

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

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**САЙДАЛИЕВА ФАРАНГИЗ ШУХРАТ ҚИЗИ**

**ТИЗИМЛИ БОШЛАНУВЧИ ЮВЕНИЛ АРТРИТЛИ БОЛАЛАРДА**  
**ЮРАК ҚОН -ТОМИР ТИЗИМИ ЗАРАРЛАНИШИНИНГ**  
**ШАКЛЛАНИШИ, КЕЧИШИ ВА БАШОРАТИНИНГ КЛИНИК-**  
**БИОКИМЁВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.09 – Педиатрия**

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

**ТОШКЕНТ – 2025**

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

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

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

**Сайдалиева Фарангиз Шухрат кизи**

Тизимли бошланувчи ювенил артритли болаларда  
юррак-қон томир тизими зарарланишининг шаклланиши,  
кечиши ва башоратининг клиник-биокимёвий жиҳатлари ..... 3

**Сайдалиева Фарангиз Шухрат кизи**

Клинико-биохимические аспекты формирования, течения  
и прогнозирования поражений сердечно-сосудистой  
системы у детей с ювенильными артритами с  
системным началом ..... 24

**Saydalieva Farangiz Shukhrat kizi**

Clinical and biochemical aspects of the formation, course  
and prognosis of cardiovascular lesions in children with juvenile arthritis  
with systemic onset ..... 44

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 50

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

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**САЙДАЛИЕВА ФАРАНГИЗ ШУХРАТ ҚИЗИ**

**ТИЗИМЛИ БОШЛАНУВЧИ ЮВЕНИЛ АРТРИТЛИ БОЛАЛАРДА  
ЮРАК ҚОН -ТОМИР ТИЗИМИ ЗАРАРЛАНИШИНИНГ  
ШАКЛЛАНИШИ, КЕЧИШИ ВА БАШОРАТИНИНГ КЛИНИК-  
БИОКИМЁВИЙ ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.09 – Педиатрия**

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

**ТОШКЕНТ – 2025**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.1.PhD/Tib3336 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

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

**Илмий раҳбар:**

**Ахмедова Нилуфар Расуловна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Расмий оппонентлар:**

**Шамансурова Элмира Амануллаевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Арзиқулов Абдурайим Шамшиевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази**

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc. 04/30.12.2019.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100140, Тошкент шаҳри Юнусобод тумани Боғишамол кўчаси 223-уй. Тел./факс: (+99871) 262-33-14; e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

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

Диссертация автореферати 2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2025 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.В.Алимов**

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

**Х.А.Акрамова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

**Қ.Н.Хаитов**

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

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

**Муаммонинг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда ювенил артрит (ЮА) болалар орасида энг кенг тарқалган ва ногиронликнинг етакчи сабаби бўлган сурункали ревматик касаллик ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...бу организмнинг барча тизимларига таъсир қилувчи тизимли аутоиммун касаллик бўлиб, юрак, ўпка ёки асаб тизими фаолиятларининг бузилишларига олиб келиши мумкин...»<sup>1</sup>. ЮАни ташхислаш, даволаш ва болаларни реабилитация қилиш соҳасидаги сўнгги йиллардаги ютуқларга қарамай, унинг узоқ муддатли бўғимдан ташқари асоратлари, хусусан, кардиоваскуляр тизим томонидан юзага келадиган бузилишлар ҳанузгача долзарб муаммо сифатида сақланиб қолмоқда. Мазкур касалликда ижтимоий прогноз юрак-қон томир тизимининг зарарланиши ҳамда кардиоваскуляр патологиянинг эрта ривожланиши ва индукцияси билан боғлиқ равишда янада оғирлашади. Бу эса ушбу муаммони чуқур ўрганиш ва илмий тадқиқотлар олиб боришни тақозо этмоқда.

Жаҳонда ЮАнинг барча турлари орасида тизимли бошланувчи ювенил артрит (ТБЮА)да яққол намоён бўлган иммун-яллиғланиш жараёни ва оғир бўғимдан ташқари асоратларини ўрганишга йўналтирилган қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада ўтказилган илмий тадқиқотларда ТБЮА билан касалланган беморлар орасида кардиоваскуляр бузилишлар ривожланиш хавфининг юқорилиги алоҳида аҳамият касб этмоқда. Адабиётлар таҳлили шуни кўрсатадики, мазкур патологияга чалинган болаларда кардиоваскуляр тизим томонидан ривожланадиган асоратлар бўйича маълумотлар етарли эмас. Хусусан, ТБЮА билан оғирган беморларда юрак яллиғланиши, юрак етишмовчилиги, ритм ва ўтказувчанлик бузилишлари, артериал гипертензия каби ҳолатларнинг аниқ учраши ва уларнинг хусусиятлари етарлича ўрганилмаганлиги, бу беморларда ушбу масалани янада чуқурроқ ўрганиш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Юртимизда она ва бола саломатлигини муҳофаза қилиш соҳасида бирламчи ва ихтисослашган тиббий ёрдам тизимини мустаҳкамлаш ва такомиллаштиришга қаратилган кенг кўламли ислохотлар амалга оширилмоқда. Ушбу ислохотларнинг ажралмас қисми сифатида «...кам учрайдиган (орфан) ва бошқа ирсий-генетик касалликларга чалинган болаларга ўз вақтида ташхис қўйиш ва даволашга қаратилган тиббий ҳамда ижтимоий ёрдам тизимини янада яхшилаш...»<sup>2</sup> масаласига алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада, ТБЮА билан касалланган болаларда клиник белгилари намоён бўлмаган босқичда кардиоваскуляр бузилишларни эрта аниқлаш, юрак-қон томир асоратлари ва ўлим ҳолатларини олдини олишга ўз ҳиссасини қўшувчи ташхислаш ва башоратлаш мезонларини ишлаб чиқиш мақсадга мувофиқ.

<sup>1</sup> <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/Rheumatoid-arthritis>

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 7 сентябрдаги ПҚ-4440-сон Қарорини "Кам учрайдиган (орфан) ва бошқа ирсий-генетик касалликларга чалинган болаларга тиббий ва ижтимоий ёрдам кўрсатишни янада яхшилаш чора тadbирлари тўғрисида

Ушбу диссертация тадқиқоти маълум даражада Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»<sup>3</sup>ги Фармони, ва 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сонли «2022–2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегияси тўғрисида»<sup>3</sup>ги Фармони, шунингдек 2019 йил 7 сентябрдаги ПҚ-4440-сонли «Кам учрайдиган (орфан) ва бошқа ирсий-генетик касалликларга чалинган болаларга тиббий ва ижтимоий ёрдам кўрсатишни янада яхшилаш чора-тадбирлари тўғрисида»<sup>2</sup> ги ҳамда 2019 йил 8 ноябрдаги ПҚ-4513-сонли «Репродуктив ёшдаги аёллар, ҳомиладорлар ва болаларга кўрсатиладиган тиббий хизмат сифатини яхшилаш ва кенгайтириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорларида белгиланган вазифаларни амалга оширишда муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожлантириш устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ҳозирги кунда жаҳон миқёсида ЮАни ташҳислаш, даволаш ва беморларни реабилитация қилиш имкониятлари юқори даражада (Zhang Y. et al., 2023; Fengming Li, 2025). Ревматоид артрит (РА) билан касалланган катта ёшли беморлар орасида юрак-қон томир касалликлари билан боғлиқ хавф омилларига оид кўплаб тадқиқотлар мавжуд. Ушбу тадқиқотларда классик кардиоваскуляр хавф омилларининг юқори даражада учраши, касалликдаги кучли иммун-яллиғланиш жараёни ҳамда дори воситалари бу бузилишларнинг ривожланишига таъсир этувчи сабаблар эканлиги қайд этилган (Agca R., 2017; Raj R., Thomas S., 2022; Zhang Y. et al., 2023; Sanghavi et al., 2024). Баъзи тадқиқотларда беморларда липидлар, коагуляцион, метаболик бузилишлар ва бошқа юрак-қон томир хавф омиллари мавжудлиги кўрсатилган (Boman A. et al., 2022; Gruca M. et al., 2023; Sule S., 2023; Nicoara D.M. et al., 2024). Муаллифлар томонидан, перикард, миокард ёки эндокард шикастланишлари аниқ клиник белгиларига эга бўлмаганлиги сабабли беморлар ҳаётига жиддий хавф туғдириши аниқланган (Masoud S. et al., 2017; Barkhane Z. et al., 2023; Schattner A., 2023).

МДХ давлатлари олимларининг ЮА билан касалланган болаларда кардиоваскуляр бузилишларни ўрганишга доир тадқиқотлари, замонавий имкониятлар мавжуд шароитда ҳам, кам сонли ёки кўпинча зиддиятли натижаларга эга (Фейсханова Л.И., Юсупова А.Р., 2019; Ошлянская О.А., Арцимович А.Г., 2020; Громова М.А. ва бошқ., 2022). Муаллифлар томонидан, болаларда ЮАда юрак зарарланиши кўп ҳолларда белгисиз ёки жуда кам белгилар билан кечиши таъкидланган. Буни, касалликнинг эрта босқичларида 35–50% ҳолатларда учрайдиган, жумладан, эндотелий дисфункцияси, майда

---

<sup>3</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-216-сонли «2022 - 2026 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилишни кучайтириш тўғрисида»ги Қарори

ва йирик қон томирлар эластиклигининг пасайиши, чап ва ўнг қоринчалар миокардининг диастолик дисфункцияси каби юрак-қон томир тизими (ЮҚТТ) зарарланишига ишора қилувчи маркерлар тасдиқлаган (Новикова Д.С. ва бошқ., 2018; Аничков Д.А., 2023). Бир неча муаллифлар томонидан артрит билан касалланган беморларда хавф омиллари, артерия деворининг ригидлиги ва ген-инженер биологик препаратлар қўлланилишининг юракнинг электрофизиологик кўрсаткичларига таъсири ўрганилган (Евенко А.Ю., 2018; Фейсханова Л.И., 2018; Криулина Т.Ю. ва бошқ., 2023). Баъзи тадқиқотларда, ЮАда юракнинг уч қатлами яллиғланишидан ташқари клапанларда ҳам муаммолар учраши ва баъзан улар оператив коррекция талаб қилиши кўрсатилган (Насонова Е.Л., 2016; Громова М.А. ва бошқ., 2022). Ушбу маълумотлар кардиоваскуляр бузилишларни эрта, айниқса клиник белгилари намоён бўлмаган босқичда аниқлашга қаратилган тадқиқотларнинг аҳамиятини янада оширади.

Ўзбекистонда ҳам ЮАнинг турли вариантлари билан касалланган болаларда касалликнинг клиник-лаборатор, иммунологик, генетик хусусиятлари, беморлардаги вегетатив дисфункцияларини ўрганиш ҳамда уларни даволаш ва реабилитация қилиш усулларини такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда (Рахимгазиев У.Г., 2018; Ибрагимов А.А., 2022; Каримжанов И.А., Мадаминова М.Ш. ва бошқ., 2022; Маллаев Ш.Ш. ва бошқ., 2024; Ефименко О.В., Хайдарова Л.Р., 2025). Бироқ, ушбу тадқиқотлар ТБЮА билан касалланган болаларда кардиоваскуляр бузилишларининг хусусиятларини ўрганиш, уларни ташхислаш ва башоратлаш мезонларини ишлаб чиқишни ўз ичига олмаган.

Шуни таъкидлаш жойизки, ТБЮА билан касалланган болаларда юрак-қон томир бузилишларининг клиник-функционал, биокимёвий хусусиятларини аниқлаш ҳамда уларни ташхислаш ва башоратлаш мезонларни ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади ва диссертация мавзусининг долзарблигини асослайди.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ равишда, №01980006703-сонли «Болаларда туғма ва орттирилган касалликларини диагностика қилиш, даволаш ва профилактика қилиш» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** ТБЮА билан касалланган болаларда клиник-функционал кўрсаткичлар ва кардиоспецифик биомаркерлар даражаси асосида кардиоваскуляр бузилишларни ташхислаш ва башоратлаш мезонларини ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

ТБЮА билан касалланган болаларда кардиоваскуляр бузилишларнинг учраш частотаси ва структурасини ретроспектив таҳлил асосида аниқлаш;

ТБЮА билан касалланган болаларда кардиоваскуляр бузилишларнинг клиник-функционал ва инструментал белгиларининг намоён бўлиши хусусиятларини баҳолаш;

ТБЮА билан касалланган болаларда кардиоспецифик биомаркерлар (КФК-МВ, NT-proBNP, VEGF ва IL-8) даражаси ҳамда уларнинг кардиоваскуляр бузилишлари билан боғлиқлигини баҳолаш;

ТБЮА билан касалланган болаларда кардиоваскуляр бузилишлар ривожланиши хавфи билан боғлиқ бўлган прогностик аҳамиятга эга биомаркерларни баҳолаш;

ТБЮА билан касалланган болаларда кардиоваскуляр бузилишларни эрта аниқлашга қаратилган ташхислаш мезонларини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Республика ихтисослаштирилган педиатрия илмий-амалий тиббиёт марказида кардиоревматология бўлимида даволанган 80 нафар 2–17 ёшдаги ТБЮА ва ЮАнинг бўғим шакли билан касалланган болалар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида периферик қони ва қон зардоби олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда касаллик тарихларининг ретроспектив тахлили, умумклиник, биокимёвий, функционал, инструментал ва статистик усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** куйидагилардан иборат:

ТБЮА билан касалланган болаларда кардиоваскуляр бузилишларининг асосий клиник-функционал белгилари - сурункали юрак етишмовчилиги (8,0%), юрак ритмининг бузилишлари — номотоп (60,0%) ва гетеротоп (16,0%) аритмиялар, юрак ўтказувчанлиги бузилишлари (20,0%) эканлиги ҳамда систолик ва диастолик дисфункция (30,0%), миокард қайта тузилиши (8,0%), чап қоринча (ЧҚ) орқа девори гипокинезияси (20,0%) атриовентрикуляр клапанларнинг нисбий етишмовчилигига (52,0%) олиб келиши исботланган;

болаларда ЮА зўрайиб бориши билан миокарднинг қайта тузилиши, юрак ўтказувчанлиги бузилишлари ва клапанлар дисфункциялари юзага келишидан далолат берувчи касаллик фаоллиги ва ЮҚТТнинг структур-функционал ўзгаришлари ўртасида: ўтказувчанлик бузилишлари ( $r=0,53$ ;  $p<0,05$ ), ЧҚ миокарди гипертрофияси ( $r=0,75$ ;  $p<0,01$ ), шунингдек касалликнинг давомийлиги ва эхокардиографик кўрсаткичлар: қолдик диастолик ўлчам ( $r=0,56$ ;  $p<0,05$ ), қоринчалараро тўсиқ ва ЧҚ орқа девори ўлчамлари ( $r=0,61$ ;  $p<0,01$ ) ҳамда митрал ( $r=0,65$ ;  $p<0,01$ ) ва трикуспидал ( $r=0,72$ ;  $p<0,01$ ) клапан етишмовчилиги даражалари ўртасида аҳамиятли корреляцион боғлиқликлар мавжудлиги исботланган;

ТБЮА билан касалланган болаларда кардиоваскуляр бузилишларининг биокимёвий хусусиятлари, кардиоспецифик маркерлар: КФК-МВ миқдорининг 1,5 баробар, NT-proBNP - 1,2 баробар ва VEGF - 1,4 баробарга ортиши ( $p<0,05$ ), ушбу тоифадаги беморларда кардиоваскуляр бузилишларини эрта аниқлашда бу маркерларни юқори диагностик аҳамиятга

эга эканлигини тасдиқловчи КФК-МВ, NT-proBNP ва VEGF миқдорлари ва юрак ритми бузилишлари (мос равишда  $r=0,53$ ;  $0,51$ ;  $0,43$ ;  $p<0,05$ ), NT-proBNP миқдори ва ЧҚ миокарди гипертрофияси ( $r=0,57$ ;  $p<0,01$ ), қолдик диастолик ўлчам ( $r=0,45$ ,  $p<0,05$ ), ҳайдаш фракцияси ( $r=-0,51$ ,  $p<0,05$ ), VEGF миқдори ва ҳайдаш фракцияси ( $r=-0,34$ ,  $p<0,05$ ) орасида боғлиқликлар мавжудлиги исботланган;

ТБЮА билан касалланган болаларда клиник белгилари намоён бўлмаган босқичда кардиоваскуляр бузилишлар шаклланганлигидан далолат берувчи маркерларнинг NT-proBNP  $>88,3$  пг/мл, КФК-МВ  $>4,2$  нг/мл ва VEGF  $>26,8$  пг/мл чегаравий қийматлари асосида ишлаб чиқилган эрта ташхислаш мезонлари ҳамда кардиоваскуляр бузилишлар юзага келиши хавфи юқори бўлган беморларни идентификация қилишга хизмат қиладиган башоратлаш моделининг самардорлиги исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

ЮА билан касалланган болаларда касалликнинг юқори фаоллиги ва зўрайиб бориши билан миокарднинг қайта тузилиши, юрак ўтказувчанлиги бузилишлари ва клапанлар дисфункциялари юзага келишидан далолат берувчи касаллик фаоллиги ва давомийлиги ҳамда юрак-қон томир тизимининг структур-функционал ўзгаришлари ўртасида аҳамиятли корреляцион боғлиқликлар мавжудлиги асосланган;

ТБЮА билан касалланган болаларда кардиоваскуляр бузилишларни эрта аниқлашда кардиоспецифик биомаркерлар (КФК-МВ, NT-proBNP ва VEGF) юқори диагностик аҳамиятга эга эканлиги, уларнинг миқдори ошиши ҳамда юрак ритми бузилишлари, миокард қайта тузилиши белгилари ва ҳайдаш фракциясининг пасайиши ўртасидаги ассоциациялар мавжудлиги асосланган;

ТБЮА билан касалланган болаларда кардиоваскуляр бузилишларни клиник белгилари намоён бўлмаган босқичда аниқлаш, шунингдек юқори хавф гуруҳидаги беморларни идентификация қилиш имконини берадиган эрта ташхислаш мезонлари ва башоратлаш модели самардорлиги асосланган.

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

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти кардиоваскуляр бузилишларнинг клинко-функционал ва инструментал хусусиятларини аниқлаш ташхислаш ва даволашга йўналтирилган мақсадли ёндашувни шакллантиришга хизмат қилади; КФК-МВ, NT-proBNP ва VEGF каби кардиоспецифик биомаркерларни баҳолаш уларнинг кардиоваскуляр бузилишлар ривожланишидаги ролини аниқлашга имкон беради, бу эса

уларни эрта аниқлаш ва ривожланиш хавфини стратификация қилиш учун асос бўлади; ишлаб чиқилган эрта ташхислаш мезонлари ва башоратлаш модели кардиоваскуляр бузилишларни ўз вақтида аниқлаш ва даволаш имконини беради, бу эса оғир асоратлар ва салбий оқибатларни олдини олиш ҳамда ТБЮА билан касалланган болалар ҳаёт сифатини яхшилашга хизмат қилиши билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти, ТБЮА билан касалланган болаларда юрак ва қон томир тизими шикастланишини эрта аниқлаш учун КФК-МВ, NT-proBNP ва VEGF каби диагностик ва прогностик жиҳатдан аҳамиятли кардиоспецифик биомаркерлар аниқланганлиги, шунингдек, юрак ва қон томир тизими шикастланишининг клиник белгилар намоён бўлмаган босқичларида кардиоваскуляр бузилишларни эрта ташхислаш мезонлари ҳамда уларни башоратлаш модели ишлаб чиқилганлиги ва бу ўз навбатида касалликнинг оқибатларини яхшилаш, болалар ногиронлиги ва ўлимини камайтиришга хизмат қилиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** ЮА билан касалланган болаларда юрак-қон томир бузилишларини ташхислаш ва башоратлаш мезонларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

*биринчи илмий янгилик:* ТБЮА билан касалланган болаларда кардиоваскуляр бузилишларининг асосий клиник-функционал белгилари - сурункали юрак етишмовчилиги (8,0%), юрак ритмининг бузилишлари — номотоп (60,0%) ва гетеротоп (16,0%) аритмиялар, юрак ўтказувчанлиги бузилишлари (20,0%) эканлиги ҳамда систолик ва диастолик дисфункция (30,0%), миокард қайта тузилиши (8,0%), ЧҚ орқа девори гипокинезияси (20,0%) атриовентрикуляр клапанларнинг нисбий етишмовчилигига (52,0%) олиб келиши исботланганлиги, Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг 2024 йил 25 декабрдаги №03/321-сонли Илмий кенгаш қарори билан тасдиқланган «Ювенил артрит касаллигида болаларда юрак-қон томир тизими шикастланишларини эрта аниқлашнинг биокимёвий ва иммунологик мезонлари» мавзусидаги услубий тавсияларга киритилган ҳамда ушбу тақлифлар Қорақалпоғистон Республикаси болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2025 йил 12 февралдаги №19-сонли ва Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2025 йил 10 февралдаги №85-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник Кенгашининг 2025 йил 25 апрелдаги №16/05-сонли хулосаси). *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:* ТБЮА бўлган болаларда клиник-функционал хусусиятлар асосида кардиоваскуляр бузилишларни эрта аниқлаш, терапевтик чоратadbирларни ўз вақтида бошлашга ва оғир асоратлар ривожланиши хавфининг олдини олишга имкон беради, бу эса ногиронлик даражасини камайтиради, шунингдек, мазкур касалликка чалинган болаларнинг ҳаёт сифатини ва давомийлигини ошириш имконини беради. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:* юрак-қон томир тизими бузилишларини эрта аниқлаш ва даволаш орқали 1 нафар бемор учун 14 кунлик даволаш жараёнида 22840752

сўмгача бюджет маблағи тежалишига эришилиб, бу эса 32 нафар беморни даволашда умумий 730904064 сўмгача иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** юрак-қон томир асоратларини олдини олиш ва уларни эрта босқичда аниқлаш 1 нафар беморга тўғри келадиган харажатларни 22840752 сўмгача иқтисод қилиш имконини берган;

**иккинчи илмий янгилик:** болаларда ЮА зўрайиб бориши билан миокарднинг қайта тузилиши, юрак ўтказувчанлиги бузилишлари ва клапанлар дисфункциялари юзага келишидан далолат берувчи касаллик фаоллиги ва юрак-қон томир тизимининг структур-функционал ўзгаришлари ўртасида: ўтказувчанлик бузилишлари ( $r=0,53$ ;  $p<0,05$ ), ЧҚ миокарди гипертрофияси ( $r=0,75$ ;  $p<0,01$ ), шунингдек касалликнинг давомийлиги ва эхокардиографик кўрсаткичлар: қолдик диастолик ўлчам ( $r=0,56$ ;  $p<0,05$ ), қоринчалараро тўсиқ ва ЧҚ орқа девори ўлчамлари ( $r=0,61$ ;  $p<0,01$ ) ҳамда митрал ( $r=0,65$ ;  $p<0,01$ ) ва трикуспидал ( $r=0,72$ ;  $p<0,01$ ) клапан етишмовчилиги даражалари ўртасида аҳамиятли корреляцион боғлиқликлар мавжудлиги исботланганлиги, Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг 2024 йил 25 декабрдаги №03/321-сонли Илмий кенгаш қарори билан тасдиқланган «Ювенил артрит касаллигида болаларда юрак-қон томир тизими шикастланишларини эрта аниқлашнинг биокимёвий ва иммунологик мезонлари» мавзусидаги услубий тавсияларга киритилган ҳамда ушбу таклифлар Қорақалпоғистон Республикаси болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2025 йил 12 февралдаги №19-сонли ва Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2025 йил 10 февралдаги №85-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник Кенгашининг 2025 йил 25 апрелдаги №16/05-сонли хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** касаллик фаоллиги ва давомийлиги билан боғлиқ ассоциацияларини аниқлаш, текширувлар частотасини индивидуаллаштириш ва яллиғланиш фаоллигини камайтириш, ремиссия даврини узайтириш ҳамда асоратларни олдини олишга қаратилган даволашни оптималлаштириш имконини беради, бу эса болалардаги ЮА прогнозини ва касаллик натижаларини яхшилаш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** ЮА билан касалланган беморларни олиб боришда касаллик фаоллиги ва давомийлигини инобатга олган ҳолда диагностик ва даволаш тадбирларини оптималлаштириш кардиоваскуляр бузилишлар ривожланишини олдини олиш, даволаш муддатини 6 кунга қисқартириш ва ҳар бир бемор учун 6 кунлик даволаш харажатларида 6360322 сўмгача, 32 нафар бемор учун эса 203530304 сўм бюджет маблағларини тежаш имконини беради. **Хулоса:** ювенил артрит билан касалланган болаларда касаллик фаоллиги ва давомийлиги билан клиник-функционал кўрсаткичлар ўртасида аниқланган корреляцион боғлиқликларни ҳисобга олиш ҳар бир бемор учун 6 360 322 сўмгача маблағни иқтисод қилиш имконини берган;

**учинчи илмий янгилик:** ТБЮА билан касалланган болаларда кардиоваскуляр бузилишларининг биокимёвий хусусиятлари, кардио-

специфик маркерлар:КФК-МВ миқдорининг 1,5 баробар, NT-proBNP - 1,2 баробар ва VEGF - 1,4 баробарга ортиши ( $p < 0,05$ ), ушбу тоифадаги беморларда кардиоваскуляр бузилишларини эрта аниқлашда бу маркерларни юқори диагностик аҳамиятга эга эканлигини тасдиқловчи КФК-МВ, NT-proBNP ва VEGF миқдорлари ва юрак ритми бузилишлари (мос равишда  $r = 0,53$ ;  $0,51$ ;  $0,43$ ;  $p < 0,05$ ), NT-proBNP миқдори ва ЧҚ миокарди гипертрофияси ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,01$ ), қолдик диастолик ўлчам ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ), хайдаш фракцияси ( $r = -0,51$ ,  $p < 0,05$ ), VEGF миқдори ва хайдаш фракцияси ( $r = -0,34$ ,  $p < 0,05$ ) орасида боғлиқликлар мавжудлиги исботланганлиги, Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг 2024 йил 25 декабрдаги №03/321-сонли Илмий кенгаш қарори билан тасдиқланган «Ювенил артрит касаллигида болаларда юрак-қон томир тизими шикастланишларини эрта аниқлашнинг биокимёвий ва иммунологик мезонлари» мавзусидаги услубий тавсияларга киритилган ҳамда ушбу тақлифлар Қорақалпоғистон Республикаси болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2025 йил 12 февралдаги №19-сонли ва Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2025 йил 10 февралдаги №85-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник Кенгашининг 2025 йил 25 апрелдаги №16/05-сонли ҳулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** ТБЮА ли болаларда ЮҚТТ зарарланишидан далолат берувчи биомаркерларни аниқлаш кардиоваскуляр бузилишларнинг клиник белгилари намоён бўлмаган босқичда ташхислаш имконини яратади. Бу эса уларни эрта тасхислаш, давони бошлаш ва профилактик тадбирларни амалга ошириш имкониятини кенгайтиб, оғир асоратларнинг олдини олиш ва касаллик оқибатларини юмшатиш орқали беморларнинг ҳаёт сифати сезиларли даражада яхшилаш имконини беради. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** КФК-МВ, NT-proBNP ва VEGF каби кардиоспецифик биомаркерларни аниқлаш ЮА билан касалланган болаларда юрак-қон томир бузилишларини эрта аниқлаш ва оғир юрак-қон томир асоратларини олдини олишга хизмат қилди, бу эса беморларнинг шифохонада ётиб даволаниш муддатини 6 кунга қисқартирди ва бир нафар беморга нисбатан 6 кунлик даволаш учун 6360322 сўмгача, 32 нафар беморни даволашда эса умумий 203530304 сўм бюджет маблағларини иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** ЮА билан касалланган болаларда юрак-қон томир бузилишларини эрта аниқлаш мақсадида кардиоспецифик биомаркерларни (КФК-МВ, NT-proBNP, VEGF) аниқлаш, касаллик прогнозини яхшилаш ва асоратларни даволаш билан боғлиқ харажатларни бир беморга нисбатан 6360322 сўм иқтисод қилиш имконини берган;

**тўртинчи илмий янгилик:** ТБЮА билан касалланган болаларда клиник белгилари намоён бўлмаган босқичда кардиоваскуляр бузилишлар шаклланганлигидан далолат берувчи маркерларнинг NT-proBNP  $> 88,3$  пг/мл, КФК-МВ  $> 4,2$  нг/мл ва VEGF  $> 26,8$  пг/мл чегаравий қийматлари асосида ишлаб чиқилган эрта ташхислаш мезонлари ҳамда кардиоваскуляр бузилишлар юзага келиши хавфи юқори бўлган беморларни идентификация

қилишга хизмат қиладиган башоратлаш моделининг самардорлиги исботланганлиги, Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг 2024 йил 25 декабрдаги №03/321-сонли Илмий кенгаш қарори билан тасдиқланган «Ювенил артрит касаллигида болаларда юрак-қон томир тизими шикастланишларини эрта аниқлашнинг биокимёвий ва иммунологик мезонлари» мавзусидаги услубий тавсияларга киритилган ҳамда ушбу таклифлар Қорақалпоғистон Республикаси болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2025 йил 12 февралдаги №19-сонли ва Тошкент вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказининг 2025 йил 10 февралдаги №85-сонли буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник Кенгашининг 2025 йил 25 апрелдаги №16/05-сонли хулосаси). **Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги:** ТБЮА билан касалланган болаларда кардиоваскуляр бузилишларини эрта таҳислаш бўйича ишлаб чиқилган мезонлар ва башоратлаш моделидан фойдаланиш кардиоваскуляр бузилишларнинг клиник белгилари намоён бўлмаган босқичларида аниқлаш, юқори хавф гуруҳига оид беморларни идентификация қилиш, ва шу орқали кардиоваскуляр асоратларни эрта аниқлаш ва олдини олиш, беморларнинг ҳаёт сифати яхшиланиши, ногиронлик ва ўлим ҳолатларини камайтиришга хизмат қилади. **Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги:** кардиоваскуляр бузилишларни эрта тасҳислаш мезонлари ва башоратлаш моделидан фойдаланиш оғир асоратларнинг олдини олишга, даволаш харажатларини камайтиришга, шифохонада ётиш муддатини 6 кунга қисқаришига ҳамда бир нафар бемор учун 6360322 сўмгача, 32 нафар беморни даволашда эса 203530304 сўм бюджет маблағларини иқтисод қилишга эришилган. **Хулоса:** ЮА билан касалланган болаларда кардиоваскуляр бузилишларни таҳислаш мезонлари ва башоратлаш моделини қўллаш ҳар бир бемор учун бир кунлик даволашда ўртача 6360322 сўм иқтисод қилиш имконини берган.

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

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.**

Диссертация мавзуси бўйича 19 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш бўйича тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 3 та республика, 2 та хорижий журналларда, 1 та услубий тавсиянома нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, 4та боб, хулоса, амалий тавсиялар ҳамда фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 104 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш қисмида** ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурийлиги асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари баён этилган, тадқиқот объекти

ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти ёритиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этилиши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумот берилган.

Биринчи боб «**Болаларда ювенил артрит ва кардиоваскуляр хавф: замонавий адабиётлар шарҳи**» деб номланиб, унда мавзуга оид илмий адабиётлар таҳлили келтирилган. Шу бобда мазкур муаммонинг замонавий ҳолатига оид қарашлар, ЮА билан касалланган болаларда ЮҚТТ шикастланишининг тарқалиши, клиник намоён бўлиш хусусиятлари тўғрисида етарлича тўлиқ маълумотлар берилган. Шунингдек, ташхислаш ва башоратлашнинг устувор масалалари, кардиоспецифик биомаркерларнинг ЮА билан касалланган болаларда кардиоваскуляр бузилишларни аниқлаш ва башорат қилишдаги аҳамияти ёритилган. Мавжуд илмий материаллар атрофлича таҳлил қилинган ҳамда янада чуқур ўрганишни талаб қиладиган жиҳатлар алоҳида таъкидланган.

Иккинчи боб «**Текширилган беморларнинг тавсифи ва фойдаланилган текшириш усуллари**» да тадқиқот материал ва усуллари ёритилган. ЮАли беморларда кардиоваскуляр бузилишлар учраш частотасини аниқлаш мақсадида 2021-2022 йилларда РИПИАТМ кардиоревматология бўлимида ЮА ташхиси билан даволанган 159 нафар болаларнинг касаллик тарихлари таҳлил қилинган.

Перспектив текширув ЮАли 2 ёшдан 17 ёшгача бўлган 80 нафар беморларни ўз ичига олган. Улар касалликнинг вариантыга кўра икки гуруҳга ажратилган: 1-гуруҳ (асосий) — 50 нафар ТБЮАли бемор; 2-гуруҳ (таққослаш) — 30 нафар бола ЮАнинг буғим шакли бўлган беморлар.

ТБЮА ташхиси ACR/EULAR (2022) мезонлари асосида қўйилган. Касаллик фаоллигини баҳолашда JADAS10 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) индекси қўлланилган.

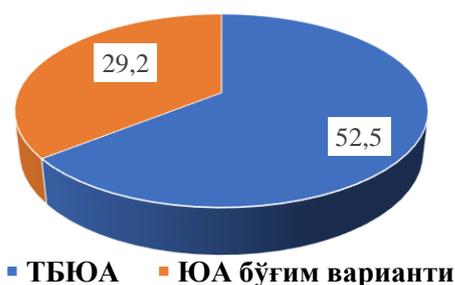
Инструментал текширувлар қон босимининг суткалик мониторинги (ҚБСМ), кўкрак қафаси рентгенографияси, ЭКГ, ЭхоКГ ва ЭКГ-Холтер мониторингини (ХМ-ЭКГ) ўз ичига олган.

Махсус тадқиқотларда қон зардобиддаги биомаркерлар (КФК-МВ ва NT-proBNP) ҳамда яллиғланишгача бўлган цитокинлар (VEGF, IL-8) даражаларини иммунофермент таҳлили (ИФА) орқали аниқланган. Тадқиқотлар ЎзР ФА Иммунология ва инсон геномикаси институти қошидаги «Аутоиммун ҳолатлар» лабораториясида ўтказилган.

Статистик таҳлиллар IBM SPSS Statistics v.26 дастури ёрдамида амалга оширилди. Номинал ўзгарувчиларни таҳлил қилиш учун Пирсоннинг  $\chi^2$  критерийи, миқдорий кўрсаткичлар учун эса Стьюдентнинг t-критерийи қўлланилди. Ўзаро боғлиқлик Пирсон ёки Спирмен корреляция коэффициенти орқали баҳоланди (тақсимотга боғлиқ ҳолда).  $p < 0,05$  бўлган ҳолда фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли деб ҳисобланди. Кўрсаткичларнинг

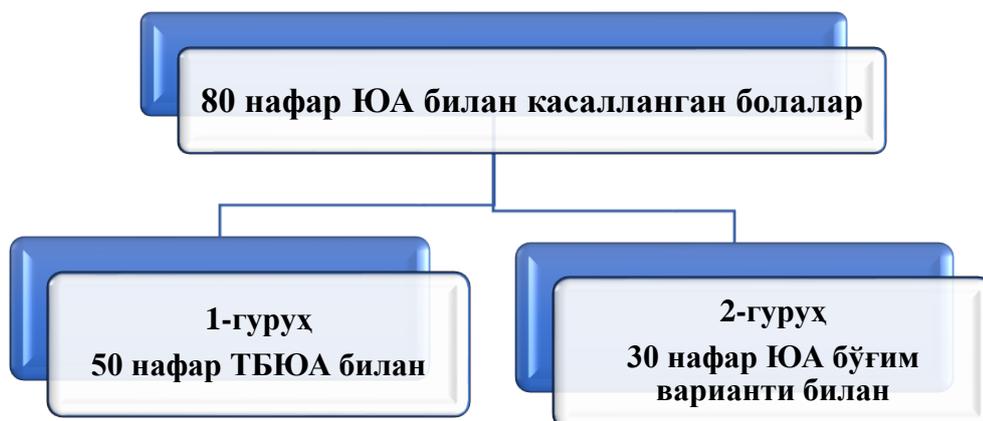
диагностик аҳамияти ROC-таҳлил усули билан баҳоланди. Башоратлаш модели қуришда логистик регрессия усули қўлланилди.

Учинчи боби «ТБЮА билан касалланган болаларда кардиоваскуляр бузилишларнинг клиник намоён бўлиш хусусиятлари» — 4 кичик бобдан иборат бўлиб, унда ЮАнинг клиник вариантларида ЮҚТТ шикастланишининг учраш частотаси бўйича ретроспектив таҳлил натижалари, шунингдек, болаларда ЮА вариантларига кўра кардиоваскуляр бузилишларнинг клиник-функционал ва лаборатор хусусиятларини ҳамда ЮҚТТнинг структур-функционал ўзгаришларининг касаллик фаоллиги ва давомийлиги билан боғлиқлигини аниқлашга қаратилган проспектив тадқиқотлар натижалари келтирилган.



**1-расм. ЮА билан касалланган болаларда касаллик вариантга кўра кардиоваскуляр асоратларнинг учраш частотаси**

Ретроспектив таҳлил натижасига кўра, 159 та ЮА билан касалланган беморнинг касаллик тарихи ўрганилганда, уларнинг 61 нафари (38,4%) ТБЮАли, 98 нафари (61,6%) эса бўғим шаклдаги ЮАли беморлар бўлди. ТБЮАли беморлар гуруҳида кардиоваскуляр бузилишлар учраш частотаси 52,5% ни ташкил этиб, бу кўрсаткич бўғим шаклидаги ЮАли беморлар гуруҳига нисбатан 1,8 баравар юқори (29,2%) бўлди (1-расм).



**2-расм. Текширилган ЮА билан касалланган беморлар гуруҳлари**

Бузилишлар орасида энг кўп учрайдиган клиник белгилар қуйидагилар бўлди: кардит – 24,5%, юрак ритмининг бузилишлари – 24,5%, миокард қайта рузилиши – 9,8%, юрак ўтказувчанлигининг бузилиши – 4,9%, шунингдек,

трикуспидал клапан етишмовчилиги ва сурункали юрак етишмовчилиги аломатлари – ҳар бири 1,6% ҳолатда кузатилди.

Перспектив тадқиқотлар 80 нафар ЮА ташхиси қўйилган болалар орасида ўтказилди. Улар касаллик вариантыга кўра икки гуруҳга ажратилди (2-расм).

ТБЮА билан касалланган болаларда кардиоваскуляр бузилишларнинг клиник хусусиятларини ўрганиш жараёнида асосий касалликнинг клиник белгилари билан бирга, ЮҚТТ шикастланишларига хос симптомларни аниқлашга алоҳида эътибор қаратилди. ЮҚТТга хос бўлган субъектив шикастлар таҳлили, улар ҳар икки гуруҳдаги беморларда ҳам қайд этилганини кўрсатди. Бунда, юрак соҳасидаги оғриқларга бўлган шикастлар 2-гуруҳдаги беморлар орасида 1-гуруҳдагиларга нисбатан 2,3 баравар кўп учради (23,3% ва 10,0% мос равишда), аммо юрак уриб кетиши ҳақидаги шикастлар фақат 1-гуруҳдаги беморларда қайд этилди (16,0%) ( $p < 0,05$ ).

Объектив текширув натижаларига кўра, касалликнинг клиник вариантыдан қатъий назар, 87,5% беморларда ЮҚТТ зарарланишининг носпецифик белгилари аниқланиб, бу кардиоваскуляр бузилишларнинг клиник белгилари намоён бўлмаган босқичи эканлигидан далолат беради.

Объектив кўриқда 1-гуруҳдаги беморларда юрак нисбий чегараларининг кенгайиши (8,0%), систолик шовқин (98,0%), юрак тонларининг бўғиқлашуви, патологик тонлар (80,0%) ва ўпка артериясида иккинчи тон акценти (8,0%) қайд этилди, 2-гуруҳда эса фақат систолик шовқин (90,0%) ва юрак тонларининг бўғиқлашуви (56,6%) кузатилди. 1-гуруҳдаги беморларнинг 16,0% да аритмик юрак тонлари аниқланиб, бу ҳолат уларда ХМ-ЭКГ ўтказиш учун асос бўлди.

Таққосланаётган гуруҳлардаги беморларнинг ўртача нафас, пульс сонлари, систолик (САБ) ва диастолик артериал босими (ДАБ) меъёрий қийматларга тўғри келган бўлсада, 1-гуруҳдаги беморларнинг 16,0% да пульс бир дақиқада 100 дан 144 гача бўлди, 8,0% да тахипноэ ва ҳансираш ҳолатлари қайд этилди. Шунингдек, 1-гуруҳдаги беморларнинг 16,0% да пульс босимининг ошиши аниқланди ( $p < 0,05$ ). Адабиётларда таъкидланишича, бу ҳолатга ЮҚТТ зарарланиши хавфи ошганлигининг маркери сифатида қаралади (Аничков Д.А., 2009).

Қон босимининг суткалик мониторинги кўрсаткичлари 1-гуруҳдаги 18,0% беморларда ўртача қийматларнинг ошганлиги ва тунги босимнинг етарли даражада тушмаслигини (САБ–14,0%, ДАБ–8,0%) кўрсатди. 2-гуруҳ болаларида бундай ўзгаришлар кузатилмади.

ЭКГ кўрсаткичлари таҳлили натижаларига кўра, 1-гуруҳдаги болаларда қуйидаги ўзгаришлар аниқланди: ритм бузилишларидан синусли тахикардия (20,0%), синусли брадикардия (22,0%), синусли аритмия (8,0%) ва қоринчалар экстрасистолияси (16,0%) ҳолатлари кузатилди. 2-гуруҳдаги болаларда эса синусли тахикардия ва брадикардия кўрсаткичлари мос равишда 6,7% ва 16,7% ни ташкил этди. Синусли брадиаритмия 2-гуруҳдаги 10,0% болаларда

қайд этилди. Вольф–Паркинсон–Уайт (WPW) синдроми эса фақат 2-гуруҳдаги беморларда учраб, 3,3% ҳолатда аниқланди (1-жадвал).

Юрак ўтказувчанлиги бузилишлари частотасини ўрганиш, Гис тутами ўнг оёқчаси нотўлиқ блокадаси 1-гуруҳдаги болаларда кўпроқ учраганини кўрсатди (20,0% га қарши 3,3%) ( $p < 0,05$ ). Юракнинг қайта тузилиш (ремоделланиш) белгиларидан ЧҚ гипертрофияси фақат 1-гуруҳдаги 8,0% болаларда аниқланди ( $p < 0,05$ ).

### 1-жадвал

#### Касаллик клиник шаклига кўра ЭКГ ўзгаришлари учраш частотаси

	1-гуруҳ, n=50		2-гуруҳ, n=30		Умумий	
	abs	%	abs	%	abs	%
<b>ЭКГ даги юрак ритмининг бузилиши</b>						
Синусли тахикардия	10	20,0*	0	0	10	12,5
Синусли брадикардия	11	22,0	5	16,7	16	20,0
Синусли аритмия	4	8,0*	0	0	4	5,0
Синусли брадиаритмия	5	10,0	3	10,0	8	10,0
WPW-синдром	0	0	1	3,3	1	1,3
ҚЭС	8	16,0	0	0	8	10,0
<b>ЭКГда аниқланган блокадалар</b>						
Гис тутами ўнг оёқчаси нотўлиқ блокадаси	10	20,0	1	3,3	11	13,8
<b>ЭКГда аниқланган гипертрофия белгилари</b>						
ЧҚ гипертрофияси	4	8,0*	0	0	4	5,0
ЧҚ зўриқиши	1	2,0	0	0	1	1,3

Изоҳ: \*- 1 ва 2 гуруҳлар орасидаги фарқлар ишончлилиги

ЭКГ кўрсаткичларидаги аниқланган ўзгаришлар частотаси, 1-гуруҳдаги беморлар орасида R–R интервали қисқариши ёки узайиши ва унинг вариабеллиги каби ўзгаришлар устунлик қилганлигидан далолат берди. P-Q интервали қисқариш ҳолати 2-гуруҳдаги болаларда нисбатан кўпроқ учраган бўлса ҳам (6,7% га қарши 2,0%), бу фарқ ишончли бўлмади.

### 2-жадвал

#### ЮА ли болалар эхокардиографик кўрсаткичлари

ЭхоКГ	1-гуруҳ, n=50		2-гуруҳ, n=30		p
	abs	%	abs	%	
Юрак ривожланиш кичик нуқсони (қўшимча хорда)	8	16,0	9	30,0	>0,05
Тахикардия белгилари	3	6,0	0	0	>0,05
ЧҚ орқа девори гипокинезияси	10	20,0	0	0	<0,05
МКЕ	12	24,0	4	13,3	>0,05
ТКЕ	14	28,0	2	6,7	<0,05
Ўпка артерияси стенози	0	0	1	3,3	>0,05

Изоҳ: P- 1 ва 2 гуруҳлар орасидаги фарқлар ишончлилиги

ХМ–ЭКГ натижаларининг таҳлили, номотоп ва гетеротоп юрак ритми бузилишларини қайд этилганини кўрсатди. Номотоп бузилишлар орасида

тахикардия (22) ва брадикардия (3) кўпроқ кузатилди. Гетеротоп бузилишлар ҚЭС (4632) ва бўлмачалар экстрасистолияси (143 ҳолат) кўринишида бўлиб, улар орасида якка (1173) ва гуруҳли (бигеминия (1008), тригеминия (84)) кўринишдаги ҚЭС ҳолатлари қайд этилди.

ЭхоКГ текширув натижаларига кўра, 1-гуруҳдаги беморларнинг 24,0%да - МКЕ, 28,0% да - ТКЕ аниқланди. 2-гуруҳдаги болалар орасида эса бу кўрсаткичлар мос равишда 13,3% ва 6,7% ни ташкил этди. Ўпка артериясининг стенози фақат 2-гуруҳдаги битта беморда кузатилган, ЧҚ орқа девори гипокинезияси эса фақат 1-гуруҳдаги 20,0% беморларда қайд этилди (2-жадвал).

### 3-жадвал

#### Касаллик вариантыга кўра кардиоваскуляр асоратларнинг учраш частотаси

Кўрсаткичлар	1-гуруҳ, n=50		2-гуруҳ, n=30		p
	abs	%	abs	%	
СЮЕ	4	8,0	-	-	>0,05
ТКЕ	14	28,0	2	6,7	<0,01
МКЕ	12	24,0	4	13,3	>0,05
Номотоп ЮРБ	30	60,0	10	33,3	<0,05
Гетеротоп ЮРБ (ҚЭС)	8	16,0	-	-	<0,05
Синкопе	1	2,0	-	-	>0,05

Изоҳ: p-1 ва 2 гуруҳлар орасидаги фарқлар ишончлиги

СЮЕ ва ҚЭС каби асоратларнинг клиник белгилари фақат 1-гуруҳ болаларида кузатилди (8,0% ва 16,0% мос равишда). Номотоп юрак ритми бузилишлари (ЮРБ) умумлаштирилганда ушбу гуруҳдаги болалар орасида сезиларли даражада кўпроқ учради ( $p < 0,05$ ). Болаларда ТКЕ ва МКЕ ҳам асосий гуруҳда (28,0% ва 24,0%), ҳам таққослаш гуруҳида (6,7% ва 13,3%) кузатилди, бироқ ТКЕ 1-гуруҳдаги болаларда ишончли даражада кўпроқ эди.



3-расм. ЮҚТТ структур-функционал ўзгаришларининг касаллик фаоллиги ва давомийлиги билан корреляцион боғлиқликлари.

ТБЮАли бир нафар беморда жисмоний зўриқиш вақтида синкопал ҳолатлар аниқланган бўлиб, бу ҳолатни юрак ҳайдаш фаолиятининг кескин

пасайиши туфайли ЧҚ қон билан тўлишининг ўткир бузилиши ҳамда миёда қисқа муддатли ишемия билан боғлаш мумкин (3-жадвал).

Кўкрак қафаси аъзоларининг рентгенологик текширув натижаларига кўра, ҳар икки таққосланаётган гуруҳда ҳам бир нафар беморда КТИ (кардиоторакал индекс) 50% дан юқори бўлган ҳолда кардиомегалия белгилари аниқланган.

Олинган маълумотлар шундан далолат берадики, клиник-инструментал текширувларни мақсадли ўтказилиши кардиоваскуляр бузилишларни, жумладан кўп ҳолларда аниқ клиник белгиларсиз кечадиган асоратларни ҳам аниқлаш имконини беради.

ЮА билан касалланган болаларда ўтказилган корреляцион таҳлил натижаларига кўра, касалликнинг фаоллиги билан қуйидаги структур-функционал ўзгаришлар ўртасида ижобий боғлиқлик аниқланди: юрак ўтказувчанлиги бузилишлари ( $r=0,53$ ;  $p<0,05$ ) ва ЧҚ миокарди гипертрофияси ( $r=0,75$ ;  $p<0,01$ ). Шунингдек, касаллик давомийлиги билан эхокардиографик кўрсаткичлар (КДХ, қоринчалараро тўсиқ ва ЧҚ орқа девори ўлчами ҳамда митрал ( $r=0,65$ ;  $p<0,01$ ) ва трикуспидал ( $r=0,72$ ;  $p<0,01$ ) клапанлар етишмовчилиги даражасининг ортиши) ўртасида кучли боғлиқликлар қайд этилди (3-расм).

Ўтказилган таҳлил натижалари, ЮАнинг зўрайиб бориши ва унинг юқори даражадаги яллиғланиш фаоллиги юракдаги структур ва функционал ўзгаришлар — миокард қайта тузилиши, юрак ўтказувчанлиги бузилишлари ва клапанлар дисфункциялари ривожланиши билан боғлиқ эканлигидан далолат беради.

**Тўртинчи боб «Тизимли бошланувчи ювенил артрит билан касалланган болаларда юрак-қон томир тизими шикастланишида биомаркерларининг диагностик ва прогностик аҳамияти»** деб номланиб, кардиоспецифик биомаркерларнинг солиштирма таҳлили натижалари ҳамда уларнинг диагностик ва прогностик аҳамияти келтирилган.

ТБЮА билан касалланган болаларда олиб борилган умумклиник ва биокимёвий лаборатор таҳлил натижалари яққол ифодаланган тизимли яллиғланиш жараёни мавжудлигини кўрсатди (СРО, ЭЧТ кўрсаткичларининг ошиб бориши, лейкоцитоз ва ҳ.к.).

#### 4-жадвал

##### ТБЮА ли болаларда КФК–МВ ва NTproBNP кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	1-гуруҳ, n=50	2-гуруҳ, n=30	Референс кўрсаткичлар	p
КФК–МВ (ng/ml)	7,7±0,6*	5,9±0,51	<5,2	<0,05
NTproBNP (pg/ml)	145,5±3,2*	133,5±2,5*	0-125	<0,05

p - 1 ва 2 гуруҳлар орасидаги фарқлар ишончлиги, \*– референс кўрсаткичга нисбатан ишончлиги

КФК-МВ миокард шикастланишининг махсус ва сезгир индикаторларидан бири ҳисобланади. Касаллик вариантыга кўра КФК-МВ даражасини ўрганиш шуни кўрсатдики, 1-гуруҳдаги болаларда унинг ўртача

кўрсаткичлари ҳам референс қийматларидан, ҳам 2-гуруҳдаги болаларнинг кўрсаткичларидан юқори эди ( $p < 0,05$ ). 2-гуруҳдаги болаларда эса КФК-МВ даражаси референс меъёрларидан бироз юқори бўлди ( $p > 0,05$ ) (4-жадвал).

NT-proBNP кўрсаткичларининг ошганлиги ЧҚ функцияси бузилиши ва юрак етишмовчилиги ривожланишининг индикатори сифатида хизмат қилиши мумкин (Драпкина О.М. ва бошқалар, 2021; Fu S. ва бошқалар, 2018). NT-proBNP миқдорини аниқлаш натижалари шуни кўрсатдики, 1-гуруҳдаги болаларда унинг миқдори 81,6 pg/ml дан 292,3 pg/ml гача бўлиб, ўртача қиймати  $145,5 \pm 3,2$  pg/ml ни ташкил этди. 2-гуруҳдаги беморларда эса NT-proBNP миқдори 56,03 pg/ml дан 224,1 pg/ml гача бўлиб, ўртача қиймати  $133,5 \pm 2,5$  pg/ml ни ташкил этди ва бу кўрсаткич 1-гуруҳга нисбатан 1,1 марта паст бўлди ( $p < 0,05$ ) (4-жадвал).

VEGF ва IL-8 нинг юқори экспрессияси эндотелийнинг фаоллашуви ҳамда қон томир тизимининг патологик жараёнга жалб этилишини акс эттиради, ва томир дисфункцияси билан боғлиқ бўлиб, миокард қайта тузилишига олиб келади. VEGF нинг юқори даражалари 1-гуруҳдаги беморларнинг 41,2%да ва 2-гуруҳдаги беморларнинг 16,7%да аниқланди ( $p < 0,05$ ).

#### 5-жадвал

#### ЮА ли болаларда VEGF ва IL-8 кўрсаткичлари

Кўрсаткич	1-гуруҳ, n=50	2-гуруҳ, n=30	Референс кўрсаткич	p
VEGF, pg/ml	$300,3 \pm 25,1^*$	$229,1 \pm 20,7$	50,1- 211,65	$< 0,05$
IL -8, pg/ml	$116,4 \pm 2,3^*$	$48,6 \pm 0,4^*$	0,95-14,11	$< 0,001$

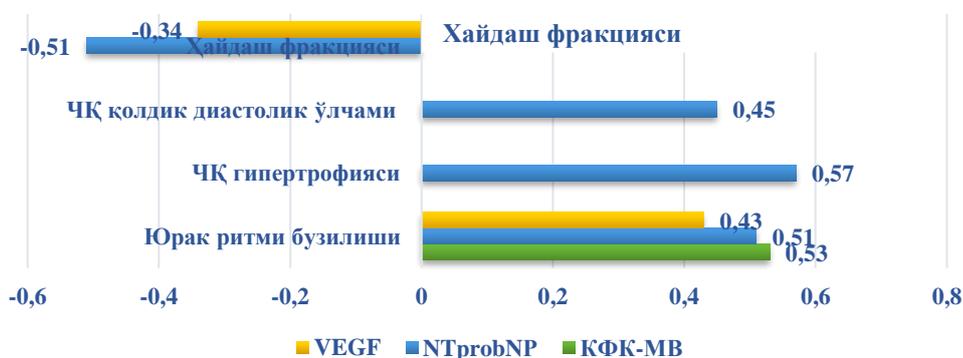
Изоҳ: p - 1 ва 2 гуруҳлар орасидаги фарқлар ишончлиги, \* – референс кўрсаткичга нисбатан ишончлиги

1-гуруҳдаги болаларда VEGF миқдори 2-гуруҳга нисбатан юқори бўлиб, мос равишда ўртача  $300,3 \pm 25,1$  пг/мл ва  $229,1 \pm 20,7$  пг/мл ни ташкил этди ( $p \leq 0,05$ ). Референс қийматлар билан солиштирилганда, 1-гуруҳдаги болаларда ушбу кўрсаткич 1,4 мартага юқори экани аниқланди ( $p \leq 0,01$ ), 2-гуруҳда эса фарқ қайд этилмади ( $p > 0,05$ ) (5-жадвал). Бу ҳолат ТБЮАли болаларда ангиогенез жараёнларининг фаоллашуви ва эндотелий дисфункциясининг кучли ифодаланиши билан қон томир деворининг шикастланишига асос бўлишини кўрсатади.

IL-8 нейтрофиллар иштирокида кечадиган яллиғланишнинг муҳим медиатори сифатида касаллик фаоллигини акс эттирувчи биомаркер бўлиб хизмат қилиши мумкин. 1-гуруҳдаги беморларда IL-8 даражаси референс кўрсаткичларга нисбатан 8,2 бароварга, таққослаш гуруҳида – 3,5 бароварга юқори эканлиги аниқланди. 1-гуруҳ беморларда унинг ўртача қиймати 2-гуруҳга нисбатан 2,4 марта юқори бўлиб ( $p < 0,001$ ), бу эса ТБЮАда яққол ифодаланган тизимли яллиғланиш жараёни мавжудлигини тасдиқлайди (5-жадвал).

Корреляцион таҳлил натижалари, ЮА билан касалланган бемоларда КФК-МВ, NT-proBNP ва VEGF биомаркерлари миқдорлари ҳамда ЮРБ

ўртасида ишончли мусбат боғланишлар мавжудлигини кўрсатди (4-расм). NT-proBNP миқдори ЧҚ миокарди гипертрофияси ( $r=0,57$ ;  $p<0,01$ ), қолдик диастолик ўлчам ( $r=0,45$ ;  $p<0,05$ ) орасида ишончли тўғри, шунингдек, хайдаш фракциясининг пасайиши билан тескари боғлиқликни намоён қилди ( $r=-0,51$ ;  $p<0,05$ ). КФК-МВ даражаси ва ЮРБ ўртасида ҳам тўғри боғлиқлик мавжуд бўлиб, бу миокард зарарланишида аритмиялар кузатилишидан далолат беради ( $r=0,53$ ;  $p<0,05$ ). Ундан ташқари, VEGF миқдори ва хайдаш фракцияси орасида ҳам манфий боғланиш мавжудлиги аниқланди ( $r=-0,34$ ;  $p<0,05$ ), бу ҳолат миокарднинг систолик функциясининг пасайишида қон томирлар дисбалансининг иштирокини кўрсатади. Ушбу биомаркерлар ва ЮҚТТдаги клиник-функционал ўзгаришлар ўртасида кузатилган ассоциациялар мазкур биокимёвий кўрсаткичларнинг кардиоваскуляр бузилишларнинг шаклланишидаги патогенетик аҳамиятини тасдиқлайди.



#### 4-расм. Биомаркерлар даражалари билан ЮҚТТ структур-функционал ўзгаришлар орасидаги корреляцион боғлиқликлари.

Текширилган биомаркерларнинг диагностик аҳамияти ROC-таҳлил орқали баҳоланди, бу эса турли чегаравий қийматларида уларнинг сезгирлик ва махсуслик даражасини аниқлаш имконини берди.

#### 9-жадвал

#### ТБЮАли болаларда ЮҚТТ шикастланишининг биомаркерлар даражасига қўра башорат қилиш учун ROC- эгрилиги майдони

Параметр	AUC	95% ИИ	P	Cut-off	Сезувчанлик (%)	Спецификлик (%)	Юден индекси
КФК-МВ	0,676	(0,52; 0,83)	0,05	4,2	0,818	0,833	0,652
NT-proBNP	0,792	(0,63; 0,95)	0,02	88,3	0,977	0,833	0,811
VEGF	1,000	(1,0; 1,0)	0,05	26,8	0,93	0,800	0,71
IL-8	0,714	(0,48; 0,95)	0,478	5,69	0,714	0,000	0,286

Юқори диагностик аҳамиятга эга кўрсаткич сифатида NT-proBNP қайд этилди (AUC=0,792; 95% ишонч интервали: 0,633–0,951;  $p=0,022$ ), унинг оптимал чегаравий қиймати 88,3 пг/мл ни ташкил этди (сезгирлик — 97,7%, махсуслик — 83,3%, Юден индекси — 0,811). VEGF ҳам юқори аниқликни намоён қилди (AUC=1,000;  $p=0,050$ ; чегаравий қиймати >26,8 пг/мл), бу унинг кардиоваскуляр бузилишларда диагностик аҳамиятга эга эканлигини

кўрсатади. КФК-МВ ўртача аҳамиятлиликни ( $AUC=0,676$ ) кўрсатган бўлса, IL-8 паст махсуслик туфайли чекланган диагностик аҳамиятга эга бўлди. Шу тариқа, NT-proBNP кардиоваскуляр асоратларнинг ишончли предиктори сифатида, VEGF — томир деворларининг яллиғланишли шикастланишини акс эттирувчи маркер сифатида, КФК-МВ эса ёрдамчи кўрсаткич сифатида хизмат қилиши мумкин.

ТБЮАли болаларда кардиоваскуляр бузилишлар ривожланиш хавфини башорат қилиш мақсадида КФК-МВ, NT-proBNP, VEGF ва IL-8 биомаркерларига асосланган логистик регрессия модели ишлаб чиқилди. Энг ахборотли бўлган формула қуйидагича шакллантирилди:

Estimated Logistic Regression Model(s)

$Logit(p)=0.4516 - 0.9726 \cdot CPK\_MB + 0.7525 \cdot NTproBNP - 0.5028 \cdot VEGF - 0.5285 \cdot IL8$  бу ерда  $p$  – юрак-қон томир муаммолари бўлиши эҳтимоли.

ЮҚТТдаги бузилишлар мавжудлигини аниқлаш эҳтимоли стандарт логистик функция ёрдамида ҳисоблаб чиқилди. Чегаравий қиймат  $p=0,5$  этиб белгиланди.

Ишлаб чиқилган модел юқори прогностик аҳамиятга эга бўлди: сезгирлик — 93,3%, махсуслик — 83,3%, таснифлаш аниқлиги — 90,0%.

Шундай қилиб, ушбу моделдан фойдаланиш ЮАли болаларда кардиоваскуляр бузилишлар хавфи юқори бўлган беморларни самарали равишда стратификация қилиш имконини беради, бу эса беморларни олиб боришни оптималлаштириш ва касаллик прогнозини яхшилашда муҳим аҳамиятга эга.

## ХУЛОСА

1. Ретроспектив таҳлил натижаларига кўра, ТБЮА билан касалланган болаларнинг 52,5%да ЮҚТТга оид бузилишлар кузатилган бўлиб, бу кўрсаткич бўғим шаклидаги беморларга (29,2%) нисбатан 1,8 марта юқоридир. Энг кўп учрайдиган клиник кўринишлар қаторига кардит (24,5%), юрак ритми бузилишлари (24,5%), миокард қайта тузилиши (9,8%), ўтказувчанлик бузилишлари (4,9%), трикуспидал клапан етишмовчилиги ва сурункали юрак етишмовчилиги белгилари (1,6% ҳолатда) киради. Ушбу ҳолатлар кўпинча носпецифик тарзда намоён бўлади ва мазкур тоифадаги беморларни чуқур кардиологик текширувдан ўтказиш зарурлигини тақозо этади.

2. ТБЮА билан касалланган болаларда кардиоваскуляр бузилишларининг асосий клиник-функционал белгилари - сурункали юрак етишмовчилиги (8,0%), юрак ритмининг бузилишлари — номотоп (60,0%) ва гетеротоп (16,0%) аритмиялар, юрак ўтказувчанлиги бузилишлари (20,0%) эканлиги, ҳамда систолик ва диастолик дисфункция (30,0%), миокард қайта тузилиши (8,0%), ЧҚ орқа девори гипокинезияси (20,0%) атриовентрикуляр клапанларнинг нисбий етишмовчилигига (52,0%) олиб келиши аниқланган.

3. Болаларда ЮА зўрайиб бориши билан миокарднинг қайта тузилиши, юрак ўтказувчанлиги бузилишлари ва клапанлар дисфункциялари юзага келишидан далолат берувчи касаллик фаоллиги ва ЮҚТТнинг структур-функционал ўзгаришлари ўртасида: ўтказувчанлик бузилишлари ( $r=0,53$ ;

$p < 0,05$ ), ЧҚ миокарди гипертрофияси ( $r=0,75$ ;  $p < 0,01$ ), шунингдек касалликнинг давомийлиги ва эхокардиографик кўрсаткичлар: қолдик диастолик ўлчам ( $r=0,56$ ;  $p < 0,05$ ), қоринчалараро тўсиқ ва ЧҚ орқа девори ўлчамлари ( $r=0,61$ ;  $p < 0,01$ ) ҳамда митрал ( $r=0,65$ ;  $p < 0,01$ ) ва трикуспидал ( $r=0,72$ ;  $p < 0,01$ ) клапан етишмовчилиги даражалари ўртасида аҳамиятли корреляцион боғлиқликлар мавжуд.

4. ТБЮА билан касалланган болаларда кардиоваскуляр бузилишларининг биокимёвий хусусиятлари, кардиоспецифик маркерлар: КФК-МВ миқдорининг 1,5 баробар, NT-proBNP - 1,2 баробар ва VEGF - 1,4 баробарга ортиши ( $p < 0,05$ ), ушбу тоифадаги беморларда кардиоваскуляр бузилишларини эрта аниқлашда бу маркерларни юқори диагностик аҳамиятга эга эканлигини тасдиқловчи КФК-МВ, NT-proBNP ва VEGF миқдорлари ва юрак ритми бузилишлари (мос равишда  $r=0,53$ ;  $0,51$ ;  $0,43$ ;  $p < 0,05$ ), NT-proBNP миқдори ва ЧҚ миокарди гипертрофияси ( $r=0,57$ ;  $p < 0,01$ ), қолдик диастолик ўлчам ( $r=0,45$ ;  $p < 0,05$ ), ҳайдаш фракцияси ( $r=-0,51$ ;  $p < 0,05$ ), VEGF миқдори ва ҳайдаш фракцияси ( $r=-0,34$ ;  $p < 0,05$ ) орасида боғлиқликлар мавжуд.

5. Ишлаб чиқилган башоратлаш логистик моделига кўра, ЮҚТТ бузилишларининг аҳамиятли прогностик кўрсаткичлари - NT-proBNP, КФК-МВ, VEGF ва IL-8 биомаркерлардир. Башоратлаш модели ЮАли беморларда кардиоваскуляр бузилишлар хавфини самарали тоифалаш ва баҳолаш имконини беради.

6. ТБЮА билан касалланган болаларда кардиоспецифик биомаркерларнинг белгиланган чегаравий қийматлари - NT-proBNP - 88,3 пг/мл дан, КФК-МВ - 4,2 нг/мл дан, VEGF - 26,8 пг/мл дан юқори эканлиги кардиоваскуляр бузилишларни эрта ташхислаш мезонлари бўлиб ҳисобланади. Ушбу кўрсаткичларнинг ошиши кардиоваскуляр бузилишларининг клиник белгилари намоён бўлмаган босқичда мавжудлигини кўрсатади ҳамда эрта тиббий аралашув ва доимий кузатувнинг зарурлигини асослаб беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12. 2019.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ  
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**  

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**САЙДАЛИЕВА ФАРАНГИЗ ШУХРАТ КИЗИ**

**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ,  
ТЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПОРАЖЕНИЙ СЕРДЕЧНО-  
СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМИ  
АРТРИТАМИ С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ**

**14.00.09 – Педиатрия**

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

**ТАШКЕНТ – 2025**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2023.1.PhD/Tib3336**

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

<b>Научный руководитель:</b>	<b>Ахмедова Нилуфар Расуловна</b> доктор медицинских наук, доцент
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Шамансурова Эльмира Амануллаевна</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Арзикулов Абдураим Шамшиевич</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников</b>

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, дом 223.Тел./факс: (+998) 71–262–33–14, e-mail: mail@tashpmi.uz).

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

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 года.  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2025 года).

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

**Х.А.Акрамова**  
Ученый секретарь Научного совета по присуждению учёной степени, доктор медицинских наук

**К.Н.Хаитов**  
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёной степени, доктор медицинских наук, профессор

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

**Актуальность и востребованность проблемы.** Во всем мире ювенильный артрит (ЮА) является самым распространенным и лидирующим в структуре инвалидности детского населения хроническим ревматическим заболеванием. По данным Всемирной организации здравоохранения «...это системное аутоиммунное заболевание, затрагивающее различные системы организма. Оно может вызывать расстройства деятельности сердца, легких или нервной системы»<sup>4</sup>. Несмотря на значительные достижения в области диагностики, терапии и реабилитации детей с ЮА, проблема отдалённых внесуставных осложнений, в частности кардиоваскулярных нарушений, остаётся актуальной и недостаточно разрешённой. Социальный прогноз при этом заболевании отягощается при сочетании с поражением сердца и сосудов, раннем развитии и индукции кардиоваскулярной патологии. Это обуславливает необходимость проведения научных исследований для решения данной проблемы.

Проводимые в мире исследования подтверждают тот факт, что среди всех подтипов ЮА ювенильный артрит с системным началом (ЮАсСН) является редким заболеванием, протекающим с выраженной иммуновоспалительной активностью и широким спектром тяжёлых внесуставных проявлений, поэтому высокий кардиоваскулярный риск у больных с ЮАсСН не вызывает сомнений. В литературе мало данных, описывающих кардиоваскулярные нарушения у детей при данной патологии. В частности, не установлена частота воспалительных поражений сердца, сердечной недостаточности, нарушений ритма и проводимости, артериальной гипертензии у больных с ЮАсСН. Это свидетельствует о том, что частота кардиоваскулярных нарушений среди таких больных существенно недооценена.

В нашей стране проводятся широкомасштабные реформы, направленные на укрепление и совершенствование системы первичной и специализированной медицинской помощи в сфере охраны здоровья матерей и детей. В качестве неотъемлемой части данных реформ на «...улучшения системы медицинской и социальной помощи, направленной на своевременную диагностику и лечение детей с редкими (орфанными) и другими наследственно-генетическими заболеваниями...»<sup>5</sup> уделяется особое внимание. В этой связи, данное исследование по разработке критериев диагностики и прогнозирования по раннему выявлению кардиоваскулярных нарушений на доклинической стадии у детей с ЮАсСН, несомненно, является актуальным и внесет свой вклад в профилактику сердечно-сосудистых осложнений и летальных исходов у этих детей.

Данное диссертационное исследование в определенной степени включает реализацию задач, предусмотренных в Указах Президента Республики №УП-

---

<sup>4</sup> <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/Rheumatoid-arthritis>

<sup>5</sup> Постановление Президента Республики Узбекистан №пПП-4440 от 7 сентября 2019 года «О мерах по дальнейшему улучшению медицинской и социальной помощи детям с редкими (орфанными) и другими наследственно-генетическими заболеваниями

5590 от 7 декабря 2019 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» и № УП-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 — 2026 годы»<sup>6</sup>; в Постановлениях Президента Республики Узбекистан от 7 сентября 2019 года №ПП-4440 «О мерах по дальнейшему улучшению медицинской и социальной помощи детям с редкими (орфанными) и другими наследственно-генетическими заболеваниями» и № ПП-4513 от 8 ноября 2019 года «Об улучшении и расширении качества медицинской помощи, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

**Степень изученности проблемы.** На сегодняшний день в мире возможности диагностики, лечения и реабилитации больных с ЮА на достаточно высоком уровне (Zhang Y. et al., 2023; Fengming Li, 2025). Среди взрослых пациентов с РА очень много исследований, где установлены ассоциации с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, согласно которым их развитию способствуют значительная представленность классических кардиоваскулярных факторов риска, высокая иммуновоспалительная активность болезни и лекарственная терапия (Agca R., 2017; Raj R., Thomas S., 2022; Zhang Y. et al., 2023; Sanghavi et al., 2024). Некоторые исследования также демонстрируют наличие у пациентов липидных, коагуляционных, метаболических нарушений и других факторов сердечно-сосудистого риска (Boman A. et al., 2022; Gruca M. et al., 2023; Sule S., 2023; Nicoara D.M. et al., 2024). Авторами установлены перикардиальные, миокардиальные или эндокардиальные поражения, которые не имели явных клинических признаков, и тем самым представляли угрозу для жизни больных (Masoud S. et al., 2017; Barkhane Z. et al., 2023; Schattner A., 2023).

Исследования авторов стран СНГ по изучению кардиоваскулярных нарушений при различных вариантах ЮА у детей на фоне современных возможностей малочисленны или зачастую имеют противоречивый характер (Фейсханова Л.И., Юсупова А.Р., 2019; Ошлянская О.А., Арцимович А.Г., 2020; Громова М.А. и др., 2022). Авторы указывают, что у детей с ЮА поражение сердца значительно чаще, чем кажется, но оно протекает бессимптомно либо малосимптомно. И это подтверждают такие маркеры поражения ССС, как дисфункция эндотелия, снижение эластичности мелких и крупных сосудов, диастолическая дисфункция миокарда левого и правого желудочков, которые в 35–50% случаев регистрируются уже на ранних стадиях заболевания (Новикова Д.С. и др., 2018; Аничков Д.А., 2023). Рядом авторов изучены влияния факторов риска, ригидности артериальной стенки и

---

<sup>6</sup>Постановление Президента Республики Узбекистан от 25 апреля 2022 года № ПП-216 «Об усилении охраны материнства и детства в 2022 – 2026 годах

применения генно-инженерных биологических препаратов на электрофизиологические параметры сердца у пациентов артритами (Евенко А.Ю., 2018; Фейсханова ЛИ. 2018; Криулина ТЮ и др., 2023). Некоторые исследования демонстрируют то, что помимо воспаления трех слоев сердца, при ЮА нередко встречаются проблемы с клапанами, которые иногда могут требовать оперативной коррекции (Насонова Е.Л., 2016; Громова М. А и др. 2022). Эти данные подчёркивают важность исследований по разработке критериев раннего выявления кардиоваскулярных нарушений, особенно на доклинической стадии.

В Узбекистане также проводятся научные исследования, направленные на изучение клинко-лабораторных, иммунологических, генетических особенностей течения заболевания, наличие вегетативных дисфункций у больных, а также совершенствование методов лечения и реабилитации детей с различными вариантами ЮА (Рахимгазиев У.Г., 2018; Ибрагимов А.А., 2022; Каримжанов И.А., Мадаминова М.Ш. и др., 2022; Маллаев Ш.Ш. и др., 2024, Ефименко О.В., Хайдарова Л.Р., 2025). Однако, они не включают изучение особенностей течения, разработку критериев диагностики и прогнозирования кардиоваскулярных нарушений у детей с ЮАсСН.

В связи с этим, выявление клинко-функциональных и биохимических особенностей кардиоваскулярных нарушений у детей с ЮАсСН и разработка критериев их диагностики и прогнозирования имеет особую значимость и обосновывает актуальность выбранной темы диссертационного исследования.

**Связь диссертационного исследования с планами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.**

Диссертационная работа выполнена согласно плану НИР, Ташкентского педиатрического медицинского института, в рамках научно-исследовательского направления №01980006703 «Диагностика, лечение и профилактика врожденных и приобретенных заболеваний у детей».

**Целью исследования** явилась разработка критериев диагностики и прогнозирования кардиоваскулярных нарушений у детей с ЮАсСН на основании клинко-функциональных показателей и уровня кардиоспецифических биомаркеров.

**Задачи исследования:**

определить частоту и структуру кардиоваскулярных нарушений у детей с ЮАсСН на основании ретроспективного анализа;

оценить особенности клинко-функциональных и инструментальных проявлений кардиоваскулярных нарушений у детей с ЮАсСН;

определить уровни кардиоспецифических биомаркеров (КФК-МВ, NT-proBNP, VEGF и др.) и их связь с характером кардиоваскулярных нарушений;

определить прогностически значимые биомаркеры, ассоциированные с риском развития кардиоваскулярных нарушений при ЮАсСН;

разработать диагностические критерии, направленные на раннее выявление кардиоваскулярных нарушений у детей с ЮАсСН.

**Объектом исследования** были 80 детей 2-17 лет с ЮАсСН и с суставной формой ЮА, госпитализированных в отделение кардиоревматологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии.

**Предметом исследования** служили периферическая кровь и сыворотка крови.

**Методы исследования.** Ретроспективный анализ историй болезни, общеклинические, биохимические, функциональные, инструментальные и статистические методы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

доказано, что у детей с ЮАсСН основными клинико-функциональными признаками сердечно-сосудистых нарушений является хроническая сердечная недостаточность (8,0%), нарушения сердечного ритма — номотопные (60,0%) и гетеротопные (16,0%), расстройства проводимости (20,0%), а также систолическая и диастолическая дисфункция (30,0%), ремоделирование миокарда (8,0%), гипокинезия задней стенки левого желудочка (20,0%), которые приводят к относительной недостаточности атриовентрикулярных клапанов (52,0%);

доказано, что у больных с ЮА имеются значимые корреляционные взаимосвязи между активностью заболевания и структурно-функциональными изменениями ССС - нарушениями проводимости ( $r=0,53$ ;  $p<0,05$ ), гипертрофией миокарда ЛЖ ( $r=0,75$ ;  $p<0,01$ ), а также между давностью заболевания и эхокардиографическими параметрами - КДО ( $r=0,56$ ;  $p<0,05$ ), размерами межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ — ( $r=0,61$ ;  $p<0,01$ ) и нарастанием степеней митральной ( $r=0,65$ ;  $p<0,01$ ) и трикуспидальной ( $r=0,72$ ;  $p<0,01$ ) недостаточностей, которые свидетельствуют о том, что прогрессирование ЮА сопровождается ремоделированием миокарда, нарушениями проводимости сердца и формированием клапанных дисфункций;

доказано, что биохимическими особенностями кардиоваскулярных нарушений у детей с ЮАсСН являются повышение уровней кардиоспецифических маркеров: КФК-МВ — в 1,5 раза, NT-proBNP — в 1,2 раза и VEGF — в 1,4 раза ( $p<0,05$ ), при этом, уровни КФК-МВ, NT-proBNP и VEGF ассоциируются с нарушениями сердечного ритма ( $r=0,53$ ;  $0,51$ ;  $0,43$  соответственно  $p<0,05$ ); NT-proBNP — с гипертрофией миокарда ЛЖ ( $r=0,57$ ;  $p<0,01$ ), с увеличением КДР ЛЖ ( $r=0,45$ ;  $p<0,05$ ) и со снижением фракции выброса (ФВ) ( $r=0,51$ ;  $p<0,05$ ); VEGF — со снижением ФВ ( $r=0,34$ ;  $p<0,05$ ), что подтверждает их высокую диагностическую значимость как маркеров раннего выявления кардиоваскулярных нарушений у данной категории больных;

доказана эффективность разработанных критериев ранней диагностики кардиоваскулярных нарушений у детей с ЮАсСН с пороговыми значениями NT-proBNP $>88,3$  пг/мл, КФК-МВ $>4,2$  нг/мл, VEGF $>26,8$  пг/мл, превышение которых указывает на формирование кардиоваскулярных нарушений в доклинической стадии, а также модели прогнозирования кардиоваскулярных

нарушений, которая помогает идентифицировать больных с высоким риском кардиоваскулярных нарушений.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

обоснована частота встречаемости кардиоваскулярных нарушений у детей с ЮА в зависимости от варианта заболевания;

обоснованы основные ассоциации структурно-функциональных изменений ССС с активностью и давностью заболевания, которые свидетельствуют о том, что высокая активность и прогрессирование ЮА сопровождается ремоделированием миокарда, нарушениями проводимости сердца и формированием клапанных дисфункций;

обоснована высокая диагностическая значимость кардиоспецифических биомаркеров (КФК-МВ, NT-proBNP и VEGF) в раннем выявлении кардиальных нарушений у больных с ЮАсСН, повышенный уровень которых ассоциируется с нарушениями сердечного ритма, признаками ремоделирования миокарда и снижением ФВ;

обоснована эффективность разработанных критериев ранней диагностики и модели прогнозирования кардиоваскулярных нарушений у детей с ЮАсСН, которые помогают выявить их в доклинической стадии, а также идентифицировать больных с высоким риском кардиоваскулярных нарушений.

**Достоверность результатов исследования** подтверждена правильностью применения современных методов и подходов, соответствие теоретических данных полученным результатам, методологическая точность обследований, адекватность количества пациентов, основанная на общеклинических, функциональных, инструментальных, биохимических, иммунологических, статистических данных; полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключение, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость исследования заключается в том, что выявление клиничко-функциональных и инструментальных особенностей кардиоваскулярных нарушений способствует формированию целенаправленного подхода к диагностике и лечению; оценка кардиоспецифических биомаркеров (КФК-МВ, NT-proBNP и VEGF) позволяет определить их роль в развитии кардиоваскулярных нарушений, что является основой для их раннего выявления и стратификации риска; разработанные критерии ранней диагностики и модель прогнозирования кардиоваскулярных нарушений способствуют их своевременному выявлению и коррекции, что позволяет предотвратить развитие тяжелых осложнений и неблагоприятных исходов, улучшить качество жизни детей с ЮАсСН.

Практическая значимость исследования заключается в том, что у детей с ЮАсСН выявлены прогностически значимые кардиоспецифические биомаркеры (КФК-МВ, NT-proBNP, VEGF), отражающие раннее поражение

ССС; разработаны критерии ранней диагностики, позволяющие выявлять кардиоваскулярные нарушения на доклиническом этапе. Внедрение этих подходов в клиническую практику способствует своевременному началу терапии, улучшению клинических исходов, снижению риска инвалидизации и летальности у детей с ЮАсСН.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных научных результатов по разработке критериев ранней диагностики и модели прогноза поражения сердечно-сосудистой системы у детей с ювенильными артритами:

*первая научная новизна:* доказано, что у детей с ЮАсСН основными клиничко-функциональными признаками сердечно-сосудистых нарушений является хроническая сердечная недостаточность (8,0%), нарушения сердечного ритма — номотопные (60,0%) и гетеротопные (16,0%), расстройства проводимости (20,0%), а также систолическая и диастолическая дисфункция (30,0%), ремоделирование миокарда (8,0%), гипокинезия задней стенки левого желудочка (20,0%), которые приводят к относительной недостаточности атриовентрикулярных клапанов (52,0%), данные результаты включены в методические рекомендации «Биохимические и иммунологические критерии ранней диагностики поражения сердечно-сосудистой системы у детей с ювенильными артритами», утвержденных Ученым советом Ташкентского педиатрического медицинского института 25 декабря 2024 года №03/321, внедрены в практику приказами Республиканского детского многопрофильного медицинского центра Республики Каракалпакстан №19 от 12 февраля 2025 года и Областного детского многопрофильного медицинского центра Ташкентской области №85 от 10 февраля 2025 года (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №16/05 от 25.04.2025 г.). **Социальная эффективность научной новизны:** ранняя диагностика кардиоваскулярных нарушений у детей с ЮАсСН на основании клиничко-функциональных особенностей позволяет своевременно начать терапевтические вмешательства и предотвратить риски развития тяжелых осложнений, что способствует снижению инвалидизации, а также улучшает качество и продолжительность жизни детей с данным заболеванием. **Экономическая эффективность научной новизны:** ранняя диагностика и лечение кардиоваскулярных нарушений позволило сэкономить до 22840752 сум за 14 дней на одного пациента, что в сумме при лечении 32 пациентов составляет экономию до 730904064 сум бюджетных средств. **Заключение:** ранняя диагностика кардиоваскулярных нарушений и предотвращение сердечно-сосудистых осложнений (ССО) позволило сэкономить до 22840752 сум на одного больного;

*вторая научная новизна:* доказано, что у больных с ЮА имеются значимые корреляционные взаимосвязи между активностью заболевания и структурно-функциональными изменениями ССС - нарушениями проводимости ( $r=0,53$ ;  $p<0,05$ ), гипертрофией миокарда ЛЖ ( $r=0,75$ ;  $p<0,01$ ), а

также между давностью заболевания и эхокардиографическими параметрами - КДО ( $r=0,56$ ;  $p<0,05$ ), размерами межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ – ( $r=0,61$ ;  $p<0,01$ ) и нарастанием степеней митральной ( $r=0,65$ ;  $p<0,01$ ) и трикуспидальной ( $r=0,72$ ;  $p<0,01$ ) недостаточностей, которые свидетельствуют о том, что прогрессирование ЮА сопровождается ремоделированием миокарда, нарушениями проводимости сердца и формированием клапанных дисфункций, данные результаты включены в методические рекомендации «Биохимические и иммунологические критерии ранней диагностики поражения сердечно-сосудистой системы у детей с ювенильными артритами», утвержденных Ученым советом Ташкентского педиатрического медицинского института 25 декабря 2024 года №03/321, внедрены в практику приказами Республиканского детского многопрофильного медицинского центра Республики Каракалпакстан №19 от 12 февраля 2025 года и Областного детского многопрофильного медицинского центра Ташкентской области №85 от 10 февраля 2025 года (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №16/05 от 25.04.2025 г.). **Социальная эффективность научной новизны:** выявление ассоциаций структурно-функциональных изменений ССС с активностью и давностью заболевания позволяет индивидуализировать частоту обследований и оптимизировать лечение, направленное на снижение активности воспаления, удлинение ремиссий и предотвращение осложнений, которые позволяют улучшить прогноз и исходы ЮА у детей. **Экономическая эффективность научной новизны:** оптимизации диагностических и лечебных мероприятий с учетом активности и давности заболевания при ведении больных с ЮА способствовало предотвращению развития кардиоваскулярных нарушений и сокращению длительности лечения на 6 дней и позволило сэкономить до 6360322 сум за 6 дней пребывания одного пациента, что в сумме при лечении 32 пациентов составляет экономию до 203530304 сум бюджетных средств. **Заключение:** установленные корреляционные взаимосвязи функциональных и клинических показателей с активностью и давностью заболевания позволило сэкономить до 6360322 сум на одного больного;

**третья научная новизна:** доказано, что биохимическими особенностями кардиоваскулярных нарушений у детей с ЮАсСН являются повышение уровней кардиоспецифических маркеров: КФК-МВ — в 1,5 раза, NT-proBNP — в 1,2 раза и VEGF — в 1,4 раза ( $p<0,05$ ), при этом, уровни КФК-МВ, NT-proBNP и VEGF ассоциируются с нарушениями сердечного ритма ( $r=0,53$ ;  $0,51$ ;  $0,43$  соответственно  $p<0,05$ ); NT-proBNP — с гипертрофией миокарда ЛЖ ( $r=0,57$ ;  $p<0,01$ ), с увеличением КДР ЛЖ ( $r=0,45$ ;  $p<0,05$ ) и со снижением ФВ ( $r=0,51$ ;  $p<0,05$ ); VEGF — со снижением фракцией выброса ( $r=0,34$ ;  $p<0,05$ ), что подтверждает их высокую диагностическую значимость как маркеров раннего выявления кардиоваскулярных нарушений у данной категории больных, данные результаты включены в методические рекомендации «Биохимические и иммунологические критерии ранней

диагностики поражения сердечно-сосудистой системы у детей с ювенильными артритами», утвержденных Ученым советом Ташкентского педиатрического медицинского института 25 декабря 2024 года №03/321, внедрены в практику приказами Республиканского детского многопрофильного медицинского центра Республики Каракалпакстан №19 от 12 февраля 2025 года и Областного детского многопрофильного медицинского центра Ташкентской области №85 от 10 февраля 2025 года (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №16/05 от 25.04.2025 г.). **Социальная эффективность научной новизны:** определение кардиоспецифических биомаркеров поражения сердца и сосудов у детей с ЮАсСН позволяет диагностировать кардиоваскулярные нарушения на ранних доклинических стадиях поражения ССС, что способствует предотвращению и снижению рисков тяжелых осложнений заболевания, и тем самым улучшает качество и продолжительность жизни больных. **Экономическая эффективность научной новизны:** определение кардиоспецифических биомаркеров (КФК-МВ, NT-proBNP) и VEGF) способствовало ранней диагностике кардиоваскулярных нарушений и предотвращению серьезных ССО у детей с ЮА, что сократило пребывание больных в стационаре на 6 дней и позволило сэкономить до 6360322 сум за 6 дней пребывания одного пациента, что в сумме при лечении 32 пациентов составляет экономию до 203530304 сум бюджетных средств. **Заключение** определение значения кардиоспецифических биомаркеров в ранней диагностике кардиоваскулярных нарушений у детей с ЮА обеспечило улучшение прогноза заболевания и значительную экономию затрат на лечение осложнений до 6360322 сум на одного больного;

**четвертая научная новизна:** доказана эффективность разработанных критериев ранней диагностики кардиоваскулярных нарушений у детей с ЮАсСН с пороговыми значениями NT-proBNP>88,3 пг/мл, КФК-МВ>4,2 нг/мл, VEGF>26,8 пг/мл, превышение которых указывает на формирование кардиоваскулярных нарушений в доклинической стадии, а также модели прогнозирования кардиоваскулярных нарушений, которая помогает идентифицировать больных с высоким риском кардиоваскулярных нарушений, данные результаты включены в методические рекомендации «Биохимические и иммунологические критерии ранней диагностики поражения сердечно-сосудистой системы у детей с ювенильными артритами», утвержденных Ученым советом Ташкентского педиатрического медицинского института 25 декабря 2024 года №03/321, внедрены в практику приказами Республиканского детского многопрофильного медицинского центра Республики Каракалпакстан №19 от 12 февраля 2025 года и Областного детского многопрофильного медицинского центра Ташкентской области №85 от 10 февраля 2025 года (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №16/05 от 25.04.2025 г.). **Социальная эффективность научной новизны:** использование разработанных критериев ранней диагностики кардиоваскулярных нарушений

у детей с ЮАсСН и модели прогнозирования кардиоваскулярных нарушений помогают определить поражения сердца и сосудов на ранних доклинических стадиях их возникновения и идентифицировать больных с высоким риском кардиоваскулярных нарушений, что способствует раннему выявлению и предотвращению ССО, улучшению качества жизни, снижению инвалидизации и смертности больных с ЮАсСН. **Экономическая эффективность научной новизны:** использование диагностических критериев и модели прогноза было экономически выгодным благодаря ранней диагностике и стратификации риска кардиоваскулярных нарушений, способствовало предотвращению серьезных осложнений со стороны ССС и уменьшению затрат на их лечение за счет сокращения пребывания в стационаре на 6 дней и позволило сэкономить до 6360322 сум за 6 дней пребывания одного пациента, что в сумме при лечении 32 пациентов составляет экономию до 203530304 сум бюджетных средств. **Заключение:** использование критериев диагностики и модели прогнозирования кардиоваскулярных нарушений у детей ЮА позволило сократить затраты на лечение до 6360322 сум на одного больного.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследования были обсуждены на 2 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, из них 5 журнальных статей, в том числе 2 в зарубежных и 3 в республиканских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций и 1 методическая рекомендация.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 4-х глав, заключения, выводов и практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 104 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе **«Ювенильный артрит и кардиоваскулярный риск у детей: обзор современной литературы»** приводится обзор литературы, в котором проанализированы представления о современном состоянии вопроса по изучаемой проблеме. Представлена достаточная полная информация о распространенности поражений ССС при ЮА, патогенезе, особенностях их клинических проявлений; приоритетных вопросах диагностики и прогноза,

значении кардиоспецифических биохимических маркеров в диагностике и прогнозе сердечно-сосудистых нарушений при ЮА у детей. Проведен обстоятельный анализ имеющихся материалов, подчеркиваются аспекты, требующие детального изучения.

Во второй главе **«Характеристика обследованных больных и примененные методы исследования»** представлены материалы и методы исследований. Для определения частоты встречаемости и структуры сердечно-сосудистых нарушений при ЮА были проанализированы 159 историй болезни детей с ЮА, госпитализированных в 2021-2022 годах в отделение кардиоревматологии РСНПМЦП.

Проспективные исследования включали 80 детей в возрасте 2-17 лет с ЮА, которые в зависимости от варианта заболевания были разделены на две группы: 1 группа (основная) — 50 детей (62,5%) с ЮАсСН; 2 группа (сравнения) — 30 детей (37,5%) с суставным вариантом ЮА.

Диагноз ЮАсСН устанавливался на основании балльных критериев ACR/EULAR (2022). Для оценки активности процесса использовали индекс JADAS10 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score).

Инструментальные исследования включали СМАД, рентгенографию грудной клетки, ЭКГ, ЭхоКГ, ХМ-ЭКГ.

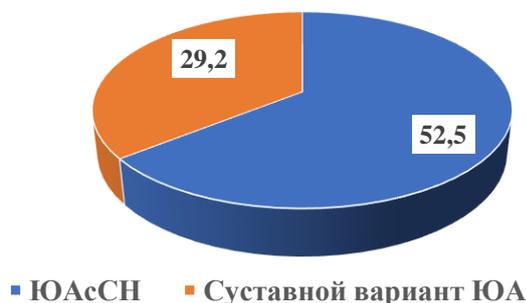
Специальные исследования включали определение биомаркеров (КФК-МВ и NT-proBNP) и провоспалительных цитокинов (VEGF, IL-8) в сыворотке крови иммуноферментным методом в лаборатории «Аутоиммунных состояний» Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

Статистическую обработку данных проводили с использованием IBM SPSS Statistics v.26. Для анализа номинальных переменных применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона, для количественных — t-критерий Стьюдента. Связи оценивали с помощью коэффициентов корреляции Пирсона или Спирмена (в зависимости от распределения). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Диагностическую значимость показателей оценивали методом ROC-анализа. Для построения прогностической модели применялась логистическая регрессия.

Третья глава **«Особенности клинических проявлений сердечно-сосудистых нарушений у детей с ЮАсСН»** состоит из 4 подглав, где представлены результаты ретроспективного анализа частоты встречаемости поражений ССС, а также результаты проспективных исследований по определению клинико-функциональных и лабораторных особенностей сердечно-сосудистых нарушений у детей в зависимости от варианта ЮА, и ассоциации структурно-функциональных изменений ССС с активностью и давностью заболевания.

По данным ретроспективного анализа 159 историй болезней больных с ЮА, где 61 (38,4%) составили больные с ЮАсСН, и 98 (61,6%) больных с суставным вариантом ЮА, частота сердечно-сосудистых нарушений при ЮАсСН составила 52,5%, что в 1,8 раза превышает аналогичный показатель при суставной форме заболевания (29,2%) (рис.1).

Наиболее частыми проявлениями были кардит (24,5%), нарушения ритма (24,5%), ремоделирование миокарда (9,8%), нарушения проводимости (4,9%), а также трикуспидальная недостаточность и признаки хронической сердечной недостаточности (по 1,6%).



**Рис.1. Частота сердечно-сосудистых осложнений у детей с ЮА в зависимости от варианта заболевания.**

Проспективные исследования включали 80 больных с ЮА, которые в зависимости от варианта заболевания были разделены на 2 группы (рис.2).



**Рис.2. Группы обследованных больных с ЮА.**

С целью изучения особенностей сердечно-сосудистых нарушений у детей с ЮАсСН, наряду с клиническими признаками основного заболевания, было уделено внимание симптомам, соответствующим поражению ССС. Анализ частоты субъективных жалоб, характерных для сердечно-сосудистых нарушений, показал их наличие у больных обеих групп. При этом жалобы на боли в области сердца в 2,3 раза преобладали среди детей 2 группы (23,3% против 10,0%), однако жалобы на сердцебиение были зарегистрированы только у больных 1 группы (16,0%) ( $p < 0,05$ ).

Результаты объективного обследования показали наличие неспецифических признаков поражения ССС у 87,5% больных, независимо от клинического варианта ЮА, что свидетельствует о формировании доклинической стадии сердечно-сосудистых нарушений. Объективно у детей 1-группы выявлялись расширение границ относительной тупости сердца (8,0%), систолический шум (98,0%), глухость тонов сердца с патологическим тоном (80,0%) и акцент второго тона на легочной артерии (8,0%), тогда как во 2-группе отмечались лишь систолический шум (90,0%) и глухость тонов сердца (56,6%). У 16,0% больных 1-группы выслушивались аритмичные тоны, которые стали основанием для проведения ХМ-ЭКГ.

Несмотря на то, что в сравниваемых группах средние показатели ЧД, пульса, САД, ДАД больных соответствовали нормальным значениям, у 16,0% больных 1 группы ЧСС колебался от 100 до 144 уд/мин., у 8,0% отмечалось тахипное, одышка. У 16,0% пациентов 1-группы было зафиксировано повышение пульсового АД ( $p<0,05$ ). По данным литературы, это рассматривается как маркер повышенного сердечно-сосудистого риска. (Аничков Д.А., 2009).

Суточное мониторирование АД показало повышение его среднесуточных значений у 18,0% больных 1-й группы, а недостаточное снижение ночного давления - у 14,0% САД и 8,0% ДАД. Среди детей 2 группы подобных изменений не наблюдалось.

**Таблица 1**

**Частота ЭКГ изменений в зависимости от клинического варианта ЮА**

ЭКГ	1 группа, n=50		2 группа, n=30		Всего	
	abs	%	abs	%	abs	%
<b>Нарушения ритма сердца на ЭКГ</b>						
Синусовая тахикардия	10	20,0*	2	6,7	12	15,0
Синусовая брадикардия	11	22,0	5	16,7	16	20,0
Синусовая аритмия	4	8,0*	0	0	4	5,0
Синусовая брадиаритмия	5	10,0	3	10,0	8	10,0
WPW-синдром	0	0	1	3,3	1	1,3
ЖЭС	8	16,0	0	0	8	10,0
<b>Блокады на ЭКГ</b>						
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	10	20,0*	1	3,3	11	13,8
<b>Признаки гипертрофии на ЭКГ</b>						
Гипертрофия ЛЖ	4	8,0	0	0	4	5,0
Перегрузка ЛЖ	1	2,0	0	0	1	1,3

Примечание: \*-достоверность различий между показателями сравниваемых групп,

Анализ результатов ЭКГ показателей выявил, что у детей 1 группы имели место следующие изменения: нарушения ритма в виде синусовой тахикардии (20,0%), синусовой брадикардии (22,0%), синусовой аритмии (8,0%) и ЖЭС (16,0%), тогда как у детей 2 группы показатели синусовой тахи- и брадикардии составили 6,7% и 16,7% соответственно. Синусовая брадиаритмия была зарегистрирована в 10,0% случаев у детей 2 группы. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW-синдром) был выявлен только среди детей 2 группы (3,3%) (табл.1).

Изучение частоты нарушений проводимости выявило, что неполная блокада правой ножки пучка Гиса больше встречалась у детей 1 группы (20,0% против 3,3%) ( $p<0,05$ ). Из признаков ремоделирования сердца были выявлены гипертрофия ЛЖ только у детей 1-группы (8,0%) ( $p<0,05$ ).

Частота выявленных изменений ЭКГ показателей свидетельствует о том, что среди больных 1 группы значительно преобладают изменения в виде укорочения либо удлинения интервала R-R и его вариабельности. Несмотря на

то, что частота укорочения интервала P-Q была чаще среди детей 2 группы (6,7% против 2,0%), разница была не достоверной.

При анализе ХМ-ЭКГ нами были зарегистрированы номо- и гетеротопные нарушения ритма сердца. Среди номотопных нарушений чаще регистрировались тахикардия (22) и брадикардия (3). Гетеротопные нарушения были представлены в виде ЖЭС (4632) и НЖЭС (143), среди которых встречались изолированные (1173) и групповые (бигеминия (1008), тригеминия (84)) ЖЭС.

**Таблица 2**

**Эхокардиографические показатели детей с ЮА**

ЭхоКГ	1 группа, n=50		2 группа, n=30		P
	abs	%	abs	%	
МАРС (дополнительная хорда)	8	16,0	9	30,0	>0,05
Признаки тахикардии	3	6,0	0	0	>0,05
Гипокинезия задней стенки ЛЖ	10	20,0	0	0	<0,05
НМК	12	24,0	4	13,3	>0,05
НТК	14	28,0	2	6,7	<0,05
Стеноз ЛА	0	0	1	3,3	>0,05

Примечание: P-достоверность различий между показателями сравниваемых групп

Результаты ЭхоКГ исследований у детей показали, что у больных 1 группы были выявлены НМК у 24,0% детей, НТК у 28,0%, тогда как эти показатели среди детей 2 группы составили - 13,3% и 6,7 %. Стеноз легочной артерии зафиксирован только у одного пациента 2 группы, а гипокинезия ЛЖ встречалась только среди детей 1 группы (20,0%) (табл.2).

По данным рентгенографии органов грудной клетки увеличение КТИ свыше 50 % с признаками кардиомегалии было выявлено у одного пациента в каждой из сравниваемых групп.

**Таблица 3**

**Частота кардиоваскулярных осложнений у детей в зависимости от формы заболевания**

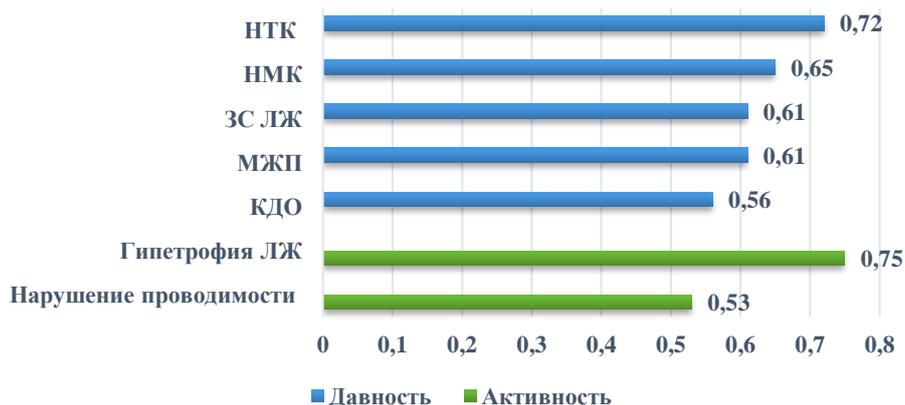
Показатель	1 группа, n=50		2 группа, n=30		p
	Abs	%	abs	%	
ХСН	4	8,0	-	-	>0,05
НТК	14	28,0	2	6,7	<0,01
НМК	12	24,0	4	13,3	>0,05
Номотопные НРС	30	60,0	10	33,3	<0,05
Гетеротопные НРС (ЖЭС)	8	16,0	-	-	<0,05
Синкопе	1	2,0	-	-	>0,05

Примечание: P - достоверность различий между показателями 1 и 2 групп.

Клинические признаки таких осложнений, как ХСН (8,0%), ЖЭС (16,0%) встречались только среди детей 1-группы. Частота номотопных НРС в совокупности также значительно преобладали у детей этой группы (p<0,05). НТК и НМК были у детей как в основной (28,0% и 24,0%), так и в группе

сравнения (6,7% и 13,3%), с достоверным преобладанием больных с НТК в 1 группе. У одного пациента с ЮАсСН отмечались частые синкопальные состояния при физической нагрузке, который можно связать с острым нарушением кровенаполнения ЛЖ из-за резкого падения сердечного выброса и кратковременной ишемии мозга (табл.3).

Полученные данные свидетельствуют о том, что целенаправленное клиничко-инструментальное обследование больных, обеспечивает более высокую выявляемость кардиоваскулярных нарушений, включая развитие осложнений, зачастую протекающих со стертой неспецифической клинической симптоматикой.



**Рис.3. Корреляционные взаимосвязи структурно-функциональных изменений ССС с активностью и давностью заболевания.**

Корреляционный анализ взаимосвязей у детей ЮА показал наличие положительных ассоциаций между активностью заболевания и такими структурно-функциональными изменениями, как нарушения проводимости ( $r=0,53$ ;  $p<0,05$ ), гипертрофия ЛЖ ( $r=0,75$ ;  $p<0,01$ ). Также выявлены сильные взаимосвязи давности заболевания с эхокардиографическими параметрами (КДО, размер межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ), а также нарастанием степеней митральной ( $r=0,65$ ;  $p<0,01$ ) и трикуспидальной ( $r=0,72$ ;  $p<0,01$ ) недостаточностей (рис.3).

Результаты проведенного анализа подтверждают, что прогрессирование и высокая воспалительная активность ЮА тесно связаны с развитием структурно-функциональных изменений сердца, включая ремоделирование миокарда, нарушения проводимости и формирование клапанных дисфункций.

В четвертой главе «**Диагностическая и прогностическая значимость биомаркеров поражения сердечно-сосудистой системы у детей ювенильным артритом с системным началом**» представлены результаты сравнительного анализа уровня кардиоспецифических биомаркеров у детей с ЮА, а также оценка их диагностической и прогностической значимости.

Общеклинические и биохимические лабораторные показатели у детей с ЮАсСН показали наличие выраженной системной воспалительной активности (повышение СРБ, СОЭ, лейкоцитозом и т.д.).

Одним из специфичных и чувствительных индикаторов повреждения миокарда является КФК-МВ. Изучение его уровня в зависимости от варианта заболевания показало, что у детей 1 группы его средние показатели превышали как референсные значения, так и показатели детей 2 группы ( $p < 0,05$ ). У детей 2 группы показатели КФК-МВ незначительно превышали референсные значения ( $p > 0,05$ ) (табл.4).

Высокие показатели NT-proBNP могут служить индикатором нарушение функции ЛЖ и застойной сердечной недостаточности (Драпкина О.М. и др., 2021; Fu S. et al., 2018). Результаты определения NT-proBNP у детей показали, что у детей с ЮАсСН значения NT-proBNP варьировали от 81,6 pg/ml до 292,3 pg/ml, со средним значением  $145,5 \pm 3,2$  pg/ml. А у детей с суставной формой заболевания колебания уровня NT-proBNP были от 56,03 pg/ml до 224,1 pg/ml и среднее его значение ( $133,5 \pm 2,5$  pg/ml) в 1,1 раза было ниже, чем у детей с ЮАсСН ( $p < 0,05$ ) (табл.4).

**Таблица 4**

**Показатели КФК–МВ и NTproBNP у детей с ЮАсСН**

Показатели	1-группа n=50	2 группа n=30	Референсные значения	p
КФК–МВ (ng/ml)	$7,7 \pm 0,6^*$	$5,9 \pm 0,51$	$< 5,2$	$< 0,05$
NTproBNP (pg/ml)	$145,5 \pm 3,2^*$	$133,5 \pm 2,5^*$	0-125	$< 0,05$

Примечание: \* - достоверность показателей относительно референсных значений; p - достоверность различий между 1 и 2 группами.

Повышенные экспрессии VEGF и IL-8 отражают активацию эндотелия и вовлечение сосудистого русла в патологический процесс и ассоциируется с дисфункцией сосудов, способствует ремоделированию миокарда. Повышенные уровни VEGF были выявлены у 41,2% больных 1 группы и у 16,7% больных 2 группы ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 5**

**Показатели VEGF и IL-8 у детей с ювенильными артритами**

Показатель	1-группа n=50	2 группа n=30	Референсные значения	p
VEGF, pg/ml	$300,3 \pm 25,1^*$	$229,1 \pm 20,7$	50,1- 211,65	$< 0,05$
IL -8, pg/ml	$116,4 \pm 2,3^*$	$48,6 \pm 0,4^*$	0,95-14,11	$< 0,001$

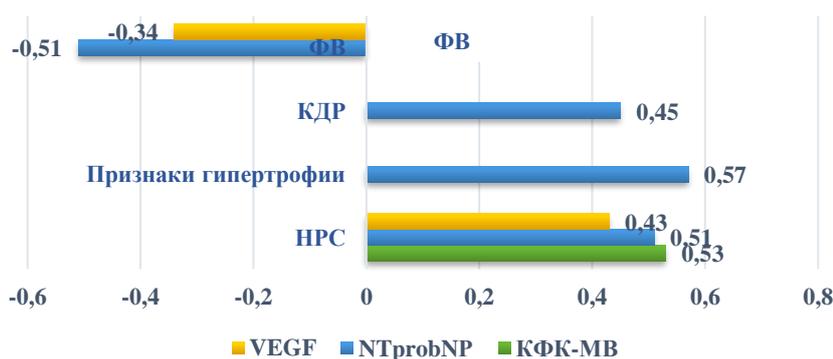
Примечание: \* - достоверность показателей относительно референсных значений; p - достоверность различий между 1 и 2 группами.

При этом у детей 1 группы отмечается повышение его значений относительно показателей 2 группы ( $300,3 \pm 25,1$  пг/мл и  $229,1 \pm 20,7$  пг/мл,  $p \leq 0,05$ ). По сравнению с референсными значениями у детей 1-группы его уровень превышает в 1,4 раза ( $p \leq 0,01$ ), а у детей 2 группы разницы не выявлено ( $p > 0,05$ ) (табл.5). Это свидетельствует о значимой активации процессов ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции у детей с ЮАсСН, что обуславливает повреждение сосудистой стенки.

IL-8 как важный медиатор нейтрофильного воспаления может служить маркером активности заболевания. Среди больных 1 группы уровень IL-8

превышал референсные значения в 8,2 раза, тогда как в группе сравнения – в 3,5 раза. Его средний уровень в 1 группе был выше в 2,4 раза, чем во 2 группы ( $p < 0,001$ ), что подтверждает наличие выраженного системного воспаления при ЮАсСН (табл.5).

Корреляционный анализ показал наличие значимых положительных взаимосвязей между уровнями биомаркеров КФК-МВ, NT-proBNP и VEGF и НРС у детей с ЮА (рис.4). Уровень NT-proBNP продемонстрировал достоверные прямые ассоциации с гипертрофией миокарда ЛЖ ( $r=0,57$ ;  $p < 0,01$ ), увеличением КДР ( $r=0,45$ ;  $p < 0,05$ ) и обратную ассоциацию со снижением ФВ ( $r=-0,51$ ;  $p < 0,05$ ). Установлена статистически значимая прямая корреляционная связь между уровнем КФК-МВ и наличием нарушений сердечного ритма ( $r=0,53$ ;  $p < 0,05$ ), что указывает на связь миокардиального повреждения с аритмиями. Кроме того, выявлена обратная зависимость между концентрацией VEGF и фракцией выброса ЛЖ ( $r=-0,34$ ;  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о возможной роли ангиогенного дисбаланса в снижении сократительной функции миокарда. Выявленные ассоциации между данными биомаркерами и клинико-функциональными нарушениями ССС свидетельствуют о патогенетической роли этих маркеров в развитии кардиоваскулярных нарушений.



**Рис.4. Корреляционные взаимосвязи структурно-функциональных изменений ССС с уровнями биомаркеров.**

Диагностическая ценность исследуемых биомаркеров оценивалась с использованием ROC-анализа, позволяющего определить чувствительность и специфичность маркеров при различных пороговых значениях.

Наиболее информативным показателем оказался NT-proBNP ( $AUC=0,792$ ; 95% ДИ: 0,633–0,951;  $p=0,022$ ), с оптимальным порогом 83,3 пг/мл (чувствительность — 97,7%, специфичность — 88,3%, индекс Юдена — 0,811). VEGF продемонстрировал максимальную точность ( $AUC=1,000$ ;  $p=0,050$ ; порог  $> 26,8$  пг/мл), отражая высокую диагностическую ценность при кардиоваскулярных нарушениях. КФК-МВ показал удовлетворительную информативность ( $AUC=0,676$ ), а IL-8 — ограниченную, вследствие низкой специфичности.

**Таблица 6**

## ROC-площадь по кривой наличия поражения ССС у детей с ЮАсСН в зависимости от уровня биомаркеров

Параметр	AUC	95% ДИ	P	Порог отсечения (Cut-off)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Индекс Юдена
КФК-МВ	0,676	(0,52; 0,83)	0,05	4,2	0,818	0,833	0,652
NT-proBNP	0,792	(0,63; 0,95)	0,02	88,3	0,977	0,833	0,811
VEGF	1,000	(1,0; 1,0)	0,05	26,8	0,93	0,800	0,71
IL-8	0,714	(0,48; 0,95)	0,478	5,69	0,714	0,000	0,286

Таким образом, NT-proBNP может служить надёжным предиктором кардиоваскулярных осложнений, VEGF — маркером воспалительного поражения сосудов, а КФК-МВ — вспомогательным показателем.

Для прогнозирования риска кардиоваскулярных нарушений у детей с ЮАсСН была разработана логистическая регрессионная модель на основе биомаркеров КФК-МВ, NT-proBNP, VEGF и IL-8. Наиболее информативной оказалась следующая формула:

Estimated Logistic Regression Model(s)

$\text{Logit}(p) = 0.4516 - 0.9726 \cdot \text{СК\_МВ} + 0.7525 \cdot \text{NaproBNP} - 0.5028 \cdot \text{VEGF} - 0.5285 \cdot \text{IL8}$ , где  $p$  — вероятность наличия заболевания.

Расчёт вероятности наличия сердечно-сосудистых нарушений осуществлялся с использованием стандартной логистической функции. Пороговое значение составило  $p=0,5$ .

Разработанная модель показала высокие прогностические характеристики: чувствительность — 93,3%, специфичность — 83,3%, точность классификации — 90,0%.

Таким образом, применение данной модели позволяет эффективно стратифицировать больных с высоким риском кардиоваскулярных нарушений у детей с ЮА, что имеет важное значение для оптимизации ведения больных и улучшения прогноза.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. По данным ретроспективного анализа кардиоваскулярные нарушения выявляются у 52,5% детей с ЮАсСН, что в 1,8 раза превышает их частоту чем при суставной форме заболевания (29,2%). Наиболее частыми проявлениями являются кардит (24,5%), нарушения ритма (24,5%), ремоделирование миокарда (9,8%), нарушения проводимости (4,9%), а также НТК и признаки хронической сердечной недостаточности (по 1,6%), которые носят неспецифический характер и требуют углубленного кардиологического обследования данной категории больных.

2. У детей с ЮАсСН основными клинико-функциональными признаками сердечно-сосудистых нарушений является хроническая сердечная недостаточность (8,0%), нарушения сердечного ритма — номотопные (60,0%) и гетеротопные (16,0%), расстройства проводимости (20,0%), а также систолическая и диастолическая дисфункция (30,0%), ремоделирование миокарда (8,0%), гипокинезия задней стенки левого желудочка (20,0%),

которые приводят к относительной недостаточности атриовентрикулярных клапанов (52,0%).

3. У больных с ЮА установлены значимые корреляционные взаимосвязи между активностью заболевания и структурно-функциональными изменениями ССС - нарушениями проводимости ( $r=0,53$ ;  $p<0,05$ ), гипертрофией миокарда ЛЖ ( $r=0,75$ ;  $p<0,01$ ), а также между давностью заболевания и эхокардиографическими параметрами - КДО ( $r=0,56$ ;  $p<0,05$ ), размерами межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ - ( $r=0,61$ ;  $p<0,01$ ) и нарастанием степеней митральной ( $r=0,65$ ,  $p<0,01$ ) и трикуспидальной ( $r=0,72$ ;  $p<0,01$ ) недостаточностей, которые свидетельствуют о том, что прогрессирование ЮА сопровождается ремоделированием миокарда, нарушениями проводимости сердца и формированием клапанных дисфункций.

4. Биохимическими особенностями кардиоваскулярных нарушений у детей с ЮАсСН являются повышение уровней кардиоспецифических маркеров: КФК-МВ — в 1,5 раза, NT-proBNP — в 1,2 раза и VEGF — в 1,4 раза ( $p<0,05$ ), при этом, уровни КФК-МВ, NT-proBNP и VEGF ассоциируются с нарушениями сердечного ритма ( $r=0,53$ ;  $0,51$ ;  $0,43$  соответственно  $p<0,05$ ); NT-proBNP — с гипертрофией миокарда ЛЖ ( $r=0,57$ ;  $p<0,01$ ), увеличением КДР ( $r=0,45$ ;  $p<0,05$ ) и снижением ФВ ( $r=0,51$ ;  $p<0,05$ ); VEGF — с снижением ФВ ( $r=0,34$ ;  $p<0,05$ ), что подтверждает их высокую диагностическую значимость как маркеров раннего выявления кардиоваскулярных нарушений у данной категории больных.

5. Согласно разработанной логистической модели прогнозирования наиболее информативными прогностическими биомаркерами кардиоваскулярных нарушений являются NT-proBNP, КФК-МВ, VEGF и IL-8. Разработанная прогностическая модель помогает стратификации риска кардиоваскулярных нарушений у больных с ЮА.

6. Критериями ранней диагностики кардиоваскулярных нарушений у детей с ЮАсСН являются превышение установленных пороговых значений кардиоспецифических биомаркеров: NT-proBNP > 88,3 пг/мл, КФК-МВ > 4,2 нг/мл, VEGF > 26,8 пг/мл, повышение которых свидетельствует о наличие кардиоваскулярных нарушений на доклинической стадии и обосновывает необходимость раннего вмешательства и динамического наблюдения.

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

---

**TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

**SAYDALIEVA FARANGIZ SHUKHRAT KIZI**

**CLINICAL AND BIOCHEMICAL ASPECTS OF THE FORMATION,  
COURSE AND PROGNOSIS OF CARDIOVASCULAR LESIONS IN  
CHILDREN WITH JUVENILE ARTHRITIS WITH SYSTEMIC ONSET**

**14.00.09 – Pediatrics**

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

**TASHKENT – 2025**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission Ministry of Higher education, science and innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2023.1.PhD/Tib3336.**

The dissertation has been prepared at the Tashkent Pediatric Medical Institute.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website on Scientific Council [www.tashpmi.uz](http://www.tashpmi.uz) and on the website of «ZiyoNet» Information and educational portal [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).

<b>Scientific supervisor:</b>	<b>Akhmedova Nilufar Rasulovna</b> Doctor of Medical Sciences, Associate Professor
<b>Official opponents:</b>	<b>Shamansurova Elmira Amanullaevna</b> Doctor of Medical Sciences, professor <b>Arzikulov Abduraim Shamshievich</b> Doctor of Medical Sciences, professor
<b>Leading organization:</b>	<b>Center for the development of professional qualification of medical workers</b>

The defence of the doctoral dissertation will be held on “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2025, at \_\_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city. Tel./Fax: (+998) 71-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

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

The abstract of the dissertation was distributed on “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2025 year.  
(Registry record No. \_\_\_\_\_ dated “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2025 year)

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

**Kh.A.Akramova**  
Scientific Secretary of the Scientific  
Council on Award of Scientific Degrees,  
Doctor of Medicine

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

## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the study** is to develop criteria for the diagnosis and prognosis of cardiovascular disorders in children with JAWSO based on clinical and functional indicators and the level of cardiac-specific biomarkers.

**The object of the study** were 80 children aged 2-17 years with JAWSO and with the articular form of JA, hospitalized in the department of cardiorheumatology of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics.

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

it has been proven that in children with JAWSO, the main clinical and functional signs of cardiovascular disorders are chronic heart failure (8.0%), cardiac arrhythmia - nomotopic (60.0%) and heterotopic (16.0%), conduction disorders (20.0%), as well as systolic and diastolic dysfunction (30.0%), myocardial remodeling (8.0%), hypokinesia of the posterior wall of the left ventricle (20.0%), which lead to relative insufficiency of the atrioventricular valves (52.0%);

it has been proven that in patients with JA there are significant correlation relationships between the activity of the disease and structural and functional changes in the cardiovascular system - conduction disturbances ( $r=0.53$ ,  $p<0.05$ ), LV myocardial hypertrophy ( $r=0.75$ ,  $p<0.01$ ), as well as between the duration of the disease and echocardiographic parameters - EDV ( $r=0.56$ ,  $p<0.05$ ), the size of the interventricular septum and posterior wall of the LV - ( $r=0.61$ ,  $p<0.01$ ) and an increase in the degrees of mitral ( $r=0.65$ ,  $p<0.01$ ) and tricuspid ( $r=0.72$ ;  $p<0.01$ ) insufficiency, which indicate that the progression of JA is accompanied by myocardial remodeling, cardiac conduction disturbances and the formation of valvular dysfunctions;

it has been proven that biochemical features of cardiovascular disorders in children with JAWSO are an increase in the levels of cardiospecific markers: CPK-MB - by 1.5 times, NT-proBNP - by 1.2 times and VEGF - by 1.4 times ( $p<0.05$ ), while the levels of CPK-MB, NT-proBNP and VEGF are associated with heart rhythm disturbances ( $r=0.53$ ;  $0.51$ ;  $0.43$ , respectively,  $p<0.05$ ); NT-proBNP - with LV myocardial hypertrophy ( $r=0.57$ ;  $p<0.01$ ), with an increase in LV EDD ( $r = 0.45$ ,  $p<0.05$ ) and with a decrease in ejection fraction ( $r=0.51$ ,  $p<0.05$ ); VEGF - with a decrease in ejection fraction ( $r=0.34$ ,  $p<0.05$ ), which confirms their high diagnostic value as markers of early detection of cardiovascular disorders in this category of patients;

the effectiveness of the developed criteria for early diagnosis of cardiovascular disorders in children with JAWSO with threshold values of NT-proBNP $>88.3$  pg/ml, CPK-MB $>4.2$  ng/ml, VEGF $>26.8$  pg/ml, the excess of which indicates the formation of cardiovascular disorders in the preclinical stage, as well as a model for predicting cardiovascular disorders, which helps to identify patients with a high risk of cardiovascular disorders, has been proven.

**Implementation of research results.** Implementation of the obtained results. Based on the obtained scientific results on the development of criteria for early diagnosis and a model for predicting cardiovascular damage in children with JA:

*first scientific novelty:* it has been proven that in children with JAWSO, the main clinical and functional signs of cardiovascular disorders are chronic heart failure (8.0%), heart rhythm disorders - nomotopic (60.0%) and heterotopic (16.0%), conduction disorders (20.0%), as well as systolic and diastolic dysfunction (30.0%), myocardial remodeling (8.0%), hypokinesia of the posterior wall of the left ventricle (20.0%), which lead to relative insufficiency of the atrioventricular valves (52.0%). These results are included in the methodological recommendations "Biochemical and immunological criteria for early diagnosis of cardiovascular disease in children with juvenile arthritis", approved by the Academic Council of the Tashkent Pediatric Medical Institute on December 25, 2024 No. 03/321. These proposals were put into practice by orders of the Republican Children's Multidisciplinary Medical Center of the Republic of Karakalpakstan No. 19 dated February 12, 2025 and the Regional Children's Multidisciplinary Medical Center of the Tashkent Region No. 85 dated February 10, 2025 (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 16/05 dated April 25, 2025). ***Social efficiency of scientific novelty:*** early diagnostics of cardiovascular disorders in children with JAWSO based on clinical and functional features allows timely initiation of therapeutic interventions and prevention of risks of severe complications, which helps to reduce disability and improves quality and life expectancy of children with this disease. ***Economic efficiency of scientific novelty:*** early diagnostics and treatment of cardiovascular disorders allowed saving up to 22840752 sum for 14 days per patient, which in total, when treating 32 patients, amounts to savings of up to 730904064 sum of budget funds. ***Conclusion:*** early diagnostics of cardiovascular disorders and prevention of cardiovascular complications (CVC) allowed saving up to 22840752 sum per patient;

*second scientific novelty:* It has been proven that in patients with JA there are significant correlation relationships between the disease activity and structural and functional changes in the cardiovascular system - conduction disturbances ( $r=0.53$ ,  $p<0.05$ ), LV myocardial hypertrophy ( $r=0.75$ ,  $p<0.01$ ), as well as between the duration of the disease and echocardiographic parameters - EDV ( $r=0.56$ ,  $p<0.05$ ), the size of the interventricular septum and posterior wall of the LV - ( $r=0.61$ ,  $p<0.01$ ) and an increase in the degrees of mitral ( $r=0.65$ ,  $p<0.01$ ) and tricuspid ( $r=0.72$ ;  $p<0.01$ ) insufficiency, which indicate that the progression of JA is accompanied by myocardial remodeling, cardiac conduction disturbances and the formation of valvular dysfunctions. These results are included in the methodological recommendations "Biochemical and immunological criteria for early diagnosis of cardiovascular disease in children with juvenile arthritis", approved by the Academic Council of the Tashkent Pediatric Medical Institute on December 25, 2024 No. 03/321. These proposals were put into practice by orders of the Republican Children's Multidisciplinary Medical Center of the Republic of Karakalpakstan No. 19 dated February 12, 2025 and the Regional Children's Multidisciplinary Medical Center of the Tashkent Region No. 85 dated February 10, 2025 (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 16/05 dated April 25, 2025). ***Social efficiency of scientific novelty:***

identification of associations of structural and functional changes in the cardiovascular system with the activity and duration of the disease allows to individualize the frequency of examinations and optimize treatment aimed at reducing inflammation activity, prolonging remissions and preventing complications, which improve the prognosis and outcomes of JA in children. **Economic efficiency of scientific novelty:** optimization of diagnostic and therapeutic measures taking into account the activity and duration of the disease in the management of patients with JA contributed to the prevention of the development of cardiovascular disorders and a reduction in the duration of treatment by 6 days and allowed to save up to 6,360,322 soums for 6 days of stay of one patient, which in total, when treating 32 patients, amounts to savings of up to 203,530,304 soums of budgetary funds. **Conclusion:** the established correlation relationships of functional and clinical indicators with the activity and duration of the disease allowed to save up to 6,360,322 soums per patient;

**third scientific novelty:** It has been proven that biochemical features of cardiovascular disorders in children with JAWSO are an increase in the levels of cardiospecific markers: CPK-MB - by 1.5 times, NT-proBNP - by 1.2 times and VEGF - by 1.4 times ( $p < 0.05$ ), while the levels of CPK-MB, NT-proBNP and VEGF are associated with heart rhythm disturbances ( $r=0.53$ ;  $0.51$ ;  $0.43$ , respectively,  $p<0.05$ ); NT-proBNP - with LV myocardial hypertrophy ( $r =0.57$ ;  $p<0.01$ ), with an increase in LV EDD ( $r=0.45$ ,  $p<0.05$ ) and with a decrease in ejection fraction ( $r=0.51$ ,  $p<0.05$ ); VEGF - with a decrease in ejection fraction ( $r=0.34$ ,  $p<0.05$ ), which confirms their high diagnostic value as markers of early detection of cardiovascular disorders in this category of patients. These results are included in the methodological recommendations "Biochemical and immunological criteria for early diagnosis of cardiovascular damage in children with juvenile arthritis", approved by the Academic Council of the Tashkent Pediatric Medical Institute on December 25, 2024 No. 03/321. These proposals were put into practice by orders of the Republican Children's Multidisciplinary Medical Center of the Republic of Karakalpakstan No. 19 dated February 12, 2025 and the Regional Children's Multidisciplinary Medical Center of the Tashkent Region No. 85 dated February 10, 2025 (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 16/05 dated April 25, 2025). **Social efficiency of scientific novelty:** determination of cardiospecific biomarkers of heart and vascular damage in children with JAWSO allows to diagnose cardiovascular disorders in the early preclinical stages of CVD damage, which helps to prevent and reduce the risks of severe complications of the disease, and thereby improves the quality and duration of life of patients. **Economic efficiency of scientific novelty:** determination of cardiospecific biomarkers (CPK-MB, NT-proBNP and VEGF) contributed to the early diagnosis of cardiovascular disorders and the prevention of serious CVD in children with JA, which reduced the stay of patients in hospital by 6 days and allowed to save up to 6,360,322 sum for 6 days of stay of one patient, which in total, when treating 32 patients, amounts to savings of up to 2,03,530,304 sum of budgetary funds. **Conclusion:** determination of the value

of cardiac-specific biomarkers in the early diagnosis of cardiovascular disorders in children with JA ensured an improvement in the prognosis of the disease and significant cost savings on the treatment of complications up to 6,360,322 sum per patient;

*fourth scientific novelty:* the effectiveness of the developed criteria for early diagnosis of cardiovascular disorders in children with JAWSO with threshold values of NT-proBNP>88.3 pg / ml, CPK-MB>4.2 ng / ml, VEGF>26.8 pg / ml, the excess of which indicates the formation of cardiovascular disorders in the preclinical stage, as well as a model for predicting cardiovascular disorders, which helps to identify patients with a high risk of cardiovascular disorders, has been proven. These results are included in the methodological recommendations "Biochemical and immunological criteria for early diagnosis of cardiovascular damage in children with juvenile arthritis", approved by the Academic Council of the Tashkent Pediatric Medical Institute on December 25, 2024 No. 03/321. These proposals have been put into practice by orders of the Republican Children's Multidisciplinary Medical Center of the Republic of Karakalpakstan No. 19 dated February 12, 2025 and the Regional Children's Multidisciplinary Medical Center of Tashkent Region No. 85 dated February 10, 2025 (Conclusion of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 16/05 dated April 25, 2025).

*Social efficiency of scientific novelty:* the use of the developed criteria for early diagnosis of cardiovascular disorders in children with JAWSO and a model for predicting cardiovascular disorders help to determine heart and vascular lesions in the early preclinical stages of their occurrence and identify patients with a high risk of cardiovascular disorders, which contributes to early detection and prevention of CVD, improving the quality of life, reducing disability and mortality in patients with JAsSN. *Economic efficiency of scientific novelty:* the use of diagnostic criteria and prognosis model was economically advantageous due to early diagnosis and risk stratification of cardiovascular disorders, contributed to the prevention of serious complications from the cardiovascular system and reduced the cost of their treatment by reducing hospital stay by 6 days and allowed saving up to 6,360,322 sum for 6 days of stay of one patient, which in total, when treating 32 patients, amounts to savings of up to 203,530,304 sum of budget funds. **Conclusion:** the use of diagnostic criteria and prognosis model for cardiovascular disorders in children with JA allowed to reduce treatment costs to 6,360,322 sum per patient.

**Publication of the research results.** A total of 19 scientific works have been published on this topic including five journal articles (two international journals and three national journals) recommended by the Higher Attestation Commission of Uzbekistan for publishing key scientific results and 1 methodological recommendations.

**The structure and volume.** The dissertation includes an introduction; four chapters; conclusions; practical recommendations; list of references. The total length is 104 pages.

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

**I бўлим (I часть; Part I)**

1. Akhmedova N.R., Saydalieva F.Sh. Cardiovascular damage in patients with juvenile arthritis // British Medical Journal. – 2022. - Vol. 2. - No. 5. - P. 4-14. (14.00.00; №6)
2. Ахмедова Н.Р., Сайдалиева Ф.Ш., Ярашова Ш.И. Патогенетические механизмы и предикторы поражения сердца и сосудов у больных с ювенильными артритами // Pediatriya ilmiy-amaliy jurnali. - 2023. - № 1. - С. 64-70. (14.00.00; №16)
3. Akhmedova N., Saydalieva F. Clinical and immunological features of heart and vascular damage in children with juvenile arthritis with systemic onset // Romanian Journal of Pediatrics. – 2023. - 72(3). - С. 147-152. (Scopus)
4. Ахмедова Н.Р., Сайдалиева Ф.Ш. Клинико-инструментальные и функциональные показатели сердечно-сосудистой системы у детей с ювенильными артритами // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2024. - № 2. - С. 73-78. (14.00.00; №3)
5. Ахмедова Н.Р., Сайдалиева Ф.Ш. Иммунологические и биохимические особенности кардиоваскулярных осложнений у детей с ювенильными артритами // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2024. - № 3. - С. 110-114. (14.00.00; №3)

**II бўлим (II часть; Part II)**

6. Akhmedova N., Saydalieva F. Clinical features of the course of systemic juvenile idiopathic arthritis in children // Problems of the development of modern science: proceedings of the XXXIV international scientific and practical conference: Madrid, Spain. - 2022. - P. 138-141.
7. Ахмедова Н.Р., Сайдалиева Ф.Ш., Ибрагимов А.А. Показатели фактора роста эндотелия сосудов у детей с ювенильным артритом с системным началом // Материалы республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы диагностики и лечения детей с редкими (орфанными) и другими наследственно-генетическими заболеваниями». - 2023. - С. 12-13.
8. Сайдалиева Ф.Ш., Ахмедова Н.Р., Ярашова Ш.И. Функциональные нарушения сердца у детей с ювенильными артритами по данным ретроспективного анализа // Вестник КГМА. - 2023. - С. 103-104.
9. Сайдалиева Ф.Ш., Ахмедова Н.Р. Значение иммунологического фактора у детей с ювенильным артритом с системным началом // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. - №4. - Т. 68. - С. 177.
10. Ахмедова Н.Р., Сайдалиева Ф.Ш., Ярашова Ш.И. Частота встречаемости поражений сердечно-сосудистой системы у детей с ювенильными артритами

// Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. - №4. - Т. 68. - С. 204-205.

11. Akhmedova N.R, Saydalieva F.Sh. Indicators of vascular endothelium growth factor in children with juvenile arthritis with systemic onset // Cogent Public Health. – 2023. - 10: 2275942. - P. 119-120.

12. Ахмедова Н.Р., Сайдалиева Ф.Ш. Поражение сердечно-сосудистой системы у детей с ювенильным артритом с системным началом // Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной педиатрии: новые возможности диагностики и лечения детских болезней». - 2023. - С. 77-78.

13. Сайдалиева Ф.Ш., Ахмедова Н.Р. Эхокардиографическая характеристика поражения сердца у детей с ювенильными артритами // IX съезд педиатров Узбекистана с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии на современном этапе реформирования системы здравоохранения Республики Узбекистан». Сборник тезисов. - 2024. - С. 162.

14. Ахмедова Н.Р., Сайдалиева Ф.Ш. Уровень кардиоспецифических маркеров у детей с различными вариантами ювенильного артрита // IX Всероссийский форум «Современная педиатрия. Санкт-Петербург — Белые ночи — 2024». - 2024. - С. 17-18.

15. Ахмедова Н.Р., Сайдалиева Ф.Ш., Ярашова Ш.И. Частота сердечно-сосудистых осложнений у детей с ювенильным артритом с системным началом // Azərbaycan Pediatriya Jurnalı. – 2024. - №1. - С. 58-59.

16. Ярашова Ш.И., Сайдалиева Ф.Ш. Инструментальные и функциональные показатели сердечно-сосудистой системы у детей с ювенильными артритами // Научно-практическая конференция студентов, интернов и резидентов педиатрического профиля «Young Pediatric Researcher». - Алматы, Казахстан, 2024. - С. 89-90.

17. Akhmedova N.R, Saydalieva F.Sh., Yarashova Sh.I. Cardiovascular complications in children with juvenile arthritis with systemic onset//BMJ Paediatrics Open. – 2024. – vol. 8(Suppl 5. - A1–A116. (Scopus Q.2.)

18. Сайдалиева Ф.Ш. Особенности сердечно-сосудистых осложнений у детей с ювенильными артритами // Международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов «Инновационные технологии в области охраны здоровья населения». Сборник тезисов. - 2025. - С. 181-182.

19. Сайдалиева Ф.Ш., Ахмедова Н.Р. Биохимические и иммунологические критерии ранней диагностики поражения сердечно-сосудистой системы у детей с ювенильными артритами: методические рекомендации. - Ташкент, 2024. - 15с.

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

Босма рухсат этилди: 00.00.2025 йил  
Бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman»  
гарнитурасида рақамли босма усулда чоп этилди.  
Шартли босма табоғи: 5,75. Адади 100. Буюртма № 000.

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