

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02. РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
ОШИРИШ МАРКАЗИ**

МИРЗАРАХИМОВА ЗУЛЬФИЯ ХУСАНХОДЖАЕВНА

**ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ ФОНИДА ҚАНДЛИ ДИАБЕТ 2-ТУРИ
БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА МИОКАРД ЭЛЕКТР БЕҚАРОРЛИК
ШАККЛАНИШИДА ГЛИКЕМИЯ ЎЗГАРУВЧАНЛИКНИНГ
АҲАМИЯТИ**

14.00.03 – Эндокринология

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

Тошкент -2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси авторефератининг мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Table of contents of the dissertation abstract of Doctor of Philosophy (PhD)

Мирзарахимова Зулфия Хусанходжаевна

Юрак ишемик касаллиги фонида қандли диабет

2-тури билан оғриган беморларда миокард

электр беқарорлик шаклланишида гликемия

ўзгарувчанликнинг аҳамияти..... 3

Мирзарахимова Зулфия Хусанходжаевна

Роль вариабельности гликемии в

формировании электрической нестабильности

миокарда у больных с СД 2 типа на фоне ИБС.....27

Mirzarakhimova Zulfiya Khusanhodjaevna

The role of glycemic variability in the formation

of myocardial electrical instability in

IHD patients with type 2 diabetes mellitus.....49

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....52

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02. РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
ОШИРИШ МАРКАЗИ**

МИРЗАРАХИМОВА ЗУЛЬФИЯ ХУСАНХОДЖАЕВНА

**ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ ФОНИДА ҚАНДЛИ ДИАБЕТ 2-ТУРИ
БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА МИОКАРД ЭЛЕКТР БЕҚАРОРЛИК
ШАККЛАНИШИДА ГЛИКЕМИЯ ЎЗГАРУВЧАНЛИКНИНГ
АҲАМИЯТИ**

14.00.03 – Эндокринология

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

Тошкент -2022

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.2.PhD/Tib1141 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация иши Республика Ихтисослаштирилган Кардиология Илмий Амалий Тиббиёт Марказида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ҳамда «ZiyoNet» ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар

Раҳимова Гулнара Нишановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Нажмиддинова Дилором Камаритдиновна
тиббиёт фанлари доктори, профессо

Алимов Дониёр Анварович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «13» апр соат 13⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Форобий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+998 78) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (846 рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Форобий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (99878) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2022 йил «30» март куни тарқатилди.
(2022 йил «30» март даги 8 рақамли реестр баённомаси)



А. Г. Гадаев
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси,
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А. Набиева
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш Илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

С.И.Исмаилов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари
доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори диссертациясига аннотация).

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва талабдорлиги. Жаҳон миқёсида қандли диабет (ҚД) эпидемия даражасига етиб, унинг тарқалиши янада ошиб бормоқда. Қандли диабет ташҳисининг оқибатлари юрак ишемик касаллиги (ЮИК) оқибатлари каби ўта жиддийдир. Бундан ташқари, “ҚД (айниқса унинг 2-тури) юрак-қон томир касалликлари (ЮКТК) учун кластер хавф омилларининг ташувчиси ҳисобланади. ҚД билан оғриган катталар орасида 75% дан 85% гача беморларда артериал гипертензия учрайди, 70% дан 80% гача бўлган беморларда паст зичликдаги липопротеинлар (ПЗЛП) даражасининг кўтарилиши ва 60% дан 80% гача бўлган беморларда ёғ босиши кузатилади”.¹ ҚД эпидемияси тарқалиб боришининг кучайиши шароитида жаҳон миқёсида касалликни самаради ташхислаш ва даволаш амалиёти тобора долзарб муаммога айланиб бормоқда.

Дунёда ҚД билан кечадиган ЮИКни назорат қилиш ва даволашнинг янги имкониятлари, жумладан алоҳида аҳамият миокарднинг электр беқарорлиги билан биргаликда узоқ муддатли мониторинг ёрдамида баҳоланадиган гликемик вариабелликни (ўзгарувчанликни) назорат қилиш ва олиб бориладиган гипогликемик терапияни оптималлаштиришга қаратилган тадқиқотларга муҳим эътибор қаратилмоқда. Бу борада юқори гликемик вариабеллик ва унга боғлиқ бўлган мураккаб юрак ритми бузилишларининг ривожланиш хавфини баҳолаш усулларини ишлаб чиқиш долзарб илмий масалаларда ҳимосбланмоқда.

Мамлакатимизда аҳолига юқори сифатли ихтисослашган кардиологик хизмат кўрсатиш, даволашнинг юқори технологияли усулларини жорий этиш борасида кенг кўламли ишлар амалга оширилмоқда. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ҳамда касалликларни профилактика қилиш...»² каби муҳим вазифалар тиббиёт ходимлари зиммасига юкланмоқда. Ушбу вазифаларни амалга оширишда, жумладан касалликнинг аҳамиятли даражада энцефалопатия ва сурункали буйрак касаллиги (СБК) каби омилларга боғлиқлигини ҳамда 2-тур қандли диабетдаги юрак ритми бузилишининг ва гликемик вариабелликнинг асосий хавф омилларини аниқлаш ҳамда юрак-қон томир касалликлари натижасида ўлимнинг олдини олиш ва ногиронликни камайтириш бўйича чора-тадбирларни такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқотлар

¹ Preis SR, Pencina MJ, Hwang SJ, et al. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009; 120:212–220.

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

кўламини янада кенгайтириш мақсадга муавофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 7-майдаги ПФ-4295-сон «2019-2021 йилларда Республика аҳолисига эндокринологик ёрдамни кўрсатишни такомиллаштириш миллий дастурини тасдиқлаш тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялар ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. "Тиббиёт ва фармакология" устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Охирги йиллардаги адабиётлар таҳлили шуни кўрсатдики, тадқиқотчиларнинг асосий қисми автоном асаб тизимининг гипогликемик нуқтаи назардан зарарланишини тўсатдан ўлим ривожланишининг асосий патогенетик сабабларидан бири сифатида тан олади. Хусусан, Dan Streja, Chow J. ва бошқа тадқиқотчилар автоном регуляциянинг бузилиши гипогликемияни 25 мартаба оширишини ва бу, ўз навбатида, гипогликемиянинг такрорий эпизодларини келтириб чиқаришини таъкидлайдилар. Бундан ташқари, Pearson E.C. ўз тадқиқотларида ЮИК билан оғриган беморларда ҚД нинг PQ оралиғининг узайиши билан корреляциясини исботлаган.

Manschot S.M., Biessels G.J. ва Cameron N.E. тадқиқотлари шуни кўрсатадики, юрак-қон томир касалликларининг ривожланишида 2-тур ҚД даги гипогликемия кексаликнинг салбий прогностик оқибатларига ва коморбид ҳолатларнинг юзага келишига сабаб бўлади. Owan T., Hodge D., Herges R. ўз илмий ишларида 30 дақиқадан кўпроқ вақт давомида гликемия даражасининг 3 ммоль/лдан паст бўлиши ва QTc нинг бу билан биргаликда узайиши, қоринча тахикардияси (ҚТ), қоринча фибрилляцияси (ҚФ) ва тўсатдан ўлим хавфининг ошишига олиб келишини исботладилар. Бундан ташқари, Фремингем тадқиқотида ҚДнинг юрак олд бўлими фибрилляциясининг (атриал фибрилляция-АФ) ривожланишида мустақил роль ўйнашини кўрсатди. Lee P. W., Zhang Q., Yip G. W. томонидан гипертония билан биргаликда қандли диабет билан оғриган беморларда, қандли диабет билан бўлмаган беморларга қараганда атриал фибрилляциянинг тез-тез кузатилишини исботланган. M.V. Kamath, E.L. Fallen, Lombardi F, Sandrone, S. Perngruner қандли диабет супервентрикуляр тахикардия (СТ) ва пароксизмал АФда синус тахикардиясининг сезиларли даражада юқори бўлишини исботлаган.

Гликемик вариабеллик ва юрак ритмининг бузилиши ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш учун, P.Kirchhof, A.Auricchio, J.Vax, H.Crijns, J.Camm қандли диабет ва ЮИК билан оғриган беморларда гликемия ва юрак аритмияларининг узоқ муддатли комбинацияланган синхрон мониторингини қўллаш самарадорлигини кўрсатган бўлишига қарамай, юқорида кўрсатилган параметрларнинг қондаги қанд миқдорини туширадиган терапия билан боғлиқлигини баҳоловчи тадқиқотлар ҳануз ўтказилмаган.

Бугунги кунга қадар қанд миқдорини туширадиган замонавий дори воситаларининг миокарднинг элетр беқарорлигида қўллаш самарадорлигини исботловчи маҳаллий ва хорижий тадқиқотларнинг мавжуд эмаслиги, қандли диабет билан оғриган беморларда юрак ритми бузилишининг кенг тарқалганлиги тадқиқот йўналишининг долзарблигини кўрсатади.

Диссертация мавзусининг илмий-тадқиқот муассасасида олиб бориладиган илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №АДСС 1009 “Оғир юрак-қон томир касалликлари билан оғриган беморларни даволаш ва реабилитация қилишнинг шахсийлаштирилган юқори технологияли усуллари ишлаб чиқиш” мавзусидаги амалий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади 2-тур ҚД ва юрак ишемик касалликлари билан оғриган беморларда гликемиянинг суткалик тебранишларининг миокарднинг элетр беқарорлигига таъсирини гипогликемик терапияга кўра бир босқичли кунлик глюкокардиомониторинг ёрдамида аниқлашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

2-тур қандли диабет ва юракнинг ишемик касаллиги билан оғриган беморларда юрак аритмияларининг частотаси ва тузилишини таҳлил қилиш;

2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда глюкозаланган гемоглобин даражаси ва юрак ишемик касаллигининг клиник кечиши ўртасидаги ўзаро боғлиқликни баҳолаш;

юрак ишемик касаллиги ва қандли диабет билан оғриган беморларда терапевтик диапазонга ва гликемик назоратга эришишга қараб юрак аритмияларининг қиёсий таҳлилини ўтказиш;

гликемиянинг вариабеллигига қараб миокарднинг элетр беқарорлигини таҳлил қилиш;

гипогликемик терапияга боғлиқ равишда гипогликемия хавфини қиёсий баҳолаш;

беморларда гликемия суткалик тебранишларининг миокард элетр беқарорлигига таъсирини гипогликемик терапияга кўра бир босқичли кунлик глюкокардиомониторинг ёрдамида аниқлаш..

Тадқиқотнинг объекти сифатида юрак ишемик касалликлари 2-тур қандли диабет билан оғриган Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказида даволанган 168 бемор, стационар ва

амбулатория шароитида даволанаётган 64 бемор олинган.

Тадқиқотнинг предметини беморларнинг клиник, функционал, инструментал ва лаборатория кўрсаткичлари ташкил этади.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник-биокимёвий (жигар ферментлари, липидлар, С реактив оқсил, углевод алмашинуви кўрсаткичлари), инструментал (ЭКГ, ЭхоКГ, Холтер мониторинг) ва статистик текширув усуллардаги фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

гликирланган гемоглобиннинг юқори даражаси узок вақт давом этаётган қандли диабет, артериал гипертензия, атеросклероз жараёнларининг оғирлиги, дисциркулятор энцефалопатия ва сурункали буйрак касаллиги (СБК) каби омилларга боғлиқлиги аниқланган;

узок муддатли углевод алмашинувини кузатиш ёрдамида юрак ишемик касалликлари ва 2-тур қандли диабет билан оғирган беморларнинг фақат 49,4% оптимал терапевтик диапазонда ($TiR > 70\%$) жойлашиши исботланган;

коптокча фильтрация тезлиги (КФТ), касаллик давомийлиги, беморнинг ёши, шунингдек қандли диабет бўйича ирсиятдан иборат бўлган гликемик вариабелликнинг асосий хавф омиллари аниқланган;

2-тур қандли диабетдаги юрак ритми бузилишининг беморнинг ёши, сульфонилмочевина препаратларини қабул қилиш, икки ёки ундан ортиқ дорилар комбинацияси, қандли диабетнинг давомийлиги, ирсий қандли диабет бўйича оғир ирсий анамнезнинг мавжудлигидан иборат бўлганг асосий хавф омиллари аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

олинган гликемия ва юрак ритми бузилишларининг синхрон узок муддатли мониторинги натижалари юрак ишемик касалликлари ва 2-тур қандли диабетда миокард электр беқарорлигининг клиник ва анамнестик кўрсаткичлар билан биргаликда бошланиши кўрсатиб берилган;

юрак ишемик касалликлари ва 2-тур қандли диабет билан оғирган беморларда гликемик вариабеллик, шунингдек юрак ритмининг бузилиши хавфини ҳисоблаш усуллари юрак-қон томир асоратларининг ривожланиш хавфини камайтиририш ва антигипергликемик терапияни танлашни шахсийлаштириш ни эътиборга олган ҳолда такомиллаштирилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги мазкур тадқиқот жараёнида қўлланилган назарий ёндашув ва усулларнинг мақсадга мувофиқлиги, жалб этилган қандли диабет ва юрак ишемик касаллиги билан оғирган беморлар сонининг етарли эканлиги, замонавий статистик усуллардан мақсадли фойдаланилгани, олинган натижаларни хорижий ва маҳаллий тадқиқотчилар ишлари билан таққослаш билан исботлангани ва илмий натижалар амалиётга жорий қилингани билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ишлаб чиқилган таклифлар ва асосланган хулосалар гликемик вариабеллик билан боғлиқ бўлган миокард электр

беқарорлиги ривожланишининг патогенезини ҳамда юрак ишемик касаллиги ва 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларнинг клиник-функционал кўрсаткичларини баҳолаш бўйича услубий аппаратни такомиллаштиришга хизмат қилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти юрак ишемик касаллиги ва 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда миокарднинг гликемик вариабеллиги ва электр беқарорлигини ҳисоблаш усулини ишлаб чиқиш ва амалга оширишда бўлиб, бу антигипергликемик терапияни шахсийлаштириш ва юрак-қон томир асоратлари хавфини камайтиришга имкон яратгани билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши. Юрак ишемик касаллиги фонида қандли диабет 2-тури билан оғриган беморларда миокард электр беқарорлик шаклланишида гликемия ўзгарувчанликнинг аҳамияти бўйича олинган илмий натижалар асосида:

қандли диабетнинг 2-тури билан оғриган беморларда гликемик назоратни оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган "2-Тур қандли диабет билан оғриган беморларда гликемик назоратни оптималлаштириш имкониятлари" мавзусидаги услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 14 июндаги 8 н-р/509 – сонли маълумотномаси). Илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши 2 тур қандли диабет билан оғриган беморларда юрак қон томир касалликлари, хусусан юрак ритми бузилишларини билан бирга келганда гликемияни эрта ташхислаш ва уни назорат қилишни ва хавф омилларни эрта аниқлаш имконини берган;

юрак ишемик касаллиги ва 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда юрак ритми бузилишининг диагностикаси ва даволашни оптималлаштириш натижалар соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Қарши филиали ва Тошкент шаҳар Шайхонтоҳур тумани кўп тармоқли марказий поликлиникаси амалиётга тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 28 мартдаги 08-09/8306-сонли хулосаси). Олинган илмий натижаларни амалиётга тадбиқ этилиши юрак ритми бузилиши ва тез-тез учрайдиган гипогликемия билан оғриган беморларнинг хавф гуруҳини кенг миқёсда аниқлашга имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 7 та илмий-амалий анжуманларда, хусусан, 5 та халқаро ва 2 та республика конференцияларида маъруза ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг чоп этилиши. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та иш, жумладан, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси томонидан тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан 5 таси Республика ва 1 таси ҳорижий илмий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, тўртта боб,

хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловадан иборат. Диссертация ҳажми 128 бетдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг аҳамияти ва долзарблиги, мақсад ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги, илмий янгилиги ва тадқиқотнинг амалий натижалари кўрсатилган, олинган натижаларнинг илмий-амалий аҳамияти, ўрганиш натижаларининг амалиётга татбиқ этилиши, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилмаси ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **"Юрак ишемик касаллиги ва 2-тур қандли диабет ўртасидаги боғлиқликка замонавий қарашлар ва беморларни бошқаришни баҳолаш усуллари"** деб номланган **биринчи бобида** диссертация мавзусига бағишланган минтақавий ва халқаро илмий тадқиқотларнинг батафсил таҳлили амалга оширилган. Адабиётларни кўриб чиқиш боби 4 та боб ости бўлимларидан иборат бўлиб, унда қандли диабет келиб чиқишининг ва ривожланишининг патогеник механизмлари, қандли диабет фонида юрак ишемик касаллигининг кечиш хусусиятлари, гликемияни баҳолашнинг турли усуллари, унинг миокарднинг электр беқарорлиги билан боғлиқлиги (МЭБ) ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Клиник материалларнинг умумий тавсифи ва тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобига тадқиқотда қатнашган 2-тур қандли диабет билан кузатиладиган юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларнинг ва қандли диабетсиз кечадиган юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларнинг умумий тавсифи ва қўлланилган усуллар, шунингдек натижаларни баҳолашнинг статистик усуллари киритилган. Илмий тадқиқот 2019 йилдан 2022 йилгача Республика ихтисослаштирилган кардиология маркази базасида олиб борилган.

Қўйилган мақсад ва вазифаларга кўра, ушбу тадқиқот проспектив обсервацион характерга эга. Тадқиқотда 2018-2020-йилларда Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг турли бўлимларида тиббий кўрикдан ўтказилган юрак ишемик касаллиги ва 2-тур қандли диабет билан оғриган 168 нафар бемор (62 нафар аёл, 106 нафар эркак) иштирок этди. Беморларнинг ўртача ёши $59,5 \pm 10,4$ йилни ташкил этди. Тадқиқотда иштирок этиш мезонлари қуйидагилардан иборат эди: 2-тур қандли диабет билан биргаликда ангиографик тасдиқланган юрак ишемик касаллигининг мавжудлиги; юрак ишемик касаллигининг барқарор шакллари; беморнинг тадқиқотда иштирок этишга розилиги. Тадқиқотдан чиқарилишнинг мезонлари қуйидагилардан иборат бўлди: илгари кечирилган миокард инфаркти (МИ), ўткир бош мия қон айланишининг бузилиши (ЎБМҚАБ); юрак ишемик касаллигининг беқарор шакллари; бемор ёшининг

65 дан катта бўлиши; 1-тур қандли диабет, тиреотоксик бўқоқнинг (ТТБ) мавжудлиги; юрак ўнг бўлмасининг фибрилляцияси (АФ), 3Б босқичдан юқори бўлган сурункали буйрак касаллиги; қоринча аритмиясининг ишемик этиологияси, беморнинг тадқиқотда иштирок этишдан бош тортиши. Таққослаш гуруҳи клиник жиҳатдан ва коронаро ангиография (КАГ) ёрдамида тасдиқланган ва қандли диабетсиз кечадиган юрак ишемик касаллиги билан оғриган ва таққосланадиган ёшда бўлган 64 нафар бемордан иборат эди.

Барча беморлар умумий клиник тадқиқотлардан, жумладан, тиббий кўрикдан, анамнезининг тўпланишидан, қон босимини, юрак уриш тезлигини ўлчашдан, аускультация, пальпация ва антропометрик маълумотларини ўрганиш жараёнларидан ўтказилган. CGM узоқ муддатли мониторинг тизими ёрдамида углевод алмашинувини баҳолаш FreeStyle Flash Libre глюкоза мониторинги тизими ёрдамида амалга оширилди. Ушбу қурилма билан глюкоза даражасини ўлчаш чегаралари 2,2 ммоль/л дан 22,2 ммоль/л гача оралиқни ташкил қилади. Тунги кузатиш даври сифатида кечки соат 22 дан кейинги куннинг эрталабки соат 7 гача бўлган вақти, кундузги кузатиш даври сифатида эрталабки соат 7 дан кечки соат 22 гача бўлган вақт белгиланган бўлиб, ҳар бир соат учун гликемиянинг ўртача кўрсаткичи, шунингдек гликемиянинг соатига максимал ва минимал қийматлари (амплитудаси) ва гипогликемия эпизодлари бўлган даврлар ўртасидаги вақт оралиғи ўрганилиб, баҳоланди. Тадқиқот давомида узлуксиз гликемик мониторинг тизимлари (УГМТ) ёрдамида амалга оширилган глюкоза экскурсияси остида нормогликемия (шифокор томонидан тавсия этилган) чегарасидан ташқарида бўлган глюкоза даражасининг тебраниши тушинилади; стандарт бўйича, экскурсия эпизод бошланган кундан ҳисобга олинади; УГМТ ёрдамида олиб борилган тадқиқотларда нормогликемия даври остида адабиётда (Shichiri M. ва ҳаммуаллифлар, 2000; Vode W.W. ва ҳаммуаллифлар, 2005) тавсия этилган 3,9 дан 10 ммоль/л гача бўлган глюкоза даражаси тушунилади.

Узлуксиз гликемия мониторинги бўйича 2017 йилги халқаро кўрсатмаларга мувофиқ биз куйидаги кўрсаткичларни баҳоладик: TiR (3,9-10 ммоль/л) терапевтик диапазонда ўтказилган вақт; гликемик варибеллик - SD; эгри чизик остидаги майдон (Area Under Curve — AUC) глюкоза даражасидаги постпрандиал тебранишларни акс эттиради ва тадқиқот мақсадларида тавсия этилади; гипогликемия ва гипергликемиянинг "хавф" индексларини баҳолаш учун дастлаб қондаги глюкоза даражасини ўз-ўзини назорат қилиш маълумотларини таҳлил қилиш ва кейинчалик узлуксиз гликемия мониторингининг маълумотлари билан таҳлил қилиш учун Kovatchev ва ҳаммуаллифлари тарафидан таклиф этилган Low Blood Glucose Index — LBGi ва High Blood Glucose Index — HBGi кўрсаткичлари тавсия этилади. Олинган маълумотлар Statistica 6.0 (StatSoft, USA) амалий дастурлар пакети ёрдамида қайта ишланди. Кўрсаткичлардаги фарқларнинг ишончилиги параметрик бўлмаган χ^2 (Пирсон тести) ёрдамида баҳоланди. Оддий тақсимотга эга бўлган микдорий кўрсаткичлар $M \pm SD$ шаклида тақдим этилди. Корреляцияни

баҳолаш учун биз Спирман бўйича даражали корреляция усулидан фойдаландик. Корреляция коэффициентини (r) баҳолашда -1 дан +1 гача бўлган қийматлар ҳисобга олинди. $r = 1$ да корреляция кўрсаткичи тўғри боғлиқликни, $r = -1$ да эса қарши тескари боғлиқликни кўрсатди. $r > 0,7$ да ўзаро таъсир кучли бўлиб, r 0,5дан 0,69 гача бўлган ораликда – ўрта; 0,3 дан 0,49 гача – ўртамиёна; $r < 0,29$ да – кучсиз сифатида белгиланди. Омилларнинг прогностик аҳамияти ROC таҳлили ёрдамида баҳоланди. ROC эгри чизиғи остидаги майдон стандарт формула ёрдамида аниқланди: $AUC = (Se+Sp)/2$; бу ерда Se (sensitivity - сезгирлик), Sp (specificity – ўзига хосликдир). Фарқлар $p < 0,05$ кўрсаткичида статистик аҳамиятга эга деб ҳисобланди.

«Ўз натижалари» деб номланувчи **учинчи боб** 4 та боб ости бўлимларидан иборат. **“Беморларнинг клиник характеристикалари”** деб номланган боб ости бўлимида қандли диабет билан ва қандли диабетсиз юрак ишемия касаллиги билан оғриган беморлар гуруҳлари тавсифланган. Ўрганилаётган гуруҳлардаги клиник ва анамнестик кўрсаткичларнинг таҳлили қандли диабет билан биргаликда юрак ишемик касаллиги семиришни, қандли диабет билан боғлиқ ирсиятнинг оғирлашишини, буйракларнинг филтрлаш қобилиятининг пасайишини ва дисциркулятор энцефалопатиянинг ишончли тарзда тез-тез келиб чиқишини кўрсатди.

Иккинчи боб ости бўлимида қандли диабет билан ва қандли диабетсиз юрак ишемик касалликлари билан оғриган беморлар гуруҳларида юрак ритмининг бузилиш хусусиятлари таққосланди. Миокарднинг электр бекарорлиги кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили қандли диабетнинг сезиларли даражада юқори градацияли қоринча экстрасистолияси (КЭС), шунингдек юрак ўнг бўлмасининг фибрилляцияси билан боғлиқлигини кўрсатди. Симпатикотония ва юрак ритмининг умумий вариабеллигини тавсифловчи кўрсаткичлар қандли диабет билан оғриган беморлар гуруҳида ишончли тарзда юқори эди.

Учинчи боб ости бўлимида гликатланган гемоглобин даражасига қараб клиник ва анамнестик параметрларнинг ўзаро боғлиқлиги таҳлили натижалари келтирилган. Гликатланган гемоглобин даражаси $\geq 7,0\%$ бўлган беморлар гуруҳида беморларнинг катта қисми гликатланган гемоглобин $< 7,0\%$ ($\chi^2=5,72$; $p=0,02$) бўлган ва беморларнинг 23,6% дан ташкил топган гуруҳига нисбатан 76,4% ташкил этди. $HbA1c \geq 7,0\%$ бўлган гуруҳда артериал гипертензия ҳолатлари ишончли тарзда тез-тез қайд этилган бўлиб 81,8% ни ташкил этган бўлса, $HbA1c < 7,0\%$ бўлган гуруҳда артериал гипертензиядан азоб чеккан беморлар 62,1% ни ташкил қилди ($\chi^2=7,9$; $p=0,005$). 75 дан юқори гликатланган гемоглобин кўпинча СБКнинг 3Б босқичи билан боғлиқ эканлиги аниқланди ($\chi^2=6,82$; $p=0,01$). Диабетик нейропатия $HbA1c \geq 7,0\%$ бўлган беморларда ишончли тарзда тез-тез учраган ва беморларнинг 90% да кузатилган, $HbA1c < 7,0\%$ бўлган беморларда бу асорат фақат 53,4% беморларда кузатилган ($\chi^2=29$; $p < 0,0001$). Дисциркулятор энцефалопатия $HbA1c \geq 7,0\%$ бўлган беморларнинг 59,1%да, $HbA1c < 7,0\%$ бўлган

беморларнинг эса 36,2%да учраган ($\chi^2=7,96$; $p=0,005$).

Тўртинчи боб ости бўлимида гликатланган гемоглобиннинг турли даражаларига эга бўлган гуруҳлардаги клиник шикоятларнинг тўлиқ таҳлили берилган. Гуруҳлар кўкрак оғриғи шикоятларининг частотаси бўйича ишончли тарзда фарқ қилди. Масалан, HbA1c <7,0% бўлган гуруҳда бундай оғриқ 19 (32,8%) беморда кузатилган, HbA1c \geq 7,0% бўлган гуруҳда эса кўкрак оғриғи 76 (69,1%) беморда кузатилган ($\chi^2=20,4$ $p<0,0001$). HbA1c <7,0% бўлган гуруҳдаги 3 (5,2%) бемор оғиз қуришига шикоят қилган, HbA1c \geq 7,0% бўлган беморлар гуруҳида бу шикоят 59 (53,6%) нафар беморда кузатилган ($\chi^2=38,3$ $p<0,0001$). Бундан ташқари, худди шу гуруҳдаги беморлардан 38 нафари чанқоқлик кучайганидан шикоят қилишган. Бош оғриғи шикоятларида ҳам сезиларли фарқ аниқланди. Масалан, HbA1c <7,0% бўлган гуруҳда бош оғриғи 8 (13,8%) нафар беморда кузатилган бўлса, декомпенсацияланган қандли диабет билан оғриган беморлар гуруҳида бундан азоб чеккан беморларнинг сони 32 (29,1%) ташкил этди ($\chi^2=4,9$ $p=0,03$). Мухим фарқлар йўқлигига қарамай, HbA1c \geq 7,0% бўлган беморлар гуруҳида нафас қисилиши (43,6%), ҳаво етишмаслиги (11,8%) ва қон босимининг ошиши (60%) шикоятлари кўпроқ кузатилган.

«Турли даражадаги терапевтик диапазонга эга бўлган 2-тур қандли диабет билан оғриган беморларда юрак ишемик касаллигининг клиник кечишининг ўзига хос хусусиятлари» деб номланган 4 бобда узоқ муддатли мониторинг маълумотларига кўра, беморлар TiR \geq 70% ($n = 83$) va TiR <70% ($n = 85$) бўлган икки гуруҳга бўлинган. Қандли диабетнинг давомийлигини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, TiR<70% гуруҳида қандли диабетнинг давомийлиги ишончли даражада юқори бўлиб, $8,6\pm 4,5$ ташкил этган бўлса, TiR \geq 70% гуруҳида қандли диабетнинг ўртача давомийлиги $5,8\pm 4,5$ ни ($p<0,0001$) ташкил этди. Гуруҳлар артериал гипертензиянинг учраши частотаси бўйича ҳам ишончли фарқ қилди, у TiR <70% бўлган гуруҳда 85,9% ни ташкил қилиб, 63,9% ни ташкил қилган TiR \geq 70% гуруҳига нисбатан тез-тез учраган ($\chi^2=10,9$ $p<0,0001$).

TiR етарли эмаслиги диабетик нейропатиянинг 59% га нисбатан 95,5% (31,5; $p<0,0001$) ҳолатда, дисциркулятор энцефалопатиянинг 38,6% га нисбатан 63,5% (31,5; $p<0,0001$) ҳолатда, шунингдек диабетик полинейропатиянинг 33,7% га нисбатан 78,8% (31,5; $p<0,0001$) ҳолатда кузатилишга сабаб бўлишини таъкидлаб ўтиш жоиздир. Гипогликемия белгиларининг оғирлигини таҳлил қилиш, TiR етарли бўлмаган беморлар гуруҳида гипогликемиянинг умумий кўрсаткичининг сезиларли даражада юқори эканлигини аниқлади, бу ерда у $16,0\pm 6,1$ баллни ташкил этди, шу билан бирга, етарли терапевтик диапазонга эга бўлган гуруҳда максимал гипогликемия кўрсаткичи $11,3\pm 7,9$ баллни ташкил этди ($p<0,0001$).

Турли хил терапевтик диапазонга эга бўлган гуруҳларда юрак ритми бузилишининг тарқалишини ўрганиш, юрак аритмияси билан касалланиш даражасида гуруҳлар орасида деярли фарқ йўқлигини кўрсатди (1-жадвал).

Мухим фарқлар фақат $TiR < 70\%$ бўлган гуруҳда ишончли частотада юзага келган бўлиб, 55,3% ни ташкил қилган жуфтланган ҚЭС ларга тегишли эди, $TiR \geq 70\%$ бўлган гуруҳда эса 4а синф ҚЭС беморларнинг 36,1% да аниқланди ($\chi^2=6,20$; $p=0,01$). Юрак ўнг бўлмаси фибрилляциясининг пароксизмалари кўп ҳолларда терапевтик диапазонга аҳамиятли даражада эришмаслик билан боғлиқ бўлган - 18,1%га нисбатан 40% ҳолатда ($\chi^2=9,77$; $p=0,002$).

1-жадвал.

Терапевтик диапазонда давомат вақти турли бўлган гуруҳлардаги беморларнинг клиник ва анамнестик хусусиятлари ва гипогликемия эпизодларининг частотаси

Кўрсаткичлар	$TiR \geq 70\%$				$TiR < 70\%$			
	TBR <4%; TAR ≤30%, n=45		TBR ≥4%; TAR ≤30%, n=38		TBR <4%; TAR >30%, n=52		TBR ≥4%; TAR >30%, n=33	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Эркакларда	26	57,8	26	68,4	32	61,5	20	60,6
Айллarda	19	42,2	12	31,6	20	38,5	13	39,4
ҚД нинг давомийлиги								
5 йилгача	14	31,1	16	42,1	13	25,0	7	21,2
5-10 йилгача	31	68,9	22	57,9	39	75,0	26	78,8
ГК	17	37,8	36	94,7*	41	78,8	32	97,0*
СБК 1	13	28,9	11	28,9	8	15,4	7	21,2
СБК 2	21	46,7	14	36,8	30	57,7	6	18,2*
СБК 3 а	4	8,9	5	13,2	7	13,5	9	27,3
СБК 3 б	7	15,6	8	21,1	7	13,5	11	33,3*
ДПНП	12	26,7	37	97,4*	49	94,2	32	97,0
ДисЭнцефал	5	11,1	27	71,1*	31	59,6	23	69,7
СЮЕ 1-ФС								
2-ФС	18	40,0	8	21,1	16	30,8	10	30,3
3-ФС	5	11,1	19	50,0*	24	46,2	21	63,6

Терапевтик диапазонга эришиш даражасига қараб юрак ритмининг вариабеллигини таҳлил қилиш ўрганилаётган параметрларда сезиларли фарқлар йўқлигини кўрсатган бўлиб, бундан фақат кўрсаткичлари TiR даражаси паст бўлган гуруҳларда сезиларли даражада кўп учраган ва 47,1% беморни ташкил қилган SDNN нинг чизиқли кўрсаткичи мустасно бўлди, аксинча, етарли терапевтик диапазонга эга бўлган гуруҳда бу кўрсаткич беморларнинг 30,1% да кузатилган ($\chi^2=5,08$; $p=0,03$). QTc интервалининг давомийлигини таҳлил қилиш ўрганилган гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқларни аниқламади. $TiR \geq 70\%$ гуруҳида QTc $448,6 \pm 24,8$ мс бўлган бўлса, $TiR < 70\%$ гуруҳида $454,9 \pm 21,1$ мс ($p=0,08$) эди. $TiR \geq 70\%$ ва $TiR < 70\%$ ($p=0,24$) бўлган гуруҳларда кундузги QTc мос равишда $437,1 \pm 16,4$ мс ва $440,5 \pm 20,3$ мс бўлган. $TiR \geq 70\%$ ва $TiR < 70\%$ ($p=0,31$) бўлган гуруҳларда тунги QTc мос

равишда $456,5 \pm 19,9$ мс ва $459,8 \pm 21,7$ мс эди. «ЮИК кечишининг хусусиятлари, TAR ва TBR га боғлиқ бўлган миокарднинг электр беқарорлиги ҳолати» деб номланган кичик бўлимда турли терапевтик диапазонга эга бўлган гуруҳлар беморлари кўшимча равишда кичик гуруҳларга бўлинган. Шундай, $TiR \geq 70\%$ ва $TiR < 70\%$ бўлган беморлар гуруҳларида беморлар $TBR < 4\%$; $TAR \leq 30\%$; ва $TBR \geq 4\%$; $TAR \geq 30\%$ мезонлари билан кичик гуруҳларга бўлинган. Клиник ва анамнестик кўрсаткичлар бўйича гуруҳларнинг қиёсий таҳлили, гипогликемия частотасига қараб, ҳатто гликемия даражаси $\geq 70\%$ терапевтик диапазонда бўлса ҳам, эпизодлар частотасининг 4% дан ошишида қуйидаги фарқларнинг тез-тез кузатилишига олиб келишни кўрсатди.

Масалан, $TiR \geq 70\%$, аммо $\geq 4\%$ бўлган гуруҳда гипертониядан азоб чеккан беморларнинг сони аҳамиятли даражада кўпроқ бўлган (94,7%), аксинча $\geq 4\%$ бўлган гуруҳда бу касаллик 34,8% беморда учраган ($\chi^2=29,0$; $p < 0,0001$). Шунга ўхшаш ҳолат TiR етарли бўлмаган беморлар гуруҳида кузатилган бўлиб, бу ерда АГ гипогликемия эпизодлари тез-тез бўлиб турган гуруҳда кўпроқ кузатилган (78,8%га нисбатан 97% ҳолатда, $\chi^2=5,47$; $p=0,02$).

TiR даражасидан қатъий назар, СБК нинг оғир кечиши гипокликемиянинг частотасига боғлиқ бўлганига қарамай, TiR даражаси паст бўлган беморлар гуруҳида сезиларли фарқлар фақат СБК нинг 2 ва 3б босқичларида аниқланган бўлиб, гипогликемия частотаси баланд бўлган гуруҳда 18,2% беморга СБК ташхиси қўйилган бўлса, гипогликемия эпизодлари частотаси баланд гуруҳда 2 босқич СБК 57,7% беморда аниқланган ($\chi^2=12,9$; $p < 0,0001$). Баланд гипогликемия частотаси ва паст TiR бўлган ҳар учинчи беморда 3б босқич СБК учраган. TiR етарли даражада бўлган, фақат гликемия эпизодларининг частотаси ўзгариб турган гуруҳда ДПН частотасида сезиларли фарқланиш кузатилди. Шундай, эпизодларнинг тез-тез қайталаниши 97,4% ҳолларда ДПН билан боғлиқ бўлган, бунга қарши, гипогликемия эпизодлари $< 4\%$ бўлган гуруҳда 26,7% ҳолларда диагностика қилинган ($\chi^2=42,6$; $p < 0,0001$). Шунга ўхшаш фарқлар TiR етарли бўлган гуруҳда ДисЭ нинг частотасини таҳлил қилиш жараёнида ҳам аниқланган. Ушбу гуруҳда гликемия эпизодларининг частотаси 71,1% ҳолларда ДисЭ билан боғлиқ бўлган бўлса, бу кўрсаткич гипогликемик эпизодлар 4% дан кам бўлган гуруҳда 11,1% ни ташкил қилган ($\chi^2=31,2$; $p < 0,0001$). Тез-тез учрайдиган гипогликемия эпизодлари сурункали буйрак касаллигининг юқори функционал синфлари (СБК ФС) билан биргаликда кузатилган. Шундай, TiR етарли бўлган гуруҳда гипогликемия эпизодлари частотаси юқори бўлган ҳар иккинчи беморда 3 ФС СБК аломатлари кузатилган.

Гипогликемия сўровномаси маълумотларини таҳлил қилиш, терапевтик диапазон даражасидан қатъий назар, гипогликемиянинг турли кўрсаткичлари бўлган кичик гуруҳлар ўртасида ишончли фарқларни аниқлади. Масалан, оптимал TiR билан, лекин гипогликемия тез-тез учраган беморларда “Кўпинча” опцияси $13,9 \pm 5,8$ балл тўплаган, аксинча, гипогликемия

эпизодлари 4% дан кам бўлган ва TiR етарли бўлмаган беморлар гуруҳида “Кўпинча” опциясидаги ўртача балл $10,1 \pm 6,21$ қарши $13,6 \pm 5,4$ баллни ташкил қилган ($p < 0,001$). Якуний гипогликемия кўрсаткичи TiR етарли бўлган ва гипогликемия частотаси юқори бўлган гуруҳда $19,1 \pm 2,7$ баллни ташкил этган бўлса, гипогликемия частотаси 4% дан кам бўлган гуруҳда бу кўрсаткич $4,78 \pm 3,83$ ($p < 0,0001$) баллни ташкил этган. Терапевтик диапазонга етарли даражада эриша олмаган, аммо гипогликемия эпизодларининг юқори частотаси бўлган гуруҳда умумий гипогликемия кўрсаткичи $19,6 \pm 2,3$ баллни, гипогликемия эпизодлари кам учрайдиган гуруҳда $13,7 \pm 6,6$ ($p < 0,0001$) баллни ташкил этган. Сўровнома маълумотлари бўйича ўтказилган сифатли таҳлиллар натижасида 97,4% ва 93,9% гликемия эпизодларининг частотаси юқори бўлган бемор ва 2,2% ва 42,3% гликемия эпизодлари 4% дан кам булган беморлар аниқланган.

Гипогликемия эпизодларининг частотасига қараб юрак аритмияларининг аниқланишини қиёсий таҳлил қилиш гуруҳлар ўртасида ишончли фарқларни аниқлади. Масалан, етарли терапевтик диапазонга эга бўлган, аммо гипогликемия эпизодларининг частотаси юқори бўлган беморлар гуруҳида соатига 30 дан кўп шаклда тез-тез учрайдиган ҚЭС ҳолатлари гипогликемия частотаси 4% дан кам бўлган ва 73,3% ни ташкил этган гуруҳга нисбатан 94,7% ни ташкил этди ($\chi^2 = 6,73$; $p = 0,01$). TiR етарли бўлмаган гуруҳда шунга ўхшаш фарқлар кузатилган бўлсада, аҳамиятли даражаларга чиқмаган, бу ерда бу кўрсаткич гипо $\geq 4\%$ ва гипо $< 4\%$ бўлган беморлар гуруҳида мос равишда 93,9% ва 82,7% ни ташкил этган ($\chi^2 = 2,27$; $p = 0,13$).

Политопик ҚЭС га келсак, бу борада биз ишончли фарқларни кузатмадик.

Бирок, TiR даражасидан қатъи назар, гипогликемия эпизодларининг частотаси юқори бўлган беморлар гуруҳида у ишончли даражада тез-тез учраган.

Терапевтик диапазон даражасидан қатъи назар, гипогликемия частотаси юқори бўлган гуруҳда жуфтланган ҚЭС сезиларли даражада кенг тарқалган. Масалан, $TiR \geq 70\%$ ва гипо $\geq 4\%$ бўлган гуруҳда у 50%ни, $TiR \geq 70\%$ ва гипо 4% дан кам бўлган гуруҳда - 24,4% ни ташкил этган ($\chi^2 = 5,83$; $p = 0,02$). $TiR < 70\%$ ва гипогликемия эпизодлари частотаси 4% дан ортиқ бўлган беморларда жуфтланган ҚЭС 75,8% беморда аниқланган бўлса, гипогликемия эпизодлари 4% дан кам бўлган беморларда IVA синф ҚЭС 42,3% беморда кўрилган ($\chi^2 = 9,14$; $p = 0,003$).

TiR дан қатъи назар, гуруҳли ҚЭС ларнинг пайдо бўлиш частотасини қиёсий таҳлил қилишда ишончли фарқлар аниқланди. Масалан, $TiR \geq 70\%$ ва гипо эпизодлар частотаси $\geq 4\%$ бўлган гуруҳда ҚЭС гипогликемия частотаси 4% дан кам бўлган гуруҳдаги 6,7% кўрсаткичга нисбатан 31,6% беморда кузатилган ($\chi^2 = 8,64$; $p = 0,004$). $TiR < 70\%$ ва гипо эпизодларининг частотаси $\geq 4\%$ бўлган гуруҳда гуруҳли ҚЭС 45,5% беморда кузатилган бўлса, $TiR < 70\%$ ва гипо эпизодлари частотаси 4% дан кам бўлган гуруҳда ҚЭС IVB 45,5% беморда, $TiR < 70\%$ ва эпизодлар частотаси 4% дан юқори бўлган беморларда

15,4% ташкил этди ($\chi^2=9,25$; $p=0,003$).

2-жадвал.

Таққосланган гуруҳларда ритм бузилишларини таҳлил қилиш

Кўрсаткичлар	TiR $\geq 70\%$, n=83				TiR $< 70\%$, n=85			
	TBR $<4\%$; TAR $\leq 30\%$, n=45		TBR $\geq 4\%$; TAR $\leq 30\%$, n=38		TBR $<4\%$; TAR $>30\%$, n=52		TBR $\geq 4\%$; TAR $>30\%$, n=33	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Лаун бўйича 2 синф ҚЭС	33	73,3	36	94,7	43	82,7	31	93,9
ҚЭС III	16	35,6	19	50,0	24	46,2	15	45,5
ҚЭС IV A	11	24,4	19	50,0	22	42,3	25	75,8
ҚЭС IV B	3	6,7	12	31,6	8	15,4	15	45,5
ҚТ	2	4,4	4	10,5	3	5,8	8	24,2
ҚЭС	42	93,3	37	97,4	51	98,1	33	100,0
АФ	9	20,0	6	15,8	15	28,8	19	57,6

Қоринча тахикардияси TiR 70% дан кам бўлган ва гипогликемия эпизодлари частотаси 4% дан ортиқ бўлган гуруҳда ишончли тарзда кўпроқ учраган ва 24,2% ни ташкил этган бўлса, гипогликемия эпизодлари частотаси 4% дан кам бўлган гуруҳда бу кўрсаткич 5,8% ни ташкил этди ($\chi^2=6,12$; $p=0,01$).

Худди шундай ҳолат АФ частотасида ҳам кузатилган. Агар етарли терапевтик диапазонга эга бўлган, лекин гипогликемия частотаси фарқли бўлган гуруҳда АФ билан касалланганларнинг сони бир хил маромда тақсимланган бўлса, АФ билан касалланишнинг бир хил тақсимланиши кузатилган бўлса, терапевтик диапазони етарли бўлмаган ва гипогликемия частотаси юқори бўлган гуруҳда АФ тез-тез учраб турадиган ҳол бўлиб, гипогликемия частотаси 4% дан кам бўлган гуруҳининг 28,8% ли кўрсаткичига нисбатан 57,6% ни ташкил этган ($\chi^2=4,55$; $p=0,03$).

Гипогликемия эпизодларининг частотаси турли бўлган кичик TiR гуруҳларида юрак ритми вариабеллигини (ЮРВ) ўрганиш жараёнида ишончли фарқ аниқланмади. TiR етарли бўлмаган ва гипогликемия частотаси турли бўлган беморлар гуруҳида қизиқарли маълумотлар олинди. Масалан, умумий қувват (TP) нинг 2000мс² дан паст бўлиши гипогликемия эпизодлари частотаси юқори бўлган гуруҳда 78,8% беморларда, гипогликемия эпизодлари 4% дан паст бўлган гуруҳда 42,3% беморларда учради ($\chi^2=10,9$; $p<0,0001$). TiR даражаси паст, аммо тез-тез гипогликемия бўлиб турган гуруҳда паст частотали компонентларнинг камайиши ҳолатлари ишончли даражада кўпроқ бўлди. Масалан, гипогликемия эпизодлари 4% дан ортиқ бўлган гуруҳда LF <35 мс² билар беморларнинг сони 66,7%, гипогликемия эпизодлари 4% дан кам бўлган гуруҳида эса 38,5% ташкил қилди ($\chi^2=6,43$; $p=0,02$). 100мс дан паст ВРС SDNN кўрсаткичи ҳам гипогликемия эпизодларининг частотаси юқори бўлган беморларда сезиларли даражада кўпроқ кузатилиб, 63,6%ни

ташқидл этган, гипогликемия эпизодлари 4% дан кам бўлган гуруҳида эса бу кўрсаткич 36,5% ни ташқил этди ($\chi^2=5,95$; $p=0,02$).

20 дан кам триангуляр индекс кўрсаткичи гипогликемия частотаси 4% дан ортиқ бўлган гуруҳда ишончли тарзда тез-тез учраган ва 54,5% ни ташқил этган бўлса, гипогликемия частотаси 4% дан кам бўлган гуруҳда бу кўрсаткичнинг 30,8% гача пасайиши кузатилган ($\chi^2=4,76$ $p=0,03$). Ўртача QTc қийматларининг қиёсий таҳлили ўрганилаётган кичик гуруҳларда сезиларли фарқларни аниқлади. Масалан, $TiR \geq 70\%$, гипо $<4\%$; гипер $\leq 30\%$ бўлган гуруҳда QTc нинг ўртача қиймати $295,6 \pm 78,1$ мс ни ташқил этган, $TiR \geq 70\%$, гипер $\leq 30\%$, аммо гипогликемия эпизодлари 4%дан ортиқ бўлган кичик гуруҳда бу кўрсаткич анча юқори бўлиб, $401,0 \pm 42,3$ мс ($p < 0,00001$) ташқил этди.

"Гипогликемик препаратларни қабул қилишга қараб гипогликемия хавфини баҳолаш" боб ости бўлимида барча беморлар қабул қилинаётган препаратларга кўра бир неча гуруҳга бўлинган. TBR 4% дан ошган ҳолатда, бемор GPO+ гуруҳига қўшилган.

Амалга оширилаётган терапияни таҳлил қилиш қуйидагиларни кўрсатди:

46 нафар бемор (27,3%) монотерапияда, булардан 22 нафари (47,8%) метформин монотерапиясида бўлиб, 9 таси (19,6%) сульфонилмочевина препаратларини, 8 таси (17,3%) ДПП-4 ингибитори препаратларини, 7 таси (15,2%) ГПП-1 агонисти препаратларини қабул қилган.

82 нафар бемор (48,8%) дуал терапияда бўлган. Шу билан бирга, дуал терапиянинг бир қисми сифатида метформин 39 (47,5%) ҳолатда, сулфонилурия препаратлари 10 (12,2%) ҳолатда, ДПП-4 ингибитори 15 (18,3%) ҳолатда, ГПП-1 агонисти препаратлари 9 (10,9) ҳолатда, SGLT-2 9(10,9%) ҳолатда беморларда қўлланилган.

95 нафар беморда (56,5%) триал терапия ўтказилган. Улардан 31 нафари (32,6%) ҳолатда метморфин, 18 (18,9%) ҳолатда сульфонилмочевина препаратлари, 25 (26,3%) ҳолатда ДПП-4 ингибитори, 9 (9,4%) ҳолатда ГПП-1 агонисти қўлланилган бўлиб, SGLT-2 12 беморда (12,6%) қўлланилган.

Гипогликемиянинг маълум бир препаратлар гуруҳини қабул қилиш билан боғлиқлигини ўрганиш гликемиянинг узоқ муддатли мониторинги натижаларини таҳлил қилиш орқали амалга оширилди. Шундай, узоқ муддатли мониторинг натижаларига кўра, гипогликемия эпизодларининг частотаси препаратлар комбинациясидан катъий назар метформин гуруҳида юқори бўлган ва 35 (38,0%) ҳолатда кузатилган, қолган 57 (62%) ҳолатда гипогликемия частотаси бутун кузатиш даври мобайнида 4% дан ошмаган ($\chi^2=6,15$; $p=0,01$).

Метформин гуруҳидаги гипогликемия эпизодларининг частотасини ўрганиш шуни кўрсатдики, у монотерапия сифатида 3 (13,6%) беморда қўлланганда, гипогликемия эпизодлари частотасининг 4% дан ортиши кузатилган, 19 (86,3%) ҳолатларда TAP 4% дан ошмаган. Дуал комбинация

туридаги гипогликемия частотасини таҳлил қилиш метаморфин билан комбинация қилинган даволашда беморларнинг 14 нафарида (35,8%) гипогликемиянинг пасайишига олиб келганини, қолган 25 беморда (64,1%) гипогликемия частотасининг 4% дан ортмаганини кўрсатди ($\chi^2=10,9$; $p=0,005$). Триал терапия жараёнида биров бошқача манзара кузатилди. 18 нафар беморда (58%) гипогликемия частотаси юқори бўлган, 13 нафарида (42%) эса умуман кузатилмаган. Сульфонилмочевина гуруҳидаги гипогликемия частотасини таҳлил қилиш гипогликемия эпизодлари частотасининг ишончли тарзда устуворлигини кўрсатди - 34 (91,9%), шу билан бирга 3 (8,1%) ҳолатда гипогликемия частотаси 4% дан ортмаган ($\chi^2=51,9$; $p<0,0001$). Моно, дуал, триал терапия таркибида сульфонилмочевина препаратларининг қўлланишига қараб гипогликемия эпизодларининг частотасини ўрганиш жараёнида, гуруҳлар ўртасида ишончли фарқлар аниқланмади. Сульфонилмочевина препаратларининг терапия таркибида қўлланилиши шаклидан қатъий назар, бу препаратлар гипогликемияни келтириб чиқарди. ДПП-4 ингибиторини қабул қилиш 27 та (56,2%) беморларда гипогликемия частотасини орттирди. Шу билан бирга, моно ва комбинацияланган терапия таркибида қўлланилишининг гипогликемик таъсирини ўрганиш кўйидаги аҳамиятли даражадаги фарқларнинг аниқланишига олиб келди: монотерапия сифатида қўлланилган ДПП-4 ингибитори препарати 2 (25%) ҳолатда гипогликемиянинг частотасининг ортишига олиб келди, қолган 6 (75%) ҳолатда эса гипогликемия частотаси 4% дан ошмади. Шунингдек, унинг дуал терапия таркибида қўлланилишининг самарасини ўрганиш жараёнида препаратнинг гипогликемиянинг юксалишига таъсир қилмаслигини аниқладик. Дуал терапия гуруҳидаги 4 (26,7%) беморда тез-тез гипогликемия кузатилган, 11 (73,3%) беморда гипогликемия частотаси 4% дан ошмаган. Қабул қилинган препаратлар миқдорининг кўпайиши билан гипогликемия эпизодларининг частотаси сезиларли даражада ошиб, беморларнинг 21 (84%) нафарида гипогликемия частотаси ошган, аксинча триал терапия гуруҳида гипогликемия аз кузатилиб, фақат 4 (16%) беморда кузатилган. Гуруҳлар ўртасидаги фарқлар аҳамиятли даражада эканлигини ҳам таъкидлаш керак ($\chi^2=16,3$; $<0,0001$).

ГПП-1агонисти гуруҳида ижобий расм кузатилган. наблюдалась положительная картина. Умуман олганда, гипогликемия ҳолатлари сезиларли даражада камайган- 22 (88%) ҳолатга нисбатан бор йўғи 3 (12%) ҳолатда кузатилган. Монотерапия таркибида ҳеч бир беморда гипогликемиянинг кучайишига олиб келмаган. Дуал терапия таркибида фақат 1 (12%) беморда гипогликемияга сабаб бўлган, қолган 8 (88%) ҳолатда гипогликемия частотаси 4% дан ошмади.

Шунга ўхшаш манзара триал терапиянинг гипогликемик таъсирини баҳолаш жараёнида ҳам кузатилди. ГПП-1 агонисти фақат 2 нафар беморда (23%) гипогликемияни келтириб чиқарди.

SGLT-2 препарати томонидан келиб чиқиши мумкин бўлган

гипогликемик хавфни таҳлил қилиш жараёнида, ушбу препаратнинг фақат 2 нафар беморда (9,5%) гипогликемиянинг юксалишига сабаб бўлганини аниқладик, бу ҳам унинг триал терапия таркибида қўлланилишида юз берди. Дуал терапия таркибида қўлланилиши гипогликемия эпизодлари частотасининг юксалиши умуман кузатлмади.

Тадқиқот жараёнида CONGA кўрсаткичи ва бемор ёшининг ўртасида тўғридан-тўғри корреляцион боғлиқлик ($R = 0,25$; $p = 0,002$), АФ нинг ривожланиши ($R=0,3$; $p=0,0001$), жуфтланган ҚЭС ($R=0,23$; $p=0,006$), СБК ($R=0,24$; $p=0,002$), ҚД давомийлигининг узайиши ($R=0,26$; $p=0,001$), гликатланган гемоглобиннинг ортиши ($R=0,18$; $p=0,02$) аниқланди.

CONGA ва юрак ритми вариабеллигининг SDNNi кўрсаткичи билан pNN50 ($R = -0,18$; $p = 0,01$) парасимпатик фаоллик ($R=-0,18$; $p=0,01$) ўртасида тескари корреляцион боғлиқлик аниқланди.

Клиник ва анамнестик параметрларнинг LBGi гипогликемия хавфи индекси билан ўзаро боғлиқлигини таҳлил қилиш жараёнида бу касалликнинг ЮИК ($R=0,24$; $p=0,002$), ҚД ($R=0,16$; $p=0,03$) каби оғирлаштирилган ирсият билан корреляцион боғлиқликни ва ДН ($R=0,20$; $p=0,008$), ДЭ ($R=0,24$; $p=0,002$) ва тана массаси индекси ТМИ ($R=0,22$; $p=0,008$) билан кузатилишини аниқлади. Биокимёвий ва функционал параметрлар орасида гипогликемия билан салбий боғлиқлик КФТ ($R=-0,25$; $p=0,001$), HbA_{1c} ($R=-0,17$; $p=0,03$), қоринча отилиш фракцияси ОФ ($R=-0,16$; $p=0,03$) да кузатилди. Гипогликемик сўровнома бўйича юқори баллар ва гуруҳли ҚЭС ҳолатлари ўртасида тўғридан-тўғри корреляция кузатилган бўлиб, булар мос равишда ($R=0,41$; $p=0,0000$) ва ($R=0,35$; $p=0,0000$) ташкил этди.

HBGI гликемия хавфи индекси ҚД ($R=0,24$; $p=0,001$), ҚД давомийлиги ($R=0,28$; $p=0,0003$), интима-медиа комплексининг қалинлиги ИМКҚ ($R=0,19$; $p=0,01$), ДН ($R=0,37$; $p=0,00000$) бўйича оғирлаштирилган ирсият билан бевосита корреляцияда бўлган.

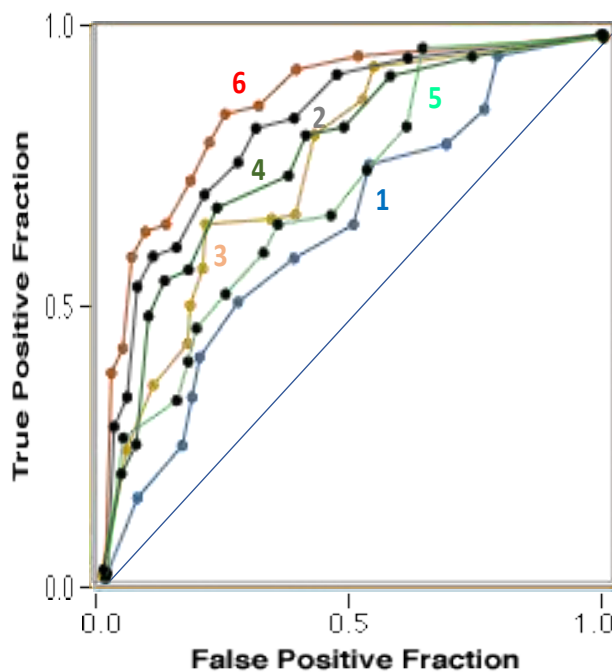
“Гликемик вариабеллик ва юрак ритми бузилишининг хавфини ҳисоблаш” деб номланган боб ости бўлимида хавф омилларини излаш ва гликемик вариабеллик моделини яратиш мақсадида кўп ўлчовли босқичли регрессия услуби қўлланилди (кўп чизикли регрессия тенгламасини топиш йўли билан кўп омилли регрессияни ҳисоблаш усули). Модель уйғунлигининг сифати кўп омилли детерминация коэффиценти R^2 қийматига кўра баҳоланди. Қуйидаги параметрларни ўз ичига олган матрица тузилди: анамнестик маълумотлар, клиник кўрсаткичлар, шунингдек, миокарднинг электр беқарорлиги кўрсаткичлари (жами 45 та хусусият). Кейинчалик, ҳар бир хусусият кодланди. Олинган натижаларга кўра, 6 та омил статистик аҳамиятга эга эканлиги аниқланди. Бошқа кўрсаткичлар аҳамиятсиз бўлиб чиқди, шунинг учун улар кейинчалик регрессия тенгламасига киритилмади. Кўп омилли корреляция коэффиценти R 0,76 га тенг бўлиб чиқди, яъни Multiple R қиймати 1га жуда яқин эканлиги ва бу сабабли ўзгарувчи ўлчамлар ўртасида кучли боғлиқлик мавжудлиги аниқланди. Детерминация коэффиценти R^2

0,71га тенг эди, бу - тузилган регрессия моделининг 71% гача ўрганилган омилларнинг ўртасидаги боғлиқликни тавсифлашни кўрсатади (ГВ (гипогликемия вариабеллиги) прогнозида омилларнинг иштироки. Фишернинг F-тести = 10,9958, аҳамиятлилик даражаси $p < 0,0000$, бу эса моделнинг статистик жиҳатдан юқори аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади. Бизнинг кейинги мақсадимиз ROC графигини тузиш ва сезгирлик (Se), ўзига хослик (Sp) ва ROC-эгри чизиғи остидаги майдон (AUC - Area Under Curve) моделининг умумий аниқлигини ҳисоблаш бўлиб, булар ROC-эгри чизиғи (Receiver Operating Characteristics) учун Жонс Хопкинс университети (Балтимор, Мэриленд, США <https://www.rad.jhmi.edu>) томонидан ишлаб чиқилган веб-калькулятор ёрдамида амалга оширилди.

Ҳар бир омилнинг прогностик аҳамиятини ҳисобга оладиган бўлсак, моделга киритилган 7та омилнинг диагностик жиҳатдан энг аҳамиятли бўлганлари - касалликнинг давомийлиги (AUC - 0,846 – градация бўйича “жуда яхши” деб баҳоланади), беморларнинг ёши (AUC - 0,778), ҚД бўйича ирсий юкланиш (AUC - 0,772) ва КП нинг қабул қилиниши (AUC - 0,737 - градация бўйича “яхши” деб баҳоланади). КФТ кўрсаткичининг прогностик аҳамияти (AUC - 0,649) ҳам “ўртача” деб баҳоланган.

НбА1с нинг (умумий аниқлик – 47,2%; Se – 46,6%; Sp – 48,1%; AUC - 0,530) ва 2 соатдан кейин глюкоза даражасининг (умумий аниқлик – 53,7%; Se – 53,8%; Sp – 53,6%; AUC - 0,564) прогностик аҳамияти қониқарсиз бўлиб баҳоланди.

Тадқиқот жараёнида ҳам омилнинг ўзининг прогностик аҳамияти, ҳам омиллар комбинациясининг аҳамияти баҳоланди (1-расм).



1 - КФТ

Умумий аниқлик – 60,5%; Se – 58,8%; Sp – 62,1%; AUC - 0,649

2 – Касалликнинг давомийлиги

Умумий аниқлик – 75,5%; Se – 70,3%; Sp – 80,4%; AUC - 0,846

3 – ҚД бўйича ирсий юкланиш

Умумий аниқлик – 73,4%; Se – 65,2%; Sp – 79,2%; AUC - 0,772

4 – Бемор ёши

Умумий аниқлик – 72,8%; Se – 67,6%; Sp – 77,2%; AUC - 0,778

5 КП қабул қилиниши

Умумий аниқлик – 63,7%; Se – 60,3%; Sp – 68,2%; AUC - 0,737

6 – 5 омилнинг комбинацияси

Умумий аниқлик – 78,2%; Se – 73,2%; Sp – 83,0%; AUC - 0,879

True Positive Fraction (Se - сезгирлик)
и False Positive Fraction (Sp – ўзига хослик)

1-расм. ГВ ни прогнозлаш логистик моделининг ROC-эгри чизиғи

AUC мезонлари

Градация	Прогностик аҳамияти	Градация	Прогностик аҳамияти
0,9-1,0	Юқори даражада	0,6-0,7	Ўртача
0,8-0,9	Жуда яхши	0,5-0,6	Қониқарсиз
0,7-0,8	Яхши		

Шунга карамай, биз кейинги босқичда барча омилларнинг йиғиндисининг прогностик аҳамиятини текшириб чиқиб, бу омилларни босқичма-босқич чиқариш усули билан таҳлил қилдик. Натижада, қуйидаги 5 омилнинг комбинацияси прогноз нуқтаи назаридан энг аҳамиятли бўлиб чиқди: касалликнинг давомийлиги, беморларнинг ёши, ҚД бўйича ирсий юки, КП нинг қабул қилиниши ва КФТ, бунда кўрсаткичларнинг умумий аниқлиги 78,2% ни, Se – 73,2% ни, Sp – 83,0% ни ва AUC - 0,879 ни ташкил этди.

Алоҳида ҳолатлар учун ГВ ривожланиш эҳтимолини ҳисоблаш қуйидаги формула орқали амалга оширилди:

$$P = 1 / (1 + e^{-z})$$

Бу ерда z (регрессия тенгламаси) = $c + (b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \dots + b_n \cdot x_n)$, c – константа, b_1 – бинар логистик регрессиянинг ҳисобланган коэффицентлари, x_1 – мустақил ўзгарувчи ўлчамлар қиймати, e – натурал логарифм асоси 2,72.

Шундай қилиб, ГВ хавфини прогнозлаш модели қуйидаги шаклга эга:

$$P_{ГВ} = \frac{1}{1 + e^{-[18,2 + (0,38 \cdot A + 0,64 \cdot B + 0,02 \cdot C + 0,26 \cdot D - 0,005 \cdot E)]}}$$

Бу ерда $P_{ГВ}$ – гликемик вариабеллик ривожланиш хавфининг кўрсаткичи, %; Const = 18,2;

A - ҚД давомийлиги, йил;

B – бемор ёши, йил;

C – 1 га тенг ҚД бўйича ирсиятни тавсифловчи қиймат, агар ирсий юк мавжуд бўлса; ва агар ирсий юк бўлмаса 0 га тенг;

D – КП нинг қабул қилиниши, агар қабул қилинган бўлса - 1, қабул қилинмаган бўлса - 0;

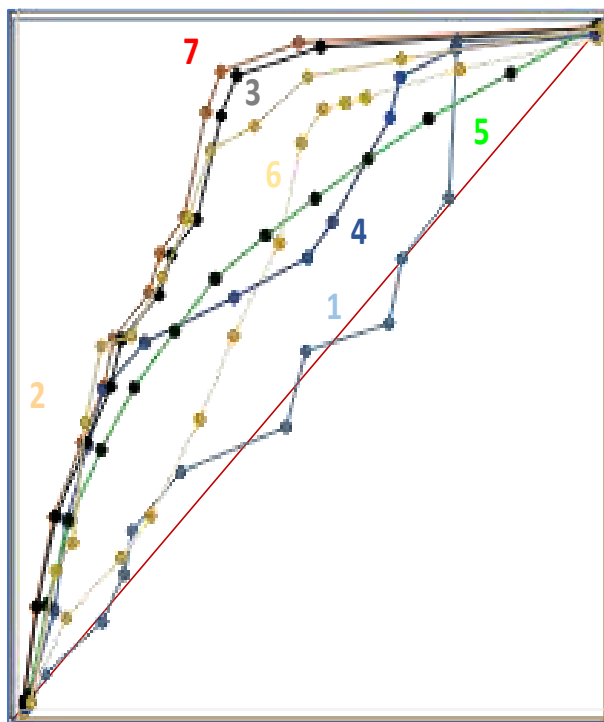
E - КФТ кўрсаткичи, мл/мин/1,73м².

Илмий ишнинг кейинги қисмида қандли диабет билан оғриган беморларда ГВ прогнозлаш моделини тузишнинг клиник мисоли тақдим этилади. Шундай қилиб, қандли диабет билан оғриган беморларда ГВ ни прогнозлаш учун касалликнинг давомийлиги, беморнинг ёши, қандли диабет бўйича ирсий юкланиш, КП нинг қабул қилиниши ва эгри чизиқ остидаги майдон билан КФТ кўрсаткичининг (AUC) 0,879 га тенг бўлиши каби омилларни ўз ичига олган прогностик модель статистик жиҳатдан юксак аҳамиятга эгадир.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичи хавф омилларини излаш ва юрак ритмининг бузилиши (ЮРБ) моделини яратиш эди. Бунинг учун қуйидаги параметрларни ўз ичига олган матрица тузилди: анамнестик маълумотлар, клиник кўрсаткичлар, шунингдек, миокарднинг электр беқарорлиги

кўрсаткичлари (жами 60 та кўрсаткич). Натижаларга кўра 14 омил статистик аҳамиятга эга бўлиб чиқди. Кўп омилли корреляция коэффиценти R 0,83 эди, яъни Multiple R қиймати 1га жуда яқин эканлиги ва бу сабабли ўзгарувчи ўлчамлар ўртасида кучли боғлиқлик мавжудлиги аниқланди. Детерминация коэффиценти R^2 0,79га тенг эди, бу - тузилган регрессия моделининг 79% гача ўрганилган омилларнинг ўртасидаги боғлиқликни тавсифлашни кўрсатади (ЮРБ прогнозида омилларнинг иштироки). Фишернинг F -тести = 13,2700, аҳамиятлилик даражаси $p < 0,0000$, бу эса модельнинг статистик жиҳатдан юқори аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади.

Сўнгра, ГВ прогнозида бўлгани каби, ROC графиги тузилган бўлиб, модельнинг умумий аниқлик кўрсаткичи, Se, Sp ва ROC эгри чизиғи остидаги майдон (AUC) ҳисоблаб чиқилди. Омиллар орасига бемор ёши, СМнинг қабул қилиниши, КПнинг қабул қилиниши, касаллик давомийлиги, УА кўрсаткичи ва қандли диабет бўйича ирсий юкланиш киритилди (2-расм).



True Positive Fraction (Se - сезгирлик)
ва False Positive Fraction (Sp - ўзига хослик)

- 1- Беморнинг ёши
Умумий аниқлилик – 47,6%; Se – 41,7%;
Sp – 54,5%; AUC - 0,574
- 2- СМнинг қабул қилиниши
Умумий аниқлилик – 69,6%; Se – 63,0%;
Sp – 77,0%; AUC - 0,800
- 3 – КПнинг қабул қилиниши
Умумий аниқлилик – 64,8%; Se – 60,4%;
Sp – 76,3%; AUC - 0,807
- 4– Касалликнинг давомийлиги
Умумий аниқлилик – 61,8%; Se – 60,9%;
Sp – 63,4%; AUC - 0,704
- 5 – Бел ҳажми
Умумий аниқлилик – 64,5%; Se – 62,1%;
Sp – 67,3%; AUC - 0,685
- 6– ҚД бўйича ирсий юкланиш
Умумий аниқлилик – 64,7%; Se – 69,7%;
Sp – 55,4%; AUC - 0,664
- 7 – 6 омил комбинацияси
Умумий аниқлилик – 65,8%; Se – 60,9%;
Sp – 77,9%; AUC - 0,838

2-расм. ЮРБни прогнозлаш логистик моделининг ROC-эгри чизиғи

Ушбу блокда КПнинг қабул қилиниши (AUC - 0,822 градация бўйича «жуда яхши» деб баҳоланди), СМнинг қабул қилиниши (AUC - 0,800 градация бўйича «жуда яхши» деб баҳоланди) ва касалликнинг давомийлиги (AUC - 0,715 градация бўйича «яхши» деб баҳоланди).

Прогнозга нисбатан ўртача деб баҳоланган омиллар БҲ (умумий аниқлилик - 64,5%; Se – 62,1%; Sp – 67,3%; AUC - 0,683) ва қандли диабет бўйича ирсий юкланиш (умумий аниқлилик – 64,7%; Se – 69,7%; Sp – 55,4%; AUC - 0,674) бўлди. Қоникарсиз деб баҳоланганлар - беморнинг ёши (умумий

аниқлилик – 47,6%; Se – 41,7%; Sp – 54,5%; AUC - 0,574).

Шунга қарамай, барча 6 омил биргаликда ҳисобга олинганда, блокнинг прогностик аҳамияти “жуда яхши” градацияга (AUC - 0,838) мос кела бошлади. Тадқиқотимизнинг кейинги босқичида 11 омилнинг таҳлили ўтказилган бўлиб (TBR, HBGI, CONGA, СБК, Чап қоринча диастолик дисфункцияси (ЧҚДД), SDNN, СМнинг қабул қилиниши, КПнинг қабул қилиниши, касалликнинг давомийлиги, БХ, қандли диабет бўйича ирсий юкланиш), булар градация бўйича «яхши» ва «ўрта» прогностик аҳамиятга эга деб баҳоланди.

Олинган маълумотларга кўра, 6 омилнинг комбинацияси прогноз нуқтаи назаридан энг қимматли бўлиб чиқди: ТBR, СБК, СМнинг қабул қилиниши, КПнинг қабул қилиниши, БХ, касалликнинг давомийлиги, бунда умумий аниқлик 70,8% ни, Se – 64,9% ни, Sp – 83,1% ни ва AUC - 0,888 ни ташкил этди, бу эса прогностик градацияга кўра “жуда яхши” деб баҳоланганидир. Шундай қилиб, юрак ритмининг бузилиши хавфини прогнозлаш модели қуйидаги шаклга эга:

$$P_{\text{ЮРБ}} = \frac{1}{1+e^{-[31,1+(0,19 \cdot A+0,21 \cdot B+0,74 \cdot C+0,79 \cdot D-0,39 \cdot E+1,59 \cdot F)]}}$$

Бу ерда:

$P_{\text{ЮРБ}}$ – юрак ритми бузилиши учун хавф кўрстакичи, %;

31,1 = Const;

e – 2,72 натурал логарифм асоси;

A - ТBR, белгиланган диапазондан паст ҳолатда қолиш вақти %;

B - СБК, сурункали буйрак касаллиги, бор бўлса - 1, йўқ бўлса - 0;

C - СМнинг қабул қилиниши, ҳа - 1, йўқ - 0;

D – КПнинг қабул қилиниши, ҳа - 1, йўқ - 0;

E – БХ (бел ҳажми), см;

F - касалликнинг давомийлиги, йил.

Шундай қилиб, қандли диабет билан оғриган беморларда ЮРБ ни прогнозлаш учун ТBR кўрсаткичи, СБКнинг мавжудлиги, СМнинг қабул қилиниши, КПнинг қабул қилиниши, БХ, касалликнинг давомийлиги ва эгри чизик остидаги майдон билан КФТ кўрсаткичининг (AUC) 0,888 бўлиши каби омилларни ўз ичига олган прогностик модель юксак аҳамиятга эгадир.

ХУЛОСАЛАР

1. Миокарднинг электр бекарорлиги кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили ҚДнинг сезиларли даражада ҚЭС билан, шу жумладан унинг юқори градациялари билан, шунингдек, АФ билан боғлиқ эканлигини кўрсатди. Симпатикотонияни ва юрак ритмининг умумий вариабеллигининг пасайишини тавсифловчи кўрсаткичлар ҚД билан кузатиладиган ЮИК билан оғриган беморлар гуруҳида ҚД бўлмай ЮИК билан оғриган беморлар гуруҳига қараганда сезиларли даражада юқоридир.

2. Гликатланган гемоглобиннинг юқори даражаси ҚД нинг узок давом этиши ($\chi^2=5,72$; $p=0,02$), артериал гипертензия ($\chi^2=7,90$; $p=0,005$), СБК нинг оғир босқичи ($\chi^2=6,82$; $p=0,01$), диабетик нейропатия ($\chi^2=29,0$; $p<0,0001$), дисциркулятор энцефалопатиянинг мавжудлиги ($\chi^2=7,96$; $p=0,005$), шунингдек, атеросклероз жараёнларининг кучайиши билан кузатилиб, бу стенокардиянинг юқори синфларининг юзага келишига ($\chi^2=10,4$; $p=0,002$) ва уйку артерияларининг шикастланишига сабаб бўлади. Гликатланган гемоглобин даражаси юқори бўлган беморлар гуруҳи атероген липид фракцияларининг юқори даражаси, қон зардобиди калий даражасининг пасайиши ва гемостазнинг коагуляцион тизимининг фаоллашиши билан тавсифланади.

3. Гликатланган гемоглобин даражасига кўра миокарднинг электр беқарорлигини таҳлил қилиш жараёнида таққосланган гуруҳлар ўртасида жуфтланган ҚЭС нинг кузатилиш частотасидан бошқа сезиларли фарқларни аниқламади ($\chi^2=4,60$; $p=0,03$).

4. СGM мониторинги кўрсаткичларининг таҳлили беморларнинг фақат 49,4 фоизи гликемиянинг керакли терапевтик диапазониди ($TiR \geq 70$) бўлганлигини кўрсатди. Шу билан бирга, терапевтик диапазоннинг етарли эмаслиги гликатланган гемоглобиннинг 6,8% дан 9,1% гача ($p<0,0001$), НОМА-IR индексининг 4,9 дан 6,7 ($p=0,002$) гача кўтарилишига, КФТ нинг 82,4 мл/дақ/1,73 м² дан 52,6 мл/дақ/1,73 м² гача ($p<0,0001$) тушиб кетишига боғлиқ бўлган.

5. Гликатланган гемоглобинни ва беморлар ҳолатини TiR бўйича баҳолаш усулининг қўлланилиши, гипогликемик сўровнома натижаларига кўра, TiR етарли бўлмаган беморлар гуруҳида гипогликемия умумий кўрсаткичининг сезиларли даражада юқори қийматларга кўтарилишини ва, бу ерда $u = 16,0 \pm 6,1$ баллни ташкил этишини кўрсатди, аксинча, етарли терапевтик диапазонга эга бўлган гуруҳида максимал гипогликемия кўрсаткичи $11,3 \pm 7,9$ баллни ташкил этди ($p<0,0001$).

6. Турли хил терапевтик диапазонга эга бўлган гуруҳларда юрак ритми бузилиши частотасини ўрганиш жараёнида ҳар хил TiR билан гуруҳларда юрак ритми бузилиши частотасида аҳамиятли фарқ бўлмаслигини кўрсатди. Аниқланган аҳамиятли фарқ фақат $TiR < 70\%$ гуруҳида учраб турган жуфтланган ҚЭСларга ($\chi^2=6,20$; $p=0,01$) ва АФ пароксизмаларига ($\chi^2=9,77$; $p=0,002$) тегишли кузатилди.

7. Биринчи бор миокарднинг электр беқарорлигининг гипогликемия кўрсаткичи билан ўзаро боғланишда эканлиги аниқланди, бу TBR 4% дан ортиқ бўлган беморлар гуруҳида юрак ритми вариабеллигининг пасайиши билан олиб бориладиган гипогликемик терапияга боғлиқ равишда ҳаёт учун хавф солувчи юрак ритмининг бузилиши, QT оралиғининг узайиши, ва юрак уриш тезлиги ўзгарувчанлигининг пасайиши билан ифодаланди.

8. Биринчи бор, юрак ритми ва гликемияни синхрон мониторинг қилиш асосида барча клиник ва биокимёвий кўрсаткичларнинг прогностик кучи

баҳоланган бўлиб, кўп омилли таҳлил усули ёрдамида гликемия вариабеллиги (умумий аниқлилик 78,2%, Se – 73,2%, Sp – 83,0%) хавфини ва юрак ритми бузилишини (умумий аниқлилик 70,8%, Se – 64,9%, Sp – 83,1%) ўлчаш имконияти яратилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

МИРЗАРАХИМОВА ЗУЛЬФИЯ ХУСАНХОДЖАЕВНА

**РОЛЬ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛИКЕМИИ В ФОРМИРОВАНИИ
ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ
ИБС С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

14.00.03 – Эндокринология

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

Ташкент -2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2020.2.PhD/Tib1141.

Диссертация выполнена в Республиканском Специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии.

Автореферат диссертации на трёх языках – узбекский, русский, английский (резюме) размещен на веб-странице Научного Совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02. по присуждению учёных степеней при Ташкентской Медицинской Академии (www.tma.uz) и информационно-образовательного портала «ZiyoNet» (www.ziyo.net.uz).

Научный руководитель

Рахимова Гулнара Нишановна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты

Нажмиддинова Дилором Камаритдиновна
доктор медицинских наук, профессор

Алимов Дониёр Анварович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Андижанский медицинский институт

Защита диссертации состоится 13 апр 2022 года 13⁰⁰ часов на заседании Научного Совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02. по присуждению учёных степеней при Ташкентской Медицинской Академии по адресу: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел/факс: (+99878) 1507825, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be found in the Information and Resource Center of the Tashkent Medical Academy No 676 (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobiy st., 2. Tel / fax: (+99878) 1507814).

Автореферат диссертация разослан 30 март 2022 года.
(Протокол рассылки № 8 от 30 март 2022 года).



[Handwritten signature]

А.Г.Гадаев
Председатель Научного совета
по присуждению учёных степеней
д.м.н., профессор

[Handwritten signature]

Д.А.Набиева
Учёный секретарь Научного совета
по присуждению учёных степеней,
к.м.н., доцент

[Handwritten signature]

С.И.Исмаилов
Председатель научного семинара
при Научном совете
по присуждению учёных степеней,
д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии, PhD)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время во всем мире сахарный диабет (СД) достиг масштабов эпидемии, и его распространенность продолжает расти. Последствия диагноза СД столь же серьезны, как и диагноза ишемической болезни сердца (ИБС). Сердечно-сосудистая смертность во всех возрастных группах и для обоих полов увеличивается «в равной степени при СД или инфаркте миокарда (ИМ) в анамнезе, и эти два фактора имеют выраженный синергизм»¹. Кроме того, СД (особенно СД 2 типа) ассоциирован с кластерными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Среди взрослых с СД от 75% до 85% встречается артериальная гипертензия, от 70% до 80% — повышенный уровень ЛПНП и от 60% до 70% — ожирение.¹ ИБС СД связаны с 2-4-кратным увеличением риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

В мире ведутся многочисленные исследования, направленные на поиск новых возможностей контроля течения и лечения СД при ИБС. Особое значение придается контролю variability гликемии, оцененной с помощью длительного мониторинга во взаимосвязи с электрической нестабильностью миокарда, оптимизации проводимой гипогликемической терапии. В этой связи, приобретает большое значение разработка методов оценки риска развития высокой variability гликемии и, связанных с ней, сложных нарушений ритма сердца.

В нашей стране проводится масштабная работа по оказанию населению специализированной качественной кардиологической помощи и внедрению высокотехнологичных методов лечения. Повышение уровня медицинских услуг на новый уровень в соответствии со Стратегией действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017 — 2021 годы по «повышению качества медицинских и социально-медицинских услуг, обеспечению снижения заболеваемости и увеличения продолжительности жизни населения»², намечены важнейшие задачи. Одним из актуальных направлений реализации этих задач является разработка мер по предотвращению смертности от ССЗ, снижению инвалидности и их использование в других сферах здравоохранения.

Данное диссертационное исследование служит выполнению задач, указанных в указах Президента Республики Узбекистан УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, Приказе Президента Республики Узбекистан ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи

¹ Preis SR, Pencina MJ, Hwang SJ, et al. Trends in cardiovascular disease risk factors in individuals with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;120:212–220.

² Указ Президента Республики Узбекистан №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

населению Республики Узбекистан на 2017 — 2021 годы» и других нормативно-правовых актов.

Все вышесказанное, определяет актуальность исследования, направленного на анализ взаимосвязи между вариабельностью гликемии и развитием электрической нестабильности миокарда с последующей разработкой подходов к оценке риска гипогликемий и аритмий.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа была выполнена в рамках приоритетных направлений развития науки и технологий Республики Узбекистан –VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Анализ литературы последних лет показывает, что исследователи признают гипогликемически обусловленное поражение автономной нервной системы как основное патогенетическое звено развития внезапной смерти. В частности, Dan Streja, Chow J. и другими исследователями показано, что нарушение автономной регуляции увеличивает риск гипогликемии в 25 раз, что в свою очередь провоцирует повторные случаи гипогликемии. Кроме этого, Pearson E.C. в своих исследованиях доказал корреляцию СД с удлинением интервала PQ у больных ИБС.

В исследованиях Manschot S.M., Biessels G.J., и Cameron N.E. была показана отрицательная прогностическая роль пожилого возраста, коморбидных состояний в развитии сердечно-сосудистых катастроф, вследствие гипогликемии при СД 2 типа. Owan T., Hodge D., Herges R в своих трудах обосновали уровень гликемии менее 3 ммоль/л в течение более 30 мин, а также удлинение QTc и ЖТ, приводящие к увеличению риска ФЖ и ВС. Более того, во Фремингемском исследовании была показана независимая роль СД в развитии ФП. Lee P. W., Zhang Q., Yip G. W доказали частую встречаемость ФП у больных с СД, нежели без него во взаимосвязи с АГ.

M.V. Kamath, E.L. Fallen, Lombardi F, Sandrone, S. Perngruner доказали достоверно высокую частоту встречаемости синусовой тахикардии при СД, СВТ, пароксизмальной ФП. Kirchhof P., Auricchio A., Vax J., Crijns H., Camm J., показали эффективность использования сочетанного длительного синхронного мониторинга гликемии и нарушений ритма сердца у больных СД и ИБС, для выявления взаимосвязи между вариабельностью гликемии и нарушений ритма сердца, но не было исследований, оценивавших взаимосвязь вышеуказанных параметров с сахароснижающей терапией.

На сегодняшний день нет отечественных и зарубежных исследований по эффективности применения современных сахароснижающих препаратов на электрическую нестабильность миокарда, а высокая распространенность нарушений ритма сердца среди больных сахарным диабетом делает выбранное нами направление исследования актуальным.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами, выполненными в научно-исследовательском учреждении.

Диссертационное исследование выполнялась в рамках прикладного гранта АДСС 1009 «Разработка персонализированных высокотехнологичных методов лечения и реабилитации пациентов с тяжелыми ССЗ» (2021-2023)гг

Цель исследования:

Определить влияние суточных колебаний гликемии у пациентов с СД 2-го типа и ИБС на электрическую нестабильность миокарда путем одномоментного суточного глюкокардиомониторирования в зависимости от сахароснижающей терапии.

Задачи исследования:

- проведение анализа частоты и структуры нарушений ритма сердца у больных с сахарным диабетом 2 типа и ИБС;
- оценить взаимосвязь между уровнем гликированного гемоглобина и клиническим течением ИБС у больных с СД 2 типа;
- проведение сравнительного анализа нарушений ритма сердца у больных ИБС и СД в зависимости от достижения терапевтического диапазона и гликемического контроля;
- проведение анализа электрической нестабильности миокарда в зависимости от вариабельности гликемии;
- сравнительная оценка рисков гипогликемии в зависимости от сахароснижающей терапии.

Объектом исследования явились 168 больных с ИБС и СД 2 типа и 64 больных с ИБС без СД 2 типа, находившиеся на стационарном и амбулаторном лечении

Предметом исследования были клинические, функциональные, инструментальные и лабораторные показатели пациентов.

Методы исследования. В работе использованы клинические, функциональные, инструментальные (ЭКГ, ЭхоКГ) и биохимические методы исследования.

Научная новизна исследования:

установлено, что факторами, ассоциирующимися с высоким уровнем гликированного гемоглобина являются длительный стаж СД, артериальная гипертония, выраженность процессов атеросклероза, дисциркуляторной энцефалопатии и ХБП;

с помощью длительного CGM мониторинга было доказано, что только 49,4% больных ИБС и СД 2 типа находятся в оптимальном терапевтическом диапазоне ($TiR > 70\%$);

с помощью многофакторного логистического анализа выявлены основные факторы риска вариабельности гликемии: скорость клубочковой фильтрации, длительность заболевания, возраст, а также наследственность по СД;

с помощью многофакторного логистического анализа выявлены основные факторы риска нарушений ритма сердца при СД 2 типа: возраст, прием сульфонилмочевины, комбинация 2 и более препаратов, стаж СД,

отягощенный наследственный анамнез по СД.

Практические результаты исследования состоят в следующем:

полученные в ходе исследований результаты синхронного длительного мониторинга гликемии и нарушения ритма сердца позволили лучше изучить механизм возникновения и прогрессирования электрической нестабильности миокарда во взаимосвязи с клинико-анамнестическими показателями при ИБС и СД 2 типа;

разработаны методы расчета риска вариабельности гликемии, а также нарушений ритма сердца у больных ИБС и СД 2 типа, которые помогут персонализировано подойти к подбору антигипергликемической терапии и позволит снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Достоверность результатов исследования обосновывается корректностью применения в работе теоретического подхода, методов, точностью произведенных исследований, достаточным объемом выборки больных с СД и ИБС, применением современных статистических методов клинических, функциональных, биохимических, методов исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследователями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в существенном вкладе в изучение патогенеза развития электрической нестабильности миокарда во взаимосвязи с вариабельностью гликемии, а также клинико-функциональными показателями больных ИБС и СД 2 типа.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке, внедрении метода расчета вариабельности гликемии и электрической нестабильности миокарда у больных ИБС и СД 2 типа, что позволит персонализировать антигипергликемическую терапию и снизить частоту рисков сердечно-сосудистых осложнений.

Внедрение результатов исследования:

по результатам исследования, посвященного изучению роли вариабельности гликемии по влиянию на электрическую нестабильность миокарда при ИБС и СД 2 типа:

на основании полученных результатов оптимизации диагностики нарушений ритма сердца во взаимосвязи с вариабельностью гликемии утверждена методическая рекомендация «Возможности оптимизации гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2 типа» (Утверждено в Министерстве Здравоохранения от 14.06.21 №8 н-р/509). Методические рекомендации послужили оптимизации диагностики и раннему выявлению нарушения ритма сердца у больных ИБС и СД 2 типа.

Полученные в исследовании результаты оптимизации диагностики и лечения нарушений ритма сердца у больных ИБС и СД 2 типа внедрены в систему здравоохранения, в том числе в практику Каршинского филиала Республиканского специализированного научно-практического медицинского

центра кардиологии и многопрофильной центральной поликлиники Шайхантахурского района г. Ташкента (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №08-03/7792 от 08.07.2021 года). Применение полученных научных результатов на практике позволило достичь широкого выявления группы риска больных с нарушениями ритма сердца, а также частой гипогликемией.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования доложены и обсуждены на 7 научно-практических конференциях, в частности на 5 международных и 2 республиканских конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 13 работ, из них 6 статей, в том числе 5 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан и 2 в зарубежных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, 4 основных глав, выводов, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 128 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации «**Современные взгляды на взаимосвязь ИБС и СД 2 типа и методы оценки ведения больных**» проведен подробный анализ регионарных и международных научных исследований, посвященных диссертации. Глава литературного обзора состоит из 4 подглав, где приведены данные по патогенетическим механизмам развития и прогрессирования СД, особенностях течения ИБС на фоне СД, различным видам оценки гликемии, взаимосвязи ее с электрической нестабильностью миокарда (ЭНМ).

Во второй главе диссертации «**Общая характеристика клинического материала и методов исследования**» описаны материалы и методы исследования, содержится характеристика включенных в исследование больных ИБС с СД 2 типа и ИБС без СД и использованных методик, а также статистических методов, с помощью которых проводилась оценка полученных результатов. Работа выполнена на базе Республиканского Специализированного Центра Кардиологии с 2019 по 2022 годы.

Согласно поставленной цели и задачами данное исследование носило проспективный наблюдательный характер. В исследование вошло 168

больных, страдающих ИБС и СД 2 типа (62 женщины, 106 мужчин), проходивших обследование в различных отделениях Республиканского Специализированного Научно-практического медицинского центра кардиологии за период 2018-2020 годы. Средний возраст больных составил $59,5 \pm 10,4$ лет. Критериями включения в исследование явились: наличие ангиографически подтвержденной ИБС в сочетании с СД 2 типа; стабильные формы ИБС; согласие больного на принятие участия в исследовании. Критериями исключения из исследования явились: перенесенный ИМ, ОНМК; нестабильные формы ИБС; возраст старше 65 лет; СД 1 типа; наличие ТТЗ; постоянные формы ФП; ХБП выше 3 Б стадии; ишемическая этиология желудочковых нарушений ритма сердца; отказ больного от участия в исследовании. Группу сравнения составили 64 больных с ИБС сопоставимого возраста, подтвержденной клинически и с помощью КАГ и не страдающих СД.

Всем пациентам проводились общеклинические исследования, включающие осмотр, сбор анамнеза, измерение АД, ЧСС, аускультацию, пальпацию, изучение антропометрических данных. Оценка углеводного обмена с помощью системы длительного мониторинга CGM осуществлялась с помощью системы мониторинга глюкозы FreeStyle Flash Libre. Границы измерения уровня глюкозы данным прибором составляют от 2,2 ммоль/л до 22,2 ммоль/л. Оценивались ночной период наблюдения — период с 22 часов до 7 часов утра следующего дня, дневной период наблюдения - период с 7 часов утра до 22 часов вечера, усредненные за час значения гликемии, а также разница между максимальным и минимальным значением гликемии за час (амплитуда), периоды с эпизодами гипогликемии. Под экскурсией глюкозы при исследовании с использованием СНМГ понималось колебание уровня глюкозы вне установленного диапазона нормогликемии (рекомендованного врачом); стандартно экскурсия учитывалась в сутки, когда эпизод начался; под периодом нормогликемии в исследовании с использованием СНМГ понимался уровень глюкозы от 3,9 до 10 ммоль/л, который рекомендован в литературе (Shichiri M. с соавт., 2000; Vode W.W. с соавт, 2005); под периодом гипергликемии понимался уровень глюкозы более 10 ммоль/л; под периодом гипогликемии понимался уровень глюкозы менее 3,9 ммоль/л.

Согласно Международному руководству по непрерывному мониторингованию гликемии от 2017 года нами были оценены следующие показатели: время нахождения в терапевтическом диапазоне – TiR (3,9-10 ммоль/л). вариабельность гликемии – SD; площадь под кривой (Area Under Curve — AUC) отражает постпрандиальные колебания уровня глюкозы и рекомендована для исследовательских целей; для оценки индексов «риска» гипогликемии и гипергликемии рекомендованы показатели Low Blood Glucose Index — LBGi и High Blood Glucose Index — HBGi, предложенные Kovatchev и соавт. исходно для анализа данных СГК, а в дальнейшем для данных НМГ.

Полученные данные обрабатывали с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Достоверность различий показателей оценивали с помощью непараметрического критерия χ^2 (критерий Пирсона). Количественные показатели при нормальном распределении представлены в виде $M \pm SD$. Для оценки корреляции нами использован метод ранговой корреляции по Спирману. При оценке коэффициента корреляции (r) учитывались значения от -1, до +1. При $r = 1$ корреляции имела прямую связь, а при $r = -1$ - строго обратная связь. При $r > 0,7$ взаимосвязь определялась как - сильная, r в пределах 0,5 до 0,69 - средняя; от 0,3 до 0,49 - умеренная; $r < 0,29$ - слабая. Прогностическую значимость факторов оценивали с помощью ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой определяли при помощи стандартной формулы: $AUC = (Se + Sp) / 2$; где Se (sensitivity - чувствительность) и Sp (specificity - специфичность). Статистически значимыми рассматривали различия при $p < 0,05$.

Третья глава «Собственные результаты» состоит из 4-х подглав. В подглаве «**Клиническая характеристика больных**» дано описание групп больных ИБС с СД и без СД. Анализ клинико-anamnestических показателей в изучаемых группах показал, что ИБС в сочетании с СД достоверно чаще ассоциируется с ожирением, отягощенной наследственностью по СД, снижением фильтрационной способности почек и выявляемостью дисциркуляторной энцефалопатии. Во второй подглаве сравнивались нарушения ритма сердца в группах с ИБС и СД и без СД. Сравнительный анализ показателей электрической нестабильности миокарда показал, что СД достоверно чаще ассоциировался с высокой частотой встречаемости ЖЭС, в том числе высоких градаций, а также ФП. Показатели, характеризующие симпатикотонию и снижение общей вариабельности ритма сердца были достоверно выше в группе больных с СД. В третьей подглаве проведен анализ взаимосвязи клинико-anamnestических показателей в зависимости от уровня гликированного гемоглобина. В группе больных с уровнем гликированного гемоглобина $\geq 7,0\%$ подавляющее большинство больных составило 76,4% против 23,6% в группе с гликированным гемоглобином $< 7,0\%$ ($\chi^2 = 5,72$; $p = 0,02$). В группе с $HbA1c \geq 7,0\%$ достоверно чаще регистрировались случаи АГ 81,8%, тогда как в группе с $HbA1c < 7,0\%$ АГ страдали 62,1% ($\chi^2 = 7,9$; $p = 0,005$). Гликированный гемоглобин выше 7% достоверно чаще ассоциировался с ХБС 3 б ст ($\chi^2 = 6,82$; $p = 0,01$). Диабетическая нейропатия достоверно чаще ассоциировалась с $HbA1c \geq 7,0\%$ и наблюдалась у 90%, тогда как в группе с $HbA1c < 7,0\%$ ДН выявлялась у 53,4% ($\chi^2 = 29$; $p < 0,0001$). Дисциркуляторная энцефалопатия выявлялась у 59,1% больных из группы с $HbA1c \geq 7,0\%$ и 36,2% с $HbA1c < 7,0\%$ ($\chi^2 = 7,96$; $p = 0,005$). В четвертой подглаве проведен тщательный анализ клинических жалоб в группах с различным уровнем гликированного гемоглобина. Группы достоверно различались по частоте встречаемости жалоб на боли в груди. Так в группе с $HbA1c < 7,0\%$ она наблюдалась у 19 (32,8%) больных, а в группе с уровнем $HbA1c \geq 7,0\%$ боль в

груди встречалась у 76 (69,1%) больных ($\chi^2=20,4$ $p<0,0001$). На сухость во рту жаловались 3 (5,2%) больных из группы с $HbA1c <7,0\%$, а из группы больных с уровнем $HbA1c \geq 7,0\%$ на сухость во рту жаловались 59 (53,6%) больных ($\chi^2=38,3$ $p<0,0001$). Кроме этого, эта же группа больных в 38 случаях предъявляла жалобы на повышенную жажду. Достоверные различия выявлены были и в отношении показателя жалоб на головную боль. Так, в группе с $HbA1c <7,0\%$ она наблюдалась у 8 (13,8%), а в группе с декомпенсированным СД головная боль беспокоила 32 (29,1%) больных ($\chi^2=4,9$ $p=0,03$). Несмотря на отсутствие достоверных различий в группе больных с $HbA1c \geq 7,0\%$ чаще наблюдались жалобы на одышку (43,6%), чувство нехватки воздуха (11,8%), повышение АД (60%).

В четвертой главе «**Особенности клинического течения ИБС у больных СД2 типа с различной степенью терапевтического диапазона**» согласно данным длительного мониторинга пациенты были разделены на две группы с показателем $TiR \geq 70\%$ ($n=83$) и $TiR <70\%$ ($n=85$). Анализ длительности СД показал, что в группе $TiR <70\%$ стаж СД был достоверно выше и составил $8,6 \pm 4,5$ лет, тогда как в группе $TiR \geq 70\%$ средняя продолжительность СД была $5,8 \pm 4,5$ лет ($p<0,0001$). Группы достоверно различались по частоте встречаемости АГ, где она достоверно чаще наблюдалась в группе $TiR <70\%$ - 85,9% против 63,9% в группе $TiR \geq 70\%$ ($\chi^2=10,9$ $p<0,0001$). Необходимо отметить достоверную ассоциацию недостаточного TiR с частотой диабетической нейропатии – 95,3% против 59% (31,5; $p<0,0001$), дисциркуляторной энцефалопатии – 63,5% против 38,6% ($\chi^2=10,5$; $p<0,0001$), а также диабетической полинейропатии – 78,8% против 33,7% ($\chi^2=34,7$; $p<0,0001$). Анализ выраженности симптомов гипогликемии выявил достоверно высокое значение суммарного показателя гипогликемии в группе больных с недостаточным TiR , где он составил $16,0 \pm 6,1$ баллов, тогда как в группе с достаточным терапевтическим диапазоном максимальный был гипогликемии составил $11,3 \pm 7,9$ баллов ($p<0,0001$).

Изучение распространенности нарушений ритма сердца в группах с различным терапевтическим диапазоном показал, что группы практически не различались по встречаемости нарушений ритма сердца (табл.4.1.9). Достоверные различия касались только парных ЖЭС, которые с достоверной частотой встречались в группе с $TiR <70\%$ и составили 55,3%, тогда как в группе с $TiR \geq 70\%$ ЖЭС 4 а класса выявлялась у 36,1% больных ($\chi^2=6,20$; $p=0,01$). Пароксизмы ФП достоверно чаще ассоциировались с недостаточным достижением терапевтического диапазона – 40% против 18,1% ($\chi^2=9,77$; $p=0,002$). Анализ вариабельности ритма сердца в зависимости от уровня достижения терапевтического диапазона показал отсутствие достоверных различий в изучаемых показателях, за исключением линейного показателя SDNN, низкие значения которого с достоверной частотой встречались в группе с низкой TiR и составили 47,1% больных, тогда как в группе с достаточным терапевтическим диапазоном этот показатель встречался у

30,1% больных ($\chi^2=5,08$; $p=0,03$). Анализ длительности интервала QTc не выявил достоверных различий между изучаемыми группами. QTc в группе больных $TiR \geq 70\%$ составил $448,6 \pm 24,8$ мс, тогда как в группе $TiR < 70\%$ - $454,9 \pm 21,1$ мс ($p=0,08$). QTc дневной составил $437,1 \pm 16,4$ мс и $440,5 \pm 20,3$ мс, соответственно группам с $TiR \geq 70\%$ и $TiR < 70\%$ ($p=0,24$). QTc ночной составил $456,5 \pm 19,9$ мс и $459,8 \pm 21,7$, соответственно группам с $TiR \geq 70\%$ и $TiR < 70\%$ ($p=0,31$). В подглаве «Особенности течения ИБС, состояние электрической нестабильности миокарда в зависимости от TAR и TBR» больные групп с различным терапевтическим диапазоном были разделены еще на подгруппы. Так, в группах больных с $TiR \geq 70\%$ и $TiR < 70\%$ больные были разделены на подгруппы со следующими критериями $TBR < 4\%$; $TAR \leq 30\%$; и $TBR \geq 4\%$; $TAR > 30\%$. Как показал сравнительный анализ групп по клинико-анамнестическим показателям в зависимости от частоты гипогликемии, даже при нахождении уровня гликемии в терапевтическом диапазоне $\geq 70\%$, но при превышении частоты эпизодов более 4% достоверно чаще наблюдались следующие различия.

Таблица 1.

Клинико-анамнестические особенности больных в группах с различным временем нахождения в терапевтическом диапазоне и частоты эпизодов гипогликемии

Кўрсаткичлар	$TiR \geq 70\%$				$TiR < 70\%$			
	$TBR < 4\%$; $TAR \leq 30\%$, n=45		$TBR \geq 4\%$; $TAR \leq 30\%$, n=38		$TBR < 4\%$; $TAR > 30\%$, n=52		$TBR \geq 4\%$; $TAR > 30\%$, n=33	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Мужчин	26	57,8	26	68,4	32	61,5	20	60,6
Женщин	19	42,2	12	31,6	20	38,5	13	39,4
Стаж СД								
До 5 лет	14	31,1	16	42,1	13	25,0	7	21,2
5-10 лет	31	68,9	22	57,9	39	75,0	26	78,8
ГБ	17	37,8	36	94,7*	41	78,8	32	97,0*
ХБП 1	13	28,9	11	28,9	8	15,4	7	21,2
ХБП 2	21	46,7	14	36,8	30	57,7	6	18,2*
ХБП 3 а	4	8,9	5	13,2	7	13,5	9	27,3
ХБП 3 б	7	15,6	8	21,1	7	13,5	11	33,3*
ДПН	12	26,7	37	97,4*	49	94,2	32	97,0
ДисЭнцефал	5	11,1	27	71,1*	31	59,6	23	69,7
ХСН ФК 1								
ФК 2	18	40,0	8	21,1	16	30,8	10	30,3
ФК 3	5	11,1	19	50,0*	24	46,2	21	63,6

Так, в группе с $TiR \geq 70\%$ но гипо $\geq 4\%$ достоверно чаще пациенты страдали АГ (94,7%), тогда как в группе с гипо $< 4\%$ она наблюдалась у 34,8% больных ($\chi^2=29,0$; $p < 0,0001$). Аналогичная картина наблюдалась в группе больных с недостаточным TiR , где АГ достоверно чаще встречалась в группе

с частыми эпизодами гипогликемии (97% против 78,8%, $\chi^2=5,47$; $p=0,02$).

Несмотря на то, что тяжесть ХБП независимо от уровня TiR , достоверно чаще ассоциировалась с частотой гипогликемии, достоверные различия выявлены только в отношении ХБП 2 и 3 б стадии в группе больных с низкой TiR , где в группе с частой гипогликемией она диагностировалась у 18,2%, тогда как в группе с частотой эпизодов гипогликемии ХБП 2 стадии выявлялась у 57,7% больных ($\chi^2=12,9$; $p<0,0001$). ХБП 3б стадии встречалась у каждого третьего пациента с частыми эпизодами гипогликемии и низкой TiR , тогда как при нечастых эпизодах гипогликемии ХБП 3 б стадии выявлялась у 13,5% ($\chi^2=4,78$; $p=0,03$).

Достоверные различия в частоте ДПН наблюдались в группе с достаточной TiR , но различной частотой эпизодов гипогликемии. Так, частые эпизоды ассоциировались с развитием ДПН в 97,4% случаях, тогда как в группе с эпизодами гипогликемии $<4\%$, она диагностировалась в 26,7% случаев ($\chi^2=42,6$; $p<0,0001$).

Аналогичные различия выявлены при анализе частоты встречаемости ДисЭ в группе с достаточным TiR . Частые эпизоды гипогликемии в этой группе достоверно чаще ассоциировались с ДисЭ в 71,1% случаев против 11,1% случаев в группе с эпизодами гипогликемии менее 4% ($\chi^2=31,2$; $p<0,0001$).

Частые эпизоды гипогликемии сочетались с высоким ФК ХСН. Так в группе с достаточной TiR , каждый второй больной с частыми эпизодами гипогликемии имел симптомы 3 ФК ХСН, тогда как гипогликемии менее 4%, частота ХСН 3 ФК составила 11,1% ($\chi^2=15,2$; $p<0,0001$).

Анализ данных опросника гипогликемии выявил достоверные различия между подгруппами с различной частотой гипогликемии независимо от уровня терапевтического диапазона. Так, при оптимальной TiR , но частой гипогликемией опция «Часто» набирала $13,9\pm 5,8$ баллов, тогда как пациенты этой же группы, но с эпизодами гипогликемии менее 4% набирали в данной опции $7,50\pm 5,61$ ($p<0,05$), а в группе больных с недостаточной TiR с частыми эпизодами гипогликемии средний балл в опции «Часто» составил $13,6\pm 5,4$ баллов против $10,1\pm 6,21$ баллов ($p<0,001$). Итоговый балл гипогликемии в группе с достаточной TiR и высокой частотой гипогликемии составил $19,1\pm 2,7$ балл, а в группе с частотой гипогликемии менее 4% - $4,78\pm 3,83$ баллов ($p<0,0001$).

В группе с недостаточным достижением терапевтического диапазона, но высокой частотой эпизодов гипогликемии общий балл гипогликемии составил $19,6\pm 2,3$ баллов против $13,7\pm 6,6$ баллов в группе с нечастыми эпизодами гипогликемии ($p < 0,0001$). Качественный анализ, проведенный в отношении данных опросника, также выявил, что 97,4% и 93,9% больных с частыми эпизодами гипогликемии и 2,2% и 42,3% больных с эпизодами гипогликемии менее 4%.

Сравнительный анализ выявляемости нарушений ритма сердца в

зависимости от частоты эпизодов гипогликемии выявил достоверные различия между группами. Так, в группе больных с достаточным терапевтическим диапазоном, но частыми эпизодами гипогликемии достоверно чаще выявлялись случаи частой ЖЭС – более 30 в час – 94,7% против 73,3% в группе с частотой гипогликемии менее 4% ($\chi^2=6,73$; $p=0,01$). В группе с недостаточным TIR наблюдались аналогичные различия, но они не достигали достоверных различий – 93,9% против 82,7% больных в группе с гипо $\geq 4\%$ и гипо $< 4\%$, соответственно ($\chi^2=2,27$; $p=0,13$).

Касательно политопных ЖЭС нами не было выявлено достоверных различий. Тем не менее, она значимо чаще наблюдалась в группе больных с частыми эпизодами гипогликемии, независимо от уровня TIR.

Таблица 2.

Анализ нарушений ритма в сравниваемых группах

Показатели	TiR $\geq 70\%$, n=83				TiR $< 70\%$, n=85			
	TBR $< 4\%$; TAR $\leq 30\%$, n=45		TBR $\geq 4\%$; TAR $\leq 30\%$, n=38		TBR $< 4\%$; TAR $> 30\%$, n=52		TBR $\geq 4\%$; TAR $> 30\%$, n=33	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ЖЭС II кл по Лауну	33	73,3	36	94,7	43	82,7	31	93,9
ЖЭС III	16	35,6	19	50,0	24	46,2	15	45,5
ЖЭС IV A	11	24,4	19	50,0	22	42,3	25	75,8
ЖЭС IV B	3	6,7	12	31,6	8	15,4	15	45,5
ЖТ	2	4,4	4	10,5	3	5,8	8	24,2
ЖЭС	42	93,3	37	97,4	51	98,1	33	100,0
ФП	9	20,0	6	15,8	15	28,8	19	57,6

Парная ЖЭС достоверно чаще выявлялась в группе с частыми эпизодами гипогликемии, независимо от степени терапевтического диапазона. Так, в группе с TIR $\geq 70\%$ и гипо $\geq 4\%$ она наблюдалась у 50%, а в группе с TIR $\geq 70\%$ и гипо менее 4% - у 24,4% ($\chi^2=5,83$; $p=0,02$). У больных с TiR $< 70\%$ и частотой эпизодов гипогликемии больше 4% парная ЖЭС выявлялась 75,8%, тогда как частоте эпизодов гипогликемии менее 4% ЖЭС IV A класса наблюдалась у ($\chi^2=9,14$; $p=0,003$).

Достоверные различия были выявлены при сравнительном анализе частоты встречаемости групповой ЖЭС, независимо от TiR. Так, в группе с TiR $\geq 70\%$ и частотой эпизодов гипо $\geq 4\%$ групповая ЖЭС наблюдалась у 31,6% против 6,7% в группе с частотой гипо менее 4% ($\chi^2=8,64$; $p=0,004$). В группе TiR $< 70\%$ и частотой эпизодов гипо $\geq 4\%$ групповая ЖЭС наблюдалась у 45,5%, тогда как в группе TiR $< 70\%$ и частотой эпизодов менее 4% ЖЭС IV B у 45,5% больных, а в группе TiR $< 70\%$ и частотой эпизодов более 4% у 15,4% ($\chi^2=9,25$; $p=0,003$).

Желудочковая тахикардия достоверно чаще наблюдалась в группе с TiR менее 70% и частотой эпизодов гипогликемии более 4% - 24,2% против 5,8%

в группе с частотой эпизодов гипогликемии менее 4% ($\chi^2=6,12$; $p=0,01$).

Аналогичная картина сложилась также в отношении ФП. Если в группе с достаточным терапевтическим диапазоном, но различной частотой гипогликемии наблюдалась равномерное распределение частоты встречаемости ФП, то в группе с недостаточным терапевтическим диапазоном и высокой частотой гипогликемии ФП регистрировалась достаточно часто – у 57,6% больных против 28,8% в группе с частотой гипогликемии менее 4% ($\chi^2=4,55$; $p=0,03$). Изучение ВРС в группе TiR не выявил никаких достоверных различий в подгруппах с различной частотой эпизодов гипогликемии. Интересные данные были получены в группе больных с недостаточным TiR и различной частотой гипогликемии. Так, снижение общей мощности TP ниже 2000 мс² достоверно чаще встречалось в группе с частыми эпизодами гипогликемии – у 78,8% больных, а в группе с эпизодами гипогликемии менее 4% у 42,3% больных ($\chi^2=10,9$; $p<0,0001$). В группе с низким TiR, но частой гипогликемией достоверно чаще встречались случаи снижения низкочастотных компонентов. Так, количество больных с LF <35 мс² в группе с эпизодами гипогликемии более 4% составило 66,7% против 38,5% в группе больных с эпизодами гипогликемии менее 4% ($\chi^2=6,43$; $p=0,02$). Линейный показатель ВРС SDNN ниже 100 мс также достоверно встречался у больных с частыми эпизодами гипогликемии – у 63,6% против 36,5% в группе с частотой гипогликемии менее 4% ($\chi^2=5,95$; $p=0,02$).

Показатель триангулярного индекса менее 20 достоверно чаще встречался в группе с частотой гипогликемии более 4% и составил 54,5%, тогда как в группе с частотой гипогликемии менее 4% снижение этого показателя наблюдалось у 30,8% ($\chi^2=4,76$; $p=0,03$). Сравнительный анализ средних значений QTc выявил достоверные различия в изучаемых подгруппах. Так, среднее значение QTc в подгруппе TiR $\geq 70\%$, гипо $<4\%$; гипер $\leq 30\%$ составило $295,6 \pm 78,1$ мс, тогда как в подгруппе с TiR $\geq 70\%$, гипер $\leq 30\%$, но с эпизодами гипогликемии более 4% этот показатель был достоверно выше и составил $401,0 \pm 42,3$ мс ($p<0,00001$). В подглаве «**Оценка рисков гипогликемии в зависимости от приема гипогликемических препаратов**» все больные были разделены в зависимости от приема препаратов на несколько групп. При превышении TBR более 4% пациент был отнесен в группу GIPO+.

Анализ получаемой терапии показал следующее:

46 (27,3%) больных находились на монотерапии, при этом – 22 (47,8%) больных находились на монотерапии метформином, 9 (19,6%) – на препаратах сульфонилмочевины, на ингибиторы ДПП – 4 находилось 8 (17,3%) больных, агонисты ГПП-1 – 7 (15,2%) больных.

На двойной терапии находились 82 (48,8%) пациентов. При этом, в составе двойной терапии Метформин присутствовал в 39 (47,5%) случаях, Сульфонилмочевина в 10 (12,2%) случаях, ингибиторы ДПП-4 у 15 (18,3%) больных, препараты агонисты ГПП-1 у 9 (10,9%) больных, SGLT-2 входил в

состав двойной у 9 (10,9%) больных.

Тройная комбинированная терапия проводилась 95 (56,5%) больным. Из них, Метформин присутствовал в 31(32,6%) случаях, Сульфонилмочевина в 18 (18,9%) случаях, ингибиторы ДПП-4 у 25 (26,3%) больных, препараты агонистов ГПП-1 у 9 (9,4%) больных, SGLT-2 входил в состав двойной у 12 (12,6%) больных.

Изучение взаимосвязи гипогликемии с приемом той или иной группы препаратов проводился с помощью анализа результатов длительного мониторинга гликемии.

Так, по результатам длительного мониторинга частые эпизоды гипогликемии наблюдались в группе Метформина независимо от комбинаций препаратов в 35 (38,0%) случаях, в остальных 57 (62%) случаях частота гипогликемии не превышала 4% за период наблюдения ($\chi^2=6,15$; $p=0,01$). Изучение частоты эпизодов гипогликемии в группе Метформина показало, что при его применении в качестве монотерапии у 3 (13,6%) больных наблюдалось превышение частоты эпизодов гипогликемии более 4%, тогда как в 19 (86,3%) случаях TAR не превышала 4%. Анализ частоты гипогликемии в группе двойной комбинации показал также, что комбинация с метформином достоверно меньше вызывала гипогликемию – у 14 (35,8%) больных, у остальных 25 (64,1%) частота гипогликемии не превышала 4% ($\chi^2=10,9$; $p=0,005$). В составе тройной терапии наблюдалась несколько иная картина.

В составе тройной терапии наблюдалась несколько иная картина. Частая гипогликемия наблюдалась у 18 (58%) больных против 13 (42%) с ее отсутствием. Анализ частоты гипогликемии в группе приема сульфонилмочевины показал достоверное преобладание частоты эпизодов гипогликемии – 34 (91,9%), тогда как в 3 (8,1%) случаях частота гипогликемии не превышала 4% ($\chi^2=51,9$; $p<0,0001$). Изучение частоты эпизодов гипогликемии в зависимости от участия препаратов сульфонилмочевины в составе моно-, двойной и тройной терапии не выявил каких-либо достоверных различий между группами.

Независимо от участия сульфонилмочевины в составе терапии, эти препараты вызывали гипогликемию. Прием ингибиторов ДПП-4 увеличивал частоту гипогликемии у 27 (56,2%) больных. Но изучение его гипогликемического эффекта в составе как моно, так и комбинированной терапии выявил следующие достоверные отличия: в качестве монотерапии ингибиторы ДПП-4 вызывал частую гипогликемию у 2 (25%), в остальных 6 (75%) случаях частота гипогликемии не превышала 4%. Также в составе двойной терапии нами не было выявлено учащения гипогликемии. Частая гипогликемия наблюдалась у 4 (26,7%) больных в группе двойной терапии, тогда как у 11 (73,3%) больных частота гипогликемии не превышала 4%. При увеличении количества принимаемых препаратов частота эпизодов гипогликемии достоверно выросла – частая гипогликемия наблюдалась у 21 (84%) против 4 (16%) с редкой гипогликемией в группе тройной терапии.

Необходимо заметить, что различия между группами носили достоверный характер ($\chi^2=16,3$; $p<0,0001$).

В группе агонистов ГПП-1 наблюдалась положительная картина. В целом, гипогликемия наблюдалась достоверно реже – у 3 (12%) больных против 22 (88%), ($\chi^2=28,9$; $p<0,0001$). В составе монотерапии он не вызвал учащение гипогликемии ни у одного больного. В составе двойной терапии гипогликемия вызывалась лишь у 1 (12%) больных, тогда как у остальных 8 (88%) частота гипогликемии не превышала 4%.

Аналогичная картина наблюдалась и при оценке гипогликемического эффекта тройной терапии. Гипогликемию агонистов ГПП-1 в составе тройной терапии вызывала у 2 (23%) пациентов.

При анализе гипогликемического риска, вызываемого препаратом SGLT-2 нами было выявлено, что учащение гипогликемии наблюдалось лишь у 2 (9,5%), и то лишь в составе тройной терапии. В составе двойной терапии учащения эпизодов гипогликемии не наблюдалось вовсе.

В ходе исследования была выявлена прямая корреляционная зависимость между показателем CONGA и возрастом ($R=0,25$; $p=0,002$), развитием ФП ($R=0,3$; $p=0,0001$), парной ЖЭС ($R=0,23$; $p=0,006$), ХБП ($R=0,24$; $p=0,002$), длительностью СД ($R=0,26$; $p=0,001$), гликированным гемоглобином ($R=0,18$; $p=0,02$).

Обратная корреляционная зависимость была определена между CONGA и показателем вариабельности ритма сердца SDNNi ($R=-0,19$; $p=0,01$), и парасимпатической активностью pNN50 ($R=-0,18$; $p=0,01$).

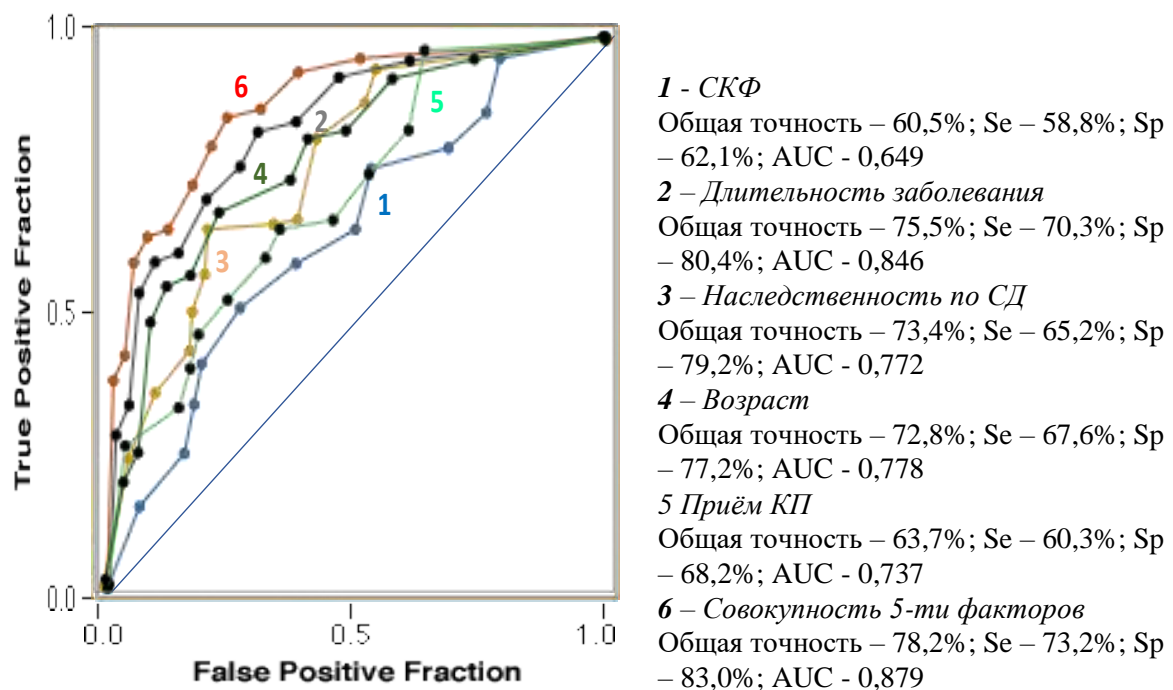
Анализ взаимосвязи клинико-anamnestических показателей с индексом риска гипогликемии LBGi выявил прямую корреляционную связь с отягощенной наследственностью по ИБС ($R=0,24$; $p=0,002$), СД ($R=0,16$; $p=0,03$), наличием ДН ($R=0,20$; $p=0,008$), ДЭ ($R=0,24$; $p=0,002$), ИМТ ($R=0,22$; $p=0,008$). Из биохимических и функциональных параметров отрицательную взаимосвязь с риском гипогликемии продемонстрировали показатель СКФ ($R=-0,25$; $p=0,001$), HbA1c ($R=-0,17$; $p=0,03$), ФВ ($R=-0,16$; $p=0,03$). Высокий балл по гипогликемическому опроснику и групповые ЖЭС демонстрировали прямую корреляционную зависимость - ($R=0,41$; $p=0,0000$) и ($R=0,35$; $p=0,0000$), соответственно.

Индекс риска гипергликемии HBGi напрямую коррелировал с отягощенной наследственностью по СД ($R=0,24$; $p=0,001$), длительностью СД ($R=0,28$; $p=0,0003$), ТКИМ ($R=0,19$; $p=0,01$), ДН ($R=0,37$; $p=0,00000$).

В подглаве «Расчет риска развития вариабельности гликемии и нарушений ритма сердца» для поиска факторов риска и создания модели вариабельности гликемии (ВГ) использовали многомерную пошаговую регрессию (метод множественной регрессии с нахождением уравнения множественной линейной регрессии). Качество согласия модели оценивали по значению коэффициента множественной детерминации R^2 . Была сформирована матрица, в которую вошли следующие параметры:

анамнестические данные, клинические показатели, а также показатели электрической нестабильности миокарда (всего 45 признаков). Затем произведено кодирование каждого признака. Согласно полученным результатам 6 факторов оказались статистически значимыми. Другие показатели оказались незначимы, поэтому далее в уравнение регрессии они не были включены. Коэффициент множественной корреляции R оказался равным 0,76, то есть значение Multiple R очень близко к единице, следовательно существует сильная взаимосвязь между переменными. Коэффициент детерминации R² был равен 0,71, то есть построенная модель регрессии на 71% характеризует взаимосвязь между изученными факторами (участие факторов в прогнозировании ВГ). F-критерий Фишера = 10,9958, уровень значимости $p < 0,0000$, свидетельствует, что модель высоко статистически значима. Дальнейшей нашей целью было построение графика ROC, а также расчеты общей точности модели, чувствительности (Se), специфичности (Sp) и площади под ROC-кривой (AUC - Area Under Curve), которые проводили на веб-калькуляторе для кривых ROC (Receiver Operating Characteristics) Университета Джонса Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США <https://www.rad.jhmi.edu>.

В ходе исследования оценивали прогностическую значимость как самого фактора, так и значимость совокупности факторов (Рис.1).



True Positive Fraction (Se - чувствительность)
и False Positive Fraction (Sp - специфичность)

**Рис. 1. ROC-кривая логистической модели прогнозирования ВГ
Критерии AUC**

Градации	Прогностическая ценность	Градации	Прогностическая ценность
0,9-1,0	Отличная	0,6-0,7	Средняя
0,8-0,9	Очень хорошая	0,5-0,6	Неудовлетворительная
0,7-0,8	Хорошая		

Если рассматривать прогностическую ценность каждого фактора, то наиболее диагностически ценным из 7 факторов, которые вошли в модель явились длительности заболевания (AUC - 0,846 - соответствует градации «очень хорошая»), возраст больных (AUC - 0,778), наследственная отягощенность по СД (AUC - 0,772) и приём КП (AUC - 0,737 - соответствуют градации «хорошая»). Прогностическая значимость и показателя СКФ (AUC - 0,649) соответствовала градации «средняя»

Прогностическая ценность HbA1c (общая точность – 47,2%; Se – 46,6%; Sp – 48,1%; AUC - 0,530) и уровня глюкозы ч/з 2 часа (общая точность – 53,7%; Se – 53,8%; Sp – 53,6%; AUC - 0,564) оказались неудовлетворительными.

Тем не менее, на следующем этапе мы проверили прогностическую значимость совокупности всех факторов и методом пошагового исключения фактора. В результате наиболее ценными в плане прогноза оказалась совокупность 5 факторов: длительность заболевания, возраст больных, наследственная отягощенность по СД, приём КП и показатель СКФ, при этом общая точность составила 78,2%, Se – 73,2%, Sp – 83,0% и AUC - 0,879, что соответствует прогностической градации «очень хорошая».

Вероятность развития ВГ для отдельного случая рассчитывали по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{-z})$$

где - z (уравнение регрессии) = c + (b1 · x1 + b2 · x2 + ... + bn · xn), c – константа b1 – рассчитанные коэффициенты бинарной логистической регрессии, x1 – значения независимых переменных, e – основание натурального логарифма 2,72.

Таким образом, модель прогнозирования риска ВГ имеет вид:

$$P_{ВГ} = \frac{1}{1 + e^{-[18,2 + (0,38 \cdot A + 0,64 \cdot B + 0,02 \cdot C + 0,26 \cdot D - 0,005 \cdot E)]}}$$

где P_{ВГ} – показатель риска развития вариабельности гликемии, %;

Const = 18,2;

A - длительность СД, лет;

B – возраст, лет;

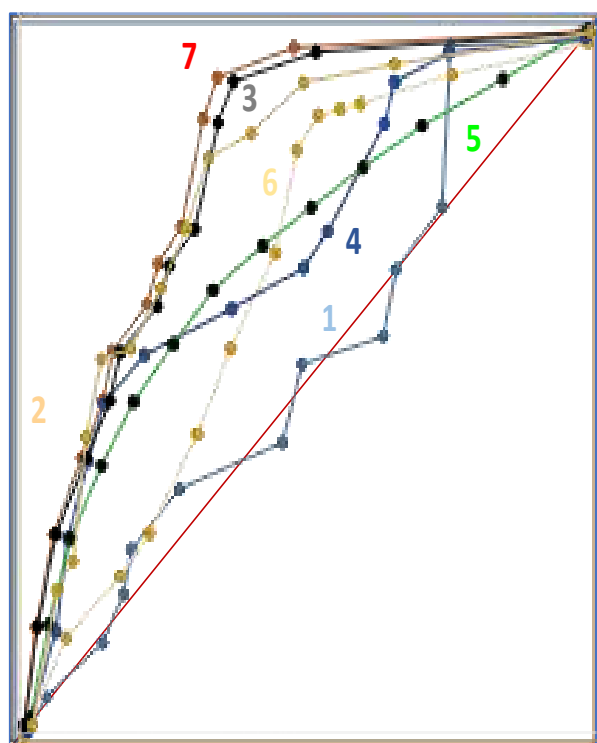
C – величина, характеризующая наследственность по СД, равная 1, если отягощенность имела место, и равная 0, если она отсутствовала;

D – приём КП, если да - 1, и нет - 0;

E - показатель СКФ, мл/мин/1,73 м².

Далее будет представлен клинический пример реализации модели прогнозирования ВГ у пациентов с СД.

Таким образом, для прогнозирования ВГ у больных СД наиболее высокой значимостью обладает модель, включающая такие факторы, как длительность заболевания, возраст, наследственная отягощенность по СД, приём КП и показатель СКФ с площадью под кривой (AUC) 0,879. Следующим этапом наших исследований был поиск факторов риска и создание модели нарушения ритма сердца (НРС). Для этой цели сформировали матрицу, в которую вошли следующие параметры: анамнестические данные, клинические показатели, а также показатели электрической нестабильности миокарда (всего 60 признаков). Согласно полученным результатам 14 факторов оказались статистически значимыми. Коэффициент множественной корреляции R оказался равным 0,83, то есть значение Multiple R очень близко к единице, следовательно существует очень сильная взаимосвязь между переменными. Коэффициент детерминации R² был равен 0,79, то есть построенная модель регрессии на 79% характеризует взаимосвязь между изученными факторами (участие факторов в прогнозировании НРС). F-критерий Фишера = 13,2700, уровень значимости $p < 0,0000$, свидетельствует, что модель высоко статистически значима



True Positive Fraction (Se - чувствительность)
и False Positive Fraction (Sp - специфичность)

1- Возраст

Общая точность – 47,6%; Se – 41,7%;
Sp – 54,5%; AUC - 0,574

2- Приём СМ

Общая точность – 69,6%; Se – 63,0%;
Sp – 77,0%; AUC - 0,800

3 – Приём КП

Общая точность – 64,8%; Se – 60,4%;
Sp – 76,3%; AUC - 0,807

4- Длительность заболевания

Общая точность – 61,8%; Se – 60,9%;
Sp – 63,4%; AUC - 0,704

5 – ОТ

Общая точность – 64,5%; Se – 62,1%;
Sp – 67,3%; AUC - 0,685

6- Наследственная отягощенность по СД

Общая точность – 64,7%; Se – 69,7%;
Sp – 55,4%; AUC - 0,664

7 – Совокупность 6-ти факторов

Общая точность – 65,8%; Se – 60,9%;
Sp – 77,9%; AUC - 0,838

Рис. 2. ROC-кривая логистической модели прогнозирования НРС

Затем, как и в случае с прогнозом ВГ был построен график ROC и проведены расчеты общей точности модели, Se, Sp и площади под ROC-кривой (AUC). Вошли такие факторы возраст, приём СМ, приём более 2 КП,

длительность заболевания, показатель ОТ и наследственная отягощенность по СД (рис. 2). В этом блоке прогностически ценными оказались показатели приём более КП (AUC - 0,822 градация «очень хорошая»), а также приём СМ (AUC - 0,800 градация «очень хорошая») и длительность заболевания (AUC - 0,715 градация «хорошая»).

Средними в плане прогноза были показатель ОТ (общая точность – 64,5%; Se – 62,1%; Sp – 67,3%; AUC - 0,683) и наличие наследственной отягощенности по СД (общая точность – 64,7%; Se – 69,7%; Sp – 55,4%; AUC - 0,674). Неудовлетворительным - оказался фактор возраста больного (общая точность – 47,6%; Se – 41,7%; Sp – 54,5%; AUC - 0,574). Тем не менее, при совокупном учете всех 6-ти факторов прогностическая значимость блока стала соответствовать градации «очень хорошая» (AUC - 0,838).

Следующим шагом наших исследований был анализ 11 факторов (TBR, HBGI, CONGA, ХБП, ДДЛЖ, SDNN, приём СМ, приём КП, длительность заболевания, ОТ, наследственная отягощенность по СД), которые имели согласно градации «хорошую» и «среднюю» прогностическую ценность.

Согласно полученным данным, наиболее ценными в плане прогноза оказалась совокупность 6 факторов: TBR, ХБП, приём СМ, приём КП, ОТ, длительность заболевания, при этом общая точность составила 70,8%, Se – 64,9%, Sp – 83,1% и AUC - 0,888, что соответствует прогностической градации «очень хорошая».

Таким образом, модель прогнозирования риска НРС имеет вид:

$$P_{НРС} = \frac{1}{1+e^{-[31,1+(0,19 \cdot A+0,21 \cdot B+0,74 \cdot C+0,79 \cdot D-0,39 \cdot E+1,59 \cdot F)]}}$$

где $P_{НРС}$ – показатель риска развития нарушения variability сердца, %;

Const = 31,1; e – основание натурального логарифма 2,72.

A-TBR, время нахождения ниже целевого диапазона %

B- ХБП, хроническая болезнь почек, если да - 1, и нет - 0

C- приём СМ, если да - 1, и нет - 0

D -приём КП, если да - 1, и нет - 0

E – ОТ (объём талии), см

F- длительность заболевания, лет.

Таким образом, для прогнозирования НРС у больных СД наиболее высокой значимостью обладает модель, включающая такие факторы, как показатель TBR, наличие ХБП, приём СМ, приём КП, ОТ и длительность заболевания с площадью под кривой (AUC) 0,888.

ВЫВОДЫ

1. Сравнительный анализ показателей электрической нестабильности миокарда показал, что СД достоверно чаще ассоциировался с высокой частотой встречаемости ЖЭС, в том числе высоких градаций, а также ФП. Показатели, характеризующие симпатикотонию и снижение общей

вариабельности ритма сердца были достоверно выше в группе больных с СД и ИБС по сравнению с группой ИБС и без СД.

2. Высокий уровень гликированного гемоглобина ассоциируется с более длительным течением СД ($\chi^2=5,72$; $p=0,02$), артериальной гипертонией ($\chi^2=7,90$; $p=0,005$), тяжелой стадией ХБП ($\chi^2=6,82$; $p=0,01$), диабетической нейропатией ($\chi^2=29,0$; $p<0,0001$), наличием дисциркуляторной энцефалопатии ($\chi^2=7,96$; $p=0,005$), а также выраженностью процессов атеросклероза, что выражалось в высоком классе стенокардии ($\chi^2=10,4$; $p=0,002$), а также поражении сонных артерий. Группа больных с высоким уровнем гликированного гемоглобина характеризовалась высокими уровнями атерогенных фракций липидов, снижением уровня калия в сыворотке, активацией коагуляционной системы гемостаза.

3. Анализ электрической нестабильности миокарда в зависимости от уровня гликированного гемоглобина не выявил достоверных ассоциаций, между сравниваемыми группами за исключением частоты встречаемости парной ЖЭС ($\chi^2=4,60$; $p=0,03$).

4. Анализ показателя CGM мониторинга показал, что только 49,4% больных находятся в необходимом терапевтическом диапазоне гликемии ($TiR \geq 70$). При этом недостаточный терапевтический диапазон ассоциировался с высокими цифрами гликированного гемоглобина 9,1% против 6,8% ($p<0,0001$), индексом НОМА-IR 6,7 против 4,9 ($p=0,002$), сниженной СКФ 52,6 мл/мин/1,73 м² против 82,4 мл/мин/1,73 м² ($p<0,0001$).

5. Применение метода оценки гликированного гемоглобина, состояния больных по показателю TiR , по данным гипогликемического опросника выявил достоверно высокое значение суммарного показателя гипогликемии в группе больных с недостаточным TiR , где он составил $16,0 \pm 6,1$ баллов, тогда как в группе с достаточным терапевтическим диапазоном максимальный балл гипогликемии составил $11,3 \pm 7,9$ баллов ($p<0,0001$).

6. Изучение частоты нарушений ритма сердца в группах с различным терапевтическим диапазоном показал, что группы с разным TiR практически не различались по встречаемости нарушений ритма сердца. Достоверные различия касались только парных ЖЭС, которые с достоверной частотой встречались в группе с $TiR < 70\%$ ($\chi^2=6,20$; $p=0,01$) и пароксизмами ФП ($\chi^2=9,77$; $p=0,002$).

7. Впервые выявлена взаимосвязь электрической нестабильности миокарда с показателем гипогликемии, что выражалось в достоверном учащении жизнеопасных нарушений ритма сердца, удлинении интервала QT, снижении вариабельности ритма сердца в группе больных с TBR более 4% во взаимосвязи с проводимой гипогликемической терапией (сульфонилмочевина, и комбинация более 2-х препаратов).

8. Впервые на основании синхронного мониторинга сердечного ритма и гликемии оценены прогностические мощности всех клинико-биохимических показателей и методом многофакторного анализа разработаны

формулы расчета риска variability гликемии (общая точность 78,2%, Se – 73,2%, Sp – 83,0%) и нарушения ритма сердца (общая точность 70,8%, Se – 64,9%, Sp – 83,1%).

**SCIENTIFIC COUNCIL FOR AWARDING THE SCIENTIFIC DEGREES
DSc.04 / 30.12.2019.Tib.30.02. AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**CENTER FOR THE DEVELOPMENT OF PROFESSIONAL
QUALIFICATIONS OF MEDICAL WORKERS**

MIRZARAKHIMOVA ZULFIYA KHUSANKHODJAEVNA

**THE ROLE OF GLYCEMIC VARIABILITY IN THE FORMATION OF
MYOCARDIAL ELECTRICAL INSTABILITY IN IHD PATIENTS WITH
TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

14.00.03 - Endocrinology

**Dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)
on medicinal sciences**

Tashkent – 2022

The topic of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) is registered with the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under the number B2020.2.PhD/Tib1141.

The dissertation was completed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology.

The abstract of the dissertation in three languages - Uzbek, Russian, English (summary) is posted on the web page of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02. on awarding academic degrees at the Tashkent Medical Academy (www.tma.uz) and the information and educational portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific director

Rakhimova Gulnara Nishanovna
doctor of medical sciences, professor

Official opponents

Najmiddinova Diloram Qamariddinovna
doctor of medical sciences, professor

Alimov Doniyor Anvarovich
doctor of medical sciences, professor

Lead organization:

Andijan Medical Institute

The defense of the thesis will take place on "13" *avg* 2022 *13⁰⁰* hours at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02. for the award of academic degrees at the Tashkent Medical Academy. at:

The dissertation can be found in the Information and Resource Center of the Tashkent Medical Academy No. *246* (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobiy st., 2. Tel / fax: (+99878) 1507814).

The abstract of the dissertation was sent out on *30. march* 2022.
(Distribution Protocol No. *8* dated *30 march* 2022).



[Handwritten signature]

A.G. Gadaev
Chairman of the Scientific Council
for awarding academic degrees
MD, Professor

[Handwritten signature]

D.A. Nabieva
Scientific Secretary of the Scientific Council
for the award of academic degrees,
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

[Handwritten signature]

S.I. Ismailov
Chairman of the scientific seminar
at the Scientific Council
for the award of academic degrees,
MD, Professor

INTRODUCTION (PhD dissertation abstract)

The purpose of the research to determine the effect of diurnal fluctuations in glycaemia in patients with type 2 DM and IHD on myocardial electrical instability by single-stage daily glucocardiomonitoring, depending on hypoglycemic therapy.

The object of the research 168 patients suffering from ischemic heart disease and type 2 diabetes (62 women, 106 men) who were examined in various departments of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology for the period 2018-2020. The mean age of the patients was 59.5 ± 10.4 years.

Scientific novelty of the research: it was found that the factors associated with a high level of glycated hemoglobin are a long history of diabetes, arterial hypertension, the severity of atherosclerosis, dyscirculatory encephalopathy and CKD;

using long-term CGM monitoring, it was proved that only 49.4% of patients with coronary artery disease and type 2 diabetes are in the optimal therapeutic range (TiR > 70%);

using multivariate logistic analysis, the main risk factors for glycemic variability were identified: glomerular filtration rate, disease duration, age, and heredity for diabetes;

using multivariate logistic analysis, the main risk factors for cardiac arrhythmias in type 2 DM were identified: age, sulfonylurea intake, a combination of 2 or more drugs, experience of DM, aggravated hereditary history of DM.

Implementation of the research results: according to the results of a study devoted to the study of the role of glycemic variability in its effect on myocardial electrical instability in coronary artery disease and type 2 diabetes:

based on the results of optimizing the diagnosis of cardiac arrhythmias in relation to glycemic variability, the methodological recommendation "Possibilities for optimizing glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus" was approved (Approved by the Ministry of Health on 14.06.21 No. 8 n-r / 509). The guidelines served to optimize the diagnosis and early detection of cardiac arrhythmias in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes.

The results of optimization of diagnosis and treatment of cardiac arrhythmias in patients with IHD and type 2 diabetes obtained in the study have been introduced into the healthcare system, including the practice of the Karshi branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Cardiology and the multidisciplinary central polyclinic of the Shaykhantakhur district of Tashkent (Conclusion of the Ministry Health of the Republic of Uzbekistan No. 08-03 / 7792 dated 08.07.2021). The application of the obtained scientific results in practice has made it possible to achieve a wide identification of the risk group of patients with cardiac arrhythmias, as well as frequent hypoglycemia.

The structure and scope of the dissertation: The structure of the dissertation consists of an introduction, 4 main chapters, conclusions, a list of references. The volume of the dissertation is 118 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Мирзарахимова З.Х., Рахимова Г.Н., Муллабаева Г.У. Эффекты интенсивной гипогликемической терапии с позиции их влияния на развитие нарушений ритма сердца // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент. - 2019. - №4. - С.148-152.
2. Mirzarakhimova Z.H., Rahimova G.N., Mullabayeva G.U. Effects of intensive hypoglycemic therapy from the position of their influence on the development of heart rhythm disorders// International medical scientific journal. – 2021. - Volume 1. - №4. – P.4-10. <http://artofmedicineimsj.us>
<https://doi.org/10.5281/zenodo.5760294>
3. Мирзарахимова З.Х., Рахимова Г.Н., Муллабаева Г.У. Возможности коррекции электрической нестабильности миокарда с помощью адекватной гипогликемической терапии // Cardiorespiratory research. – 2020. - №3. – С.67-71.
4. Mirzarakhimova Z.H., Rahimova G.N., Mullabayeva G.U. Clinical risk factors for hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus // Медицинский журнал Узбекистана. – 2020 - №2. – С.8-13.
5. Mirzarakhimova Z.H., Rahimova G.N., Mullabayeva G.U. The relationship of the glycemic range in patients with ischemic disease and type 2 diabetes. // Кардиология Узбекистана. – 2021. - №3 (57). – С.65.

II бўлим (II часть, II part)

6. Mirzarakhimova Z.H., Rahimova G.N., Mullabayeva G.U. Hypoglycemia in the diabetes control and heart rhythm disturbances // Materials of XV International scientific and practical conference. – Sheffield, United Kingdom. – 2019. – V.10. – P.24-25.
7. Мирзарахимова З.Х., Рахимова Г.Н., Муллабаева Г.У. Изучение взаимосвязи гликемических колебаний и сердечного ритма у больных с СД 2 типа и ИБС // VIII (XXVI) Национальный конгресс эндокринологов с межд. участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение», Сборник тезисов // Москва. - 2019. - 22-25 мая – С.229.
8. Мирзарахимова З.Х., Рахимова Г.Н., Муллабаева Г.У. Непрерывное глюкокардиомониторирование больных ИБС и СД 2 типа // VIII Всероссийский съезд аритмологов, Сборник тезисов // Москва. - 2019. - 6-8 июня. - С.136.
9. Mirzarakhimova Z.H., Rahimova G.N., Mullabayeva G.U. Heart rhythm disturbances in relation to diastolic dysfunction in patients with diabetes mellitus // International scientific and practical conference. - Praha, Czech Republic. - June, 2020. – P. 89.

10. Мирзарахимова З.Х., Рахимова Г.Н., Муллабаева Г.У. Взаимосвязь гликемического диапазона у больных ишемической болезнью и сахарным диабетом 2 типа // Кардиология Узбекистана. – 2020. - №3 (57). – С.99-100.
11. Мирзарахимова З.Х., Рахимова Г.Н., Муллабаева Г.У. Возможности оптимизации гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2 типа. Методические рекомендации // Ташкент. - 2021. – 32С.

Автореферат «_____» журнали
тахририяида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги
матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100 дона. Буюртма № 30/22.

Гувоҳнома № 851684.
«Тирограф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.