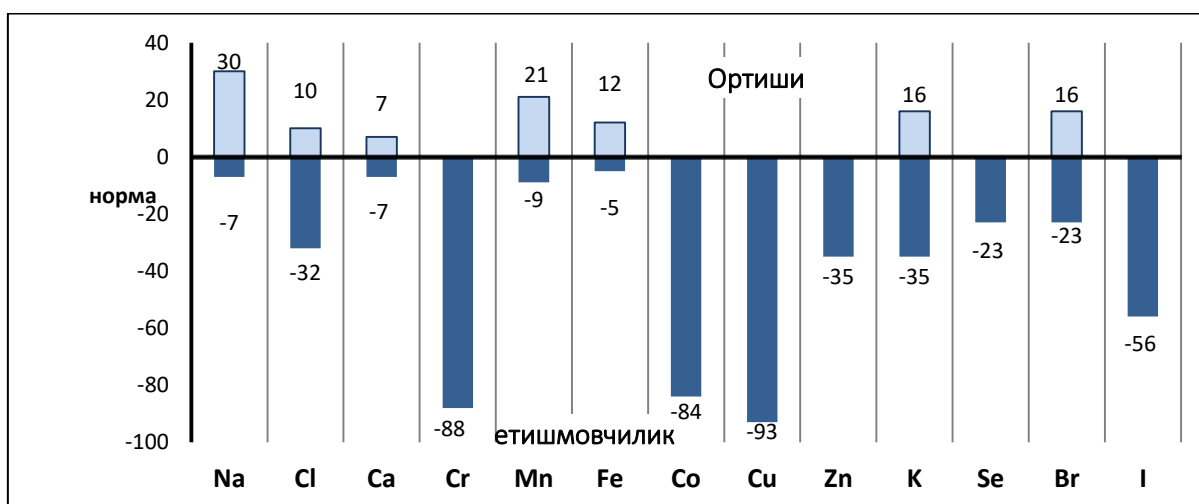
Изох:\* - кўрсаткичларни ДКМП ва ГКМПли болалар орасидаги ишонччилиги;\*\* - кўрсаткичларни ГКМП ва РКМПли болалар орасидаги ишонччилиги; \*\*\* – кўрсаткичларни ДКМП ва РКМПли болалар орасидаги ишонччилиги; ^ - кўрсаткичларни D витамин етишмовчилик бўлган РКМП ва ДКМПли болалар орасида ишонччилиги; ^^ - кўрсаткичларни D витамин етишмовчилик бўлган ГКМП ва ДКМПли болалар орасида ишонччилиги; ^^ - кўрсаткичларни D витамин етишмовчилик бўлган ГКМП ва РКМПли болалар орасида ишонччилиги.

D витамини танқислиги КМП ва юрак етишмовчилиги ривожланишига олиб келади: танқислик фоизи ортгани сари болаларда юрак етишмовчилиги оғирлик даражаси ортиб боради.

Аниқланган қонуниятлар ташқи муҳит омилларини D витамини танқислиги ривожланишига таъсирини исботлайди, бу эса болаларда кардиомиопатиялар ва юрак етишмовчилиги ривожланиши ва кечилишига таъсир қилади. КМПли беморларда аниқланган D витамини танқислиги, КМПли беморларни мажмуий даволаш жараёнига D витаминини киритиш зарурлигини кўрсатди.



4-расм. 1-гурухдаги болаларда микроэлементозлар частотаси



5-расм. 2-гурухдаги болаларда микроэлементозлар частотаси

Тадқиқотлар, микроэлементозлар нафақат Оролбўйи худудига, балки бошқа худудлар учун ҳам хослигини кўрсатди. Сочларда микроэлементлар миқдорини аниқлаш бўйича олиб борилган тадқиқотлар, КМПЛи 96% болаларда референс кўрсаткичларга нисбатан 2 ва ундан ортиқ муҳим микроэлементларни миқдори етарли эмаслигини кўрсатди. Микроэлементозлар частотаси, иккала гуруҳда ҳам Ca, Cr, Co, Cu, Se ва Zn сақлашини аниқлади. Шу билан биргаликда, Оролбўйи худудидаги Mn, Br, Cl миқдори юқори бўлган болалар кўпроқ учради, солиштириш гуруҳида эса сочда K ва I кўрсаткичлари юқори бўлган болалар кўпроқ аниқланди (4,5-расм).

Тадқиқотларимизда яшаш жойидан қатъий назар кальций миқдорини етишмаслиги кўпчилик болаларда қайд қилинди. Бирок, унинг танқислиги бўлган болалар 1 гуруҳда 7,4 баравар кўп бўлди. Унинг яққол етишмовчилиги 1-гуруҳга нисбатан 2-гуруҳда кўпроқ аниқланди ( $660 \pm 71$  мкг/г нисбатан  $930 \pm 135$  мкг/г,  $p < 0,001$ ).

Калий миқдори Оролбўйи худудида яшовчи 37,2% болалар

етишмовчилиги ва 30,7% болаларда танқислиги аниқланди. Ушбу кўрсаткич 1-гуруҳда мос равишда 24,4% ва 12,2% ташкил қилди. Бироқ, унинг миқдорини 1-гуруҳ болаларида 2-гуруҳга нисбатан деярли 3 баравар юқорилиги кўпроқ учради (34,1% нисбатан 11,6%). Унинг ўртача кўрсаткичлари  $2000 \pm 350$  мкг/г ташкил қилиб, мумкин бўлган кўрсаткичдан юқори эканлигини кўрсатди (800-1500 мкг/г).

Бир неча тадқиқотчилар маълумотлари, селен танқислиги ва кардиомиопатиялар ривожланиши (Жестяников Л.А., 2005; Широкова В.И. ва хаммуалиф., 2012), шунингдек, юрак-қон томир системасини бошқа касалликлари (миокард инфаркти, юрак ишемик касаллиги) (Нагорная Н.В. ва хаммуалиф., 2012) орасидаги боғлиқликни кўрсатди. Бизнинг текширув натижаларимизга кўра, селен танқислиги 1-гуруҳдаги фақат 2(4,9%) беморларда аниқланди, лекин унинг етишмовчилиги 2-гуруҳдаги деярли 1/3 болаларда учради (32,6% нисбатан 1-гуруҳдаги 21,95% болаларда).

Шундай қилиб, олинган маълумотлар, кардиомиопатиялар патогенезида бир қатор макро- ва микроэлементларнинг сезиларли танқислиги, ортиқчалиги ва дисбаланси ва ташқи муҳит омилларини билвосита таъсири, хусусан, болаларда кардиомиопатиялар ривожланишида Оролбўйи ноқулай экологик омилларини таъсирини исботлайди.

Диссертациянинг «**Болаларда кардиомиопатиялар ривожланиши ва оқибатлари диагностик ва прогностик мезонлари**» деб номланган олтинчи бобида болаларда КМП ривожланишини диагностик ва прогностик мезонлари математик дастурлаш натижалари келтирилган, ушбу маълумотлар хавф омилларини ўрганиш, клиник-функционал ва лаборатор текширишлар ва таҳлил қилинган натижалар асосида ишлаб чиқилгандир.

Тиббий – биологик омиллар орасида хавф омилларидан энг ахборотли диагностик белгилар: ирсий мойиллик (ДК=+5; J=1,59), онасида анамнезни оғирлиги (ҳомиладорлик пайтида ўткир респиратор инфекциялар, ДК=+4; J=0,62), ҳомила тушиши (ДК=+3; J=3,21), эркаклар (ДК=+3; J=0,53) ва ҳомиладорликни тўхтатиш хавфи (ДК=+3; J=0,38).

Ижтимоий омилларни саралаш натижалари катта қизиқиш уйғотмоқда. Паст даражада бўлса ҳам диагностик ва ахборотли аҳамият, оиладаги ноқулай муҳит (ДК=+2; J=0,26) ва оиланинг паст ижтимоий даражаси (ДК=+2; J=0,29) ифодалайди.

Яллиғланишни иммунологик маркерларидан энг аҳамиятлиги TNF- $\alpha$  ортиши ва VEGF ўсиш эндотелиал омили ҳисобланди. Кардиомиопатиялар ва юрак етишмовчилиги ривожланиши ва зўрайишини баҳолаш ахборотли диагностик мезони D витамини етишмаслиги ва танқислиги (ДК=+3; J=0,96) ҳам ҳисобланади.

Болаларда КМП ва юрак етишмовчилиги ривожланиши патогенезини асословчи корреляцион боғлиқликлари, юрак етишмовчилиги белгиларини (ҳансираш ва юрак чегараларини кенгайиши) барча зардоб маркерлари ва ЭхоКГ кўрсаткичлари билан кучли тўғри боғлиқлиги аниқланди. Ҳансираш: эндотелин-1 ( $r=0,87$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=0,84$ ), IL-6 ( $r=0,8$ ), IL-1 $\beta$  ( $r=0,79$ ), ЧК ҚДЎ ( $r=0,74$ ) ва ЧК ҚДХ ( $r=0,7$ ) билан кучли тўғри боғлиқ бўлди. Клиник

белгиларни D витамини даражасига тескари боғлиқлиги кузатилди (хансираш,  $r=-0,74$ ; юрак чегараларини кенгайтиши,  $r=-0,58$ ).

КМПли болаларни яшаш жойидан қатъий назар, тропонина-I дан ташқари, деярли барча зардоб биомаркерлари билан қуйидаги макро- и микроэлементлар: кальций, селен ва калий, орасида аҳамиятли корреляцияли боғлиқлик аниқланди. Кальций миқдорини 2 гуруҳда эндотелин-1 ( $r=-0,7$ ), VEGF ( $r=-0,69$ ) ва юрак етишмовчилиги кўринишлари билан ( $r=-0,66$ ) тескари боғлиқлиги аниқланди. Селен ва калий ҳолати бузилишлари зардоб маркерлари таркиби билан бир томонлама ўзгаришга эга бўлиб, улар Оролбўйи худудида яшовчи болаларда кўпроқ аниқланган ЮЕ ва зардоб маркерлари билан кучли тўғри алоқаси намоён бўлди. Оролбўйи худудида яшовчи болаларда D витамини миқдорини кальций ( $r=0,69$ ) билан кучли тўғри боғлиқлиги ва цинк миқдори билан ( $r=0,54$ ) ўртача тўғри алоқаси аниқланди.

Ишлаб чиқилган диагностик жадваллар КМП шаклланиши хавфи юқори бўлган беморларни аниқлаш ва оғир асоратларни олдини олишга қаратилган чора-тадбирларни ўз вақтида ва адекват олиб бориш имконини беради.

**Диссертациянинг «Кардиомиопатияли болаларда аниқланган бузилишларни коррекция қилишни индивидуал усуллари самарадорлиги»** деб номланган еттинчи бобида кардиомиопатияли болаларни даволашга индивидуал ёндошиш натижалари кўрсатилган, улар аниқланган селен ва D витамини етишмаслиги/танқислигини даволашга қаратилган

Селен етишмаслиги/танқислигини коррекцияси комплекс давога селен препаратини (селенли Виталайн) 1мкг/кг дан 1-2 ой давомида буюриш билан олиб борилди. Препаратни селен етишмаслиги бўлган КМПли 15 нафар болалар қабул қилдилар. Солиштириш гуруҳини селен етишмаслик бўлган комплекс терапиясида селен препарати киритилмаган КМПли 10 нафар болалар ташкил қилди. Олиб борилган даволашдан сўнг, қонда селен аниқланганда, унинг ўртача миқдори асосий гуруҳда  $0,53\pm 0,03$  мкг/г ни ташкил қилиб, бу референс кўрсаткичларга мос келди. Солиштириш гуруҳида эса ўзгариш бўлмади.

D витамини танқислиги бўлган болалар 2-3 ой давомида 3000 МЕ дозада холекальциферол қабул қилганлар. D витамини етишмаслигида холекальциферол 2000 МЕ дозасини беморлар 2 ой давомида қабул қилганлар. Асосий даволаш курсидан кейин барча болаларга D витамини миқдоридан қатъий назар суткасига 1000 МЕ дозасида қўллаб-қувватловчи терапия ўтказилган, шундай дозани D витамини нормал бўлган ДКМП ва ГКМП ли болалар ҳам қабул қилганлар.

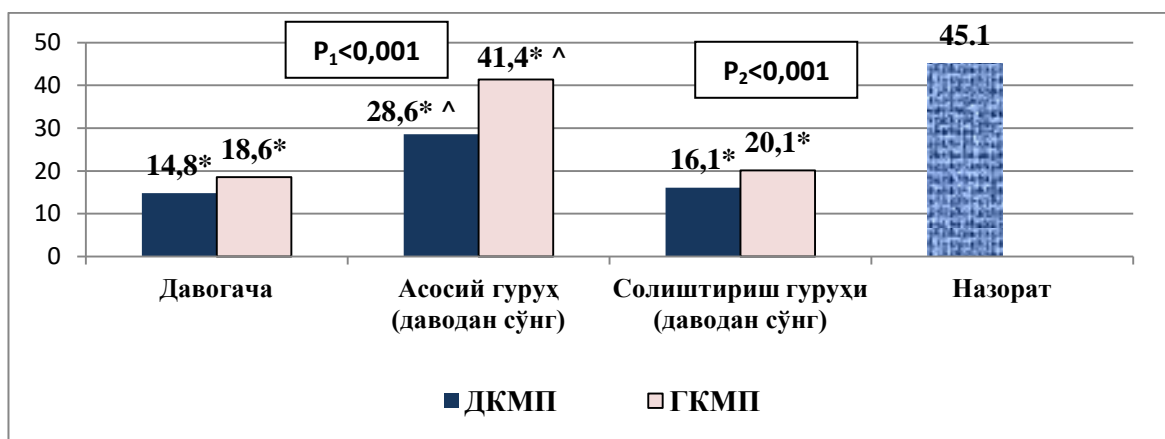
Даволашни мониторинги 2-3 ойдан кейин ўтказилиб, унда клиник, функционал, иммунологик кўрсаткичлар ва 25(OH)D миқдори киритилди.

D витамини билан саплементацияни самарадорлиги аниқлаш мақсадида беморларни ҳар бир нозологик бирликларига кўра 2 гуруга ажратилди. Улардан асосий гуруҳни 20 нафар ДКМПли ва 17 нафар ГКМПли болалар



ташқил қилди, уларни мажмуий даволашга D витамини холекальциферол киритилди. Назорат гуруҳини 30 нафар болалар – 15 нафардан ДКМПли ва ГКМПли D витамини қабул қилмаётган болалар ташқил қилди.

ГКМПли болаларда клиник симптомларни ижобий динамикаси кузатилди. Айниқса, мажмуий даволашга холекальциферол киритилган, асосий гуруҳдаги ГКМПли ва ДКМПли болаларда 25(ОН)D миқдори ортиши ( $p < 0,001$ ) кузатилди (6-расм).



**6-расм. Даволаниш динамикасида ДКМП ва ГКМПли болаларда D витамини кўрсаткичлари (нг/мл)**

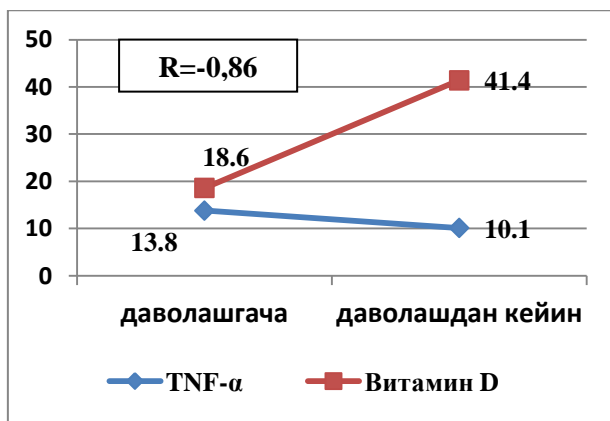
Изох: \* - кўрсаткичларни гуруҳлар ва контрол орасидаги ишончлилиги ( $p < 0,001$ ); ^ - кўрсаткичларни асосий ва солиштириш гуруҳлар орасидаги ишончлилиги ( $p < 0,001$ );  $P_1$  – ДКМПли болаларнинг даводан олдинги ва сўнги кўрсаткичларни гуруҳлар орасидаги ишончлилиги,  $P_2$  - ГКМПли болаларнинг даводан олдинги ва сўнги кўрсаткичларни гуруҳлар орасидаги ишончлилиги.

D витамини клиник самарадорлиги юрак етишмовчилигининг асосий белгиларини камайиши, шунингдек, чап қоринчани (ўлчамлар ва ҳажм кўрсаткичларини нормаллашишга тенденцияси) нормал ҳолатга келиши, ноҳўя таъсирлари бўлмаслиги, бу касалликнинг прогнозини яхшиланишига ёрдам бериши деб ҳисобланади. D витамини қабул қилиш фонида эхокардиографик кўрсаткичларни ЧҚ ФВ кўпайиши ва ЧҚ ни сезиларли тесқари ремоделлаштирилиши, айнан, чап қоринча якуний диастолик ўлчамларини ва чап қоринча якуний диастолик ҳажмини камайишини катта даражаси ишончли яхшиланиши қайд қилинди.

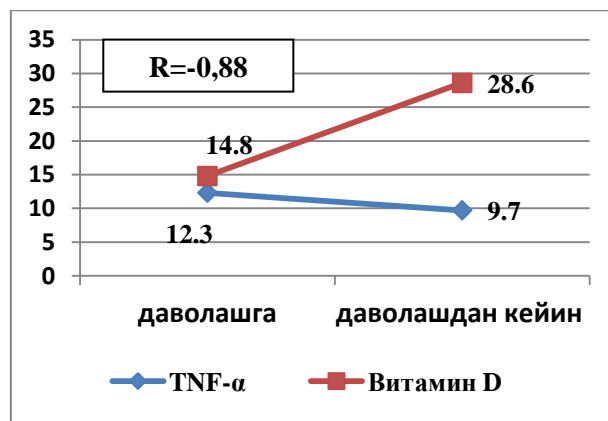
КМПли болалар қонида холекальциферол билан даволашдан кейин TNF- $\alpha$  миқдорини ўрганиш дастлабки кўрсаткичлардан камайганлигини ( $9,3 \pm 0,8$  пг/мл,  $p < 0,01$ ) ( $15,7 \pm 1,2$  пг/мл - даволашгача) кўрсатди.

Витаминни яллиғланишгача цитокинлар ишлаб чиқишга таъсирини D витамин ва TNF- $\alpha$  орасида ГКМП ( $r = -0,86$ ,  $p < 0,01$ ) ва ДКМП ( $r = -0,88$ ,  $p < 0,01$ ) мавжуд болаларда кучли тесқари боғлиқлик мавжудлигидан далолат беради (расм 7).

Олинган натижалар, юрак етишмовчилигини даволашга D витаминини киритилиши, иммунологик омилларни камайишида муҳим рол ўйнашини тасдиқлайди, уларнинг юқори миқдори миокард тузилмасини бузилишига ва юрак етишмовчилиги ривожланганда қисқариш аппаратини ишламаслиги сабабчисидир.



ГКМП



ДКМП

**7-расм. ГКМП ва ДКМПли болаларда D витамини ва TNF- $\alpha$  миқдорини орасидаги корреляцион боғлиқлик.**

Шундай қилиб, КМПни даволаш мажмуасига D витаминини киритилиши юрак етишмовчилиги клиник кўринишларини бирлаштиришга, чап қоринчани тескари қайта тузилиши ва D витамини ва иммунологик кўрсаткичларни яхшиланиши асосида кардиомиопатияли болаларда прогнозни яхшиланишига олиб келади.

## ХУЛОСА

1. Болаларда КМП ривожланиши, кечиши ва прогнозига, тиббий-биологик омиллар билан бир қаторда оиладаги ноқулай муҳит, кўпболалилик ва оилада доимий даромадни йўқлиги, ишончли ижтимоий аҳамитяга эга бўлиб, улар кўпроқ Оролбўйи худуди учун хос бўлди ( $p < 0,001$ ).

2. Болаларда КМПни кечиши ва, у ёки бу вариантни устуворлиги яшаш худуди ва касалликни давомийлигига кўра, ўз хусусиятларига эгадир. Оролбўйи минтақасида болаларда кўпроқ ГКМП (52,2%), юрак етишмовчилигини IIВ даражаси (48,9%) ва яққол намоён бўлган аритмик синдром билан (27,8%), қулайроқ худудларда кўпроқ ДКМП (63,8%), уларни кечишига юрак етишмовчилигини IIА даражаси (45,5%) устунлик қилади.

3. КМПли болаларда касалликни давомийлигини ортиши ва ривожланиши билан биомаркер эндотелин-1ни миқдорини ортиши қайд қилинади ( $r = +0,97$ ). Шу муносабат билан, эндотелин миқдорини болаларда КМП кечиши ва оқибатлари проностик мезони сифатида баҳолаш мумкин. Болаларда тропонин миқдори КМП варианти ва яшаш худудидан қатъий назар, референс кўрсаткичлар чегарасида сақланиб турди, бу КМП диагностикаси ва кечишини баҳолашда унинг носпецификлигини кўрсатди.

4. Кардиомиопатияли болаларда яллиғланишгача интерлейкинлар юрак етишмовчилигини ривожланиши зардоб маркерларидир. Кардиомиопатияли болаларда яллиғланишгача интерлейкинлар миқдори қон айланишини бузилиши даражасига боғлиқдир: IL-1 $\beta$  ( $r = +0,89$ ), IL-6 ( $r = +0,99$ ) и TNF- $\alpha$  ( $r = +0,73$ ) миқдори қанчалик юқори бўлса, КМПли болаларда юрак етишмовчилиги даражалари яққол намоён бўлади, айниқса, Оролбўйи

худудида яшовчи болаларда. Шунингдек, томирлар эндотелийсининг ўсиш омили VEGFни юқори даражаси қайд қилинди, ва КМПли болаларда у юқори диагностик аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди.

5. Дилатацион кардиомиопатияли болаларда ЧҚ дилатациясини IL-1 $\beta$  билан бевосита боғлиқлиги қайд қилинди: ЧҚ якуний диастолик ўлчамини IL-1 $\beta$  ( $r=0,52$ ) миқдорига; ва ЧҚ отилиб чиқиш фракцияси орасидаги боғлиқлик параметрларини IL-6 ( $r=-0,48$ ) билан.

6. Микроэлементозлар КМПли болаларга яшаш худудидан қатъийназар хосдир: 2 ва ундан ортиқ муҳим микроэлементларни танқислиги ва/ёки етишмовчилиги КМПли 96% болаларда учради. Барча минтақалар учун микроэлементлар частотаси Ca, Cr, Co, Cu, Se ва Zn бўйича юқори бўлди. Оролбўйи худудида яшовчи болалар учун Mn ва Br миқдорини ортиқчалиги, Ca, Cl, Cr, Co, Cu, Zn, Se миқдорини етишмаслиги хосдир ( $p<0,01$ ); бошқа худудларда яшовчи болалар учун Cr, Ca, Co, Se, Cu ва Zn етишмаслиги фонида ( $p<0,01$ ) K, Br ва I миқдорини ишончли юқори кўрсаткичлари хосдир ( $p<0,01$ ).

7. КМПли болаларга яшаш жойидан қатъий назар D витамини миқдорини пасайиши хос бўлиб, бу Оролбўйи минтақасида яшовчи болаларда яққол намоён бўлади ( $11,3\pm 1,1$  нг/мл), шунингдек унинг юқори танқислиги КМПларнинг барча вариантларида учрайди: РКМП (76,9%), ГКМП (70,9%) и ДКМП (68,5%)

8. Болаларда кардиомиопатиялар шаклланиши ва диагностик мезонларини, ривожланиш омиллари, клиник, инструментал, зардоб биомаркерлари ва D витамини миқдори асосидаги ишлаб чиқилган математик дастур, ҳамда макро- ва микроэлементлар миқдори ва зардоб биомаркерлари, D витамин танқислик/етишмовчилик ҳамда юрак етишмовчилиги болаларда КМП ва юрак етишмовчилигини шаклланишининг юқори хавф омилларини эрта аниқлашга ёрдам беради.

9. КМПни даволаш самарадорлигини ошириш учун персонафицир ёндашиш таклиф қилинади. Калий препаратини қондаги миқдорига қараб дифференцирланган буюриш; қондаги селен ва D витамини миқдорига кўра уларни танқислиги ва/ёки етишмаслиги даволанади.

10. КМПли болаларни мажмуий даволашда D витаминини киритилиши клиник, иммунологик (TNF- $\alpha$ ) ва эхокардиографик кўрсаткичларни яхшиланишига олиб келади: ЧҚ ФВ, ЧҚ ни янада кўпроқ тескари ремоделлаштирилиши, ЧҚ якуний диастолик ўлчамларини ва чап қоринча якуний диастолик ҳажмини камайишига олиб келади. Бу болаларда КМПни мажмуий даволашда кенг қўлланилишини тавсия қилишга имкон беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ  
ПЕДИАТРИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

---

**АХМЕДОВА НИЛУФАР РАСУЛОВНА**

**КАРДИОМИОПАТИИ У ДЕТЕЙ: КРИТЕРИИ ФОРМИРОВАНИЯ,  
РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗА И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ**

**14.00.09-Педиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ -2020**

**Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2018.1.Dsc/Tib.295**

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу [www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).

**Научный консультант:** Ахмедова Дилором Ильхамовна  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** Шарипов Алишер Мирхамидович  
доктор медицинских наук, профессор  
Шамсиев Фазлиддин Сайфутдинович  
доктор медицинских наук, профессор  
Камалов Зайнитдин Сайфутдинович  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** Ташкентская медицинская академия

Защита диссертации состоится «21» августа 2020 г. в 11.00 часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14, e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за № 519). Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14.

Автореферат диссертации разослан «14» августа 2020 года.  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2020 года).



**А.В. Алимов**  
Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**К.Н. Хаитов**  
Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**А.М. Шарипов**  
Зам. председателя научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Достижения медицинской науки и успехи практического здравоохранения не заслонили тревожную тенденцию роста заболеваемости и смертности населения планеты. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...отрицательная динамика показателей здоровья населения зафиксирована даже в странах с высоким уровнем жизни: отмечается рост онкологической и эндокринной патологии, а также заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), среди которых сердечно-сосудистые заболевания занимают 1-е место в структуре смертности среди взрослого населения»<sup>6</sup>. Согласно независимым многоцентровым исследованиям, дети относятся к группе риска развития кардиоваскулярной патологии, именно в детском возрасте идет формирование основных факторов риска развития сердечно-сосудистых событий, реализация которых ухудшает отдаленный прогноз заболевания, снижая качество жизни и социальную адаптацию в последующие возрастные этапы<sup>7</sup>. Наиболее труднодиагностируемыми и труднокураемыми заболеваниями ССС у детей являются увеличивающиеся в последние 10 лет кардиомиопатии, манифестация которых может быть в любом возрасте<sup>8</sup>. КМП у детей имеют не только медицинскую и социальную значимость, но и приносят экономический ущерб, связанный с тяжестью заболевания и его последствиями.

В мире проводятся широкомасштабные научные исследования, направленные на совершенствование диагностики, дифференциации, прогноза и лечения сердечно-сосудистых заболеваний у детей. Большое значение имеет разработка критериев диагностики, прогноза течения и исходов, а также подходов к лечению КМП и профилактики их осложнений у детей. В этом плане приоритетным направлением научно-исследовательских работ является определение клинических особенностей наиболее распространенных вариантов КМП (дилатационной, гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатий), разработка на основе определения специфических биохимических маркеров, иммунологических показателей, статуса витаминов, макро- и микроэлементов диагностических и прогностических критериев развития и исхода, а также персонифицированных методов лечения КМП у детей.

В нашей стране проводится планомерная работа по реформированию системы здравоохранения, в рамках которых приоритетными направлениями являются «...совершенствование системы охраны материнства и детства на основе развития медицинской генетики, экстренной и специализированной

<sup>6</sup>WHO. World health statistics, 2013; WHO.Hearts: technical package for cardiovascular disease management in primary health care, 2018

<sup>7</sup>Саперова Е.В., Вахлова И.В.,2017; Inman M., et al., Social Determinants of Health Are Associated with Modifiable Risk Factors for Cardiovascular Disease and Vascular Function in Pediatric Type 1 Diabetes. J Pediatr. 2016 Oct; 177:167-172; Rusconi P., et al. A Report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group.Circ Heart Fail. 2017

<sup>8</sup> Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н. и соавт. Актуальность генетической верификации некомпактной кардиомиопатии у детей: клинические случаи. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (2): 157–165; Шляхто Е.В. Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание / Шляхто Е.В. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 816 с. - ISBN 978-5-9704-4876-2; Вайханская Т.Г. и соавт. Дилатационная кардиомиопатия: новый взгляд на проблему//Российский кардиологический журнал. 2019; 24(4): 35–47; SalimS. Virani, AlvaroAlonso, EmeliaJ. Benjamin, MarcioS. Bittencourt, etal.Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. CirculationVolume 141, Issue 9, 3 March 2020; Pagese139-e596.

медицинской помощи женщинам и детям; укрепление здоровья семьи, расширение доступа матерей и детей к качественным медицинским услугам, оказание им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, снижение младенческой и детской смертности» (Указ Президента Республики Узбекистан: №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»)<sup>9</sup>. В связи с этим, разработка и внедрение мер по своевременной диагностике и прогнозированию ССЗ у детей является перспективным научным направлением в улучшении состояния здоровья подрастающего поколения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан: №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» и №УП-5590 от 7 декабря 2019 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»; в Постановлениях Президента Республики Узбекистан: №ПП-2650 от 2 ноября 2016 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы охраны материнства и детства в Узбекистане на 2016-2020 годы», №ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», №ПП-4513 от 8 ноября 2019 года «Об улучшении и расширении качества медицинской помощи, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации**<sup>10</sup>. Исследования, направленные на изучение факторов риска, разработку диагностических и прогностических критериев кардиомиопатий у детей, а также методов лечения и профилактики, проводятся в крупных медицинских центрах: The American College of Cardiology Foundation (ACCF, USA); Wayne State University, Detroit, Michigan, (USA); Department of Obstetrics and Gynecology, Hutzel Hospital, Wayne State University, Detroit, (USA); Department of Paediatrics of The Rotunda Hospital, (Ireland); São Paulo, SP (Brazil); Department of Critical Care Medicine of the University of Calgary Alberta, (Canada); Department of Pediatrics of the University of Alberta, Edmonton, Alberta (Canada); Service de Réanimation Pédiatrique, Univ Lille Nordde France, (France); Division of Neonatology of the Institute of Pediatrics, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, (Italy), Casilino General Hospital,

<sup>9</sup>Постановление Президента Республики Узбекистан от 20 июня 2017 года № ПП–3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017 — 2021 годы»

<sup>10</sup> Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: [www.ubc.ca](http://www.ubc.ca), [www.cmm.zju.edu.cn](http://www.cmm.zju.edu.cn), [www.sggw.pl](http://www.sggw.pl), [www.uc.edu](http://www.uc.edu), [www.med.stanford.edu](http://www.med.stanford.edu), [www.meded.hms.harvard.edu](http://www.meded.hms.harvard.edu), [www.uni-corvinus.hu](http://www.uni-corvinus.hu), [www.sfu.ca](http://www.sfu.ca), [www.en.jbnu.ac.kr](http://www.en.jbnu.ac.kr), [www.unina.it](http://www.unina.it), [www.edu.unideb.hu](http://www.edu.unideb.hu), [www.universiteitleiden.nl](http://www.universiteitleiden.nl), [www.tau.ac.il](http://www.tau.ac.il), [www.ufsc.br](http://www.ufsc.br), [www.gpma.ru](http://www.gpma.ru) и других источников

Rome, (Italy); Child Neuropsychiatric Unit, University of Parma, Parma, (Italy); Fakultní Thomayerova nemocnice poliklinikou, (Praha, Czech Republic); Graduate Institute of Medicine, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, (Taiwan); в ФГБУ “Научный центр здоровья детей” (Россия); Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете (Россия); и Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре педиатрии (Республика Узбекистан).

К настоящему времени в мире получены ряд научных результатов по разработке новых методов диагностики и лечения кардиомиопатий у детей, например: разработана глобальная европейская классификация MOGE(S); изучена распространенность кардиомиопатий среди детей (The American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association, ACCF/AHA); изучена роль генетических и негенетических факторов; определены разнообразные генетические детерминанты, лежащие в основе развития КМП; доказано, что фактически для всех КМП характерны семейные формы; представлены морфологические критерии заболевания; изучены врожденные нарушения обмена веществ, являющиеся причиной развития кардиомиопатий; подробно изучены молекулярно-генетические, инфекционные, аутоиммунные и дисметаболические процессы, лежащие в основе КМП; разработаны эффективные методы диагностики и лечения различных вариантов КМП у детей (Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия; American College of Cardiology/American Heart Association, USA); определены патологические процессы, которые приводят к развитию очень сходных, но имеющих неповторимые особенности клинических синдромов КМП, (Department of Paediatrics of The Rotunda Hospital, Ireland).

В настоящее время в мире ведутся научные исследования, направленные на решение проблем по снижению детской смертности, такие, как: определение приоритетных факторов развития КМП и их исходов; разработка на основе биохимических и иммунологических особенностей патогенетических методов лечения; определение значения в развитии КМП у детей и их исходов уровня цитокинов и сывороточных биомаркеров; определение клинико-биохимических критериев прогнозирования развития осложнений КМП у детей; оптимизация лечения и реабилитации детей с КМП на этапах оказания медицинской помощи.

**Степень изученности проблемы.** Кардиомиопатии, являясь одной из представительной групп некоронарогенных заболеваний миокарда, отличаются наиболее тяжелым течением с развитием сердечной недостаточности, нередко закончивающейся внезапной сердечной смертью (Сухарева Г.Э., 2017; Михайлов В.С. и соавт., 2018; Rusconi P. et al., 2017). В детском возрасте сердечная недостаточность наиболее полно изучена у пациентов с врожденными пороками сердца (Хагай Е.И., Абильмажинова Г.Д., 2017; ESC/ERS, 2015; Beghetti M. et al., 2016).

Повышенный интерес к проблеме изучения заболеваний миокарда объясняется необходимостью дальнейшего изучения этиологии и патогенеза;



многообразием и неспецифичностью их клинических проявлений, значительными диагностическими и терапевтическими трудностями на протяжении многих лет, что обусловлено не только высокой смертностью, но и отсутствием единых подходов к диагностике и лечению больных с этой тяжелой патологией. КМП вносят значительный вклад в структуру сердечной недостаточности (Леонтьева И.В., 2018; Вайханская Т.Г. и соавт., 2019; Ponikowski P. et al., 2016; Kumar S., et al., 2016; Caforio A.L. et al., 2020).

Выявление биомаркеров, свидетельствующих об активности воспалительного процесса в миокарде, является одним из направлений совершенствования диагностики. Согласно литературным данным, при сердечной недостаточности отмечается повышение уровня таких воспалительных биомаркеров, как интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , антитела к миокарду (Терешенко С.Н. и соавт., 2017; Хазова Е.В. и соавт., 2017; Pankuweit S., 2012) и другие сывороточные биомаркеры (Алиева А.М. и соавт., 2018; Хамитова А.Ф. и соавт., 2019; Чаулин А.М. и соавт., 2019; 2020; Lurón J. et al., 2015). Однако мнения экспертов относительно их применения расходятся (Терешенко С.Н. и соавт., 2017).

В педиатрической практике до сих пор не установлены единые клинико-метаболические, генетические, иммунологические и инструментальные маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у детей с КМП, не изучены особенности структурно-геометрической перестройки миокарда у детей и подростков (Макаров Л.М., 2017; Кожевникова О.В., 2017; Verhulst S.L. et al., 2010; Cunningham S.A. et al., 2014; Wells J. et al., 2014). В то время как, прогрессирование процессов кардиоремоделирования без адекватной медикаментозной коррекции в последующем может привести к необратимым патоморфологическим изменениям сердца и сосудов и, как следствие, к «омоложению» общей сердечно-сосудистой заболеваемости, в том числе и КМП (Герасимов А. Н., 2007; Бутрова С. А., 2008; Басаргина Е.Н., 2015; Saji T. et al., 2012; Nussinovitch U. et al., 2013; Caforio A.L. et al., 2013; 2020).

Актуальным направлением является изучение влияния патогенных факторов окружающей среды, и составляющей ее части макро- и микроэлементов, а также ряда витаминов на формирование заболеваний миокарда у детей (Каронова Т.Л. и соавт., 2017; Филатова Т.Е., 2017; Колесников А.Н. и соавт., 2018; Позолков В.И. и соавт., 2018; Ших Е.В. и соавт., 2019; Mehta V., 2017). На сегодняшний день в педиатрии по данному направлению имеются лишь единичные работы, которые имеют разноречивый характер (Широкова В.И. и соавт., 2012; Кузгибекова А.Б. и соавт., 2014; Драпкина О.М. и соавт., 2016; McNally J.D. et al., 2017).

Несмотря на то, что имеются стандарты, протоколы и клинические рекомендации много еще нерешенных вопросов в лечении КМП у детей (Ивкина С.С. и соавт., 2012; Леонтьева И.В. и соавт., 2013; Yancy C.W. et al., 2017; Recla S. et al., 2019).

Таким образом, ввиду неясности этиологии, разноречивых диагностических и прогностических критериев актуальным является проведение научных исследований, направленных на максимально раннюю диагностику началь-

ных изменений в миокарде, своевременного выявления основных клинико-метаболических, иммунологических, физико-химических факторов кардиоваскулярного риска, влияющих на темпы прогрессирования и исход заболевания, а также разработку персонифицированных подходов к лечению КМП и его осложнений у детей.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено согласно плану научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института, в рамках прикладных грантов АДСС-15.1.3 «Разработка критериев диагностики и прогноза заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей в зависимости от детерминант здоровья» (2015-2017) и ПЗ-20170921114 «Разработка критериев формирования, ранней диагностики, прогноза и методов лечения кардиомиопатий у детей» (2018-2020) РСНПМЦ Педиатрии.

**Целью исследования является** определение прогностических критериев формирования, ранней диагностики и прогноза кардиомиопатий у детей, а также разработка персонифицированных подходов к коррекции выявленных нарушений.

**Задачи исследования.**

определить основные факторы развития и особенности клинического течения кардиомиопатий у детей;

установить дифференцированное значение сывороточных биомаркеров эндотелина-1 и тропонина-I в течении и прогнозе кардиомиопатий и сердечной недостаточности у детей;

выявить иммунологические критерии прогрессирования сердечной недостаточности при различных формах кардиомиопатий у детей;

определить значение макро- и микроэлементов в развитии кардиомиопатий у детей в зависимости от региона проживания;

выявить статус витамина D у детей с кардиомиопатиями в зависимости от региона проживания;

разработать диагностические и прогностические критерии развития кардиомиопатий и сердечной недостаточности у детей;

разработать персонифицированные подходы к коррекции нарушений при кардиомиопатиях у детей с учетом уровня витамина D, макро- и микроэлементов, а также оценить их эффективность.

**Объектом исследования** были 163 детей с кардиомиопатиями, из них 92 детей - с дилатационной КМП, 55 детей - с гипертрофической КМП, 13 детей - с рестриктивной КМП и 3 детей - с некомпактным миокардом левого желудочка.

**Предмет исследования:** сыворотка венозной крови, венозная кровь, образцы волос.

**Методы исследования.** Общеклинические, функционально-инструментальные, биохимические, иммунологические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

Впервые на основе комплексного изучения выявлено, что на развитие, течение и прогноз КМП и их осложнения сердечной недостаточности у детей наряду с регионом проживания (регион Приаралья) и медико-биологическими факторами достоверное значение имеют социальные факторы (неблагоприятный климат в семье, многодетность и отсутствие постоянного дохода в семье);

установлено, что в регионе Приаралья у детей развивается в большей степени ГКМП с тяжелой стадией и III функциональным классом сердечной недостаточности и выраженным аритмическим синдромом, а в более благоприятных регионах у детей преобладают ДКМП и РКМП со средне-тяжелой стадией и II функциональным классом сердечной недостаточности;

доказана прогностическая значимость сывороточного биомаркера эндотелина-1 в течении и прогнозе исходов кардиомиопатий у детей, увеличение которого коррелирует с давностью заболевания и прогрессированием сердечной недостаточности, а уровень тропонина-I не является значимым биохимическим маркером развития КМП;

выявлена зависимость между уровнем иммунологических показателей и стадиями сердечной недостаточности: чем выше уровень цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , тем выраженной стадия сердечной недостаточности у детей с КМП, особенно у детей, проживающих в регионе Приаралья; определена также высокая диагностическая и прогностическая значимость фактора роста эндотелия сосудов (VEGF);

определена сильная прямая зависимость степени дилатации левого желудочка и интерлейкинов, проявляющаяся между показателями конечно-диастолического размера левого желудочка и IL-1 $\beta$ , а также сильная обратная связь между фракцией выброса и IL-6;

установлено, что микроэлементозы характерны для детей с КМП независимо от региона их проживания, но с особенностями их проявления: высокая частота микроэлементозов у детей с КМП, проживающих в регионе Приаралья, с преобладанием в волосах детей избыточного уровня марганца и брома, с недостаточным содержанием хлора, хрома, кобальта, меди, цинка, калия, селена и йода, по сравнению с показателями детей, проживающих в других регионах, у которых выявлен высокий уровень калия и йода при недостаточности кальция и селена;

выявлен высокий процент дефицита и недостаточности витамина D у детей с КМП независимо от варианта заболевания и места проживания детей, с преобладанием у детей, проживающих в регионе Приаралья;

разработана математическая программа по определению критериев формирования, диагностики и прогнозирования кардиомиопатий и сердечной недостаточности у детей на основе выявленных факторов развития, клинических, инструментальных, биохимических, иммунологических показателей, статуса витамина D, а также определена корреляционная взаимосвязь макро- и микроэлементов с сывороточными биомаркерами,

витамином D и сердечной недостаточностью в зависимости от региона проживания детей;

разработан персонифицированный подход к коррекции дефицита и недостаточности витамина D и селена у детей с кардиомиопатиями и оценена его эффективность.

**Практические результаты исследования:**

определены факторы риска формирования кардиомиопатий у детей в зависимости от региона проживания;

определены информативные сывороточные маркеры поражения миокарда и критерии оценки стадий сердечной недостаточности у детей с кардиомиопатиями;

установлен статус витамина D, макро- и микроэлементов, определивший необходимость проведения соответствующих корректирующих мер, особенно в регионе Приаралья;

разработана математическая программа прогнозирования развития и диагностики кардиомиопатий и сердечной недостаточности у детей;

разработан персонифицированный метод коррекции дефицита и недостаточности витамина D и селена у детей с кардиомиопатиями.

**Достоверность результатов исследования** подтверждена применением современных методов и подходов в исследованиях, соответствием теоретических данных полученным результатам, методологической точностью исследований, адекватностью количества пациентов, основанным на общеклинических, биохимических и статистических методах исследования, сравнением результатов исследования с международными и отечественными исследованиями, утверждением проведенных выводов и полученных результатов уполномоченными структурами. Применение статистических методов обеспечило достоверность полученных результатов.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость полученных результатов заключается в том, что на основании клиничко-анамнестических, функциональных, биохимических, иммунологических исследований, а также определения статуса витамина D, макро- и микроэлементов получены научно обоснованные результаты по определению критериев формирования, ранней диагностики и прогноза кардиомиопатий и их осложнения сердечной недостаточности, а также по разработке обоснованных методов персонифицированного подхода к корректирующей терапии КМП у детей, что вносит существенный вклад в совершенствование научных исследований в области детской кардиологии.

Практическая значимость исследования заключается в том, что полученные результаты способствуют раннему выявлению детей с высоким риском формирования, неблагоприятного течения КМП и прогрессирования сердечной недостаточности, позволяющему на ранних этапах корректировать выявленные нарушения и достичь эффективных результатов лечения у детей с кардиомиопатиями, что способствует улучшению прогноза, уменьшению инвалидизации и повышению качества жизни данного контингента детей.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов по разработке критериев ранней диагностики и прогнозирования, а также персонифицированных методов коррекции у детей с кардиомиопатиями:

утверждены методические рекомендации: «Факторы и критерии прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний у детей» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/141 от 20.09.2017г.). Данные методические рекомендации способствовали раннему выявлению детей высокого риска формирования, неблагоприятного течения КМП и прогрессирования сердечной недостаточности, что способствовало снижению детской смертности и инвалидности детей с данной патологией;

утверждены методические рекомендации: «Клинико-функциональные критерии формирования и диагностики кардиомиопатий у детей» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/382 от 28.12.2018г.). Данные методические рекомендации способствовали определению диагностических и прогностических критериев развития, течения и исходов КМП у детей, которые позволили своевременно корректировать выявленные нарушения и улучшить результаты лечения.

Полученные результаты исследования, направленного на повышение эффективности диагностики и лечения кардиомиопатий у детей, внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в практику Республиканского детского многопрофильного медицинского центра Республики Каракалпакстан, областных детских многопрофильных медицинских центров Ташкентской, Самаркандской, Ферганской и Кашкадарьинской областей (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-з/81 от 13.07.2020 г.). Результаты внедрения обусловили повышение эффективности диагностики, прогнозирования и лечения, а также предупреждение развития тяжелой степени сердечной недостаточности и других осложнений КМП у детей, что позволяет снизить число неблагоприятных исходов заболевания, уменьшить количество госпитализаций, улучшить результаты лечения детей с кардиомиопатиями.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования были обсуждены на 10 научно-практических конференциях, в том числе, 5 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 50 научных работ, из них: 15 журнальных статей, в том числе 10 - в республиканских и 5 - в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 196 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

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

В первой главе **«Современные представления о кардиомиопатиях у детей (обзор литературы)»** приводится обзор литературы, в котором проанализированы представления о современном состоянии вопроса по изучаемой проблеме. Представлена достаточная полная информация о факторах, обуславливающих развитие кардиомиопатий; приоритетных вопросах диагностики, прогноза и лечения, значении сывороточных биомаркеров, а также роли микро- и макроэлементов и витамина D в течении и прогнозе кардиомиопатий и развитии сердечной недостаточности у детей. Проведен обстоятельный анализ имеющихся материалов, подчеркиваются аспекты, требующие детального изучения.

Во второй главе диссертации **«Характеристика обследованных больных и примененные методы исследования»** описаны материалы и методы исследования. Обследовано 163 больных в возрасте от 1 года до 18 лет с кардиомиопатиями.

В зависимости от благоприятности региона проживания дети были разделены на 2 группы: 1 группа – 95 детей (57,9%), проживающие в относительно благоприятном регионе; 2 группа – 69 детей (42,1%), проживающие в регионе Приаралья (Республике Каракалпакстан и Хорезмской области).

Диагноз верифицировался на основании жалоб, объективного осмотра, лабораторных и инструментальных методов исследования (клинические и биохимические анализы крови, рентгенография грудной клетки, ЭКГ и ЭхоКГ сердца). Анализ анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных показал, что всех больных независимо от нозологии объединило наличие на момент исследования сердечной недостаточности.

Комплексное обследование больных включало клинико-анамнестические, инструментальные методы и оценку физического развития детей с использованием программы ВОЗ «Anthro» и «Anthroplus».

Специальные исследования включали определение сывороточных биомаркеров (тропонин-I и эндотелин-1), уровня ферритина и витамина-25(OH)D, содержания макро – и микроэлементов в образцах волос (25 элементов) и в крови (K, Se), иммунологических показателей (цитокинов –TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6 и IL-10, фактор роста эндотелия сосудов - VEGF).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием прикладных программ математико-статистического анализа Microsoft Excel Version 7.0. Статистические методы включали определение среднего значения выборки (M), стандартной ошибки среднего (m), коэффициента корреляции (r). Достоверность различий статистических совокупностей оценива-

лась параметрическими методами для различных дисперсий по критерию Стьюдента (t).

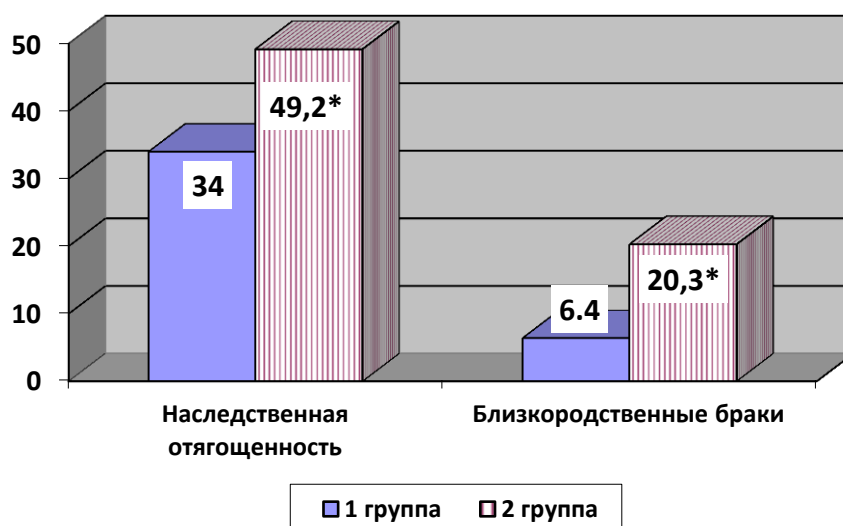
Результаты исследований показали, что в структуре КМП наблюдаемых нами детей 1-ую позицию занимают ДКМП (56,4%), следом идут ГКМП (33,7%) и РКМП (7,8%), с НМЛЖ было всего 3 детей (1,8%).

Распределение детей по возрасту показало, что заболевание чаще регистрируется у детей раннего и подросткового возраста.

В зависимости от нозологии у детей 1 группы большую часть обследованных составили дети с ДКМП (63,8%). У 1/5 части больных диагностирована ГКМП (20,2%), в меньшем проценте случаев были дети РКМП (12,7%). Во 2 группе преобладали дети с ГКМП (52,2%), ДКМП в этой группе детей диагностирована в 46,4% случаев, РКМП - всего в 1 случае (1,4%). НМЛЖ выявлена у 3,2% больных 1 группы.

В третьей главе «**Факторы риска и особенности клинического течения кардиомиопатий у детей в зависимости от региона проживания**» представлен сравнительный анализ анамнеза, который показал, что развитие всех вариантов КМП у детей происходило под влиянием различных неблагоприятных факторов.

Анализ медико-биологических факторов выявил, что заболевание связано с полом и чаще встречается у мальчиков, так в 1 группе этот показатель составил 68,1%, во 2 группе – 63,8% ( $p < 0,05$ ). Независимо от региона проживания количество матерей старше 35 лет на момент рождения данного ребенка был почти равным (31,9% - в 1-группе, 33,3% - во 2-группе).



**Рис.1. Частота наследственной отягощенности и близкородственных браков в семьях детей с КМП в зависимости от региона проживания**

Примечание: \* - достоверность различий показателей между 1 и 2 группами ( $p < 0,001$ )

У 49,2% детей 2-группы одним из предрасполагающих факторов для развития болезни явилась наследственная предрасположенность, которая превышала в 1,5 раза показатель детей 1 группы (34%). Близкородственные браки также в 3 раза чаще регистрировались в семьях детей, проживающих

в регионе Приаралья (20,3% против 6,4%,  $p < 0,001$ ). При изучении материнских факторов риска было установлено, что 46 беременных женщин 2 группы (66,7%) страдали соматическими заболеваниями, создающими риск гипоксии плода. Этот показатель у матерей детей 1 группы составил 58,5%. Нередко у женщин наблюдалось сочетание нозологий.

Урогенитальные инфекционные заболевания у матерей детей 1-группы составили 45 случаев ( $47,9 \pm 5,2\%$  против  $34,8 \pm 5,7\%$ ,  $p < 0,001$ ). Во 2 группе отягощенный репродуктивный анамнез у женщин в виде самопроизвольных выкидышей наблюдался в 31,9% случаях, мертворождения - в 28,9% случаях, тогда как эти показатели регистрировались реже среди матерей детей 1 группы (10,6% и 17% -соответственно).

При изучении течения беременности матерей детей 2 группы были выявлены осложнения во всех случаях: беременность протекала на фоне преэклампсии - у 56,5% в первой половине, у 43,5% - во второй половине беременности; анемия диагностирована у 87% матерей; отмечен большой процент рождения недоношенных детей (23,2%).

Анализ перенесенных заболеваний показал, что дети обеих групп перенесли вирусные инфекции (ОРВИ, ветряную оспу, вирусные гепатиты А и В).

Изучение наличия сопутствующих заболеваний среди обследованных детей 2 группы показало, что среди детей с КМП по приоритетности встречаемости наблюдались следующие заболевания: кариес зубов (76,8%) и хронический тонзиллит (76,4%), различной степени тяжести анемия (60,9%), диффузный зоб (27,5%), тогда как у детей 1-группы эти показатели составили соответственно - 51%, 48,9%, 32,98% и 20,2%.

Наличие хронического патологического процесса всегда оказывает существенное влияние на физическое развитие детей. В показателях длины тела/роста относительно возраста во 2-группе выявлены отклонения у 31,9% больных с КМП (интервал от -3СО до -2СО); в группе сравнения - 17% ( $p < 0,001$ ). Низкий вес относительно возраста (в интервале от -3СО до -2СО) был определен в большем проценте у детей, проживающих в Приаралье ( $63,8 \pm 5,8\%$ , в 1-группе -  $44,7 \pm 5,1\%$ ,  $p < 0,001$ ). Для оценки статуса питания детей мы рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Этот показатель у 31,9% детей, проживающих в Приаралье, соответствовал риску белково-энергетической недостаточности питания (БЭНП), у 20,3% детей – БЭНП легкой степени, у 5,8% детей – БЭНП тяжелой степени (истощение). Этот показатель среди детей 1 группы соответственно составил – 20,2%, 10,6% и 3,2%.

Изучение социальных факторов свидетельствует о том, что КМП в большом проценте регистрируется в семьях с отсутствием постоянного источника дохода (60,9%), неблагоприятным психологическим климатом (56,5%) и в многодетных семьях (более 3-х детей) (53,6%), проживающих в регионе Приаралья, тогда как эти показатели в семьях детей 1 группы составили 37,2%, 37,2% и 27,7% соответственно (таб.1).

Таблица 1



## Оценка социальных факторов у детей в зависимости от региона проживания, %

Показатели	1 группа, n=94	2 группа, n=69	P
Отсутствие постоянного источника дохода	37,2±4,99	60,9±5,9	<0,001
Многодетные семьи	27,7±4,6	53,6±6,0	<0,001
Неблагоприятный психологический климат в семье	37,2±4,99	56,5±5,97	<0,001

Примечание: P - достоверность разницы показателей в сравниваемых группах

Таким образом, на развитие, течение и прогноз КМП у детей наряду с медико-биологическими факторами, достоверное значение имеют социальные факторы, включающие неблагоприятный климат в семье, многодетность и отсутствие постоянного дохода в семье, которые в большей степени характерны для региона Приаралья.

Изучение особенностей клинического течения кардиомиопатий свидетельствовало о том, что симптомы соответствовали варианту кардиомиопатий. Анализ полученных нами результатов обследованных детей с ДКМП указывает на бессимптомное начало заболевания у 57,5%, толерантность к физическим нагрузкам - у 84,8% детей. А у детей с ГКМП заболевание было спровоцировано интенсивной физической нагрузкой (36,4%), которое проявлялось приступами резкой слабости, бледностью и головокружениями. У 30,8% детей с РКМП болезнь протекала бессимптомно и дети длительное время не предъявляли жалоб. Манифестация болезни была обусловлена декомпенсацией сердечной деятельности. Эти больные значительно отставали в физическом развитии.

Признаки сердечной недостаточности наблюдались у детей при всех вариантах КМП, что указывает на более тяжелое течение у детей. Признаки сердечной недостаточности были обусловлены систолической дисфункцией левого желудочка.

У больных в зависимости от варианта КМП сердечная недостаточность была с различной стадией ее развития: у детей с РКМП I ст. СН (ФК I) встречалась достоверно чаще и составила 38,5%, тогда как у детей с ДКМП и ГКМП данная стадия была зарегистрирована в 16,3% и 12,7% случаях соответственно. II ст. СН (ФК II) встречалась в большем проценте у детей с ГКМП (38,2%), среди детей с ДКМП это составило 34,8%. III ст. СН (ФК III) встречалась больше среди детей с ГКМП (49,1%), тогда как процент данной стадии при ДКМП и РКМП составил 28,3% и 23,1% соответственно. Признаки СН III ст. (ФК IV) были выявлены только в группе детей с ДКМП (20,7%) и РКМП (7,7%).

По данным ЭКГ выявлены изменения, которые были объединены по нарушениям автоматизма в тахикардический (85,1%) и ваготонический (72,2%) синдромы, а также нарушения метаболизма в сердечной мышце – в дистрофический синдром (88,9%). Первые 2 синдрома являются обратимыми и в основном развиваются на фоне неблагоприятных факторов окружающей среды. У 92,6% детей с дистрофическим синдромом характерным было удлинение интервала QT, что свидетельствует о снижении функциональ-

ной или сократительной способности миокарда. При рентгенологическом исследовании обнаружено увеличение размеров сердца преимущественно за счет ЛЖ (70,4%) у детей в начальной стадии заболевания и увеличение всех отделов сердца у 44,4% обследованных. Кардиомегалия характеризовалась значительным увеличением кардиоторакального индекса (КТИ), который превышал 55% и достигал 75-80%.

ЭхоКГ подтвердила снижение сократительной способности миокарда, изменение показателей центральной гемодинамики и морфометрических показателей. Снижение показателей, характеризующих насосную и контрактильную функции миокарда можно рассматривать как доклиническое проявление формирующейся сердечной недостаточности у детей.

Изучение показателей периферической крови в зависимости от региона проживания детей также указывает, что для детей 1 группы характерно снижение гемоглобина легкой степени ( $105,3 \pm 1,5$  г/л), а у детей 2 группы снижение показателя было более выраженное ( $89,7 \pm 2,4$  г/л,  $p < 0,01$ ). Для достоверной оценки уровня анемии нами проведено определение сывороточного ферритина. Показатели ферритина у детей 1 группы были незначительно выше нижней границы нормативных значений (58,0-150,0 нг/мл,  $p > 0,05$ ), тогда как у детей 2 группы отмечается достоверное снижение как относительно нормы, так и показателей группы сравнения.

Таким образом, наиболее достоверным инструментальным методом в оценке доклинических признаков КМП у детей является ЭхоКГ; клинико-инструментальными критериями диагностики и прогноза КМП является наличие сердечной недостаточности, частота и степень выраженности которой коррелируют с выраженностью дилатации левого желудочка, что является плохим прогностическим признаком.

В четвертой главе «Роль сывороточных биомаркеров в оценке течения и прогнозирования кардиомиопатий и сердечной недостаточности у детей» представлены результаты исследований по определению кардиомаркеров и цитокинов у детей с КМП. Повышение концентрации тропонина-I у детей свидетельствует о том, что терминальная стадия сердечной недостаточности сопровождается гибелью кардиомиоцитов и выходом кардиоспецифических белков в кровь. Уровень тропонина-I у наших обследованных детей соответствовал допустимым значениям независимо от региона проживания детей, что свидетельствует о нечувствительности и неспецифичности этого биохимического маркера при данном заболевании. Данные показатели являются наиболее характерными для некроза миокарда.

Уровень эндотелина-1 был повышенным как у детей 1 группы, так и 2 группы (табл.2). По результатам наших исследований выявлены высокие показатели эндотелина-1 с выраженной сердечной недостаточностью по мере прогрессирования заболевания (рис.2).

Таблица 2

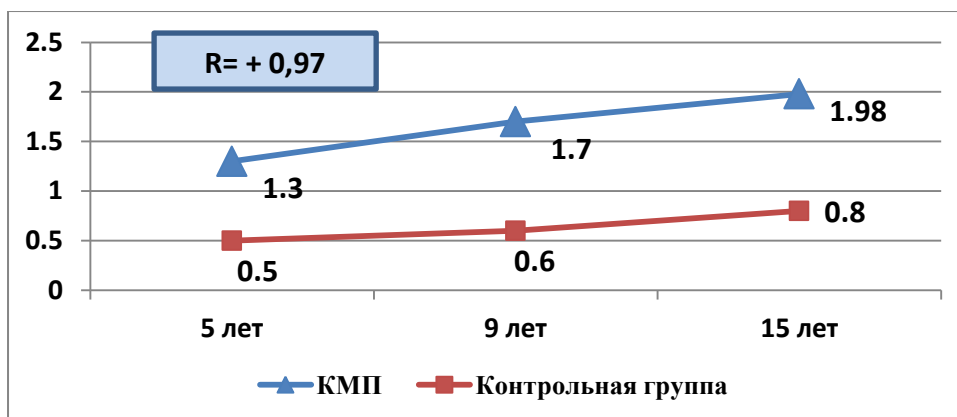
**Показатели уровня биомаркеров у детей с КМП**

Показатели	1 группа	2 группа	P
Тропонин-I, нг/мл, (норма 0–0,5 нг/мл)	$0,2 \pm 0,01$	$0,3 \pm 0,02$	$> 0,05$

Эндотелин-1, фмоль/мл, (0,1-1,0 фмоль/мл)	1,67±0,1*	1,87±0,13*	<0,05
---	-----------	------------	-------

Примечание: \* - достоверность относительно показателей здоровых детей (P<0,001); P – достоверность разницы показателей между сравниваемыми группами.

Корреляционный анализ между давностью КМП и уровнем эндотелина-1 выявил сильную прямую корреляционную связь (r=+0,97). В связи с этим, уровень эндотелина-1 можно расценивать прогностическим критерием течения и исхода КМП.



**Рис.2. Показатели эндотелина-1 в зависимости от давности заболевания**

Показатели тропонина-I у детей в зависимости от формы заболевания также были в пределах допустимых значений, а уровень эндотелина-1 был самым высоким у детей с ГКМП, по сравнению с показателями детей с РКМП и ДКМП (табл.3)

Таблица 3

**Показатели биомаркеров в зависимости от формы КМП**

Показатели	ДКМП	ГКМП	РКМП
Тропонин -I, нг/мл, (норма 0–0,5 нг/мл)	0,2±0,019	0,4±0,038	0,4±0,06
Эндотелин-1, фмол/мл, (0,1-1,0 фмоль/л)	1,53±0,1*	1,75±0,2*	1,67±0,2*

Примечание:\*\*\* - достоверность относительно показателей здоровых детей (P<0,001); P – достоверность разницы показателей между сравниваемыми группами.

На основании этого можно заключить, что эндотелин-1 можно расценивать высокоспецифичным биохимическим маркером поражения миокарда, т.е. кардиомаркером, а возрастание его активности – критерием развития кардиомиопатий у детей.

Из биохимических показателей достоверным прогностическим критерием развития и исхода КМП является также прогрессирующее повышение уровня эндотелина-1 по мере увеличения давности заболевания.

В последние годы среди большого числа изучаемых сывороточных биомаркеров внимание исследователей сконцентрировано на интерлейкинах, которые являются весьма чувствительными маркерами. Результаты исследований TNF-α в зависимости от региона проживания детей указывает, что у детей, проживающих в регионе Приаралья, средний уровень TNF-α достоверно выше, чем у детей группы сравнения (табл. 4). Изучение содержания TNF-α в

сыворотке крови у детей с КМП показало его значительное повышение относительно нормы. Высокий уровень содержания TNF-α был выявлен у 69,5% больных.

Причиной увеличения содержания данного цитокина является системная гипоксия и воспалительный синдром, проявляющийся в последних стадиях сердечной недостаточности при глубоком дефекте микроциркуляции. Так, при умеренной гипоксии уровень TNF-α в сыворотке крови колебался от 8 до 12,4 pg/ml и среднее содержание его было выше ( $9,2 \pm 0,87$  pg/ml,  $p < 0,5$ ) показателей нормы (2,28-7,81 pg/ml), в случае тяжелой гипоксии у детей средний уровень TNF-α был достаточно высоким ( $15,7 \pm 1,2$  pg/ml,  $p < 0,01$ ) и колебался в пределах 12,7-17,5pg/ml.

Высокий уровень провоспалительных цитокинов особенно TNF-α оказывает повреждающее действие на миокард. Данный цитокин способен индуцировать процесс запрограммированной гибели кардиомиоцитов, под влиянием гиперпродукции TNF-α происходит активация металлопротеиназ, индуцирующих разрушение фибриллярного коллагенового матрикса, что способствует ремоделированию миокарда и формирования отрицательного инотропного эффекта (Закирова Н.Э., 2014; Хазова Е.В. и соавт., 2017).

Таблица 4

**Уровень цитокинов в зависимости от региона проживания детей с кардиомиопатиями**

Группы сравнения	IL-1β, пг/мл	IL-6, пг/мл	TNF-α, пг/мл	P
1 группа	$3,7 \pm 0,3^*$	$15,9 \pm 1,3^*$	$8,06 \pm 0,8$	$P_1 > 0,05$
2 группа	$3,9 \pm 0,4^*$	$21,75 \pm 1,9^*$	$11,15 \pm 0,9^*$	$P_2 < 0,01$
Норма	0,00-2,34	0,00-2,13	2,28 - 7,81	$P_3 < 0,01$

Примечание: \* - достоверность разницы показателей 1 и 2 групп относительно нормы;  $P_1$  – достоверность разницы между уровнем IL-1β детей 1 и 2 групп;  $P_2$  – достоверность разницы между уровнем IL-6 детей 1 и 2 групп;  $P_3$  – достоверность разницы между уровнем TNF-α детей 1 и 2 групп.

Содержание IL-1β и IL-6 у детей превышает показателей нормы независимо от места их проживания (табл.5). Уровень IL-6 был выше у детей 2 группы.

Сравнительный анализ содержания интерлейкинов у больных с кардиомиопатиями выявил выраженные изменения продукции IL-1β и IL-6 в зависимости от стадии сердечной недостаточности. Как видно из табл.5, у обследованных детей получены достоверные отличия концентраций указанных показателей от нормальных значений. Установлена незначительная гиперпродукция IL-1β у пациентов с СН IIБ–III ст. при ДКМП, с СН IIБ ст. при ГКМП. У детей с ДКМП и ГКМП отмечена максимальная концентрация IL-6 и TNF-α при СН IIА стадии и выраженной СН IIБ–III стадии при ДКМП.

Таблица 5

**Содержание интерлейкинов при различных стадиях СН у детей с кардиомиопатиями**

Группы детей	IL-1 $\beta$ , пг/мл	IL-6, пг/мл	TNF- $\alpha$ , пг/мл
ДКМП, СН I ст.	1,5 $\pm$ 0,3*	6,8 $\pm$ 1,4 ^	6,9 $\pm$ 0,2*^
ДКМП, СН IА	1,6 $\pm$ 0,4	21,7 $\pm$ 1,8* ^	11,5 $\pm$ 0,3*
ДКМП, СН IIБ–III ст.	2,9 $\pm$ 0,2	30,7 $\pm$ 4,3*^	12,6 $\pm$ 0,4*
ГКМП, СН I ст.	1,9 $\pm$ 0,2	9,88 $\pm$ 0,8*	9,8 $\pm$ 0,4*
ГКМП, СН IIА ст.	2,8 $\pm$ 0,4	14,75 $\pm$ 1,5*	11,9 $\pm$ 1,1*
ГКМП, СН IIБ ст.	3,1 $\pm$ 0,3*	26,3 $\pm$ 2,3*	13,7 $\pm$ 1,4*
Референсные значения	0,00-2,34	0,00-2,13	2,28 - 7,81
Корреляционные взаимосвязи	R=+0,89	R=+0,99	R=+0,73

Примечание: \* - достоверность относительно показателей здоровых детей; ^ – достоверность разницы между показателями при различной стадии СН в зависимости от формы КМП.

У детей с СН при ДКМП выявлена положительная связь IL-1 $\beta$  с КДР ЛЖ ( $r=0,52$ ;  $p<0,05$ ). Установлена обратная связь между ФВ и IL-6 ( $r=-0,48$ ).

В связи с тем, что фактор роста эндотелия сосудов VEGF вовлечен в ряд патологических и физиологических процессов, остается актуальным вопрос о роли ростового фактора в данных процессах. При КМП уровень VEGF превышал ( $p<0,001$ ) нормальные значения как у детей 1-ой (439,6 $\pm$ 42,3 пг/мл), так и 2 группы (572,2 $\pm$ 53,8 пг/мл).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что иммунологические показатели играют важную роль в прогрессировании сердечной недостаточности, определяя интенсивность процессов ремоделирования миокарда посредством регулирования уровня апоптоза, что является причиной нарушения его структуры и несостоятельности сократительного аппарата при прогрессировании сердечной недостаточности у детей с КМП.

В пятой главе «**Значение витамина D, макро- и микроэлементов на развитие и прогрессирование кардиомиопатий и сердечной недостаточности у детей**» представлены данные по содержанию витамина D, макро- и микроэлементному статусу.

Статус витамина D нами изучен у детей с КМП в зависимости от региона проживания детей и варианта заболевания.

Таблица 6

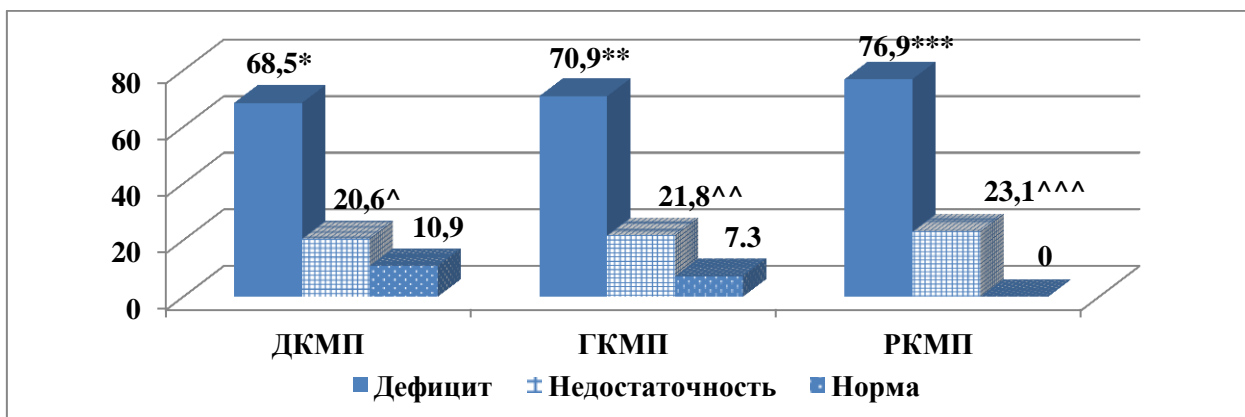
**Уровень витамина D у детей с кардиомиопатиями в зависимости от региона проживания**

Регион проживания	25(OH)D, нг/мл	P
Относительно благоприятный регион	16,8 $\pm$ 1,4*	<0,001
Регион Приаралья	11,3 $\pm$ 1,1	<0,001
Референсный показатель	30-65	

Примечание: \*- достоверность различий между сравниваемыми группами; P - достоверность различий относительно референсных значений.

Полученные результаты свидетельствуют, в целом о низком уровне витамина D, соответствующем дефициту, у детей с КМП независимо от региона проживания и варианта кардиомиопатии.

При этом, самый низкий уровень витамина D выявлен у детей, проживающих в регионе Приаралья ( $11,3 \pm 1,1$  нг/мл, в относительно благоприятном регионе -  $16,8 \pm 1,4$  нг/мл); при всех вариантах (ГКМП -  $14,8 \pm 1,04$  нг/мл, ДКМП -  $18,6 \pm 2,1$  нг/мл), особенно при РКМП ( $9,3 \pm 5,6$  нг/мл). По статусу витамина: процент недостаточности витамина D превалирует у детей, проживающих в относительно благополучном регионе (34,0%), а процент дефицита – у детей, проживающих в регионе Приаралья (59,4%).



**Рис. 3. Статус витамина D у детей в зависимости от варианта КМП.**

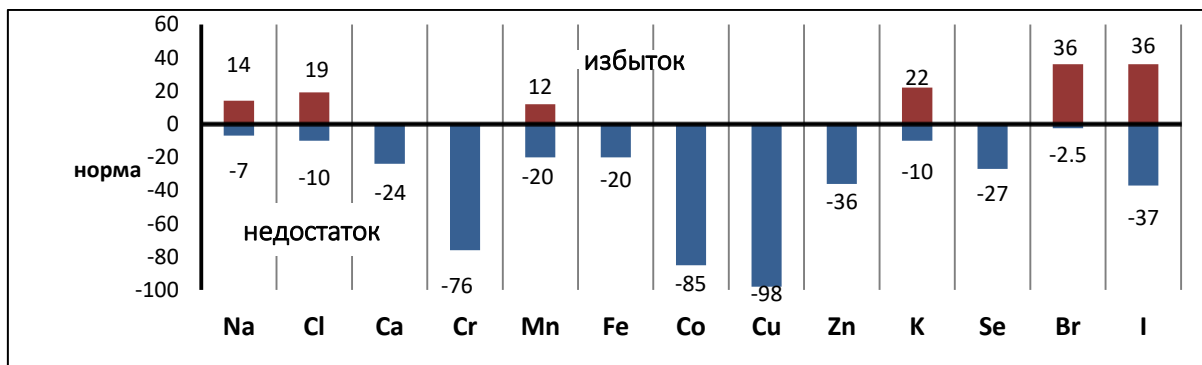
Примечание: \*-достоверность разницы с дефицитом при ГКМП и ДКМП; \*\* - достоверность разницы с дефицитом при ГКМП и РКМП; \*\*\* -достоверность разницы с дефицитом при ДКМП и РКМП; ^ - достоверность разницы с недостаточностью при ГКМП и ДКМП; ^^ -достоверность разницы с недостаточностью при ГКМП и РКМП; ^^ -достоверность разницы с недостаточностью при ДКМП и РКМП; р -достоверность разницы детей с нормальными значениями при ГКМП и ДКМП.

В зависимости от варианта КМП, как дефицит, так и недостаточность витамина D превалирует у детей с РКМП (76,9%-дефицит, 23,1% - недостаточность). При ГКМП – соответственно – 70,9% и 21,8%; при ДКМП – соответственно – 68,5% и 20,6%. Дефицит витамина D способствует прогрессированию КМП и сердечной недостаточности: чем выше уровень дефицита, тем выражена степень тяжести сердечной недостаточности у детей.

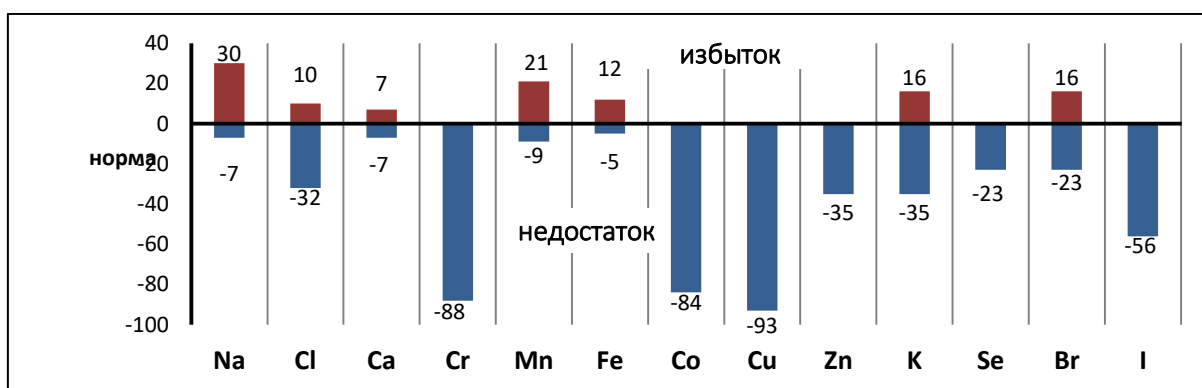
Выявленные закономерности свидетельствуют о влиянии факторов окружающей среды на развитие дефицита витамина D, что в совокупности оказывает неблагоприятное влияние на развитие и течение кардиомиопатий и сердечной недостаточности у детей.

Как показали исследования, проблема микроэлементозов свойственна не только для региона Приаралья, но и других регионов. Проведенные исследования содержания микроэлементов в волосах показали наличие дефицита либо недостаточного содержания 2-х и более жизненно важных микроэлементов у 96% детей с КМП относительно референсных значений. Частота микроэлементозов у детей обеих групп была высокой по содержанию Са, Ст, Со, Си, Се и Zn. Вместе с тем, превалирование детей с повышенным содержанием Mn, Br, Cl было выявлено в регионе Приаралья, тогда как в группе сравнения превалировали дети с повышенными значениями К и I в

волосах (рис.4 и 5). Недостаточное содержание кальция преваляло у большинства детей независимо от региона проживания. Однако, детей с его дефицитом было в 7,4 раза больше в 1 группе и среднее содержание его составило  $660 \pm 71$  мкг/г, что достоверно ниже по сравнению с показателями 2 группы ( $930 \pm 135$  мкг/г,  $p < 0,001$ ).



**Рис. 4. Частота микроэлементозов у детей 1 группы**



**Рис 5. Частота микроэлементозов у детей 2 группы**

Содержание калия было недостаточным у 37,2% детей и его дефицитом страдали 30,7% больных, проживающих в регионе Приаралья. Этот показатель в 1 группе составил 24,4% (недостаток) и 12,2% (дефицит). Однако, его избыточное содержание почти в 3 раза преваляло среди детей 1 группы (34,1%,  $p < 0,001$ ) по сравнению со 2 группой (11,6%). Его средние значения составили  $2000 \pm 350$  мкг/г, что достоверно выше верхней границы допустимого значения (800-1500 мкг/г).

Данные ряда исследований показали наличие связи между дефицитом селена и развитием кардиомиопатий (Жестянников Л.А., 2005; Широкова В.И. и соавт., 2012), а также других заболеваний сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца) (Нагорная Н.В. и соавт., 2012). По результатам наших исследований, дефицит селена был выявлен только у 2 (4,9%) больных 1 группы, но его недостаточность выявлена почти у 1/3 детей 2 группы (32,6% против 21,95% у детей 1 группы).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о существенной роли дефицита, избытка и дисбаланса ряда макро- и микроэлементов в пато-

генезе кардиомиопатий и косвенном влиянии факторов окружающей среды, в частности экологически неблагоприятных факторов Приаралья на развитие кардиомиопатий у детей.

В шестой главе «**Диагностические и прогностические критерии развития и исхода кардиомиопатий у детей**» представлены результаты математической программы по определению дигностических и прогностических критериев развития КМП у детей, разработанная на основании результатов изучения факторов риска, клинико-функциональных и лабораторных исследований.

Выявлено, что из факторов риска наиболее информативными диагностическими признаками из категории медико-биологических факторов являются: наследственная предрасположенность (ДК=+5; J=1,59), отягощенность материнского анамнеза (острых респираторных инфекций во время беременности, ДК=+4; J=0,62), выкидыши (ДК=+3; J=3,21), мужской пол (ДК=+3; J=0,53) и угроза прерывания беременности (ДК=+3; J=0,38).

Большой интерес представляет результаты ранжирования социальных факторов. Диагностическую и информативную ценность, хотя и на низком уровне, представляют неблагоприятный климат в семье (ДК=+2; J=0,26) и низкий социальный уровень семьи (ДК=+2; J=0,29).

Наиболее значимыми иммунологическими маркерами воспаления является повышение TNF- $\alpha$  и эндотелиального фактора роста VEGF, а также при ДК, соответствующим минимальному значимому (ДК=+2), но при этом с высоким информационным значением (J=3,98) является повышение IL-6. Значимым информационным диагностическим критерием оценки развития и прогрессирования КМП и сердечной недостаточности является также недостаточность и дефицит витамина D (ДК=+3; J=0,96).

Корреляционные взаимосвязи, обуславливающие патогенез развития КМП и сердечной недостаточности у детей, свидетельствуют о наличие сильной прямой связи признаков сердечной недостаточности (одышка и расширение границ сердца) со всеми сывороточными маркерами и ЭхоКГ показателями. Так, сильная прямая связь одышки с: эндотелином-1 ( $r=0,87$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=0,84$ ), IL-6 ( $r=0,8$ ), IL-1 $\beta$  ( $r=0,79$ ), КДР ЛЖ ( $r=0,74$ ) и КДО ЛЖ ( $r=0,7$ ). Сильная обратная связь клинических признаков наблюдается с уровнем витамина D (одышка,  $r=-0,74$ ; расширение границ сердца,  $r=-0,58$ ).

Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи выявлены независимо от региона проживания детей с КМП фактически со всеми сывороточными биомаркерами, за исключением тропонина-I, следующих макро- и микроэлементов: кальция, селена и калия. Взаимосвязь содержания кальция была сильной обратной с уровнем эндотелина-1 ( $r=-0,7$ ), VEGF ( $r=-0,69$ ) и с проявлениями сердечной недостаточности ( $r=-0,66$ ) у детей 2 группы. Нарушения в статусе селена и калия имели однонаправленное изменение с содержанием сывороточных маркеров, которые проявились в сильной прямой связи с проявлениями СН и сывороточных маркеров, которые были в большей степени выражены у детей, проживающих в регионе Приаралья. Выявлена сильная прямая связь уровня витамина D с содержанием кальция ( $r=0,69$ ) и средняя



прямая - с уровнем цинка ( $r=0,54$ ) у детей, проживающих в регионе Приаралья.

Разработанные диагностические и прогностические таблицы и выявленные корреляционные взаимосвязи будут способствовать раннему выявлению пациентов высокого риска формирования КМП и позволят своевременно и адекватно провести превентивные мероприятия, позволяющие предотвратить тяжелые осложнения.

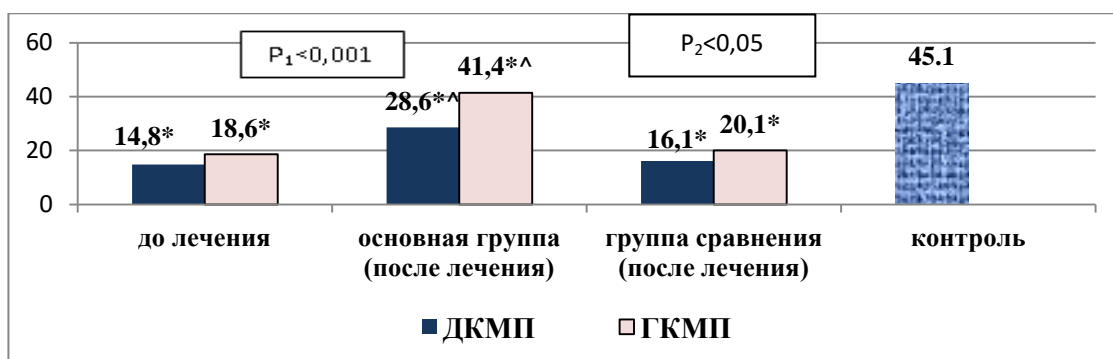
В седьмой главе «**Эффективность персонифицированных методов коррекции выявленных нарушений детей с кардиомиопатиями**» представлены результаты персонифицированных подходов к лечению детей с кардиомиопатиями, которые были направлены на коррекцию недостаточности/дефицита селена и витамина D.

Коррекция недостаточности/дефицита селена проводилась включением в комплексную терапию КМП препарата селена (Виталайн с селеном) по 1мкг/кг в течение 1-2 мес. Препарат принимали 15 детей с КМП с недостаточностью. Группу сравнения составили 10 детей с КМП также с недостаточностью селена, в комплексную терапию которых не был включен препарат селена. После проведенного лечения определение содержания селена в крови показало, что его средние значения составили в основной группе  $0,53\pm 0,03$  мкг/г, что соответствует референсным значениям.

Дети с дефицитом витамина D принимали холекальферол в дозе 3000 МЕ в течение 2-3-х месяцев. При недостатке витамина D доза холекальциферола составила 2000 МЕ, которую пациенты принимали в течение 2 месяцев. После окончания основного курса лечения всем детям независимо от недостаточности и дефицита витамина D проводилась поддерживающая терапия витамином D в дозе 1000 МЕ в сутки, такую же дозу получали дети с ДКМП и ГКМП с нормальными значениями витамина D. Мониторинг терапии проводился через 2-3 месяца и включал оценку клинических, функциональных, иммунологических показателей и уровня 25(OH)D.

Пациенты были разделены на 2 группы: основную группу составили 20 детей с ДКМП и 17 детей с ГКМП, в комплексную терапию которых был включен препарат витамина D холекальциферол; группу сравнения составили 30 детей - по 15 детей с ДКМП и ГКМП, которым в комплексную терапию не был включен препарат витамина D. Сравнительный анализ эффективности лечения показал, что выраженное повышение ( $p<0,001$ ) уровня 25(OH)D наблюдалось у детей с ГКМП и ДКМП основной группы, в комплексное лечение которых был включен холекальциферол (рис.6).

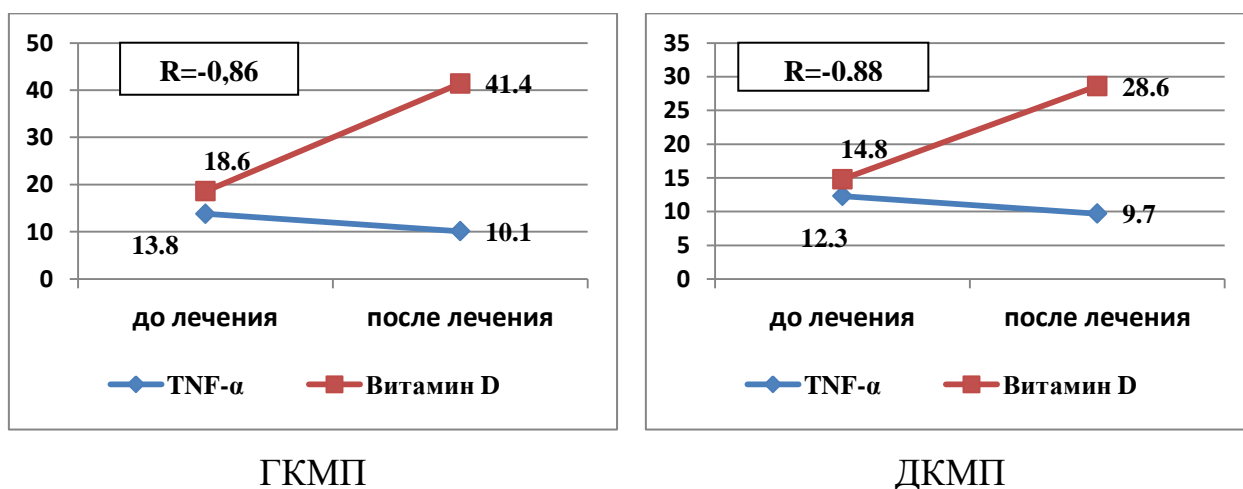
Клиническая эффективность витамина D заключалась в нивелировании основных симптомов сердечной недостаточности, а также в обратном ремоделировании ЛЖ (тенденция к нормализации размеров и объемных показателей) при отсутствии побочных эффектов, что способствует улучшению прогноза заболевания.



**Рис. 6. Показатели витамина D (нг/мл) у детей с ДКМП и ГКМП в динамике лечения**

Примечание: \* - достоверность различий между группами и контролем ( $p < 0,001$ ); ^ - достоверность различий между основной и группой сравнения;  $P_1$  - достоверность различий между группами до и после лечения детей с ДКМП,  $P_2$  - достоверность различий между группами до и после лечения детей с ГКМП

На фоне приема витамина D отмечалось достоверное улучшение эхокардиографических показателей: ФВ ЛЖ выросла в большей степени и отмечалось более заметное обратное ремоделирование левого желудочка, а именно, большая степень уменьшения конечного диастолического размера левого желудочка и конечного диастолического объема левого желудочка.



**Рис.7. Корреляционные взаимосвязи между уровнем витамина D и TNF- $\alpha$  до и после лечения у детей с ГКМП и ДКМП.**

Изучение содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у детей с КМП после лечения холекальциферолом показало его снижение ( $9,3 \pm 0,8$  pg/ml,  $p < 0,01$ ) ( $15,7 \pm 1,2$  pg/ml – до начала лечения). О влиянии уровня витамина D на синтез провоспалительных цитокинов свидетельствовало наличие сильной обратной корреляционной связи между уровнем витамина D и TNF- $\alpha$  у детей с ГКМП ( $r = -0,86$ ,  $p < 0,01$ ) и ДКМП ( $r = -0,88$ ,  $p < 0,01$ ) (рис.7).

Полученные результаты являются подтверждением того, что включение в комплексную терапию сердечной недостаточности витамина D играет важную роль в снижении иммунологических факторов, высокое содержание

которых служит причиной нарушения структуры миокарда и несостоятельности сократительного аппарата при прогрессировании СН.

Таким образом, персонифицированный подход к коррекции выявленных недостаточности и дефицита селена и витамина D включением этих препаратов в комплексную терапию КМП способствует нивелированию клинических проявлений сердечной недостаточности, обратному ремоделированию миокарда и улучшению прогноза КМП у детей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На развитие, течение и прогноз КМП у детей наряду с медико-биологическими факторами, оказывают влияние и социальные факторы, включающие неблагоприятный климат в семье, многодетность и отсутствие постоянного дохода в семье, которые в большей степени характерны для региона Приаралья ( $p < 0,001$ ).

2. Клиническое течение и превалирование того или иного варианта КМП у детей имеют свои особенности в зависимости от региона проживания. Так, в регионе Приаралья у детей развивается в большей степени ГКМП (52,2%) с тяжелой ПБ стадией сердечной недостаточности (48,9%) и выраженным аритмическим синдромом (27,8%), в более благоприятных регионах превалируют ДКМП (63,8%) в большей степени со ПА стадией сердечной недостаточности (45,5%).

3. У детей с КМП отмечается прогрессирующее повышение уровня биомаркера эндотелина-1 по мере увеличения давности заболевания и прогрессирования сердечной недостаточности ( $r = +0,97$ ). В связи с этим, уровень эндотелина-1 можно расценивать прогностическим критерием течения и исхода КМП у детей. Уровень тропонина-I у детей независимо от варианта КМП и региона проживания соответствует референсным значениям, что свидетельствует о его неспецифичности для диагностики и оценки течения КМП.

4. Провоспалительные интерлейкины являются сывороточными маркерами развития сердечной недостаточности у детей с КМП. Уровень содержания провоспалительных интерлейкинов у детей с кардиомиопатиями зависит от стадии сердечной недостаточности: чем выше уровень цитокинов IL-1 $\beta$  ( $r = +0,89$ ), IL-6 ( $r = +0,99$ ) и TNF- $\alpha$  ( $r = +0,73$ ), тем выраженной стадия сердечной недостаточности у детей с КМП, особенно у детей, проживающих в регионе Приаралья. Отмечается также высокий уровень фактора роста эндотелия сосудов VEGF, что свидетельствует о его высокой диагностической значимости при КМП у детей.

5. У детей с дилатационной кардиомиопатией отмечается прямая зависимость степени дилатации ЛЖ от уровня IL-1 $\beta$ : конечного диастолического размера левого желудочка от уровня IL-1 $\beta$  ( $r = 0,52$ ) и обратная связь между параметром фракции выброса и IL-6 ( $r = -0,48$ ).

6. Микроэлементозы характерны для КМП у детей независимо от региона проживания: дефицит и/или недостаточность 2-х и более жизненно важных микроэлементов встречаются у 96% детей с КМП. Частота микроэле-

ментозов у детей для всех регионов была высокой по содержанию Ca, Cr, Co, Cu, Se и Zn. Для детей, проживающих в регионе Приаралья, характерно избыточное содержание марганца, брома и йода, с недостаточным содержанием кальция, хлора, хрома, кобальта, меди, цинка и селена ( $p < 0,01$ ); для детей, проживающих в других регионах, характерны достоверно высокие показатели калия, брома, хлора и йода ( $p < 0,01$ ) на фоне выраженной недостаточности содержания хрома, кальция, кобальта, селена, меди и цинка ( $p < 0,01$ ).

7. Для детей с КМП независимо от места их проживания характерен дефицит витамина D, который более выражен у детей, проживающих в регионе Приаралья ( $11,3 \pm 1,1$  нг/мл), а также высокий процент его дефицита при всех вариантах КМП: РКМП (76,9%), ГКМП (70,9%) и ДКМП (68,5%).

8. Разработанная математическая программа определения критериев диагностики и прогноза кардиомиопатий у детей на основе факторов развития, клинических, инструментальных показателей, уровня сывороточных биомаркеров и статуса витамина D, а также корреляционные взаимосвязи макро- и микроэлементов с сывороточными маркерами, дефицитом/недостаточностью витамина D и сердечной недостаточностью в зависимости от региона проживания, способствуют раннему выявлению детей высокого риска по формированию КМП и сердечной недостаточности.

9. Для повышения эффективности лечения КМП рекомендуется персонализированный подход. Так, коррекция недостаточности и/или дефицита селена и витамина D с учетом их содержания в крови.

10. Включение в комплексную терапию детей с КМП витамина D способствует улучшению клинических, иммунологических (TNF- $\alpha$ ) и эхокардиографических показателей: улучшению ФВ ЛЖ, более заметному обратному ремоделированию ЛЖ, уменьшению конечного диастолического размера левого желудочка и конечного диастолического объема левого желудочка. Это позволяет рекомендовать применение препарата витамина D в комплексном лечении КМП у детей.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

---

**TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

**AKHMEDOVA NILUFAR RASULOVNA**

**CARDIOMYOPATHIES IN CHILDREN: FORMATION, EARLY DIAGNOSIS, PROGNOSIS CRITERIA AND CORRECTION METHODS**

**14.00.09 – Pediatrics**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF SCIENCE (DSc)  
ON MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT – 2020**

**The topic of the doctoral dissertation is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for B2018.1.Dsc / Tib.295**

The doctoral (DSc) dissertation was carried out at the Tashkent pediatric medical institute  
The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at [www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz) and on the website of "ZiyoNet" Information and Educational Portal at [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).

**Scientific consultant:** **Akhmedova Dilorom Ikhamovna**  
Doctor of Medicine, Professor

**Official opponents:** **Sharipov Alisher Mirkhamidovich**  
Doctor of Medicine, Professor

**Shamsiev Fazliddin Sayfutdinovich**  
Doctor of Medicine, Professor

**Kamalov Zaynitdin Sayfutdinovich**  
Doctor of Medicine, Professor

**Leading organization:** **Tashkent Medical Academy**

The defence of the doctoral dissertation will be held on "21" August 2020, at 11.00 at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223, Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city. Tel./Fax: (+998) 71-262-33-14; e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

The doctoral dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Pediatric Medical Institute (registered under No. 519). Address: 223, Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city; Tel./fax: (+998) 71-262-33-14.

The abstract of the dissertation was distributed on "14" August 2020 year.  
(Registry record No. \_\_\_\_\_ dated "\_\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2020 year)



**A.V. Alimov**  
Chairman of the Scientific Council on  
Award of Scientific Degrees,  
Doctor of Medicine, Professor

**K.N. Khaitov**  
Scientific Secretary of the Scientific  
Council on Award of Scientific Degrees,  
Doctor of Medicine, Professor

**A.M. Sharipov**  
Cochairman of the Scientific Seminar of the  
Scientific Council on Award of Scientific Degrees,  
Doctor of Medicine, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

**The aim of the research** was to determination of prognostic criteria for the formation, early diagnosis and prognosis of cardiomyopathies in children, as well as the development of personalized approaches to the correction of identified disorders.

**The object of the research** were 163 children with cardiomyopathy, of which 92 children with dilated CMP, 55 children with hypertrophic CMP, 13 children with restrictive CMP and 3 children with non-compact CMP.

**The scientific novelty of the research** consists of the following:

For the first time, on the basis of a comprehensive study, it was revealed that for the development, course and prognosis of CMP and their complications of heart failure in children, along with the region of residence (the Aral Sea region) and medical and biological factors, social factors (unfavorable climate in the family, large families and lack of constant family income);

it was found that in the Aral Sea region, children develop more HCMP with a severe stage and functional class III of heart failure and severe arrhythmic syndrome, and in more favorable regions, DCMP and RCMP prevail in children with moderate stage and II functional class of heart failure;

the prognostic significance of the serum biomarker of endothelin-1 in the course and prognosis of the outcomes of cardiomyopathies in children was proved, the increase in which correlates with the duration of the disease and the progression of heart failure, and the level of troponin-I is not a significant biochemical marker of the development of CMP;

a relationship was revealed between the level of inflammation biomarkers and the stages of heart failure: the higher the level of cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$ , the more pronounced the stage of heart failure in children with CMP, especially in children living in the Aral Sea region; also determined the high diagnostic and prognostic significance of vascular endothelial growth factor (VEGF);

a strong direct relationship between the degree of dilatation of the left ventricle and interleukins, manifested between the indicators of end-diastolic size and IL-1 $\beta$ , as well as a strong inverse relationship between the ejection fraction and IL-6;

it was found that microelementosis is characteristic of children with CMP, regardless of the region of their residence, but with the peculiarities of their manifestation: a high frequency of microelementosis in children with CMP living in the Aral Sea region, with a predominance of excess levels of manganese and bromine in the hair of children, with insufficient content chlorine, chromium, cobalt, copper, zinc, potassium, selenium and iodine, in comparison with the indicators of children living in other regions, who have high levels of potassium and iodine with calcium and selenium deficiency;

revealed a high percentage of vitamin D deficiency and deficiency in children with CMP, regardless of the type of disease and place of residence of children, with a predominance in children living in the Aral Sea region;

a mathematical program was developed to determine the criteria for the formation, diagnosis and prediction of cardiomyopathies and heart failure in children based on the identified development factors, clinical, instrumental, biochemical, immunological indicators, vitamin D status, and also determined the correlation relationship of macro- and microelements with serum biomarkers, vitamin D and heart failure, depending on the region of residence of the children;

a personalized approach to the correction of vitamin D and selenium deficiency and deficiency in children with cardiomyopathies has been developed and its effectiveness has been evaluated.

### **Implementation of research results.**

Based on the scientific results obtained on the development of criteria for early diagnosis and prediction, as well as personalized methods of correction in children with cardiomyopathies:

approved methodological recommendations: "Factors and criteria for predicting cardiovascular diseases in children" (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r/141 dated 20.09.2017.). These guidelines contributed to the early detection of children at high risk of formation, unfavorable course of CMP and progression of heart failure, thereby reducing child mortality and disability in children with this pathology;

approved methodological recommendations: "Clinical and functional criteria for the formation and diagnosis of cardiomyopathies in children" (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r/382 dated 28.12.2018). These methodological recommendations contributed to the determination of diagnostic and prognostic criteria for the development, course and outcomes of CMP in children, which made it possible to timely correct the identified disorders and improve treatment results.

The results of the study aimed at improving the efficiency of diagnosis and treatment of cardiomyopathies in children have been introduced into practical healthcare, including the practice of the Republican Children's Multidisciplinary Medical Center of the Republic of Karakalpakstan, regional children's multidisciplinary medical centers of Tashkent, Samarkand, Fergana and Kashkadarya regions (reference from the Ministry of Health Of the Republic of Uzbekistan No. 8n-z/81 dated July 13, 2020). The results of the implementation led to an increase in the efficiency of diagnosis, prediction and treatment of children with these diseases, as well as the prevention of the development of severe heart failure and other complications of CMP, which makes it possible to reduce the number of unfavorable outcomes of the disease, reduce the number of hospitalizations, and improve the results of treatment of children with cardiomyopathies.

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of introduction, 7 chapters, conclusion, list of used literature. The volume of the dissertation is 196 pages.



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

**I бўлим (I часть; Part I)**

1. Ахмедова Д.И., Ахмедова Н.Р., Сабирава Ф.Б., Маткаримова А.А. Влияние некоторых детерминант здоровья на клинико-функциональные показатели у детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Педиатрия. – Ташкент, 2015.- №3. - С.45-49 (14.00.00. № 16).
2. Ахмедова Д.И., Ахмедова Н.Р., Ашурова Д.Т., Маткаримова А.А., Саиджалалова У.С. Содержание некоторых микро- и макроэлементов и электрокардиографические показатели у детей с кардиомиопатиями // Педиатрия.- Ташкент, 2016. - №4. - С.40-43 (14.00.00. № 16).
3. Ахмедова Д.И., Ахмедова Н.Р., Ашурова Д.Т., Сабирава Ф.Б. Уровень цитокинов при сердечной недостаточности у детей с кардиомиопатиями // Инфекция, иммунитет и фармакология.- Ташкент, 2017. -№4. - С.9-15 (14.00.00. № 15).
4. Ахмедова Д.И., Ахмедова Н.Р., Маткаримова А.А., Ибрагимов А.А. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей в зависимости от места проживания // Педиатрия.- Ташкент, 2017.-№4.-С.4-8 (14.00.00. № 16).
5. Ахмедова Н.Р., Ахмедова Д.И., Хаджиева З.У., Якубова К.Н. Диагностическое значение кардиомаркеров и тканевых ферментов при кардиомиопатиях у детей // Проблемы биологии и медицины.- Ташкент, 2018. - №2(100). -С.19-23 (14.00.00. № 19).
6. Akhmedova D.I., Akhmedova N.R. The Role of cytokine spectrum in children with cardiomyopathy // European science review.- Austria, 2018. - №5–6.- P.142-144 (14.00.00. № 19; 2018).
7. Ахмедова Н.Р. Содержание цитокинов и ФНО- $\alpha$  при нарушениях кровообращения у детей с кардиомиопатиями // Журнал теоретической и клинической медицины.-Ташкент, 2018. - №4. -С.18-19 (14.00.00. № 3).
8. Ахмедова Н.Р., Ахмедова Д.И. Роль макро- и микроэлементов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний // Журнал теоретической и клинической медицины. -Ташкент, 2018. -№6.- С.76-83 (14.00.00. № 3).
9. Ахмедова Н.Р., Ахмедова Д.И., Маткаримова А.А., Арипов А.Н. Биохимические маркеры поражения миокарда у детей с кардиомиопатиями // Клиническая лабораторная диагностика. – Москва, 2019.- №64 (6).-С.337-341 (14.00.00. № 66).
10. Ахмедова Н.Р., Ахмедова Д.И., Сабирава Ф.Б., Туляганова Н.З., Сайдалиева Ф.Ш., Маматкулова Р.И. Факторы риска развития кардиомиопатий у детей // Педиатрия.- Ташкент, 2019. - №1.- С.214-223 (14.00.00. № 16).
11. Ахмедова Н.Р., Ахмедова Д.И. Клинико-иммунологические особенности течения кардиомиопатий у детей // Евразийский вестник педиатрии.- Ташкент, 2019.- №1(1).- С.81-88 (14.00.00. № 19).

12. Akhmedova Nilufar, Akhmedova Dilorom. Biochemical Indicators of Heart Failure and Myocardial Damage in Children with Cardiomyopathy // American Journal of Medicine and Medical Sciences.- USA, 2019. – Vol. 9.- №9.- P.342-346 (14.00.00. № 2).

13. Ахмедова Н.Р., Ахмедова Д.И., Сайдалиева Ф.Ш. Клинико-инструментальные особенности течения кардиомиопатий у детей раннего и подросткового возраста // Педиатрия.- Ташкент, 2019.- №3.-С.166-171 (14.00.00. № 16).

14. Ахмедова Н.Р., Ахмедова Д.И. Роль иммунных факторов в течении кардиомиопатий у детей // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2019.- №6.- С.49-52 (14.00.00. № 3).

15. Akhmedova Nilufar, Akhmedova Dilorom. Cardiovascular Diseases and Vitamin D//American Journal of Medicine and Medical Sciences. – USA,2020. -Vol. 10.-№6.-С.363-369 (14.00.00. № 2).

## **II бўлим (II часть; Part II)**

16. Ахмедова Д.И., Ахмедова Н.Р., Ашурова Д.Т., Саитазизов Х.Б. Некоторые показатели кардиомиопатий у детей //Сборник научных трудов Международной конференции «Достижения и перспективы специализированной медицинской помощи детям (узбекская модель)». - Ташкент, 2015. – С.28-29.

17. Ахмедова Н.Р., Саиджалалова У.С. Связь микроэлементозов с функциональными нарушениями при кардиомиопатиях у детей // Сборник научных трудов Республиканской научно-практической конференции “Педиатрия сохасида ёш олимларнинг ютуқлари”. Ташкент, 14 апреля 2016. С.17-18.

18. Ахмедова Н.Р., Якубова К.Н., Ходжиева З.У. Некоторые клинико-функциональные показатели кардиомиопатий у детей // Сборник научных трудов Республиканской научно-практической конференции “Педиатрия сохасидаёш олимларнинг ютуқлари”. Ташкент, 14 апреля 2016. С.416-417.

19. Akhmedova D.I., Akhmedova N.R., Saitazizov Kh.B. Influence micronutrient deficiency on functional indices in children with cardiomyopathy// Сборник докладов Европейского форума медицинских ассоциаций и Всемирной Организации здравоохранения. - Ташкент, 2016. - С.183-185.

20. Akhmedova Nilufar, Akhmedova Dilorom, Matkarimova Alima. Clinical course of cardiomyopathy in children depending on the health determinants//Сборник материалов 28–Международного конгресса педиатров. - Ванкувер, Канада, август 2016. - С.67.

21. Ахмедова Д.И., Ахмедова Н.Р., Ибрагимов А.А., Саиджалалова У.С., Ахмедова С.Б., Тиллаева Д.М. Содержание некоторых микроэлементов в волосах у детей с кардиомиопатиями // Сборник трудов Республиканской конференции «Достижения, проблемы и перспективы в области охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: опыт регионов». Ташкент. 2016. –С.15-16.

22. Ахмедова Д.И., Ахмедова Н.Р., Сабирова Ф.Б, Ашурова Д.Т., Мат-

каримова А.А., Набиев А.У. Уровень цитокинов у детей с кардиомиопатиями в зависимости от стадии недостаточности кровообращения//Сборник трудов Республиканской конференции «Достижения, проблемы и перспективы в области охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: опыт регионов». Ташкент, 2016. –С.16.

23. Ахмедова Н.Р., Маматкулова Р.Н., Умарбекова Н.Ф. Роль некоторых иммунологических показателей в клиническом течении кардиомиопатий у детей//Сборник научных трудов Республиканской научно-практической конференции «Педиатрия сохасида ёш олимларнинг ютуқлари». Ташкент, 2017. - С.123-124.

24. Akhmedova N.R., Yakubova K.N. Electrical and echocardiographic indicators at children with cardiomyopathies//Сборник научных трудов Республиканской научно-практической конференции «Педиатрия сохасида ёш олимларнинг ютуқлари». Ташкент, 2017. - С.21-22.

25. Ахмедова Н.Р., Якубова К.Н., Умарбекова Н.Ф. Функциональные изменения у детей с кардиомиопатиями//Сборник научных трудов Республиканской научно-практической конференции «Педиатрия сохасида ёш олимларнинг ютуқлари». Ташкент, 2017. - С.286-287.

26. Ахмедова Н.Р., Ахмедова Д.И., Маткаримова А.А., Туляганова Н.З. Влияние медико-биологических факторов на развитие сердечно-сосудистых заболеваний у детей //Сборник материалов Республиканской конференции «Состояние и перспективы оказания медицинской помощи детям в регионах Узбекистана. Инновационные вопросы в педиатрии». Ташкент, 2017. – С. 13.

27. Ахмедова Н.Р., Ахмедова Д.И., Сабирова Ф.Б., Ибрагимов А.А., Якубова К.Н. Значение кардиомаркеров в прогнозировании течения кардиомиопатий у детей // Сборник материалов Республиканской конференции «Состояние и перспективы оказания медицинской помощи детям в регионах Узбекистана. Инновационные вопросы в педиатрии». Ташкент, 2017. –С.13-14.

28. Ахмедова Н.Р., Ахмедова Д.И., Рузматова Д.М., Маматкулова Р.И. Значение цитокинов в клиническом течении кардиомиопатий и аритмий у детей //Сборник материалов Республиканской конференции «Состояние и перспективы оказания медицинской помощи детям в регионах Узбекистана. Инновационные вопросы в педиатрии». Ташкент, 2017. – С. 16.

29. Ашурова Д.Т., Ахмедова Н.Р., Ахмедова Д.И. Содержание некоторых витаминов и ферритина в крови у детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями//Сборник материалов Республиканской конференции «Состояние и перспективы оказания медицинской помощи детям в регионах Узбекистана. Инновационные вопросы в педиатрии». Ташкент, 2017. – С.18-19.

30. Ахмедова Н.Р., Ахмедова Д.И., Ашурова Д.Т., Саиджалалова У.С. Содержание макро- и микроэлементов в волосах у детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями//Сборник материалов Республиканской конференции «Состояние и перспективы оказания медицинской помощи детям в регионах Узбекистана. Инновационные вопросы в педиатрии». Ташкент,

2017.- С.15.

31. Khadjieva Zilola, Akhmedova N.R. Evaluation of importance clinical and functional parameters of cardiomyopathy in children // Pediatric Cardiology & ICND. New York, USA.-2017.-P.39.

32. Ахмедова Д.И., Ахмедова Н.Р., Ашурова Д.Т., Сабирова Ф.Б., Ибрагимов А.А., Ахмедова С.Б. Факторы и критерии прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний у детей. Методические рекомендации.- Ташкент, 2017.- 34 с.

33. Akhmedova N.R., Akhmedova D.I., Nurmatova N.S., Khadjieva Z.U. The role of tumor necrosis factor and cytokine in the clinical course of cardiomyopathy in children // 15th International Conference On Pediatrics and Pediatric Cardiology. February 19-20, 2018. Paris, France. P.52.

34. Akhmedova N.R., Akhmedova D.I., Nurmatova N.S., Khadjieva Z.U. Indicators of tissue enzymes in cardiomyopathies in children // 15th International Conference On Pediatrics and Pediatric Cardiology. February 19-20, 2018. Paris, France.P.53.

35. Ахмедова Н.Р., Сайдалиева Ф.Ш. Клинико-инструментальные особенности течения кардиомиопатий у детей раннего возраста // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции “Педиатрия соҳасида ёш олимларнинг ютуқлари”. Ташкент, 2018. -С.156-157.

36. Ахмедова Н.Р., Ахмедова Д.И. Прогностическое значение кардио-маркеров у детей с кардиомиопатиями // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- Москва.-2018;4(63):194-195.

37. Ахмедова Н.Р. Содержание микроэлементов в волосах у детей с кардиомиопатиями// Российский вестник перинатологии и педиатрии.- Москва. - 2018;4(63):194.

38. Ахмедова Н.Р., Ахмедова Д.И., Сабирова Ф.Б., Сайдалиева Ф.Ш. Прогностическое значение эндотелина у детей с кардиомиопатиями // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Специализированная медицинская помощь детям в регионах Республики Узбекистан: результаты, перспективы». Ташкент, 27 ноября 2018; 13.

39. Ахмедова Н.Р., Ахмедова Д.И., Сайдалиева Ф.Ш., Туляганова Н.З. Влияние детерминант здоровья на развитие кардиомиопатий у детей. Материалы//Республиканской научно практической конференции «Специализированная медицинская помощь детям в регионах Республики Узбекистан: результаты, перспективы». Ташкент, 27 ноября 2018; 10-11.

40. Ахмедова Д.И., Ахмедова Н.Р., Рузматова Д.М., Сабирова Ф.Б., Ашурова Д.Т., Ибрагимов А.А., Ахмедова С.Б. Клинико-функциональные критерии формирования и диагностики кардиомиопатий у детей. Методические рекомендации.- Ташкент, 2018.- 39 с.

41. Ахмедова Н.Р., Сайдалиева Ф.Ш. Структура нарушений ритма сердечной деятельности у детей с дилатационной кардиомиопатией// Материалы Республиканской научно-практической конференции “Педиатрия соҳасида ёш олимларнинг ютуқлари”. Ташкент, 2019. С.98-99.

42. Ахмедова Н.Р., Маматкулова Р.И. Особенности клинико-

иммунологических показателей у детей с кардиомиопатиями // Материалы Республиканской научно-практической конференции “Педиатрия соҳасида ёш олимларнинг ютуқлари”. Ташкент, 2019.С.66-67.

43. Akhmedova N.R., Akhmedova D.I., Inoyatova F.I. The importance of medical and biological factors in the development of cardiomyopathy in children // Archives of disease childhood. Dublin, 2019.- №104 (3).- A179

44. Akhmedova N.R., Akhmedova D.I., Matkarimova A.A. Pathogenetic value of endothelin in predicting the clinical course of cardiomyopathy in children //Archives of disease childhood. Dublin, 2019. -№104 (3). - A178-179.

45. Ахмедова Н.Р. Значение эндотелина в клиническом течении кардиомиопатий у детей //Медицина: теория и практика. Сборник трудов третьего национального конгресса с международным “Здоровые дети — будущее страны”. Россия, Санкт-Петербург, 2019.- Т.4.- С.64.

46. Маткаримова А.А., Ахмедова Д.И., Ахмедова Н.Р., Жиёмуратова Г.К. Критерии прогнозирования сердечно-сосудистых заболеваний у детей, проживающих в зоне Приаралья // Медицина: теория и практика. Сборник трудов третьего национального конгресса с международным участием “Здоровые дети - будущее страны”. Россия, Санкт-Петербург, 2019.- Т.4.- С. 355-356.

47. Akhmedova Nilufar, Akhmedova Dilorom, Inoyatova Flora, Zakirova Nadira. Clinical And Immunological Relationship In Children With Dilated Cardiomyopathy // 12th Excellence in Pediatrics Conference. Copenhagen. 5-7 December, 2019.- P.112.

48. Akhmedova Nilufar, Akhmedova Dilorom. Evaluation of Vascular Endothelium Growth Factor And Tumor Necrosis Factor In Children With Cardiomyopathies // 12th Excellence in Pediatrics Conference. Copenhagen. 5-7 December, 2019.-P.111.

49. Ахмедова Н.Р., Ахмедова Д.И., Сабирова Ф.Б. Содержание фактора роста эндотелия сосудов и фактора некроза опухоли у детей с кардиомиопатиями // Российский вестник перинатологии и педиатрии. Москва, 2019.-№ 4(64). – С.206-207.

50. Ахмедова Н.Р., Сайдалиева Ф.Ш. Особенности течения кардиомиопатий у детей в зависимости от возраста // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции “Фан, тиббиёт ва инновациялар”. Ташкент, 2020.-С.33-35.