

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc 04/30.12.2019.Tib. 29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

САДИРХОДЖАЕВА АЗИЗАХОН АЛАВИТДИНОВНА

**ҚАНДЛИ ДИАБЕТНИНГ 1 ТУРИ БИЛАН ОҒРИГАН БОЛАЛАРДА
ЮРАК-ҚОН ТОМИР БУЗИЛИШЛАРИНИ ПРОГНОЗЛАШ ВА
УЛАРНИ КОРРЕКЦИЯЛАШ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Садирходжаева Азизахон Алавитдиновна

Қандли диабетнинг 1 тури билан оғриган болаларда юрак-қон томир бузилишларини прогнозлаш ва уларни коррекциялаш.....3

Садирходжаева Азизахон Алавитдиновна

Прогнозирование сердечно-сосудистых нарушений у детей с сахарным диабетом 1 типа и их коррекция.....21

Sadirkhodjaeva Azizakhon Alavitdinovna

Prediction and correction of cardiovascular disorders in children with type 1 diabetes mellitus.....39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....43

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc 04/30.12.2019.Tib. 29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

САДИРХОДЖАЕВА АЗИЗАХОН АЛАВИТДИНОВНА

**ҚАНДЛИ ДИАБЕТНИНГ 1 ТУРИ БИЛАН ОҒРИГАН БОЛАЛАРДА
ЮРАК-ҚОН ТОМИР БУЗИЛИШЛАРИНИ ПРОГНОЗЛАШ ВА
УЛАРНИ КОРРЕКЦИЯЛАШ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси **Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.1.PhD/Tib756** рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Ашурова Дилфуза Ташшулатовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Шамансурова Эльмира Амануллаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Шамсиев Фуркат Мухитдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини
ривожлантириш маркази

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «25» 14.09.2021 куни соат 13:00 даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

Диссертация билан Тошкент педиатрия тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (540 рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100140, Тошкент шаҳри, Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223-уй Тел./факс: (+99871) 262-33-14.

Диссертация автореферати 2021 йил «6» 10.09.2021 куни тарқатилди.
(2021 йил «6» 10.09.2021 даги 8 рақамли реестр баённомаси).



[Handwritten signature]

А.В.Алимов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

[Handwritten signature]

К.Н. Хайтов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

[Handwritten signature]

Д.И. Ахмедова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
кошидаги илмий семинар раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунёда қандли диабет (ҚД) замонавий тиббиётнинг энг муҳим ва мураккаб муаммоларидан бири ҳисобланиб, бу унинг болалар орасида кенг тарқалиши, клиник полиморфизми ва асоратларининг оғирлиги билан долзарб муаммо сифатида аҳамият касб этади. Халқаро Диабет Федерацияси (IDF) маълумотларига кўра, «...ҳозирги кунда касаллар 463 миллион нафарни ташкил этади, бу эса 1990 йилга нисбатан уч баробар кўп, 2045 йилгача 700 миллион нафаргача ўсиши башорат қилинади...»¹. Қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган беморларнинг ногиронлиги ва ўлимнинг асосий сабаблари микро ва макро-қон томир асоратларидир. Шу жиҳатдан ҳам кардиомиопатия, кардиосклероз, юрак етишмовчилиги ва ўлимга олиб келувчи аритмияларнинг ривожланишига олиб келадиган диабетик автоном кардиоваскуляр нейропатия (ДАКН) ни ўз ичига олган юрак-қон томир хавфларини даволаш ва профилактика усулларини самарадорлигини оширишни тақозо этмоқда.

Жаҳонда болаларда қандли диабетнинг энг кенг тарқалган 1-турини эрта ташхислаш, даволашни такомиллаштириш ва профилактикасига қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада, ДАКН клиник шакллари билан камдан-кам ҳолларда бўлишига қарамадан, ҚД 1-тури билан оғриган болаларда субклиник кечиши 16 дан 75% гача, бу текширилган аҳоли, ишлатилган усуллар ва диагностика мезонларига боғлиқ. Шунинг учун ДАКНни эрта ташхислаш алгоритми самарали усуллардан фойдаланишни ва ДАКН билан боғлиқ омилларни аниқлаш усулларини такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий ҳизматни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, болаларда қандли диабет касалликларни эрта аниқлаш, даволаш ва профилактика усулларини такомиллаштириш борасида кенг қамровли ислохотлар амалга оширилмоқда. Мамлакатимизда «... диагностика ва даволашнинг замонавий усулларини жорий этиш, юқори сифатли тиббий хизматларни кўрсатиш, шу жумладан телетиббиётни жорий этиш ва ривожлантириш...»² каби устувор вазифалар белгиланган. Бу борада болаларда 1-тур қандли диабетнинг клиник-функционал белгиларини эрта ташхислаш, даволаш ва профилактиканинг самарали усулларини ишлаб чиқиш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида

¹International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium 2019

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги Қарори

олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2020 йил 2 октябрдаги ПҚ-4847-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида давлат бошқаруви тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2019 йил 19 апрелдаги ПҚ-4295-сон «2019 — 2021 йилларда республика аҳолисига эндокринология ёрдами кўрсатишни такомиллаштириш бўйича миллий дастурни тасдиқлаш тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур 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.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Европа адабиётлардаги маълумотларга кўра, қандли диабетнинг 1-тури билан бутун дунё бўйлаб 1 100 000 болалар касалланади, бунда йиллик ўсиш 128 900 нафарни ташкил қилади. Қандли диабет дунёдаги деярли барча мамлакатларнинг тиббиёт фани ва соғлиқни сақлаш тизими олдида турган устувор муаммолардан биридир (И.И. Дедов, ҳаммуаллифлар, 2017). Қандли диабет билан оғриган болалар ўртасида юрак-қон томир касалликлари учраши хавф омилларининг тарқалиши юқори эканлигини ва кўп ҳолларда бу омиллар ташхис қўйиш вақтида мавжудлигини кўрсатадиган кўплаб далиллар мавжуд (Flokas M.E., Zeymo A., Mete M., Anhalt H., Rother K.I., Gourgari E. 2020; Jones S., at all., 2019). Қандли диабет юрак-қон томир касалликлари хавфини икки баробар ортиши, юрак-қон томир касалликларидан бевақт ўлим ва ёшлар орасида барча сабабларга кўра ўлимнинг тўрт баробар ортишини ташкил этиши билан боғлиқ (Rawshani A., at all., 2018, Sarwar N., at all., 2010). Шу муносабат билан, ушбу ҳолатни ривожланишига олиб келадиган хавф омиллари масаласини ўрганиш муҳим бўлиб ҳисобланади.

Хорижий муаллифларнинг маълумотига кўра, қон-томир дисфункцияси диабетнинг ҳар иккала тури билан оғриган болаларда ҳам мавжуд ва атеросклерознинг муҳим сабабчиси ҳисобланади. Юрак қон томир билан боғлиқ ўлим даражаси, диабет касаллиги бўлган беморларда бир хил юрак-қон томир хавф омиллари бўлган беморларга нисбатан юқорироқ (Stankute I., at all., 2019). Кардиоваскуляр автоном нейропатия (КАН) периферик нейропатиянинг ривожланишига параллел равишда, дистал равишда бошланган ва проксимал равишда ривожланиб борадиган нейропатиянинг бир қисми сифатида пайдо бўлади. Диабет билан боғлиқ юрак-қон томир автоном нейропатия юрак ритмининг назорат қилишда бузилишларга, шунингдек марказий ва периферик қон томир динамикасидаги нуқсонларга сабаб бўлади (Шайдуллина, М.Р. соавт., 2013). Кардиоваскуляр автоном

нейропатия даражаси диабетнинг давомийлиги, гликемик назорат ва беморнинг ёшига боғлиқ. Диабетик автоном кардиоваскуляр нейропатиянинг (ДАКН) жадал ривожланиши балоғат ёшида ҳам учраши мумкин.

Ўзбекистон олимлари болалар орасида ҚД 1-тури билан оғриган болаларда юрак-қон томир асоратларини клиник-биокимёвий, инструментал ўзгаришларни ўз вақтида ташхислаш ва патогенетик жиҳатдан асосли коррекциялаш касаллик авж олишини, ҳамда болалар ногиронлигини камайтиришга ёрдам беради ва ёш авлоднинг фаол ва тўлақонли ҳаётини таъминлаш борасида илмий тадиқотлар олиб боришмоқда (Алиханова Н.М., 2017; Нагаева Г.А., Мамутов Р.Ш. 2018; Нурполатова С.Т., Акимова У.О. 2018; Дадабаева Н.А., Надирова Ю.И., Рамазанова Н.А. 2018) бироқ, қандли диабетнинг 1 тури билан касалланган болаларда ДКАНнинг клиник-функционал имкониятлари тўлиқ ва батафсил ўрганилмаган.

Юқорида айтилган муаммо долзарб бўлиб, шу муносабат билан болаларда ушбу касалликнинг олдини олиш, ташхис қўйиш ва даволаш чораларини такомиллаштириш зарурати мавжуд.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий ишлари режасига мувофиқ №01.980006703 «Болаларда туғма ва ортирилган касалликлар диагностикаси, даволаш ва профилактикаси» (2017-2020) мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болаларда юрак-қон томир касалликларининг дастлабки маркерларини аниқлаш ва уларни прогнозлаш ва медикаментоз коррекциялаш усулларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари қуйидагилардан иборат:

клиник-лаборатор ва инструментал тадқиқот усуллари асосида диабетнинг 1-тури билан оғриган болалар юрак-қон томир тизимидаги эрта ўзгаришлар хусусиятини аниқлаш;

қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болаларда миокардиодистрофиянинг эрта белгилари хусусиятларини аниқлаш;

қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болаларда диабетик автоном кардиоваскуляр нейропатия (ДАКН)ни юрак-қон томир тизими асоратларини ривожлантиришдаги ролини баҳолаш;

қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болаларда юрак-қон томир тизимининг ўзгаришларини эрта ташхислаш алгоритминини ишлаб чиқиш ва шу алгоритм орқали ДКАНни клиник кечувини баҳолаш;

қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болаларда оптималлаштирилган медикаментоз даволаш усулини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика иқтисослаштирилган эндокринология илмий амалий тиббиёт марказида 2017 йилдан 2020 йиллар давомида 4 ёшдан 18 ёшгача бўлган қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган 114 нафар беморлар, ҳамда 30 нафар соғлом болалар олинган.

Тадқиқотнинг предметини сифатида биокимёвий текширувлар учун периферик қон материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, биокимёвий (HbA1c, липопротеидлар, СК-МВ, hs CRP), инструментал (ЭКГ, Холтер ЭКГ, доплер ЭхоКГ) текшируви ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

болаларда қандли диабетнинг 1-турида миокард зарарланишининг клиник белгилари, лаборатория ва инструментал маълумотлари хусусиятлари исботланган;

қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болаларда hs CRP индикаторининг қон таркиби ва кардиоцесифик маркер СК-МВ кўрсаткичлари асосланган;

қандли диабетнинг 1-тури асоратлари ривожланиши учун хавф омиллари аниқланган (касаллик давомийлиги (хавф 0.622), ВСР камайиши (хавф 0.565), шунингдек липид профили кўрсаткичлари (хавф 0.523), СК-МВ кўрсаткичлари (хавф 0.543), hs CRP (хавф 0.5), HbA1c (хавф 0.449)), бу касаллик давомийлиги, ёши, HbA1c даражаси, шунингдек, СК-МВ, hs-CRP - профили кўрсаткичлари исботланган;

кардиомиоцитлар энергетик танқислигини коррекциялаш бўйича тавсиялар асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болаларда ДАКНни ташхислаш ва юритиш алгоритми эрта ташхис қўйиш самарадорлигини ошириш ва асоратлар юзага келишининг олдини олиш тартиби асосланган;

преклиник босқичда ДАКН ташхисида кундалик юрак тезлиги мониторингининг максимал информацион қиймати очиб берилган;

С-реактив оксил параметрларининг ошиши қон томир шикастланишининг дастлабки омили ва МВ креатинин фосфокиназасининг ошиши кардиомиоцитлар шикастланишининг омили сифатида эканлиги очиб берилган;

1-тур қандли диабет билан касалланган болаларда ДКАНни даволашда янги ёндашувлари асосланган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти назарий тиббиёт учун муҳимдир, чунки у клиник-функционал, биокимёвий маълумотларни баҳолаш орқали қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болаларда юрак-қон томир асоратларини

ривожлантиришнинг патогенетик механизмларини очиб беради ва республикада чуқур тадқиқотларни давом эттириш учун асос бўлиши мумкин. Олинган маълумотлар қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болаларда ДАКНни даволашни яхшилаш учун қўшимча диагностика мезонларини такомиллаштиришнинг исботланиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, метоболик препарат ёрдамида қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болаларда юрак-қон томир асоратларининг олдини олиш усуллари ишлаб чиқилди. Левокарнитинни қандли диабетнинг 1-тури билан ДАКНли беморларни комплекс даволашга киритиш касалликнинг клиник кечишига ижобий таъсир кўрсатиб, касалликнинг қулай кечишига ёрдам бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. 1-тур қандли диабет билан касалланган болаларда ДКАНнинг диагностикаси ва уни даволаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

1-тур қандли диабет билан оғриган болаларда асоратларни эрта ташхислаш, алгоритмларидан фойдаланиш орқали амалга оширилган илмий натижалар асосида “Қандли диабетли болаларда юрак бузилишларини эрта ташхислашда лаборатор маркерларнинг аҳамияти” (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш Вазирлигининг 2020 йил 31 декабрдаги №-8 н-р/675 сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома МВ креатининфосфокиназани қон зардобида аниқлаш асосида 1-тур қандли диабет билан оғриган болаларда асоратларни эрта ташхислаш учун зарур чораларни амалга ошириш имконини берган;

1-тур қандли диабет билан оғриган болаларда клиник белгиларини эрта ташхислаш орқали амалга оширилган илмий натижалар асосида “Қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болаларда диабетик кардиоваскуляр нейропатиянинг клиник жиҳатлари” (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш Вазирлигининг 2020 йил 31-декабрдаги №-8 н-р/676 сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болаларда диабетик автоном кардиоваскуляр нейропатияда клиник, функционал ва метаболик ўзгаришларни ўрнатиш ва аниқланган ўзгаришларни такомиллаштириш имконини берган;

1-тур қандли диабет билан касалланган болаларда ДКАНнинг клиник-функционал кечиш хусусиятларига асосланган ҳолда ташхислаш ва даволаш тартибини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Қашқадарё вилояти китоб туман тиббиёт бирлашмасининг клиник фаолиятига жорий қилинган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш Вазирлигининг 2021 йил 2-февралдаги №-8 н-д/52 сонли маълумотномаси) Олинган тадқиқот натижалари клиник амалиётга жорий қилиниши орқали 1 тур қандли диабет билан касалланган болаларда юрак қон томир тизими зарарланиши ноҳуш оқибатларини эрта ташхислаш ва прогнозлаш, ҳамда ДКАН каби асоратлар сонининг ҳамда

касаллик оқибатлари билан боғлиқ ногиронлик даражасини камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси Мазкур тадқиқот натижалари 3 та илмий анжуманда муҳокама қилинган, жумладан, 1 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 29 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан, 10 та республика, 2 та хорижий, 1 та Scopus журналида мақола чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 116 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, шунингдек объекти ва предмети шакллантирилган, Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асослаб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болаларда юрак-қон томир касалликларининг замонавий кўриниши (адабиётлар шарҳи)”** деб номланган биринчи бобида қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болаларда юрак-қон томир касалликларининг ривожланиши ҳақидаги замонавий маълумотларга оид мунозарали масалаларни акс эттирувчи илмий манбалар тақдим этилган. Левокарнитиннинг роли ва аҳамияти аниқланган, эндотелиал дисфункциянинг хусусиятлари ва ДАКН ривожланиши берилган, қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болаларда юрак-қон томир касалликларини даволашнинг замонавий усуллари акс эттиришни талаб қилади.

Диссертациянинг **“Тадқиқот қилинган беморларнинг ҳолати ва қўлланиладиган тадқиқот усуллари”** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва усуллари тасвирланган. Қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган 4 ёшдан 18 ёшгача бўлган 114 бемор билан текширилган. Қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болалар тадқиқот гуруҳларига бўлинди. Кардиоваскуляр асоратларни ривожланишига таъсир муддати қандли диабетнинг қуйидаги гуруҳларнинг шаклланиши билан баҳоланди: I –

гуруҳ ҚД 1-турининг давомийлиги 0,5 дан 5 йилгача (n=65), II-гуруҳ 5 касллик давомийлиги 5 йилдан ортиқ (n=49). Назорат гуруҳини бир хил ёшдаги 30 деярли соғлом болалар ташкил этди. Тадқиқот республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази ўтказилди.

Гуруҳлар ёшга қараб қўшимча равишда шакллантирилди. Қандли диабетнинг 1-тури билан барча беморлар ЭКГ, ЭхоКГ, Допплер ЭхоКГ, шу жумладан, тўлиқ клиник ва лаборатория кўригидан ўтказилди. Холтер ЭКГ мониторинги «КардиоСенс CS» (Харьков 2014) аппаратида 57 нафар беморларда, ҳар иккала тадқиқот гуруҳида ва назорат гуруҳидаги 15 нафар соғлом болалар учун ўтказилди. Тадқиқотлардан сўнг ДАКН диагностикаси амалга оширилди, қон липидлари текширилди, кардиал маркерлар (СК-МВ), юқори сезгирликка эга С-реактив оксил фракцияси, гликирланган гемоглобин (HbA1c) даражаси Cobas с 311 Hitachi-Roshe (Германия 2018) аппаратида аниқланди. Юрак-қон томир касалликлари билан боғлиқ ДКАН даволашнинг самарадорлигини баҳолаш комплекс даво таркибига метаболик препарат «Левокарнитин» 200-300 мг суткада 1 ой давомида қўлланилгандан сўнг иккинчи курс даво муалажасидан сўнг 6 ойдан кейин баҳоланди.

Натижаларни статистик қайта ишлаш Microsoft Office Excel-2010 пакетида ишлаб чиқилган дастур томонидан амалга оширилди. Статистик усуллар намунавий ўртача (M), стандарт ўртача (m) хато, корреляция коэффициенти (r) ни аниқлашни ўз ичига олган. Статистик тўпламлардаги фарқларнинг ишончилиги Стьюдент (t) мезонлари бўйича турли хил фарқлар учун параметрик усуллар билан амалга оширилган.

Диссертациянинг **“Қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болаларининг клиник-функционал тадқиқотлар натижалари”** деб номланган учинчи бобида ўтказилган тадқиқотлар натижалари таҳлил қилинди, клиник ва функционал тадқиқотлар олиб борилди, натижада қандли диабетнинг 1-тури билан текширилган болаларнинг умумий тавсифи берилди. 4 ёшдан 18 ёшгача бўлган болалар ва касаллик давомийлиги 0,5 дан 14 ёшгача бўлган 114 нафар болалар, улардан 69 нафари (60,5 %) қиз ва 45 нафари (39,5 %) ўғил болаларни ташкил этди. Ўртача касаллик давомийлиги 4.7 ± 3.68 йилни ташкил этди. Турли ёш гуруҳлари жинсий жиҳатдан таққосланганда, биринчи ва иккинчи гуруҳларда қизлар устунлик қилдилар. Тадқиқотларнинг энг катта қисми 10-14 ёшдаги болалар эди - биринчи гуруҳда 46,7% ва иккинчи гуруҳда 49% бўлган балоғат даври устунлик қилди.

Тадқиқот гуруҳларида беморларнинг ўртача ёши биринчи гуруҳда $11,8 \pm 4,5$ ёшни ва иккинчи гуруҳда $14,5 \pm 3,3$ ёшни ташкил этди. Касаллик давомийлиги 5 ёшгача бўлган болалар орасида қизлар 60% ни ва ўғил болалар 40% ни, 2 гуруҳда эса қизлар 61,2% ва ўғил болалар 38,8% ташкил этди. Ҳар икки гуруҳда ҳам қизлар сони 1,5 баробар кўп

эди. 1 гуруҳда қандли диабетнинг 1-тури касаллигининг ўртача давомийлиги $2,2 \pm 3,5$ йил, 2 гуруҳда эса $8,3 \pm 4,2$ йил эди. HbA1c нинг ўртача кўрсаткичларини ўрганишда болалар гуруҳларида статистик аҳамиятга эга бўлмади (8,5 ва 10,6% мос равишда).

Юрак қон- томир тизимини ҳолатини клиник баҳолашда беморларнинг аксариятида шикоят юрак қон- томир тизимига нисбатан шикоят кузатилмаган аммо уларнинг баъзилари мақсадли текширувда 1-гуруҳда 17,5%, 2-гуруҳда 22% болаларда тез чарчокни қайд этган. 1-гуруҳда 20%, 2-гуруҳда 22% болаларда эмоционал лабиллик. 1-гуруҳда 18% да 2-гуруҳда 21% болалар юрак соҳасида оғриққа шикоят қилган.

Объектив текширув натижасида 1-гуруҳдаги болаларда юрак нисбий бўғиқлик чегараси ёшига нисбатан нормада эди, 2-гуруҳдаги 4% болаларда эса юрак нисбий бўғиқлик чегараларини кенгайтиши қайд этилди. Юрак уриш сони 1-гуруҳда 25% ва 2-гуруҳда 30% болаларда тахикардия кузатилди. 1- гуруҳ болаларида 18% ҳамда 2-гуруҳ болаларида 20% юрак уриш тезлигининг пасайиши-брадикардия кузатилди. 1-тонни юрак чўққисида пасайиши 18% 1-чи гуруҳда ҳамда 2-гуруҳда 20% кузатилди. Юрак чўққисида ҳамда юрак эшитишнинг 5-нуктасида майин функционал характерга эга систолик шовкин 1-гуруҳ болаларида 12%, ҳамда 2-гуруҳ болаларида 20% ни ташкил этди. Систолик ва диастолик қон босимининг индивидуал баҳолаш натижалари бўйича болаларда артериал гипертензия ҳолати қайд этилмаган. Шундай қилиб, юрак-қон томир тизимидаги умумий клиник ўзгаришлар носпецефик ҳисобланиб, улар ёрдамида юрак-қон томир тизимидаги асоратларни аниқлашда кам информатив ҳисобланади, бу эса ўз ўрнида махсус замонавий текширув усулларини тадбиқ қилиш лозимлигини кўрсатади.

Касаллик давомийлиги 5 йилгача бўлган болаларда нопролифератив ретинопатия яқка ҳолатда (13,8%), шунингдек, сенсор -мотор полинейропатия (41,5%) ҳолларда аниқланди, қиз болаларда (9,6%) ни ташкил қилди, шунингдек, хайропатия ҳолати (15,3%) аниқланди. Келажакда қандли диабетнинг давомийлиги ортиши билан унинг сурункали асоратлари тарқалиши кескин ортади. ҚД1 нинг 5 йилдан ортиқ давом этиши 1-гуруҳга нисбатан сенсор-моторли полиневропатиянинг (79.5% гача) ортишига олиб келди. Проллифератив бўлмаган босқичда ретинопатия олдинги гуруҳга нисбатан частотаси бўйича (32.6%) ошди. МАУ босқичидаги нефропатия гуруҳлар орасида биринчи марта 10,2% ҳолатда аниқланган. Хайропатия билан касалланиш эса олдинги гуруҳларга нисбатан 26,5% га ошган. Шундай қилиб, давомийлиги 5 йилгача бўлган ҚД 1нинг 1 кишига тўғри келадиган асоратлари сони 1.5ни ташкил этди. Бу далил баъзи беморларнинг бир нечта асоратлари борлиги билан изоҳланади.

Диссертациянинг “Қандли диабетнинг 1-тури сурункали асоратлари ва болаларда автоном кардиоваскуляр нейропатия учун

хавф омиллари” деб номланган тўртинчи бобида тадқиқот натижаларига кўра, қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болалар гуруҳларида юқори сезгирликка эга С-реактив оқсил фракциясининг сезиларли ўсиши кузатилганлиги келтирилади, бу эса ўз навбатида асептик яллиғланиш жараёнлари мавжудлигини кўрсатади.

1-жадвал.

Қоннинг липид кўрсаткичи

Кўрсаткичлар	1 гр (N=65)	2гр(N=49)
HbA1c (%)	8,5	10,6
Умумий холестерин (ммоль/л)	4,2± 0,7	4,5 ± 0,6
Тригециридлар (ммоль/л)	1,3± 0,2	1,6± 0,3
Юқори зичликка эга липопропротеидлар (ммоль/л)	1,7± 0,4	1,4 ± 0,3
Паст зичликка эга липопропротеидлар (ммоль/л)	1,9± 0,5	2,4 ± 0,5
hs-CRP (мг/л)	0,9±0,13*	3,2± 0,8*
СК-МВ(Е/л)	28±10,1	32±12,2
* ҚД билан оғриганларда кўрсаткичлар ишончлилиги. p<0,01		

Қиёсий таҳлил давомида қуйидаги маълумотлар олинган. Биринчи гуруҳ 65 нафар болаларда (57%) СРБ - реактив оқсилнинг ўртача кўрсаткичи 0,9±0,13 мг/л, СК-МВ ўртача кўрсаткичи 28±10,1 Е/л, гликирланган гемоглобин ўртача кўрсаткичи 8,5%, ўртача умумий холестерин миқдори 4,2± 0,7 ммоль/л, ўртача триглицерид миқдори 1,3± 0,2 ммоль/л, ўртача юқори зичликдаги липопротеидлар миқдори 1,7±0,4 ммоль/л, ўртача паст зичликли липопротеидлар миқдори 1,9±0,5ммоль/л, дислипидемия мавжудлиги 32% ташкил этди.

Қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган иккинчи гуруҳдаги 49 нафар болаларда (43%) СРБ реактив оқсилнинг ўртача кўрсаткичи 3,2±0,8 мг/л, СК-МВ ўртача кўрсаткичи 32±12,2 Е/л, гликирланган гемоглобин ўртача кўрсаткичи 10,6%, ўртача умумий холестерин миқдори 4,5±0,6 ммоль/л, ўртача триглицерид миқдори 1,6±0,3 ммоль/л, ўртача юқори зичликдаги липопротеидлар миқдори 1,4±0,3 ммоль/л, ўртача паст зичликдаги липопротеидлар миқдори 2,4±0,5ммоль/л, дислипидемия мавжудлиги 46% ташкил этди.

Тадқиқот натижаларини таҳлил қилиб, атероген таъсир қон томир деворларининг секин яллиғланиши туфайли амалга оширилган гликирланган гемоглобин индексининг ошиши ҳисобига амалга оширилади, деб хулоса қилиш мумкин.

Қандли диабетнинг 1-туридаги (r =0.45; p <0.01) бўлган болаларда тадқиқотларнинг иккала гуруҳида ва гликирланган гемоглобиннинг жуда сезгир СРО фракцияси кўрсаткичи ўртасида статистик жиҳатдан ишончли боғлиқлик топилди.



1 расм. Юқори сезувчанликка эга СРО ва гликирланган гемоглобиннинг касаллик давомийлиги билан боғлиқликлари

Корреляцион таҳлил маълумотларига асосланиб, инсулинга чидамлилик ва эндотелиал дисфункция ўртасида ижобий муносабатлар мавжудлигини тахмин қилиш мумкин, бу қандли диабетнинг 1-туридаги давомийлиги билан ортади. Шундай қилиб, ўтказилган тадқиқот қандли диабетнинг 1-турида аниқланган склерознинг хавф омиллари: инсулинга чидамлилик, дислипидемия, С-реактив оқсилли шамоллаш маркерининг юқори миқдори кейинчалик қон-томир асоратлари ривожланиши кучаядиган макро ва микротомирли ўзгаришларга олиб келади. Тадқиқотнинг хулосаси, эндотелиал дисфункция ва атеросклероз, ҚДнинг 1-тури билан оғриган болаларда касалликнинг эрта босқичида бошланади деган гипотезани тасдиқлайди. Эндотелиал дисфункцияни кўрсатувчи белгилар метаболик назорат билан бевосита боғлиқ бўлмаса-да, уларнинг оғирлиги касалликнинг давомийлиги билан ортади. ҚДнинг 1-тури билан оғриган болаларда юрак-қон томир касалликларининг эрта ташхислаш учун, hs-CRP биокимёвий маркер сифатида фойдаланиш мумкин.

Стандарт ЭКГ тадқиқотга кўра, ҚД билан оғриган 1-ва 2-гуруҳлардаги беморларда 73,7% ҳолатда патологик ўзгаришлар аниқланди. Иккинчи гуруҳда биринчи гуруҳ ва назорат гуруҳига нисбатан қуйидаги кўрсаткичларнинг ишончли ортиши кузатилди: (33%) синусли тахикардия, қоринчалар эрта реполяризацияси синдроми (30%), атриовентрикуляр ўтказувчанлик бузилиши (15%), қоринча электрик систоласининг нормага нисбатан 0,05-0,07" узайиши (17%), кам волтажли QRS (16 %) болаларда кузатилди.

Корреляцион таҳлил жараёнида умуман реполяризация жараёнларининг бузилиши ва диабетнинг давомийлиги ўртасида ижобий корреляцион боғлиқлик ўрнатилди, (корреляция коэффициенти $r=0.553$ га тенг эди). Тахикардияни рўйхатга олиш частотасини таҳлил қилишда мос равишда ижобий муносабатлар қайд этилди ($r=0.478$). QT интервалининг узайиши миокард электрик беқарорлигининг белгиси бўлиб, у ҳаётга хавф солувчи қоринчалар аритмиясининг ривожланиши учун асос ҳисобланади.

Шундай қилиб, касаллик давомийлиги ортиши ҳамда углевод алмашинуви декомпенсацияси пайдо бўлиши билан ЭКГ даги қуйидаги ўзгаришлар: синусли тахикардия, реполяризация жараёни бузилиши сони ортиши кузатилди.

Миокард дистрофияси эрта белгиларини аниқлаш учун чап қоринчада доплер ЭхоКГ ўтказишда 20% текширилганларда қон оқими босқичлари фазалари нисбати қиймати асосида диастолик тўлдирилишда чап қоринча ≤ 1.0 диастолик дисфункцияси аниқланди. Чап қоринча диастолик дисфункцияси бор касалларда юрак морфометрик кўрсаткичлари тахлили асосида, миокард массасининг ортиши, қоринчалар аро тўсиқ кенгайиши, чап қоринча орқа девори кенгайиши, охириги диастолик миқдор камайиши, диастолик ригидликнинг ортиши ва миокард гипертрофиясига олиб келади.

2- жадвал.

Қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болалар гуруҳида юрак ичи гемодинамикаси ва трансмитрал диастолик оқими

Кўрсаткич	1 гуруҳ (n=65)	2 гуруҳ (n=49)	Назорат гуруҳи (n=30)
Юрак уриш сони /мин	87,21±1,34	92,30±2,40	71,81±2,90*** ^^^
КДР, см	4,18±0,5	4,99±0,5	4,28±0,2
КСР, см	2,41±0,15* ^{^^}	2,57±0,16	2,83±0,12
КДО мл/м	71,21±1,18	70,05±1,04	78,86±1,45*** ^^^
КСО, мл	26,58±2,45	29,54±1,31	26,5±1,25
ММ	89±1,6	94±2.0* [^]	80±1,5*** ^{^^^}
ТМЖП мм	6,7±0,4	7,1±0,5	6,1±0,3
УО, мл/м	43,6±2,0*** ^{^^}	37,7±1,3*** [^]	34,2±0,9*** ^{^^^}
КДИ, мл/м	63,2±2,5*** ^{^^}	55,2±1,9*** [^]	56,5±1,2
ОПСС, дин. С. См	1620±72	1840±70* [^]	1766±60
Ve, м/сек	0,88±0,02	0,9±0,01* [^]	0,85±0,01** ^{^^^}
Va, м/сек	0,36±0,01*** ^{^^}	0,46±0,02*** [^]	0,45±0,01
Ve/Va	2,5±0,07*** ^{^^}	1,95±0,07*** [^]	1,88±0,02
Чап қоринча ФВ	69±1,5%	60±2,5%*** [^]	65±2,8%

*- ишончлилиқ фарқи $p < 0,05$;

** - ишончлилиқ фарқи $p < 0,01$;

*** - ишончлилиқ фарқи $p < 0,001$;

[^] – текширилаётган гуруҳлар орасидаги фарқ;

^{^^} – Назорат гуруҳи ва 1 гуруҳ орасидаги фарқ;

^{^^^} – Назорат гуруҳи ва 2 гуруҳ орасидаги фарқ;

^{^^^} – Назорат гуруҳи ва гуруҳлар орасидаги фарқ.

Марказий гемодинамик кўрсаткичлар 1-гуруҳидаги беморларда юрак уриш тезлиги (88 дақиқа давомида, назорат гуруҳида эса 71 дақиқа давомида, $p < 0,001$) ортиши фонида УО нинг ($43,6 \pm 2,0$ мл, назорат гуруҳида эса $34,2 \pm 0,9$ мл, $p < 0,001$) кўтарилиши кузатилган. Тадқиқотнинг иккинчи гуруҳидаги болаларнинг 77 %да марказий гемодинамиканинг гиперкинетик тури аниқланди ($p < 0,001$ бошқа гуруҳ беморларига нисбатан қандли диабетнинг 1-тури олинганда)

Шу билан бирга, 1-гуруҳидаги беморларда чап қоринча фракциясининг кўрсаткичи қайд этилди (1-гуруҳда, 69 %, назорат гуруҳида 65 %). Индивидуал таҳлилда, 1-гуруҳидаги болаларнинг фракция ҳайдаш кўрсаткичи ($p < 0,01$, қандли диабетнинг 1-тури бошқа гуруҳларидаги беморларга нисбатан) 69 %ни ташкил этиб миокард чап қоринчаси қисқарувчанлиги ортишини кўрсатган.

Қон айланишининг компенсацияси, миокард метаболизми ўзгаришида, назорат гуруҳидаги ($65 \pm 2,8\%$). болаларга нисбатан 1-гуруҳда қон ҳайдаш фракциясининг ортиши ҳисобига ($69 \pm 1,5\%$), ва 2-гуруҳда қон ҳайдаш фракциясининг камайиши ($60 \pm 2,5\%$) ҳисобига миокард гипокинетик синдроми пайдо бўлади.

1-гуруҳида ишончли ($71,21 \pm 1,18$ мл $78,86 \pm 1,45$ мл назорат гуруҳига солиштирилганда) ва 2-гуруҳида ($70,05 \pm 1,04$ мл) - текширилган беморларда чап қоринча охириги диастолик ҳажмининг (КДО) пасайиши кузатилди. Қандли диабет билан оғриган беморларда чап қоринча диастолик ҳажми камайиши, миокард диастолик ригидлиги ортиши билан исботланади, бу эса юрак мушаклари бўшашишида иштирок этувчи актив метоболик жараёнлар бузилиши ҳисобига келиб чиқади (миокард миозини ва актомиозинда калций билан боғлиқ бўлган АТФ-активлиги камаяди).

Касаллик давомийлиги 1 йилдан 5 йилгача бўлган болаларда кечки чап қоринча диастолик тўлиши (V_a) камайганлиги ҳамда эрта чап қоринча диастолик тўлиши (V_e) ўзгармаганлиги аниқланди, бунда V_e/V_a , $2,5 \pm 0,07$ нисбати кўтарилди. қандли диабетнинг 1-тури касаллик давомийлиги 5 йилдан юқори бўлган болаларда кечки чап қоринча диастолик тўлиши (V_a) ортгани аниқланди бунда V_e/V_a $2,13 \pm 0,1$ нисбати пасайди. Касаллик давомийлиги ва фракция ҳайдаш кўрсаткичи ўртасида юқори тесқари корреляцион боғлиқлик аниқланди ($r = -0,845$). Муаллифларнинг фикрига кўра, бу ўзгаришлар юрак қон- томир тизими адаптациян механизми кескинлигини кўрсатади.

Тадқиқот гуруҳларида қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болаларда Холтер мониторингини ўтказиш натижасида олинган маълумотларни таҳлил қилиш натижасида юрак фаолиятини вегетатив қўллаб-қувватлаш касалликнинг давомийлиги ва оғирлигига боғлиқ. Вақтинчалик юрак уриш тезлиги кўрсаткичларини таҳлил қилиш ($pNN50$, $rMSSD$) ушбу тоифадаги беморларда синус тугунининг парасимпатик таъсирларга нисбатан сезгирлиги пасайиб, кардиоваскуляр

автоном нейропатия ташхисини тасдиқлади.

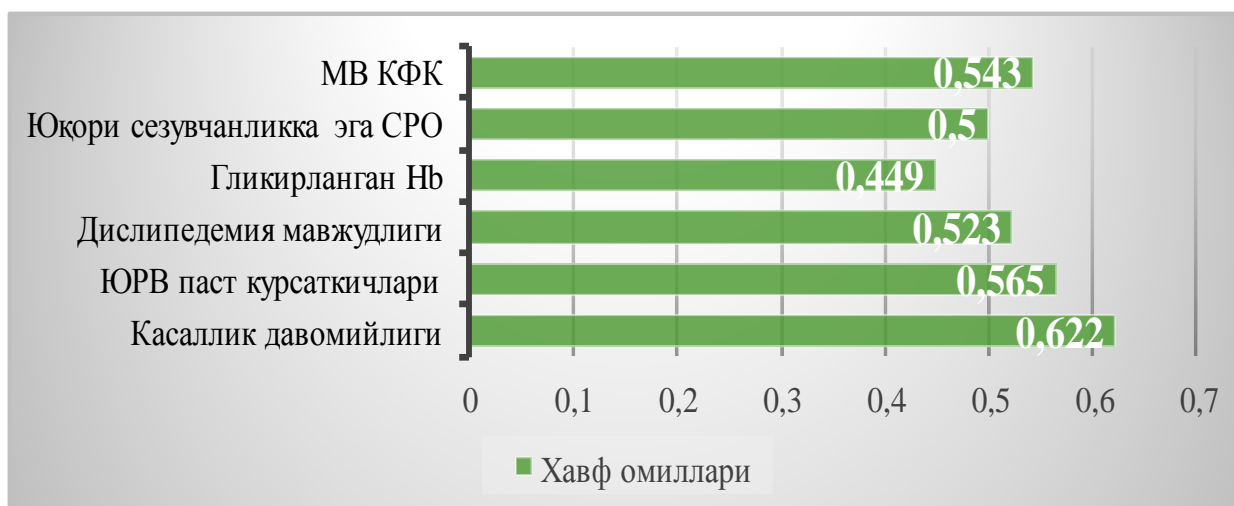
3-жадвал.

Қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болаларда касаллик давомийлигига кўра юрак ритми вариабиллиги кўрсаткичи

Кўрсаткичлар	1 гуруҳ (n=31)	2 гуруҳ (n=26)	Назорат гуруҳи (n=15)
pNN50, (умумий ўртача) %	27,5±1,8	17,3±2,1** [^]	28,8±1,0
pNN50, (ўртача кундузги) %	18,9±1,9	9,6±1,4** [^]	19,5±2,1
pNN50, (ўртача тунги) %	41,3±2,5	27,2±3,5** [^]	43,1±2,0
rMSSD, (умумий ўртача) мс	54,3±3,0	39,9±3,7** [^]	54,9±3,5
rMSSD, (ўртача кундузги) мс	42,5±3,1	29,2±2,5** [^]	43,1±3,7
rMSSD, (ўртача тунги) мс	72,3±4,2	54,4±6,2* [^]	73,9±3,5
ДКАН	7 (16 %)	7 (34,6%)	-
<p>*- ишончлилик фарқи p<0,05; **- ишончлилик фарқи p<0,001; ^ –Гуруҳлар орасидаги фарқи.</p>			

Шундай қилиб, pNN50 нинг умумий ўртача, ўртача кундузги ва ўртача кечки кўрсаткичлари (RR интервалларидаги фарқлар эпизодларининг фоиз кўрсаткичи 50 м секунддан кўпроқ) 5 йилдан ортиқ касаллик давомийлиги бўлган болаларда сезиларли даражада камроқ эди, бу эса синус тугунининг қандли диабетнинг давомийлиги юқори бўлган болаларда парасемпатик таъсирларга сезувчанлигини пасайишини кўрсатади. Холтер мониторинг маълумотларига кўра ҚДнинг 1-тури билан оғриган болаларда синус тугунининг парасемпатик таъсирга нисбатан сезувчанлиги 1-гуруҳда 16 % ва 2-гуруҳда 34,6% камайганлиги аниқланди, бу эса бу диабетик кардиоваскуляр автоном нейропати (ДАКН) ташхисини тасдиқлади.

Қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болаларда юрак-қон томир асоратлари учун хавф омилларини аниқлаш учун мақсадли майдон ва бир ёки бир нечта предикторлар ўртасида чизиқли муносабатларни ўрнатиш орқали амалга оширилаётган автоматлаштирилган чизиқли моделлаштириш амалга оширилди. Автоматлаштирилган чизиқли моделлаштириш маълумотларига кўра, касалликнинг давомийлиги, паст ВСР кўрсаткичлари, СК-МВ, hs-CRP кўрсаткичи энг катта аҳамиятга эга эканлиги аниқланди.



2 расм. Юрак қон- томир тизими асоратларининг хавф омиллари

Шундай қилиб, юрак ритми вариабеллиги пасайиши ва ДАКН келиб чиқишида ўрганилган омиллар ичида юқори аҳамиятга эга бўлганлари қуйидагилар.

Қандли диабетнинг 1-тур касаллик давомийлиги ҚД 5 йилдан ортиқ бўлиши (0,622 хавфи);

ЮРВнинг паст кўрсаткичлари (0,565 хавфи);

дислипидемия мавжудлиги (0,523 хавфи);

СК-МВ кўрсаткичини ортиши (0,543 хавфи);

hs-CRP кўрсаткичининг ортиши (0,5 хавфи);

НбА1с нинг 7,5 % ортиши (0,449 хавфи);

Қолган кўрсаткичлар ДАКН ривожланишига сезиларли таъсир кўрсатмади ва дастур томонидан ушбу асоратнинг хавф омиллари сифатида ажратилмаган.

Юқорида айтилганларнинг барчаси қандли диабетнинг сурункали асоратлари учун хавф омиллари ҳақида хулоса чиқаришга имкон беради (касалликнинг давомийлиги, ВСР, НбА1с, шунингдек, липид профилининг кўрсаткичлари, МФ-КФК, hs-CRP, НбА1с кўрсаткичлари).

Тадқиқот давомида 1-тур қандли диабет билан оғриган ДАКН аниқланган беморларда метаболик препарат левокарнитиннинг таъсирини қиёсий баҳолаш амалга оширилди. Ушбу препаратнинг таъсирини баҳолаш учун левокарнитин билан даволанган ва уни олмаган болаларда динамикада, лаборатор, ва эхокардиографик кўрсаткичлар таҳлил қилинди. Юрак мушагининг ишлаш кўрсаткичларини нормаллаштиришнинг ўртача муддатлари аниқланди.

1-гурух ДАКН аниқланган 7 нафар бола анъанавий усулда даволанди (Пиридоксин гидрохлорид 5%-1 мл, Тиамин хлорид 5%-1 мл, Пирацетам 20%-5мл). 2-гурух ДАКН аниқланган 7 нафар бола анъанавий усулда

даволанаётганда ва левокарнитин кўшилганда ((2% эритма) 200-300мг 2 маҳал 1 ой давомида).

Барча болаларга терапевтик курсдан олдин ва даволаниш тугаганидан кейин 6 ой сўнг қон липид кўрсаткичи ва ЭхоКГ текшируви ўтказилди. Ўтказилган кардиометаболик даводан сўнг ноҳўя таъсирлар кузатилмади. Гемодинамик кўрсаткичлар (юрак уриш тезлиги, қон босими) кузатув даврида барқарор бўлиб турди.

Левокарнитин билан ўтказилган даволаш натижаларига кўра, антиатероген холестерин юқори зичликка эга липопротеидни кўпайиши (1.1 ± 0.5 ммоль/л дан мос равишда 1.29 ± 0.5 га 1.16 ± 0.4 ммоль/л га қарши), шунингдек триглицеридларни кўрстагичлари пасайиши ҳам аниқланди (1.4 ± 0.5 дан 1.25 ± 0.2 ммоль/л га 1.3 ± 0.4 ммоль/л га қарши).

5- жадвал.

Диабетик кардиопатия билан оғриган болаларда даволаниш фонида эхкокардиографик ўзгаришларнинг қиёсий хусусиятлари

Кўрсаткич	1 гуруҳ метаболик даво кўлланилишисиз	2 гуруҳ метаболик даво кўлланилиши билан
Ve, м/сек	$0,89 \pm 0,02$	$0,81 \pm 0,01$
Va, м/сек	$0,44 \pm 0,01$	$0,37 \pm 0,01$
КДИ мл/м	$68,8 \pm 0,85$	$73,6 \pm 0,57$
Чап қоринча миокард массаси г	$92 \pm 1,63$	$80,8 \pm 0,75$
ТМЖП мм	$6,8 \pm 0,11$	$6,5 \pm 0,11$
ФВ%	$57 \pm 0,81$	$61,9 \pm 1,33$

Шундай қилиб: миокардиал ўзгаришлар бўлган болаларда левокарнитин энерготропик терапиядан фойдаланиш самарадорлиги трансмитрал диастолик оқимнинг нормаллашиши (Ve $0,81 \pm 0,01$ м/сек назорат гуруҳига нисбатан $0,89 \pm 0,02$ м/сек) чап қоринча кечки диастолик тўлиши тезлигининг пасайиши ҳисобига (Va $0,37 \pm 0,01$ м/сек назорат гуруҳига нисбатан $0,44 \pm 0,01$ м/сек) амалга оширилди. Бундан ташқари, энерготроп терапия олган болаларда чап қоринча диастолик тўлиши яхшиланиши охириги диастолик индекс кўтарилиши ҳисобига амалга оширилди ($68,8 \pm 0,85$ мл/м назорат гуруҳида эса $73,6 \pm 0,57$ мл/м), бундан эса диастолада чап қоринча миокарди ригидлигини камайганлигини тахмин қилиш мумкин. Шу билан бирга чап қоринча миокарди массаси камайганлиги ($92 \pm 1,63$ г назорат гуруҳида эса $80,8 \pm 0,75$ г), қоринчалар аро тўсиқ қалинлиги камайганлиги ($6,5 \pm 0,11$ мм назорат гуруҳида эса $6,8 \pm 0,11$ мм) кузатилди. Чап қоринча систолик функцияси ўзгарган болаларда миокард қисқариш хусусияти кўрсаткичларининг ижобий динамикаси аниқланди (ФВ ва $61,9 \pm 1,33\%$, назорат гуруҳида эса $57 \pm 0,81\%$).

Олинган маълумотларни таҳлил қилиб, метаболик ўзгаришлар қандли диабет билан оғриган болаларда кардиоваскуляар асоратларни

ривожланишининг патогенетик механизмларидан бири эканлиги ҳақида хулоса қилса бўлади. Левокарнитин препаратини қўллаш энергия алмашинувини тартибга солишга имкон беради ва қандли диабет билан оғриган болаларда автоном кардиоваскуляр нейропатиянинг ривожланишининг олдини олишга самарали ёрдам кўрсатади.

ХУЛОСА.

«Қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болаларда юрак-қон томир бузилишларини прогнозлаш ва уларни коррекциялаш» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертация тадқиқотлари натижасида қуйидаги хулосалар олинди:

1. Қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болаларда юрак-қон томир тизмидаги умумий клиник ўзгаришлар носпецефик ва кам информатив ҳисобланади. 1-тур қандли диабет касаллик давомийлиги ва электрокардиограмма маълумотлари: реполяризация ($r=0,553$), ҳамда тахикардия ($r=0,478$), ўртасида тўғри корреляцион боғлиқлик аниқланди, бу эса 1-тур қандли диабет билан касалланган болларда юрак-қон томир тизими ўзгариларида прогностик аҳамиятга эга.

2. Қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болаларда доплерэхокардиографик ўзгаришлари кечки диастолик оқими тезлиги (V_a), ортиши ва V_e/V_a нисбати пасайиши аниқланди. Шунингдек 1-тур қандли диабет касаллик давомийлиги ва фракция ҳайдаш кўрсаткичи ($r= -0,845$) ўртасида тескари корреляцион боғлиқлик аниқланди.

3. Холтер ЭКГ мониторингини маълумотларига кўра, юрак ритмининг ригидлиги аниқланди, синус тугунининг касаллик оғир кечуви ва давомийлиги 5 йилдан ортиқ бўлган болаларда парасимпатик нерв тизимининг таъсирига сезувчанлиги камайганлиги аниқланди ва бу эса ДАКН нинг дастлабки белгиларидан бири бўлгани аниқланди. Диабетик автоном кардиоваскуляр нейропатия юрак-қон томир тизимининг прогностик омиллари: касаллик давомийлиги (хавф 0,622), ЮРВ пасайиши (хавф 0,565) аниқланди.

4. МВ креатинин фосфокиназа ва hs-CRP даражаси юрак асоратлари предикторлари сифатида қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган болаларда касалликнинг давомийлиги сезиларли даражада ошди ҳамда улар ўртасида тўғри корреляцион боғлиқлик ($r=0,45$). аниқланди. Бу эса ўз ўрнида номақбул компенсатор механизмда юрак қон- томир тизими асоратлари ривожланишидан далолат беради ҳамда 1 тур қандли диабет билан касалланган болаларда юрак қон томир тизими ўзгаришларининг прогностик омили ҳисобланади.

5. Қандли диабетнинг 1-тури билан оғриган ва ДАКН аниқланган болаларда комплекс даво таркибида левокарнитинни қўллаш қон липид кўрсаткичининг нормаллашуви ва доплер ЭхоКГ да эса трансмитрал диастолик оқим тезлигининг нормаллашуви билан исботланди.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

САДИРХОДЖАЕВА АЗИЗАХОН АЛАВИТДИНОВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ У
ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И ИХ КОРРЕКЦИЯ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2019.1.PhD/Tib756

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.
Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.tashpmi.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziynet.uz

Научный руководитель:

Ашурова Далфуза Ташнулатовна
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Шамансурова Эльмира Амануллаевна
доктор медицинских наук, профессор

Шамсиев Фуркат Мухитдинович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Центр развития профессиональной квалификации
медицинских работников

Защита диссертации состоится «25» ноября 2021 г. в 13⁰⁰ 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).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского педиатрического медицинского института (зарегистрирована за № 540). Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14.

Автореферат диссертации разослан «6» ноября 2021 года.
(Реестр протокола рассылки № 8 от «6» ноября 2021 года).

А.В. Алимов
Председатель научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

К.Н. Хантев
Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёных степеней доктор медицинских наук, доцент

Д.Н. Ахмедова
Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор



ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время в мире отмечается рост заболеваний сахарного диабета (СД) среди детского населения, которое является одной из наиболее важных и сложных проблем в мире современной медицины, что обусловлено его широким распространением, клиническим полиморфизмом и тяжестью осложнений. По данным Всемирной Федерации Диабета (IDF), «...в настоящее время насчитывается порядка 463 миллионов людей с СД, что более чем втрое больше по сравнению с 1990 годом, с прогнозируемым увеличением до 700 миллионов к 2045 году...»¹. Основными причинами инвалидизации и смертности пациентов с СД1 являются микро- и макрососудистые осложнения. В связи с этим, особое внимание уделяется сердечно-сосудистым рискам, к числу которых относится диабетическая автономная кардиоваскулярная нейропатия (ДАКН), ведущая к развитию кардиомиопатии, кардиосклероза, сердечной недостаточности и жизнеугрожающих аритмий.

Во всём мире особое внимание уделяется вопросам ранней диагностики, усовершенствования лечения и профилактики сахарного диабета 1 типа у детей. В связи с этим у детей с СД1, несмотря на редкость клинических форм ДКАН, распространённость субклинической ДКАН составляет от 16 до 75%, что зависит от обследованной популяции, использованных методов и критериев диагностики. Следовательно, алгоритме ранней диагностики ДКАН особое значение имеет применения эффективных методов и определения факторов, связанных с ДКАН.

В нашей стране проводятся комплексные реформы по развитию медицинского сектора, приведению медицинских услуг в соответствие с мировыми стандартами, совершенствованию методов раннего выявления, лечения и профилактики сахарного диабета у детей. В нашей стране определены такие приоритеты, как «... внедрение современных методов диагностики и лечения, оказание высококачественных медицинских услуг, в том числе внедрение и развитие телемедицины ...»². В связи с этим целесообразно разработать эффективные методы ранней диагностики, лечения и профилактики клинко-функциональных симптомов сахарного диабета 1 типа у детей.

Данная научно-исследовательская работа соответствует задачам, поставленным в Государственных программах: №УП – 6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в ³деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», ПП-4847 от 2 октября 2020 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы государственного управления

¹.International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium 2019

².Постановлениях Президента за №-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения

сферой здравоохранения», ПП-4295 от 19 апреля 2019 года «Об утверждении национальной программы по совершенствованию эндокринологической помощи населению республики на 2019 — 2021 годы», ПП-4891 от 16 декабря «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путём дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», 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 приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Согласно клиническим рекомендациям Европейской ассоциации эндокринологов СД1 поражает более 1 100 000 детей с ежегодной заболеваемостью около 128 900 во всём мире. Сахарный диабет (СД) является одной из приоритетных проблем, стоящих перед медицинской наукой и здравоохранением практически всех стран мира (Дедов, И.И., соавт., 2017). Существует множество доказательств того, что распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди детей с диабетом высока, и в большинстве случаев эти факторы присутствуют уже на момент постановки диагноза (Flokas M.E., Zeymo A., Mete M., Anhalt H., Rother K.I., Gourgari E. 2020; Jones S., at all., 2019). Сахарный диабет связан с двукратным увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, с преждевременной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и четырёхкратным увеличением смертности от всех причин среди молодых (Rawshani A., at all., 2018; Sarwar N., at all., 2010). В связи с этим важным представляется вопрос о предрасполагающих факторах, действие которых приводит к развитию данного состояния.

По мнению зарубежных авторов, сосудистая дисфункция присутствует у детей с обоими типами диабета и является критическим предшественником атеросклероза. Уровень сердечно-сосудистой смертности выше у пациентов с диабетом, чем у пациентов без диабета с теми же сердечно-сосудистыми факторами риска (Stankute I., at all., 2019). Кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН) происходит параллельно развитию периферической нейропатии как части нейропатии, которая начинается дистально и прогрессирует проксимально. Связанная с диабетом кардиоваскулярная автономная нейропатия вызывает нарушения в контроле сердечного ритма, а также дефекты центральной и периферической сосудистой динамики (Шайдуллина М.Р. соавт., 2013). Степень кардиоваскулярной автономной нейропатии зависит от продолжительности диабета, гликемического контроля и возраста пациента. Быстрое прогрессирование диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии (ДКАН), может происходить с пубертатным возрастом.

В нашей стране ряд ученых проводят исследования по своевременной диагностике и патогенетической обоснованной коррекции клинико-

биохимических, инструментальных отклонений у детей с СД 1 типа, которая способствуют снижению прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений, детской инвалидности и обеспечит активную полноценную жизнь подрастающего поколения (Алиханова Н.М., 2017; Нагаева Г.А., Мамутов Р.Ш. 2018; Нурполатова С.Т., Акимова У.О. 2018; Дадабаева Н.А., Надирова Ю.И., Рамазанова Н.А. 2018) однако, клинические и функциональные характеристики ДКАН у детей с сахарным диабетом 1 типа не были полностью и всесторонне изучены.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института в рамках научно-исследовательского проекта №01.980006703 «Диагностика, лечение и профилактика врожденных и приобретенных заболеваний у детей» (2017-2020 гг.).

Цель исследования: выявить ранние маркеры сердечно-сосудистых нарушений у детей с сахарным диабетом 1-типа и разработать методы их прогнозирования и медикаментозной коррекции.

Задачи исследования:

определить характер ранних изменений в сердечно-сосудистой системе у детей с сахарным диабетом 1-типа, на основании клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования;

выявить ранние признаки миокардиодистрофии у детей, больных сахарным диабетом 1-типа;

оценить роль диабетической кардиальной автономной нейропатии (ДКАН) в развитии сердечно-сосудистых осложнений у детей больных сахарным диабетом 1-типа;

разработать алгоритм ранней диагностики нарушений в сердечно-сосудистой системе у детей сахарным диабетом 1-типа;

оптимизировать тактику медикаментозного лечения детей с сахарным диабетом 1-типа.

Объект исследования: явились 114 детей с сахарным диабетом 1-типа и 30 практически здоровых детей, наблюдавшиеся в Республиканском научно-практическом медицинском центре эндокринологии.

Предмет исследования: были периферическая кровь для биохимических исследований.

Методы исследований. В диссертационной работе использованы общеклинические, биохимические исследования (HbA1c, липопротеиды, СК-МВ, hs CRP), инструментальные (ЭКГ, Холтер ЭКГ, доплер ЭхоКГ), статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказаны особенности клинических признаков, лабораторных и инструментальных данных поражения миокарда при сахарном диабете 1-типа у детей;

обосновано содержание в крови показателя hs CRP и кардиоспецифического маркера СК-МВ у детей с сахарным диабетом 1-типа;

доказаны факторы риска развития осложнений СД1 (длительность заболевания (риск 0,622), снижение ВСР (риск 0,565), а также показатели липидного профиля (риск 0,523), показатели СК-МВ (риск 0,543), hs CRP (риск 0,5), HbA1c (риск 0,449)), это длительность заболевания, возраст, уровень HbA1c, а также показатели липидного профиля, показатели СК-МВ, hs-CRP;

обоснованы предложения по коррекции энергетического дефицита кардиомиоцитов.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработан алгоритм диагностики ДКАН у детей с сахарным диабетом 1-типа, который включает в себя степень выраженности нарушений и тактику ведения больного;

определена максимальная информативность суточного мониторирования сердечного ритма в диагностике ДКАН на доклинической стадии. Также было определено повышение показателей С-реактивного белка как ранний фактор повреждения сосудов и повышение МВ креатининфосфокиназы как фактор повреждения кардиомиоцитов;

впервые определены факторы риска развития хронических осложнений, включая ДКАН, что позволяет оптимизировать диспансерное наблюдение за детьми, отнесенными к группе риска.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением современных методов и подходов в диссертационной работе, обоснованием теоретических основ полученным результатам, методологическим подходом к проведению настоящей работы, соответствием подбора пациентов к поставленным задачам, достаточным объемом общеклинических, биохимических и статистических исследований, критическим сравнением достигнутых результатов с международными и отечественными работами, подтверждением логической обоснованности представленных выводов уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов заключается в том, что на основании полученных результатов исследования раскрываются патогенетические механизмы развития сердечно-сосудистых осложнений у детей с сахарным диабетом 1-типа путем оценки клинико-функциональных, биохимических данных, которые могут быть основой для продолжения в Республике более глубоких исследований. Полученные данные могут быть предложены в качестве дополнительных диагностических критериев, позволяющих усовершенствовать лечение ДКАН у детей сахарным диабетом 1-типа.

Практическая значимость исследования заключается в том, что полученные результаты позволят предложить методы профилактики сердечно-сосудистых осложнений у детей с сахарным диабетом 1-типа с использованием метаболитического препарата. Включение левокарнитина в комплексную терапию больных с сахарным диабетом 1-типа с ДКАН оказывает положительное влияние на клиническое течение, способствуя благоприятному течению заболевания.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов исследования по диагностике и лечению ДКАН у детей с сахарным диабетом 1-типа оформлены и утверждены:

методические рекомендации «Особенности лабораторных маркёров в ранней диагностике кардиальных нарушений у детей с сахарным диабетом» (утверждено в Министерстве здравоохранения № 8н-р/675 от 31 декабря 2020 г). Данная методическая рекомендация позволила определить клиническое значение уровня МВ фракцию креатининфосфокиназы в сыворотке крови у детей с сахарным диабетом 1-типа;

методические рекомендации «Клинические аспекты диабетической кардиоваскулярной нейропатии у детей с сахарным диабетом 1 типа» (Министерство здравоохранения за № 8н-р/676 от 31 декабря 2020 г). Данная методическая рекомендация позволила установить клинические, функциональные и метаболические изменения при диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей с СД1 типа и усовершенствовать коррекцию выявленных нарушений.

Научные результаты на основании клинико-функционального течения, диагностики и лечения ДКАН у детей с сахарным диабетом 1-типа внедрены в систему здравоохранения, в том числе в клиническую деятельность Ташкентского областного детского многопрофильного медицинского центра и Китабского районного медицинского объединения Кашкадарьинской области (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан за № 8н-д/52 от 2 февраля 2021 года). Результаты внедрения позволили улучшить эффективность диагностики и прогнозирования, снизить частоту осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом 1-типа, а также снизить осложнения ДКАН, инвалидность связанную с данным заболеванием.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 1 международной и 2 республиканских конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 29 научных работ, из них: 13 журнальных статей, в том числе 10 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций 1 в журнале Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, списка цитированной литературы. Объем диссертации составляет 116 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и необходимость проведения исследований, охарактеризованы цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыто научное и практическое значение, полученных результатов, приведены сведения о внедрении результатов исследований в практику, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе **«Современные представления сердечно-сосудистых нарушений у детей с сахарным диабетом 1-типа (обзор литературы)»** диссертации представлены данные научных источников, отражающие дискуссионные вопросы, касающиеся современных данных о развитии сердечно-сосудистых нарушений у детей с сахарным диабетом 1 типа. Раскрыта роль и значение левокарнитина, приведены особенности эндотелиальной дисфункции и развитии ДКАН и отражены методы диагностики, современные методы терапии сердечно-сосудистых нарушений у детей с сахарным диабетом 1 типа.

Во второй главе **«Характеристика обследованных больных и примененные методы исследования»** описаны материалы и методы исследования. Обследовано 114 больных в возрасте от 4 до 18 лет с сахарным диабетом 1 типа. Дети с СД1 типа были распределены в группы исследования. Влияние длительности СД1 на развитие кардиоваскулярных осложнений оценивалось за счет формирования следующих групп: I группа СД1 стаж, заболевание которого составил от 0,5 до 5 лет (n=65), II группа стаж заболевания составил более 5 (n=49). Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей того же возраста. Исследование проводилось на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии.

Для построения ассоциативных правил были дополнительно сформированы группы в зависимости от возраста. Всем пациентам с СД1 было проведено полное клиническое и лабораторное обследование, включающее ЭКГ, ЭхоКГ, доплер ЭхоКГ. Холтеровское мониторирование проводилось на аппарате «КардиоСенс CS» (Харьков 2014) 57 больным из обеих групп исследования и 15 детям из группы контроля. После чего была проведена диагностика ДКАН, исследование липидов крови, кардиальные маркеры (СК-МВ), высокочувствительная фракция СРБ, определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) проводилось на аппарате Cobas с 311 Hitachi-Roshe (Германия 2018). Оценки эффективности проводимой терапии у детей с ДКАН в отношении сердечно-сосудистых нарушений

осуществлялось через 6 месяцев после второго курса лечение с включением в комплексное лечение метаболического препарата «Левокарнитин» в дозе по 200-300 мг 2 раза в сутки, курс лечения составил 1 месяц.

Статистическая обработка результатов проводилась программой, разработанной в пакете Microsoft Office Excel-2010. Статистические методы включали определение среднего значения выборки (M), стандартной ошибки среднего (m), коэффициента корреляции (r). Достоверность различий статистических совокупностей оценивалась параметрическими методами для различных дисперсий по критерию Стьюдента (t).

В третьей главе **«Результаты клинико-функциональных исследований детей с сахарным диабетом 1-типа»** диссертации проанализированы результаты собственных исследований, было проведено клинико-функциональное исследование, по результатам которого была дана общая характеристика обследуемых детей с СД1. Обследовано 114 детей с СД1 - 69 девочек (60,5 %) и 45 мальчиков (39,5 %) в возрасте от 5 до 17 лет и длительностью заболевания от 0,5 до 16 лет. Длительность СД1 - 4.7 ± 3.68 года. Различные возрастные группы были сопоставимы по полу, так в первой и второй группах исследования преобладали девочки. Наибольшую часть обследуемых составили дети в возрасте 10-14 лет (препубертатный период) в 1 группе исследования 46,7% и пубертатный период 49 % во второй группе исследования.

Средние показатели возраста пациентов в исследуемых группах составила $11,8 \pm 4,5$ и $14,5 \pm 3,3$ лет соответственно. В группе исследования с СД 1 типа со стажем заболевания до 5 лет 60% исследованных составили девочки и 40% мальчики, во 2 группе исследования соответственно девочки 61,2% и мальчики 38,8%. В обеих группах исследования девочки в 1,5 раза чаще болели СД1 типа. Средние показатели длительности заболевания СД 1 типа в 1-ой группе исследования составили $2,2 \pm 3,5$ лет, а во 2-ой группе $8,3 \pm 4,2$ лет. При изучении средних показателей HbA1c в группах детей не имели статистической значимости (8,5 и 10,6 % соответственно).

При клинической оценке состояния ССС большинство больных жалоб не предъявляли, но некоторые из них при целенаправленном опросе отмечали быструю утомляемость в 1 группе исследования 17,5%, во 2-ой группе исследования 22%. Эмоциональную лабильность так же в 1-ой группе 20%, во 2-ой группе 22%. Боли в области сердца в 1ой группе в 18% во 2-ой группе 21%.

При объективном обследовании границы относительной сердечной тупости у детей 1 группы исследования были в пределах возрастной нормы, во 2-ой группе исследования у 4% детей отмечалось расширение границ сердечной тупости. ЧСС у 25% детей 1-ой группы исследования, у 30% детей 2-ой группы исследования выявлялась тахикардия, а у 18% в 1-ой группе исследования и в 20% 2-ой группы исследования отмечалась лабильность пульса со склонностью к брадикардии. Приглушение и ослабление звучности I сердечного тона на верхушке наблюдалось у 18% в 1-ой группе и 20% во 2-

ой группе пациентов. У 12% пациентов 1-ой группы исследования и 20% детей 2-ой группы выслушивался систолический шум над верхушкой и/или в 5 точке, короткий, мягкий функционального характера. Артериальная гипертензия по результатам оценки индивидуальных средних значений систолического и диастолического АД у обследованных детей не регистрировалась.

Таким образом, общеклинические проявления со стороны ССС являются неспецифическими и малоинформативными в отношении выявления диабетических осложнений, что свидетельствует о необходимости применения специальных и современных методов доклинической диагностики сердечно-сосудистых нарушений.

При длительности заболевания до 5 лет непролиферативная стадия ретинопатии встречалась преимущественно в единичных случаях (13,8%), также случаи сенсорно-моторной полинейропатии (41,5 %) были отмечены исключительно у девочек (9,6 %), а также случай хайропатии у 15,3%. В дальнейшем с увеличением длительности диабета распространенность его хронических осложнений резко возрастает. Длительность СД1 более 5-ти лет привела к увеличению сенсорно-моторной полинейропатии (до 79,5%) по сравнению с 1-ой группой исследования. Ретинопатия в непролиферативной стадии увеличилась по частоте по сравнению с предыдущей группой до (32,6%). Нефропатия в стадии МАУ была выявлена в 10,2% случаев впервые среди групп. А встречаемость хайропатии возросла до 26,5% по сравнению с предыдущими группами. Таким образом, количество осложнений на 1 человека при длительности СД1 более 5 лет составило 1,5. Данный факт объясняется тем, что некоторые пациенты имели не по одному осложнению.

В четвертой главе **«Факторы риска хронических осложнений сахарного диабета 1-типа и автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей.»** По данным проведенными нами исследований было обнаружено существенное повышение уровня высокочувствительной фракции С-реактивного белка в группах обследованных детей с сахарным диабетом 1 типа, что указывает на наличие процессов асептического воспаления.

Таблица 1.

Липидный спектр крови

Показатели	1 гр (N=65)	2гр(N=49)
НbA1c (%)	8,5	10,6
Общий холестерин (ммоль/л)	4,2± 0,7	4,5 ± 0,6
Триглицериды (ммоль/л)	1,3± 0,2	1,6± 0,3
Липопротеиды высокой плотности (ммоль/л)	1,7± 0,4	1,4 ± 0,3
Липопротеиды низкой плотности (ммоль/л)	1,9± 0,5	2,4 ± 0,5
hs-CRP (мг/л)	0,9±0,13*	3,2± 0,8*
СК-МВ(Е/мл)	28±10,1	32±12,2

* достоверность отличий показателей у больных СД. p<0,01

При проведении сравнительного анализа были получены следующие данные. Первая группа 65 детей (57%) средний уровень показателей высокочувствительной фракции СРБ $0,9 \pm 0,13$ мг/л, СК-МВ $28 \pm 10,1$ Е/мл, гликированного гемоглобина 8,5 %, содержание общего холестерина $4,2 \pm 0,7$ ммоль/л, триглицеридов $1,3 \pm 0,2$ ммоль/л, липопротеидов высокой плотности $1,7 \pm 0,4$ ммоль/л, липопротеидов низкой плотности $1,9 \pm 0,5$ ммоль/л, наличие дислипидемии составил 32%.

Во второй группе (49 детей) с сахарным диабетом 1 типа (43%) средний уровень показателей высокочувствительной фракции СРБ $3,2 \pm 0,8$ мг/л, СК-МВ $32 \pm 12,2$ Е/мл, гликированного гемоглобина 10,6%, содержание общего холестерина $4,5 \pm 0,6$ ммоль/л, триглицеридов $1,6 \pm 0,3$ ммоль/л, липопротеидов высокой плотности $1,4 \pm 0,3$ ммоль/л, липопротеидов низкой плотности $2,4 \pm 0,5$ ммоль/л, наличие дислипидемии составил 46%.

Анализируя итоги исследования можно сделать вывод, что атерогенное действие осуществляется за счет вялотекущего воспаления стенок сосудов при повышении показателя гликированного гемоглобина.

Статистически достоверная связь была выявлена между показателем высокочувствительной фракции СРБ и гликированным гемоглобином в обеих группах исследований у детей с сахарным диабетом 1-типа (в 1 группе ($r=0,36$), во 2 группе ($r=0,45$; $p<0,01$)).

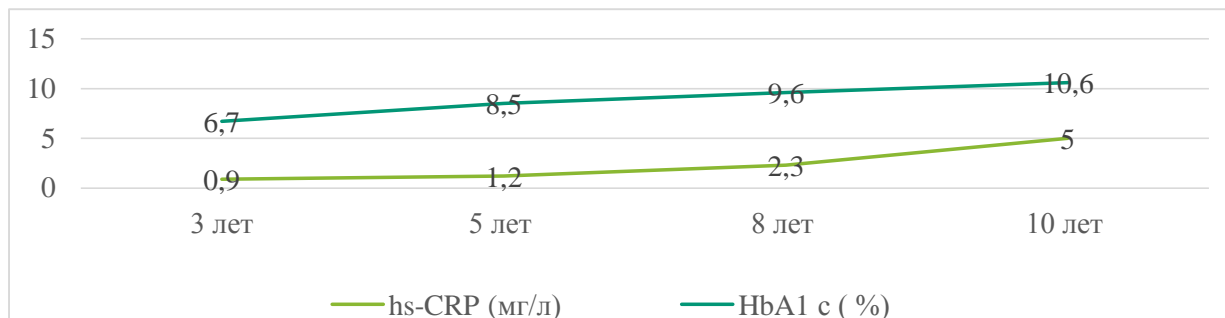


Рисунок 1. Показатели hs-CRP и гликированного гемоглобина в зависимости от длительности заболевания.

Исходя из сведений корреляционного анализа, можно предполагать, что между инсулинорезистентностью и эндотелиальной дисфункцией имеется положительная взаимосвязь, которая усиливается с длительностью сахарного диабета 1 типа.

Таким образом, проведенное исследование выявило, что при СД 1-типа выявленные факторы риска атеросклероза: инсулинорезистентность, дислипидемия, повышенное содержание маркера воспаления - С-реактивного белка приводят к макро- и микрососудистым изменениям, которые в дальнейшем прогрессируют развитие сердечно-сосудистых осложнений

В заключении исследования подтверждается гипотеза о том, что эндотелиальная дисфункция и атеросклероз начинаются на ранней стадии заболевания у детей с СД1. Хотя маркеры, указывающие на эндотелиальную дисфункцию, не имеют прямого отношения к метаболическому контролю, их тяжесть увеличивается по мере увеличения продолжительности заболевания. Для ранней диагностики ССЗ у детей с СД1 hs-CRP можно использовать в качестве биохимического маркера.

По данным стандартного ЭКГ-исследования, патологические изменения выявлялись у 73,7% больных СД в 1-ой и 2-ой группах исследования. Достоверно чаще, по сравнению с контрольной группой, во 2-ой группе исследования отмечались синусовая тахикардия (33%), синдром ранней реполяризации желудочков (30%), нарушения атриовентрикулярной проводимости (15%), удлинение электрической систолы желудочков на 0,05-0,07" по отношению к норме для соответствующей частоты сердечных сокращений, (17%), низковольтажный QRS у (16%), больных детей. В процессе корреляционного анализа установлена положительная связь нарушений реполяризационных процессов в целом с длительностью диабета (коэффициент корреляции равнялся $r=0,553$). При анализе частоты регистрации тахикардии отмечалась положительная связь ($r=0,478$) соответственно.

Удлинение интервала QT является маркером электрической нестабильности миокарда и предшественником развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий.

Таким образом, с увеличением давности болезни, а также при возникновении декомпенсации углеводного обмена, возрастает число патологических ЭКГ, которые характеризуются наличием синусовой тахикардии и нарушений процессов реполяризации.

При проведении доплер ЭхоКГ для определения ранних признаков дистрофии миокарда у 20% обследованных больных выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ на основании значения показателя соотношения скоростей потоков в фазы раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ $\leq 1,0$. При анализе морфометрических показателей у пациентов с нарушенной диастолической функцией ЛЖ отмечались признаки гипертрофии миокарда на фоне повышения его диастолической ригидности: увеличение массы миокарда, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, уменьшение индекса конечного диастолического объема при наличии тенденции к увеличению размеров ЛП.

Таблица 2.

Показатели внутрисердечной гемодинамики и трансмитрального диастолического потока у детей с СД 1 типа в группах исследования.

Показатели	1 группа (n=65)	2 группа (n=49)	Контрольная группа (n=30)
ЧСС уд/мин	87,21±1,34	92,30±2,40	71,81±2,90*** ^{^^^}
КДР, см	4,18±0,5	4,99±0,5	4,28±0,2
КСР, см	2,41±0,15** ^{^^}	2,57±0,16	2,83±0,12
КДО мл/м	71,21±1,18	70,05±1,04	78,86±1,45*** ^{^^^}
КСО, мл	26,58±2,45	29,54±1,31	26,5±1,25
ММ	89±1,6	94±2,0* [^]	80±1,5*** ^{^^^}
ТМЖП мм	6,7±0,4	7,1±0,5	6,1±0,3
УО, мл/м	43,6±2,0*** ^{^^}	37,7±1,3** [^]	34,2±0,9*** ^{^^^}
КДИ, мл/м	63,2±2,5** ^{^^}	55,2±1,9** [^]	56,5±1,2
ОПСС, дин. С. См	1620±72	1840±70* [^]	1766±60
Ve, м/сек	0,88±0,02	0,9±0,01* [^]	0,85±0,01** ^{^^^}
Va, м/сек	0,36±0,01*** ^{^^}	0,46±0,02*** [^]	0,45±0,01
Ve/Va	2,5±0,07*** ^{^^}	1,95±0,07*** [^]	1,88±0,02
ФВ ЛЖ	69±1,5%	60±2,5%** [^]	65±2,8%
<p>*- достоверность различия $p < 0,05$; ** - достоверность различия $p < 0,01$; *** - достоверность различия $p < 0,001$; [^] - Различие между группами исследование; ^{^^} - Различие между контрольной группой и с 1 группой; ^{^^^} - Различие между контрольной группой и с 2 группой; ^{^^^} - Различие между контрольной группой и с группами исследование.</p>			

Показатели центральной гемодинамики у пациентов 1-й группы характеризовались повышенными значениями УО (43,6±2,0 мл при 34,2±0,9 мл в контроле, $p < 0,01$) на фоне увеличения ЧСС (88 в мин при 71 в мин в контроле, $p < 0,001$). У 77% детей во 2-ой группе исследования выявлен гиперкинетический тип центральной гемодинамики ($p < 0,001$ по сравнению с другими группами больных СД).

При этом у пациентов 1-й группы отмечалось максимальное значение фракции выброса ЛЖ (69% при 65% в контроле). При индивидуальном анализе у 65,4% лиц 1-й группы ($p < 0,01$ по сравнению с другими группами больных СД) отражая увеличение сократимости миокарда ЛЖ.

Компенсация кровообращения в условиях нарушенного метаболизма миокарда достигалась также увеличением фракции выброса (ФВ), которая была выше, по сравнению с контролем, в 1-ой группе (69±1,5%), и в группе детей, имеющих давность СД более 5 лет, было закономерным возникновение гипокинетического синдрома миокарда, который выражался в снижении вышеперечисленных показателей (60±2,5%) относительно

контрольной группы ($65 \pm 2,8\%$).

У обследованных пациентов отмечалось снижение конечного диастолического объема ЛЖ (КДО) - достоверное в 1 группе ($71,21 \pm 1,18$ мл по сравнению с контролем $78,86 \pm 1,45$ мл) и во 2-ой группе ($70,05 \pm 1,04$ мл). Уменьшение КДО ЛЖ при СД объясняется повышением диастолической ригидности миокарда за счет нарушения структурных и активных метаболических процессов расслабления мышцы сердца (снижается кальцийзависимая АТФ-азная активность миокардиального миозина и актомиозина).

У детей, страдающих СД 1 до 5 лет, выявлено уменьшение вклада предсердия в диастолическое наполнение ЛЖ (V_a) без изменения скорости потока в фазу раннего диастолического наполнения (V_e) и увеличение соотношения V_e/V_a , $-2,5 \pm 0,07$. У детей, страдающих СД 1 более 5 лет, выявлено увеличение скорости потока в фазу позднего диастолического наполнения (V_a), то есть увеличение вклада предсердия в диастолическое наполнение левого желудочка, а также снижение V_e/V_a $-2,13 \pm 0,1$ соответственно. Установлены высокие обратные корреляционные фракция выброса (ФВ) с давностью диабета ($r = -0,845$). По мнению авторов, эти изменения свидетельствуют о напряжении механизмов адаптации ССС.

В результате анализа данных полученных, при холтеровском мониторингировании сердечного ритма у детей с СД 1-типа в группах исследования, установлено, что вегетативное обеспечение деятельности сердца зависит от длительности и тяжести заболевания. Анализ временных показателей ритма сердца (pNN50, rMSSD) выявил у этой категории больных снижение чувствительности синусового узла к парасимпатическим влияниям, что подтверждало диагноз кардиоваскулярной автономной нейропатии.

Таблица 3.

Показатели ВРС у детей с СД 1 типа в зависимости от длительности заболевания

Показатели	1 группа (n=31)	2 группа (n=26)	Контрольная группа (n=15)
pNN50, (общий средний) %	$27,5 \pm 1,8$	$17,3 \pm 2,1^{** \wedge}$	$28,8 \pm 1,0$
pNN50, (средний днём) %	$18,9 \pm 1,9$	$9,6 \pm 1,4^{** \wedge}$	$19,5 \pm 2,1$
pNN50, (средний ночью) %	$41,3 \pm 2,5$	$27,2 \pm 3,5^{** \wedge}$	$43,1 \pm 2,0$
rMSSD, (общий средний) мс	$54,3 \pm 3,0$	$39,9 \pm 3,7^{** \wedge}$	$54,9 \pm 3,5$
rMSSD, (средний днём) мс	$42,5 \pm 3,1$	$29,2 \pm 2,5^{** \wedge}$	$43,1 \pm 3,7$
rMSSD, (средний ночью) мс	$72,3 \pm 4,2$	$54,4 \pm 6,2^{* \wedge}$	$73,9 \pm 3,5$
ДКАН	7 (16 %)	7 (34,6%)	-

*- достоверность различия $p < 0,05$;

** - достоверность различия $p < 0,001$;

\wedge - Различие между группами исследования;

Так, общий средний, средний дневной и средний ночной показатели рNN50 (процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов RR более чем на 50 мсек) были достоверно меньше у детей с длительностью заболевания более 5 лет, что свидетельствует о снижении чувствительности синусового узла к парасимпатическим влияниям у детей с большей длительностью сахарного диабета. При исследовании суточного сердечного ритма по данным холтеровского мониторирования у 16% в 1 группе и 34,6% во 2 группе исследования больных детей СД 1-типа определялось снижение чувствительности синусового узла к парасимпатическим влияниям, что подтверждало диагноз Диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии (ДКАН).

С целью определения факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у детей с СД 1-типа было проведено автоматизированное линейное моделирование, которые осуществляются за счет установление линейной связи между целевым полем и одним или несколькими предикторами. По данным автоматизированного линейного моделирования было выявлено что наибольшую важность имела длительность болезни, низкие показатели ВСР, показатель СК-МВ, hs-CRP.

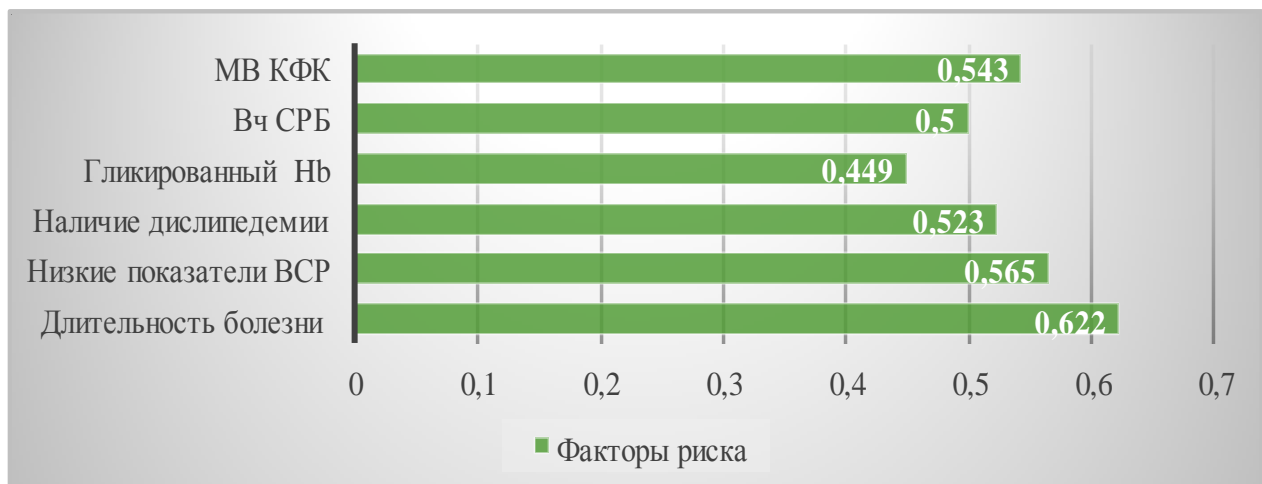


Рисунок 2. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений

Таким образом, среди изучаемых факторов наибольшую значимость в снижении ВСР и формировании ДКАН имели:

- длительность заболевания СД1 более 5 лет (риск 0,622);
- низкие показатели ВСР (риск 0,565);
- наличие дислипидемии (риск 0,523);
- увеличение показателя СК-МВ (риск 0,543);
- увеличение показателя hs-CRP (риск 0,5);
- увеличение показателя HbA1c 7,5 % (риск 0,449).

Остальные показатели не оказывали выраженного влияния на развитие ДАКН и не были выделены программой как факторы риска данного осложнения.

Все вышеизложенное позволяет сделать вывод о факторах риска хронических осложнений СД1 (длительность заболевания, снижение ВСР, HbA1c, а также показатели липидного профиля, показатели МФ-КФК, hs-CRP, HbA1c).

В ходе проведенного нами исследования была проведена сравнительная оценка действия метаболического препарата: левокарнитина среди пациентов с сахарным диабетом 1-типа с ДКАН. Для оценки эффекта этого препарата был проведен анализ, лабораторных, и эхокардиографических показателей в динамике у детей, получавших левокарнитина и не получавших его. Определяли средние сроки нормализации показателей функционирования сердечной мышцы.

1 группа 7 детей с ДКАН, находящиеся на традиционной схеме лечения (Пиридоксин гидрохлорид 5%-1 мл, Тиамин хлорид 5%-1 мл, Пирацетам 20%-5мл.) 2 группа 7 детей с ДКАН, получавших традиционное лечение с включением препарата левокарнитина (2% раствор) в дозе по 200-300 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца.).

Всем детям регистрировались ЭхоКГ до и после терапевтического курса, а также липидные анализы после окончания лечения. Побочных эффектов терапии указанными дозами кардиометаболических препаратов не зафиксировано. Гемодинамические показатели (ЧСС, АД) оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения.

По результату проведенной терапии с левокарнитином отмечено увеличение антиатерогенного холестерина ЛПВП (с $1,1 \pm 0,5$ ммоль/л до $1,29 \pm 0,5$ против $1,16 \pm 0,4$ ммоль/л соответственно), также было выявлено снижение показателя триглицеридов (с $1,4 \pm 0,5$ до $1,25 \pm 0,2$ ммоль/л против $1,3 \pm 0,4$ ммоль/л).

Таблица 4.

Сравнительная характеристика эхокардиографических изменений у детей с диабетической кардиопатией на фоне лечения.

Показатель	1 группа без применение метаболической терапии	2 группа с применением метаболической терапии
Ve, м/сек	$0,89 \pm 0,02$	$0,81 \pm 0,01$
Va, м/сек	$0,44 \pm 0,01$	$0,37 \pm 0,01$
КДИ мл/м	$68,8 \pm 0,85$	$73,6 \pm 0,57$
Массы миокарда ЛЖ г	$92 \pm 1,63$	$80,8 \pm 0,75$
ТМЖП мм	$6,8 \pm 0,11$	$6,5 \pm 0,11$
ФВ%	$57 \pm 0,81$	$61,9 \pm 1,33$

Таким образом: эффективность применения энерготропной терапии левокарнитина у детей с признаками поражения миокарда подтверждалась нормализацией скоростных показателей трансмитрального диастолического потока (V_e $0,81 \pm 0,01$ м/сек при $0,89 \pm 0,02$ м/сек в контроле) за счет снижения скорости потока в фазу позднего диастолического наполнения ЛЖ ($0,37 \pm 0,01$ м/сек при $0,44 \pm 0,01$ м/сек в контроле). Кроме того, у детей, получавших энерготропную терапию, улучшение диастолического наполнения ЛЖ происходило на фоне увеличения конечного диастолического индекса ($73,6 \pm 0,57$ мл/м при $68,8 \pm 0,85$ мл/м в контроле), вероятно, за счет уменьшения ригидности миокарда ЛЖ в фазу диастолы. Наблюдалось также уменьшение массы миокарда ЛЖ ($80,8 \pm 0,75$ г при $92 \pm 1,63$ г в контроле), толщины межжелудочковой перегородки ($6,5 \pm 0,11$ мм при $6,8 \pm 0,11$ мм в контроле). У всех пациентов с нарушенной систолической функцией ЛЖ выявлялась отчетливая положительная динамика показателей сократительной способности миокарда (ФВ $61,9 \pm 1,33\%$ и $57 \pm 0,81\%$ соответственно).

Анализируя полученные данные можно сделать вывод, что метаболические изменения действительно являются одним из патогенетических механизмов развития кардиоваскулярных осложнений у детей с сахарным диабетом. Заместительная терапия с применением препарата левокарнитин позволяет корректировать энергетический обмен и представляет собой эффективный способ профилактики и снижения темпов развития автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей с СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «Прогнозирование сердечно-сосудистых нарушений у детей с сахарным диабетом 1 типа и их коррекция» могут быть сделаны следующие выводы:

1. У детей с сахарным диабетом 1 типа общеклинические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы неспецифичны и малоинформативны. По данным на электрокардиограмме при СД 1 типа у детей, установлена прямая корреляционная зависимость от длительности СД 1 типа и таких показателей как нарушение реполяризации ($r=0,553$), тахикардия ($r=0,478$), что является прогностическим показателем поражения сердечно-сосудистой системы.

2. Допплер ЭхоКГ признаками у детей с сахарным диабетом 1-типа являются увеличения скорости потока в фазу позднего диастолического наполнения (V_a), а также снижение V_e/V_a соответственно. Установлена обратная корреляционная зависимость ФВ ($r= -0,845$) от длительности СД 1 типа у детей.

3. По данным холтеровского мониторирования была выявлена ригидность сердечного ритма, снижение чувствительности синусового узла к воздействию парасимпатической нервной системы у детей с длительным (более 5 лет) и тяжелым течением сахарного диабета, которые являются ранними признаками ДКАН. Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия ассоциирована с такими прогнозируемыми факторами сердечно-сосудистого риска у детей с сахарным диабетом 1-типа, как длительность заболевания (риск 0,622) и снижение ВСП (риск 0,565).

4. Уровень показателя МВ креатининфосфокиназы и hs-CRP как предиктора кардиальных осложнений достоверно выше с увеличением стажа заболевания у детей с сахарным диабетом 1-типа, и характерна прямая корреляционная зависимость данных показателей ($r=0,45$). Это доказывает развитие сердечно-сосудистых последствий у детей с сахарным диабетом при неблагоприятном компенсаторном механизме и является одним из прогностических критериев ранней диагностики поражения ССС у детей с СД 1 типа.

5. Применение левокарнитина в составе комплексной терапии у детей с сахарным диабетом 1 типа с ДКАН способствует к нормализации липидного спектра крови и скоростных показателей трансмитрального диастолического потока по данным доплер ЭхоКГ.

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

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

SADIRKHODJAEVA AZIZAKHON ALAVITDINOVNA

**PREDICTION AND CORRECTION OF CARDIOVASCULAR
DISORDERS IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS**

14.00.09 – Pediatrics

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

TASHKENT – 2021

The theme of doctoral (PhD) dissertation was registered by the Supreme Attestation Committee at the Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under №B2019.1.PhD/Tib756

The doctoral (PhD) dissertation was carried out at 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 www.tashpmi.uz and on the website of "ZiyoNet" Information and Educational Portal at www.ziynet.uz.

Scientific supervisor: Ashurova Dilfuza Tashpulatovna
Doctor of medical Sciences, Docent

Official opponents: Shamsurova Elmira Amanullaevna
Doctor of medical Sciences, Professor

Shamsiev Furkat Mukhitdinovich
Doctor of medical Sciences, Professor

Leading organization: Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers

The defence of the doctoral dissertation will be held on 25th November 2021, at 13⁰⁰ 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).

Dissertation is registered in Informational - resource centre of Tashkent pediatric medical institute, registration No. 540. The text of the dissertation is available at the Information Research Center at the following address: 100140, Republic Uzbekistan, Tashkent, Bogishamol street, 223. (99871) 262-33-14

The abstract of the dissertation was distributed on "6th November" 2021.
(Registry record No. 8 dated "6th November" 2021)



A.V. Alimov
Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

K.N. Khaitov
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of the Scientific Degrees,
Doctor of Medical Sciences, Docent

D.I. Akhmedova
Chairwoman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research is to identify early markers of cardiovascular disorders in children with type 1 diabetes mellitus and develop methods for their prediction and drug correction.

The object of the research 114 children with type 1 diabetes and 30 practically healthy children appeared, observed at the Republican Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology

The scientific novelty of the research consists of the following:
the features of clinical signs, laboratory and instrumental data of myocardial damage in type 1 diabetes mellitus in children were identified;
the blood content of the hs CRP indicator and the cardiospecific marker with CK-MB in children with type 1 diabetes mellitus was studied;
risk factors for the development of complications of DM1 were determined (duration of the disease (risk 0.622), reduction of HRV (risk 0.565), as well as lipid profile indicators (risk 0.523), indicators of CK-MB (risk 0.543), hs CRP (risk 0.5), HbA1c (risk 0.449)), this is the duration of the disease, age, HbA1c level, as well as lipid profile indicators, indicators of CK-MB, hs-CRP;
suggestions for correcting the energy deficit of cardiomyocytes are given.

Implementation of the research results. On the basis of the obtained scientific results of the study on the diagnosis and treatment of DCAN in children with type 1 diabetes mellitus, the following was drawn up and approved:
methodological recommendations "Features of laboratory markers in the early diagnosis of cardiac disorders in children with diabetes mellitus" (approved by the Ministry of Health No. 8n-r/675 of 31.12 2020). This methodological recommendation made it possible to determine the clinical value of the CF level of the serum creatinine phosphokinase fraction in children with type 1 diabetes mellitus;
methodological recommendations "Clinical aspects of diabetic cardiovascular neuropathy in children with type 1 diabetes mellitus" (Ministry of Health No. 8n-r/676 of 31.12.2020). This methodological recommendation made it possible to establish clinical, functional and metabolic changes in diabetic autonomous cardiovascular neuropathy in children with type 1 DM and to improve the correction of detected disorders.

The results of the study have been introduced into practical health protection, in particular in the clinical activities of the Tashkent Regional Children's Multidisciplinary Medical Center and the Kitab District Medical Unit of the Kashkadarya Region (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d/52 of 2 February 2021).

Publication of the research results. On the topic of the dissertation, 27 scientific papers were published, of which: 13 journal articles, including 10 in republican and 2 in foreign journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of doctoral dissertations, 1 article published in the journal Scopus.

The structure and scope of the dissertation The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of cited literature. The volume of text material is 116 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Садирходжаева А.А., Умарова М.С., Эргашев Ш.Б. Корреляционные показатели инструментальных исследований сердечно-сосудистой системы с клинико-лабораторными характеристиками течения диабета у детей // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент. 2017. №2. – С 199-205. (14.00.00, №15)
2. Садирходжаева А.А., Мамбеткаримова М.С. Поражения сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете I типа у детей в зависимости от стажа заболеваемости и клинического течения // Неврология. – Ташкент, 2018. – №1. – С. 26–27. (14.00.00, №4)
3. Садирходжаева А.А., Ашурова Д.Т., Турсунова О.А. Изучение особенностей поражения сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете I типа у детей // Педиатрия. – Ташкент, 2018. – №3. – С. 73–76. (14.00.00, №16)
4. Ашурова Д.Т., Садирходжаева А.А., Шарипова З.У., Прогнозирование поражения сердца и его связь с тканевой гипоксией у детей с сахарным диабетом I типа // Педиатрия, Ташкент, 2018. - №4. – С. 94-102. (14.00.00, №16)
5. Садирходжаева А.А., Ашурова Д.Т., Шарапов Б.У. Прогнозирование взаимосвязи аутоиммунных заболеваний у детей с сахарным диабетом I типа // Педиатрия. – Ташкент, 2019. – №4 – С. 28–31. (14.00.00, №16)
6. Садирходжаева А.А., Ашурова Д.Т., Шарапов Б.У. Диагностические критерии кардиологических маркеров у детей с сахарным диабетом I типа // Тиббиётда янги кун илмий рефератив, маърифий-маънавий журнал. – Ташкент, 2019 - №2 (26) – С.50-52. (14.00.00, №22)
7. Садирходжаева А.А., Ашурова Д.Т. Критерии диагностики сердечно-сосудистых нарушений у детей с сахарным диабетом I типа // Биомедицина ва амалиёт журнали. – Ташкент, 2020. - №2- С.440-445. (14.00.00, №24)
8. Садирходжаева А.А., Ашурова Д.Т. Патогенетические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом (обзор литературы) // Биомедицина ва амалиёт журнали. – Ташкент, 2020. - №4 (5)- С.115-120. (14.00.00, №24)
9. Sadirkhodjaeva A.A., Ashurova D.T. Diagnostic value of diabetic autonomous cardiovascular neuropathy in children with type I diabetes mellitus // Евразийский вестник педиатрии. – Ташкент, 2020. - №4 (7)- P.96-104.

10. Sadirkhodjaeva A.A., Ashurova D.T. Aspects of Early Diagnosis of Cardiac Disorders in Children with Type 1 Diabetes // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2020. - №10 (7)-P.509-514. DOI: 10.5923/j.ajmms.20201007.14 (14.00.00, №2)

11. Ashurova D.T., Sadirkhodjaeva A.A., Khaldarbekova M.A., Shermatova Z.A., Yadgarova N.D. Features of diagnostics of cardiovascular autonomous neuropathy of children with diabetes mellitus type 1// European Journal of Molecular & Clinical Medicine – 2020. - №7 (2)- P 2382-2392. Scopus.

II часть (II бўлим, II part)

12. Ашурова Д.Т., Садирходжаева А.А. Особенности лабораторных маркёров в ранней диагностике кардиальных нарушений у детей с сахарным диабетом: Методические рекомендации. -Ташкент, 2020. -28 с.

13. Ашурова Д.Т., Садирходжаева А.А. Клинические аспекты диабетической кардиоваскулярной нейропатии у детей с сахарным диабетом 1 типа: Методические рекомендации. -Ташкент, 2020. -28 с.

14. Садирходжаева А.А., Ашурова Д.Т. Особенности кардиологических изменений при сахарном диабете I типа у детей в зависимости от стажа заболевания // Молодой учёный Международный научный журнал. – Казань 2018. - №5 (191)- С.70-73.

15. Садирходжаева А.А., Турсунова О.А., Шарипова З.У. Влияние кислородтранспортной системы крови на тканевую гипоксию у детей с сахарным диабетом I типа // Молодой учёный Международный научный журнал. – Казань 2018. - №8 (194)- С.48-51.

16. Садирходжаева А.А., Ашурова Д.Т. Особенности клинической симптоматики поражения сердечно-сосудистой системы при СД 1 типа у детей// Проблемы науки научно-методический журнал. – Москва 2018. - №2 (26)- С.69-73.

17. Садирходжаева А.А., Ашурова Д.Т. Особенности состояния кардиологических маркёров в ранней диагностики у детей с сахарным диабетом 1 типа // Austrian Journal of Technical and Natural Sciences – Vienna 2019. - №3-4- P.3-7.

18. Sadirkhodjaeva A.A., Ashurova D.T. Prediction of occurrence and the relationship of autoimmune diseases in children with type 1 diabetes // European science review – Vienna 2019. - № 5-6.- P.41-43.

19. Садирходжаева А.А., Ашурова Д.Т. Особенности ранней диагностики диабетической кардиомиопатии во взаимосвязи с кардиологическими маркёрами у детей с сахарным диабетом 1. // Уральский медицинский журнал-специализированный научно-практический журнал. – Урал 2019. - №08 (176)- С.22-24.

20. Садирходжаева А.А., Турсунова О.А., Умарова М.С. Особенности изменения эхокардиографических показателей у детей при сахарном диабете 1 типа // Лучшая научная статья 2016». Сборник статей победителей V международного конкурса, состоявшегося 30 декабря 2016 г - Пенза, 2017 – С. 330-333.

21. Садирходжаева А.А., Мамбеткаримова М.С., Шарипова З.У. Показатели липидного спектра крови как фактор риска поражения сердца у детей с сахарным диабетом 1 типа // Международная научно-практическая конференция «Наука и инновации в XXI веке: актуальные вопросы, достижения и тенденции развития» Сборник статей победителей II международной научно-практической конференции. - Пенза, 2017. – С. 147-150.

22. Садирходжаева А.А. Раннее выявление кардиальных осложнений у детей с сахарным диабетом // «Состояние и перспективы оказания медицинской помощи детям в регионах Узбекистана. инновационные вопросы в педиатрии» Сборник тезисов. -Ташкент, 2017. – С. 54.

23. Садирходжаева А.А. Характеристика эхокардиографического исследования сердца у детей с сахарным диабетом 1 типа // «Состояние и перспективы оказания медицинской помощи детям в регионах Узбекистана. инновационные вопросы в педиатрии» Сборник тезисов. - Ташкент, 2017. – С. 55.

24. Садирходжаева А.А., Ашурова Д.Т. Особенности клинико лабораторных изменений сердечнососудистой системы при сахарном диабете 1 типа у детей // «Фаол тадбиркорлик, инновацион гоьлар ва технологияларни куллаб-куватлаш йили» га багишланган, «Педиатрия сохасида ёш олимларнинг ютуқлари» тезислар туплами 1 қисм, - Ташкент, 2018. –С.64.

25. Ашурова Д.Т., Садирходжаева А.А., Турсунова О.А. Корреляционные связи функциональных показателей сердечно сосудистой системы с клинико-лабораторными характеристиками у детей с сахарным диабетом 1 типа // «Специализированная медицинская помощь, оказываемая детям в регионах республики Узбекистан: результаты и перспективы». – Ташкент, 2018. – С. 13.

26. Садирходжаева А.А., Ашурова Д.Т., Шарапов Б.У. Особенности клинического течения кардиальных нарушений у детей с сахарным диабетом 1 типа // «Специализированная медицинская помощь, оказываемая детям в регионах республики Узбекистан: результаты и перспективы»- Ташкент, 2018. – С. 42.

27. Садирходжаева А.А., Ашурова Д.Т. Клинико-лабораторно-инструментальная характеристика поражения сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом 1 типа и их корреляционная связь // ««Биология ва тиббиёт муаммолари» Халқаро илмий журнал № 2.1 (101) 2018. Материалы 72-й научно- практической конференции студентов медиков и

молодых ученых с международным участием. «Актуальные проблемы современной медицины». – Самарканд 2018. – С. 153.

28. Садирходжаева А.А., Ашурова Д.Т. Состояние кардиальных маркеров у детей с сахарным диабетом 1 типа // Материалы VIII съезда педиатров Узбекистана «Оказание медицинской помощи детям на этапе реформирования системы здравоохранения республики Узбекистан»– Ташкент, 2019. – С. 81.

29. Садирходжаева А.А., Ашурова Д.Т. Частота встречаемости сопутствующей патологии у детей с сахарным диабетом 1 типа // Материалы VIII съезда педиатров Узбекистана «Оказание медицинской помощи детям на этапе реформирования системы здравоохранения республики Узбекистан». – Ташкент, 2019. – С. 82.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилди.

Босма рухсат этилди: 03.11.2021 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆. «Times New Roman»
гарнитурасида рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табағи 2,8. Адади 100. Буюртма № 158

“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.