

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АХРАРОВА ФЕРУЗА МАХМУДЖАНОВНА

**БИРИКТИРУВЧИ ТЎҒИМА ДИСПЛАЗИЯСИНИНГ
КАРДИАЛ КЎРИНИШЛАРИ БЎЛГАН БОЛАЛАРДА ЮРАК-ҚОН
ТОМИР КАСАЛЛИКЛАРИ ШАКЛЛАНИШИНИ
КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК АСОСЛАШ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Ахрарова Феруза Махмуджановна

Бириктирувчи тўқима дисплазиясининг кардиал
кўринишлари бўлган болаларда юрак-қон томир
касалликлари шаклланишини клиник-патогенетик асослаш.....3

Ахрарова Феруза Махмуджановна

Клинико-патогенетическое обоснование формирования
сердечно - сосудистой патологии у детей с кардиальными
проявлениями дисплазии соединительной ткани.....20

Akhrarova Feruza Makhmudjanovna

Clinical-pathogenetic justification of the
cardiovascular disease formation in children with cardiac
manifestations of connective tissue dysplasia.....37

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works.....41

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АХРАРОВА ФЕРУЗА МАХМУДЖАНОВНА

**БИРИКТИРУВЧИ ТЎҒИМА ДИСПЛАЗИЯСИНИНГ
КАРДИАЛ КЎРИНИШЛАРИ БЎЛГАН БОЛАЛАРДА ЮРАК-ҚОН
ТОМИР КАСАЛЛИКЛАРИ ШАКЛЛАНИШИНИ
КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК АСОСЛАШ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТОШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.1.PhD/Tib558 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Муратходжаева Акида Валиевна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Шамансурова Эльмира Амануллаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Шамсиев Фазлитдин Сайфутдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент тиббиёт академияси

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

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

Диссертация автореферати 2020 йил «_____» _____ куни тарқатилди.

(2020 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

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

Қ.Н. Хаитов,
илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бириктирувчи тўқима дисплазияси (БТД) муаммосининг долзарблиги кичик аномалияларнинг кенг даражада тарқалиши, хусусан, унинг кардиал кўринишлари билан белгиланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...юрак ривожланишининг кичик аномалиялари 2,2 дан 10% гача ҳолатларда, юрак-қон томир тизими патологияси бўлган болаларда - 10-25% ҳолларда (68,9% гача беморларнинг турига қараб) учрайди...»¹. Сўнгги йилларда юрак-қон томир тизимининг функционал бузилишлари, шу жумладан ритм ва ўтказувчанлик, шунингдек туғма нуқсонли болалар сонини кўпайиши тенденцияси кузатилмоқда. Болалардаги ва уларнинг ота-оналаридаги кардиологик патология орасида боғлиқлик бўлиб, кўплаб кардиологик касалликларга ирсий мойиллик аниқланади, ҳамда уларнинг олдини олишга янги ёндашувлар талаб этилади. Юрак ривожланишининг кичик аномалиялари (ЮРКА) – БТДни намоён бўлишининг бир тури ҳисобланади. Адабий манбаларга кўра, ЮРКА аввалги тахминларга кўра кўпроқ учрайди, аммо тадқиқотлар асосан унинг энг кенг тарқалган шаклларига тегишли. Булар митрал қопқоқ пролапси - 37-38%, трикуспидал қопқоқнинг пролапси - 87%, чап қоринчанинг алоҳида сохта хордаси - 94%.

Жаҳон амалиётида БТД фонидида бир қатор касалликларнинг ривожланиш хусусиятларини ўрганиш бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда, ЮРКАнинг турли хил шакллари бўлган беморларни олиб бориш, ЮРКА фонидида турли касалликларга чалинган беморларни даволаш ва реабилитация қилиш тамойиллари ишлаб чиқилмоқда. Сўнгги йилларда ЮРКА муаммосига катта қизиқиш кўрсатилаётганига қарамай, ЮРКА касаллиги бўлган болаларда юрак-қон томир патологияларининг шаклланишига оид кўплаб масалалар ҳанузгача яхши ўрганилмай қолмоқда.

Республикамизда аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш, болалик давридаги ўлимни камайтириш, уларда учрайдиган касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирларида «...оналар ва болаларнинг сифатли тиббий хизматдан фойдаланишни кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, чақалоқлар ва болалар ўлимини камайтириш бўйича комплекс чора тадбирларни янада кенгроқ амалга ошириш»² вазифалари белгиланган.

Ушбу диссертация тадқиқоти маълум даражада Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли

¹World Health Organization [Internet]. United Nations to establish WHO-led interagency Task Force on the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Geneva: WHO; 2013.

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисиغا 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги ПҚ–3071-сон Қарори.

“Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш стратегияси тўғрисида” Фармони ва 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш” Қарори, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сонли “2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига мутахасислашган тиббий ёрдамни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”, 2017 йил 25 декабрдаги ПҚ-3340-сонли 2018-2022 йилларга мўлжалланган туғма ирсий касалликларни эрта аниқлаш бўйича давлат дастури”, 2019 йил 6 майдаги ПҚ-4310-сонли “Тиббий ва фармацевтика таълими ва фани тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида”, ҳамда шу соҳада қабул қилинган меъёрий ҳужжатлар билан белгиланган вазифаларни амалга оширишга ёрдам беради.

Тадқиқотни республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларга мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. “Тиббиёт ва фармакология” устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Мавжуд адабиётларни таҳлил қилиш ЮРКАга бўлган муносабат турлича қолаётганини кўрсатади. Катталарда ЮРКАнинг юқори даражада тарқалишини ва кўп ҳолларда у енгил кечиши ва прогноз жихатдан яхши эканлигини ҳисобга олиб, кўпгина клиницистлар ЮРКАни патологик ҳолат деб ҳисобламайдилар. Аммо, амалий иш бўйича тўпланган кўп йиллик тажриба шуни кўрсатадики, бу фикрни ушбу юрак хасталигига чалинган барча беморларга қўллаш мумкин эмас. Далиллар бу беморларда бир қатор асоратлар хавфи юқорилигини кўрсатади. Бирламчи юқумли эндокардитнинг тахминан 30 фоизи митрал қопқоқ пролапси фонида ривожланади (Магомедова Ш.М., 2014). Жиддий митрал регургитацияси мавжуд бўлганда, митрал қопқоқ пролапси бор беморларда тўсатдан ўлим хавфи 50-100 баравар ортади. Диспластик юрак ёшларда кўпгина тўсатдан юрак ўлим ҳолатининг асоси бўлиб, бунда юрак ритминини ва ўтказувчанлигини фетал бузулиши, аорта, коронар ва мия артерияларининг ёрилиши ва аневризмалари сабаб бўлади.

ЮРКАнинг тарқалиши асосан бутун популяцияда ўрганилган, аммо маълумотлар бир-бирига зид келади. Шундай қилиб, аномал жойлашган хордани аниқлаш тезлиги 2,5 дан 95% гача, митрал қопқоқ пролапси популяцион тезлиги 1,8 дан 58% гачани ташкил қилади.

С.Ф. Гнусаевнинг фикрига кўра, болада 3 дан ортиқ ЮРКАни мавжудлиги унинг соғлиғини ёмонлигидан далолат беради. Кўпинча, болаларда соғлиғидаги ўзгаришлар ЮРКАни танадаги бошқа БТД белгилари, айниқса суяк-бўғим тизими ва тери дисплазияси билан зарарланиши бор бўлган болаларда аниқланади.

ЮРКА бўлган болаларда, популяцияга нисбатан қаралганда, кўпроқ готик танглай, ясси оёқлик, бўғимларнинг гипермобиллиги, қулоқ супраси аномалияси, эпикант, кўз гипертелоризми, терида "сутли қаҳва" рангидаги доғлар аниқланади.

Захарова Ю.В. (2011) адабиётлар таҳлили ва шахсий тадқиқотлари натижасига кўра, ЮРКА бўлган болалар шундай гуруҳни ташкил қиладики, унинг сонига ва яқоллик даражасига, ҳамда БТД бошқа белгиларининг мавжудлигига қараб табақалаштирилган ҳолда ёндашиш зарур, деб ҳисоблайди. Сўнгги йилларда БТД фонида кечувчи бир қатор касалликларнинг хусусиятлари тўғрисида ишончли маълумотлар олинди.

Иванникова А.С. (2015), томонидан ўтказилган тадқиқот БТДнинг пастки нафас йўллари касалликларига ва бронхопальмонал патологияси бўлган болаларнинг ҳаёт сифатини пасайишига салбий таъсири борлигини аниқлашга ёрдам берди, шунингдек БТД фонида пастки нафас йўллари касалликлари бўлган болаларни ҳар томонлама ташхислаш, кузатиш ва реабилитация қилиш бўйича тавсиялар ишлаб чиқишга имкон берди.

Воропай А.Л., Пирожкова Н.И. (2014) БТДли беморларга Элькарнинг вегетатив бошқарувда ижобий таъсирини тасдиқлаб, миокардда реполяризация жараёнини яхшиланишини, синусли тахикардия ва қоринча усти экстрасистолиясини камайишини, қоринча экстрасистолияси ва I даражали атриовентрикуляр блокада яхшиланишини аниқлади. Ярим беморларда синусли аритмия ва ритм бошқаруви миграцияси йўқолди.

Э.М. Спивак ва А.Л. Карпова (2014) янги етилиб туғилган чақалоқларда кўп ҳолатларда (94,3%), эрта неонатал даврда очик овал тешик эхокардиографияда қайд этилганлиги қайд этилган. Кузатувларнинг ярмида (51,3%) диаметри 1 дан 3,5 мм гача ($1,7 \pm 0,7$ мм) бўлган очик артериал йўли аниқланди. ЮРКАнинг бошқа вариантлари орасида 66,5%да чап қоринча хордасининг аномал (ЧҚХА) жойлашуви, камдан-кам ҳолларда аномал трабекулалар (ЧҚАТ, 1,9%) ва бўлмачалар аро деворнинг аневризмаси (БАДА, 2,5%) аниқланди.

ЮРКАнинг турли вариантлари бўлган беморларни кузатуви кўп муаллифлар томонидан ўрганилган: митрал қопқоқ пролапси, БТДни синдромли кўринишлари, ЮРКАни фенотипик белгилари бор беморларни кузатуви, уларга диетотерапия и медикаментоз терапия ўтказиш А.И. Мартынова (2013) томонидан услубий қўлланмасида ишлаб чиқилган. ЮРКА фонидаги ҳар хил касалликли беморларни реабилитацияси қатор тадқиқотчилар томонидан ишлаб чиқилган. Э.В. Земцовскийнинг монографиясида (2012) юракнинг бириктирувчи тўқимаси дисплазияси касаллиги бўлганларни тиббий кўрикдан ўтказиш масалалари муҳокама қилинган. Сўнгги йилларда юракнинг бириктирувчи тўқима дисплазияси синдромининг асосий белгиларига бағишланган нашрларнинг кўп бўлишига қарамай, ЮРКА касаллиги бўлган болаларда юрак-қон томир патологиясини эрта ташхислаш бўйича кўплаб саволлар бугунги кунда жавобсиз қолмоқда ва ушбу тадқиқотни олиб боришга асос бўлди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Тадқиқот мавзуси Тошкент Педиатрия тиббиёт институтининг (давлат рўйхати № 01980006703) илмий-тадқиқот ишлари режасига қиради ва

институт Кенгашининг 8-сонли протоколи билан тасдиқланган (рўйхатга олиш рақами ОНМИ ГНМБ ЎзР ССВ № 001425 22.03.2017 й.)

Тадқиқот мақсади юракнинг кичик аномалиялари бўлган болаларда юрак-қон томир патологиясини шаклланишини клиник ва патогенетик механизмларини ўрганиш.

Тадқиқот вазифалари:

юракнинг кичик аномалияларини тузилишини ўрганиш ва бириктирувчи тўқима дисплазияси бўлган болаларда етакчи юрак-қон томир патологиясини аниқлаш;

юракнинг кичик аномалияси бўлган болаларда юрак-қон томир патологиясининг шаклланишига хавфли омилларининг таъсирини баҳолаш;

юрак ривожланишининг кичик аномалияси бўлган болаларда юрак-қон томир патологиясини ташхислаш ва прогнозлашда ташқи фенотипик белгилар ва бириктирувчи тўқима дисплази стигмасининг ахборотлигини аниқлаш;

юрак ривожланишининг кичик аномалияси фонидаги юрак-қон томир патологиясини ташхислашда лаборатор-инструментал текширувлар натижаларини диагностик аҳамиятини аниқлаш.

Тадқиқот объекти сифатида 4-Шахар клиник болалар шифохонасида ҳамда ТошПТИ клиникаси назоратида бўлган 6 ойдан 16 ёшгача 115 нафар болалар олинди, улардан 95 нафарини БТДга чалинган ва ЮРКА бўлган беморлар ва 20 нафарини соғлом болалар ташкил қилди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида вена қони ва қон зардоби биокимёвий тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқот усуллари. Диссертация ишида умумклиник, лаборатор, инструментал ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

юрак-қон томир патологияси бўлган болаларда ЮРКАнинг таркиби аниқланган ва юрак стигматизациясининг чегара даражаси ўрнатилган, бу кўрсаткичнинг ортиши прогностик жихатдан бола соғлигини шаклланишига хавф туғдиради. Аниқланган БТДнинг учта стигмаси кичик юрак аномалиялари ташхиси учун юқори кўрсаткич ҳисобланади;

ЮРКА бўлган болаларда юрак-қон томир патологиясининг шаклланишига таъсир этувчи салбий омилларнинг атрибут ва нисбий хавфи баҳоланган;

ЮРКА ва юрак-қон томир патологияси бўлган болаларнинг оилаларида юрак-қон томир патологияларининг наслий хусусиятга эгаллиги аниқланган;

ЮРКА бўлган болаларда юрак-қон томир патологиясини ташхислашда БТД ташқи фенотипик белгиларининг маълумотлилиги аниқланган;

илмий жихатдан микроэлементлар кўрсаткичида дисбаланси бор болаларни аниқловчи микроэлементлар статусининг аҳамияти тасдиқланган, ҳамда уларни соғлиғига хавф туғдирувчи дисбаланс даражаси аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

болаларда ЮРКА ривожланишига таъсир қилувчи хавфли омиллар ҳақида олинган маълумотлар юқори хавф гуруҳини фарқлашга ва уни олдини олиш бўйича чора тадбирларни қўллашга имкон беради;

ЮРКА бўлган болаларнинг яқин оила аъзолари соғлиғи ҳақидаги маълумотлар уни эрта олдини олиш бўйича, айниқса, юрак-қон томир касалликлари бўйича тадбирларни ишлаб чиқишга имкон беради;

юрак-қон томир касалликлари ривожланишида юқори хавфи бор болалар шифокор томонидан доимий кузатувда бўлиши керак;

хавф омиллари бўлган болаларни кенг қамровли текширишда яқин қариндошларида ЮРКА, юрак-қон томир касалликлари белгилари намоён бўлганда электрокардиография, ЭхоКГ каби текширувлар киритилиши керак, бу ўз навбатида жараён оғирлиги ва уларни йўқотиш учун қўлланиладиган даволаш чоралари ҳақида кенг тасаввур берувчи усул ҳисобланади.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашувнинг, усулларнинг тўғрилиги, ўтказилган текширувларнинг методологик жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлиги, статистик тадқиқот усулларида қайта ишлаш, шунингдек, натижаларни хорижий ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққослаш, натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланиши билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, юрак-қон томир патологияси бор болаларда юракнинг кичик анормалиялари ривожланишини таркибий жиҳати тасдиқланди ва ЮРКАли болаларда юрак-қон томир патологияси ривожланиши тахмин қилишга ёрдам берадиган юрак стигмасини чегара даражаси аниқланди. ЮРКАли болаларда юрак-қон томир патологиясининг шаклланишига таъсир этувчи салбий омилларнинг атрибут ва нисбий хавфи баҳоланди. Микроэлементлар дисбаланси боланинг саломатлигига хавфли таъсир этишини ҳисобга олиб, микроэлементлар статусини текшириш аҳамиятлилиги асосланди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, тадқиқот натижалари болаларнинг соғлиғини сақлаш ва яхшилаш, хавф остида бўлган болалар гуруҳларини реабилитация қилишга йўналтирилган минтақавий муаммони ҳал қилишда фойдаланилади. Ўтказилган тадқиқот натижаларига кўра, амалий тиббиёт учун ЮРКА бўлган болаларда хавф омиллари, юрак-қон томир патологиясининг шаклланиш даражаси ва хусусияти тўғрисидаги маълумотлар таклиф этилди. Болаларда ЮРКА ривожланишига таъсир этувчи омиллар ҳақида олинган натижалар юқори хавф гуруҳларини аниқлашда ва уни ривожланишини олдини олишга қаратилган профилактик чора-тадбирларини ўтказишга ёрдам беради. Натижаларни генеалогик таҳлили касалликни, айниқса, юрак-қон томир тизими касалликларини, эрта профилактик чора тадбирларини ишлаб чиқиш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Болаларда бириктирувчи тўқиманинг ирсий касалликлари (БТИК) ва ЮРКА ташхислашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

“Болаларда бириктирувчи тўқиманинг ирсий касалликларини ташхислаш алгоритми” номли услубий тавсиянома тасдиқланди (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 11.03.2019 йилдаги № 8 н-р/86-сонли маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиянома болаларда БТИК ва ЮРКАни эрта ташхислаш, шунингдек, ушбу касалликларнинг асоратини олдини олишга имкон берди;

болаларда БТИК ва ЮРКАни ташхислаш алгоритмларини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш тизимида, хусусан, Тошкент шаҳар 4-сонли Шаҳар болалар клиник шифохонаси ва Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг клиникаси фаолиятига жорий этилди (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 26.09.2019 йилдаги № 8 н-д /196-сонли маълумотномаси). Натижалар БТИКни аниқлаш миқдорини ортишига, касаллик кечиши, келиб чиқадиган асоратларни прогноз қилишга ва коррекция тадбирларини ўз вақтида қўллашга имкон берди.

Тадқиқот натижаларини апробацияси. Тадқиқотнинг натижалари 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларини нашр қилиш. Диссертация мавзуси бўйича 20 та илмий ишлар чоп этилди, шундан 5 та мақола: 3 таси республика ва 2 таси хорижий фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг асосий илмий натижаларини нашр этиш учун Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация Комиссияси томонидан тавсия этилган журналларда, 2 та мақола маъруза тўпламларида, 12 та тезис тиббий илмий-амалий анжуманларнинг тўпламларида ва 1 та методик тавсиянома.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, адабиётлар шарҳи, 3 та боб шахсий кузатувлар, муҳокамалар, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 124 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асослаб берилган, мақсад ва вазифалар, шунингдек тадқиқотнинг объекти ва предмети келтирилган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, тадқиқот натижаларининг ишончлилиги асосланган, илмий ва амалий тадқиқот натижаларининг аҳамияти очиқ берилган, нашр этилган илмий ишлар ва диссертация тузилиши тўғрисида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг **"Юрак-қон томир патологияси таркибидаги бириктирувчи тўқима дисплазияси"** номли биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган. Юракнинг бириктирувчи тўқима дисплазияси билан ва унинг болаларда юрак-қон томир касаллигининг ривожланишига боғлиқ бўлган замонавий маълумотлар таҳлил қилинган.

Диссертациянинг **"Текширилаётган болаларнинг хусусиятлари ва тадқиқот услублари"** номли иккинчи боби объектларни ва тадқиқот

усулларини тавсифлашга бағишланган. Жами 6 ойликдан 16 ёшгача бўлган 115 бола текширилган (ўртача $10 \pm 0,7$ ёш), улардан 95 нафари БТД ва ЮРКА билан ва назорат гуруҳини ташкил этган шундай ёшдаги 20 та соғлом болалар. БТДга чалинган 95 боладан 55 нафари - I гуруҳ - юракнинг кичик аномалиялари фонида юрак-қон томир патологияси бўлган ва 40 нафар бола - II гуруҳ - юракнинг кичик аномалиялари фонида юрак-қон томир патологияси бўлмаган болалардир. I гуруҳдаги 55 та боладан 33 таси ўғил болалар (60%), қизлар – 22 та (40%). II гуруҳдаги 40 та боладан ўғил болалар – 21 та (52,5%), қизлар – 19 та (47,5%). Назорат гуруҳига 20 нафар соғлом бола бўлиб, улардан 11 таси (55,0%) ўғил ва 9 таси (45,0%) қиз болалар эди. Тадқиқотлар ТошПМИ клиникасининг болалар кардиоревматологияси бўлимида (бош шифокор Усманова Г.М.) ва Тошкент шаҳри 4-сонли болалар клиник шифохонасининг кардио-ревматология бўлимида (бош шифокор Ақилова Ф.А.) олиб борилган.

БТД бўйича наслий анамнез таҳлил қилинган, ҳаёт ва касаллик тарихи, беморнинг тиббий тарихини таҳлил қилиш, мавжуд соматик ҳолатни баҳолаш, бириктирувчи тўқима (суяк, бўғим, эктодермал, мушак) тизимли жароҳатларини ташқи белгиларини аниқлаш учун клиник кўрув ўтказиш, бўғимларни гипермобиллик синдромини аниқлаш ўтказилди. Ҳар бир аниқ болада БТДнинг оғирлигини аниқлаш балларнинг йиғиндиси натижасида амалга оширилди. БТД оғирлигининг биринчи даражасида (меъёр варианты) умумий балл 12 дан ошмаслиги керак, ўртача даражада - 23, оғир даражасида - 24 ва ундан кўп балл бўлади. Юрак-қон томир тизимининг патологиясини аниқлашда юракнинг аускультацияси, 12 та йўналишдаги стандарт ЭКГ тинч ҳолатда, ЭхоКГ, Холтер ЭКГ мониторинги ва қон оқими тизими ҳолатини баҳолаш амалга оширилди. Лаборатория усулларида умумий қон, сийдик тахлили, қондаги гидроксиполин (ГОП) даражаси, коллагенспецифик бўлган микроэлементлар (Se, Cu, Mn, Mg) кўрсаткичлари ўрганилди.

Диссертациянинг **"Текширилган беморларнинг клиник хусусиятлари"** номли учинчи бобида текширилган болаларда юракнинг кичик аномалиялари тузулишини характеристикалари ва уларнинг клиник кўриниши келтирилган. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, ЮРКАнинг энг кенг тарқалганлари қуйидагилар: мос равишда I- ва II-гуруҳларда митрал қопқоқ пролапси (МКҚП) - 50,9% ва 35%, чап қоринчанинг аномал хордаси (ЧҚАХ) - 47,3% ва 47,5%. ЧҚАХ кўп беморларда аниқланган, БТДни I-даражасида I-гуруҳ (60%) ва II-гуруҳда (71,4%) ҳам. МКҚП кўпинча БТДни II-даражали (64,2% ва 47,3%) ва III-даражали (66,6% ва 42,8%) оғирлигида текширилган болаларнинг иккала гуруҳида ҳам аниқланган. Касалликнинг аниқланиш миқдори бўйича учинчи ўринни бўлмачалар аро тўсиқ (БАТ) аневризмаси эгаллайди, биз текширган болалар орасида асосан II-гуруҳга тўғри келади: I-даражали оғирликда БТД-12,5%, II-даражада - 10% ва III-даражада - 25%. Коронар ўнг қоринча фистуласи I-гуруҳда бир беморда топилган, трикуспидал қопқоқ пролапси БТДни I-даражали оғирлигида I-гуруҳда 1 беморда ва 2 та II-даражасида, ҳамда 4 та II-гуруҳда БТДни II-даражасида аниқланди (жадвал 1).

ЧҚАХ ЮРКА ва юрак-қон томир патологияси бўлган ўғил болаларда (51,5%), юрак-қон томир патологиясиз ўғил болаларга (33,3%) нисбатан кўпроқ учраган. Бундан фаркли ўларок, II-гурух қизларида ЧҚАХ (63,1%) улуши юқори бўлди. МКП I-гурух қизларида устунлик қилди (72,7%). II-гурухда 5 та ўғил болаларда (23,8%) БАТ аневризмаси топилган. Трикуспидал қопқоқ пролапси иккала гуруҳда ҳам яқка холда аниқланди.

1- жадвал

Оғирлик даражасига қараб ЮРКАни аниқланиш тезлиги (%)

ЮРКА	I-гурух (n =55)			II-гурух (n = 40)		
	I даража (n = 26)	II даража (n = 24)	III даража (n = 5)	I даража (n = 14)	II даража (n = 19)	III даража (n = 7)
ЧҚАХ (n = 45)	60% (n = 16)	35,7% (n = 8)	33,3% (n = 2)	71,4% (n = 10)	36,8% (n = 7)	28,5% (n = 2)
МКП (n = 42)	33,3% (n = 9)	64,2% (n = 16)	66,6% (n = 3)	14,3% (n = 2)	47,3% (n = 9)	42,8% (n = 3)
Коронар ўқ фистуласи (n = 1)	0% (n = 0)	4,2% (n = 1)	0% (n = 0)	0% (n = 0)	0% (n = 0)	0% (n = 0)
БАТ аневризмаси (n = 6)	0% (n = 0)	4,2% (n = 1)	20% (n = 1)	7,1% (n = 1)	10,5% (n = 2)	14,3% (n = 1)
Трикуспидал қопқоқ пролапси (n = 7)	3,8% (n = 1)	8,3% (n = 2)	0% (n = 0)	0% (n = 0)	21% (n = 4)	0% (n = 0)
ўА аневризмаси (n = 1)	3,8% (n = 1)	0% (n = 0)	20% (n = 1)	0% (n = 0)	0% (n = 0)	14,3% (n = 1)

ЮРКА бўлган болаларда юрак-қон томир патологиясининг пайдо бўлиш хавфини аниқлаш мақсадида болаларнинг ота-оналарини сурункали патологияси таҳлили ўтказилди. ЮРКА бўлган болаларни ота-оналарининг учдан бир қисмидан кўпроғида сурункали гастродуоденит борлиги – I- ва II-гурухларда 34,5% ва 45% мос равишда, сурункали холецистит - 27,3% ва 22,5%, ўт чиқариш йўллари дискенизияси - 21,8% ва 25%, сурункали тонзиллит - 27,3% ва 20%, артрит - 21,8% ва 15%, гипертоник касаллик - 27,3% ва 35%, ревматизм ва бошқа БТДК - 18,2% ва 10%, БТНБ - 10,9% ва 0%, бўғимлар гипермобиллиги (БГМ) - 7,3% ва 15% аниқланди.

ЮРКА ва юрак-қон томир патологиясиди болаларни умумий оилавий портретини қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, I-гурухдаги болаларнинг қариндошларида юрак-қон томир касалликлари (41,9%) II-гурухга нисбатан (26, 3%) кўпроқ учрайди. I-гурухдаги болаларни оиласининг авлодида жами қариндошларга нисбатан юрак-қон томир патологияси топилиши

қуйидагича: IV ва III -10,0%; II - 14,3%; I - 16,6%, ҳар бир концентр беморларининг умумий сонига нисбатан бу - IV-III – 26,2%; II - 34,3%; I - 39,6%. II-гуруҳ болаларининг наслини касалланиши нисбатан кам: IV- III- 7,5%; II – 9,2%; I – 9,5% ва шунга мос равишда ҳар бир концентрдаги беморларнинг умумий сонига нисбатан - IV - III – 28,6%; II - 34,9%; I – 36,4%. Наслий касалланиш она ва отанинг йўналиши бўйича бир хил кузатилган, ўғил ва қиз болалар оилаларида ҳам деярли бир хил.

Текширилган болаларнинг оналарини акушерлик анамнези таҳлил килинганда БТД мавжуд бўлганда ўлик туғилиш 14,5% ва 17,5% ишончли равишда ($p > 0,01$), бола тушиш 29,1% ва 20%, абортлар 12,7% ва 17,5% назорат гуруҳига нисбатан - 10 %, 10% ва 5% мос равишда кўпроқ кузатилган. I-гуруҳ болаларнинг оналарида ҳомиладорлик камқонлик билан кечган, БТД қанча кучли бўлса камқонлик ҳам оғирроқ ўтган (69,2% - 79,1% - 80%). Ўткир юқумли касалликлар 26,9% - 41,6% - 60% ҳолларда қайд этилди. БТД ни даражасига қараб мажбурий дорилар қабул қилиш 53,8% - 79,1% - 80%, аллергия 46,1% - 50% - 60% аниқланди. Асоратланган ҳомиладорлик асосан биринчи 3 ойлик даврида гестоз (34,6% - 37,5% - 40%), ҳомилани тушиш хавфи (15,4% - 20,8% -40%), нефропатия (7,7%-16,6%-20%), сурункали патологиянинг кучайиши (30,7% - 41,6% - 60%) кўринишида кўпроқ кузатилган. Туғруқ жараёни чақалоқларнинг асфиксияси билан БТДни даражасига боғлиқ 11,5% - 16,6% - 40% ҳолатда, тез туғилиш - 11,5% -12,5% -20%, туғруқ жарохати - 7,7% - 8,3% -20% асоратланган. Оналарда ҳомиладорликни ва туғруқни кечишидаги асоратлар 3 та ўрганилган гуруҳлар орасида БТД ва ЮРКА бор беморлар гуруҳида назорат гуруҳига қараганда ишончли равишда ($p < 0,01$) юқорилиги аниқланди.

БТД ва юрак-қон томир патологиясининг ривожланиш хавфи омилларининг аҳамиятини аниқлаш учун хавф омиллари ҳамда БТД ва юрак-қон томир патологияларининг шаклланиши ўртасидаги боғлиқликни миқдорий баҳоси ўрганилди. ЮРКА бўлган юрак-қон томир касаллиги ривожланишига таъсир кўрсатувчи хавф омиллар кучи, айниқса, камқонликда анча юқори ($OR = 5,23$), дори қабул қилишда ($OR = 4,61$), ҳомиладорлик даврида оналарни ўткир юқумли касалликларида ($OR = 4,25$), сурункали патологиянинг кучайишида ($OR = 3,83$) ва ҳомиладорлик гестозиди ($RR = 3,61$). Асоратланган туғруқларда ҳам юрак-қон томир патологиясининг юзага келиши юқори: асфиксияда ($OR = 2,49$), туғруқ жарохатида ($RR = 1,98$) ва тез туғилишда ($RR = 1,76$). Наслий фонга, ўтказилган ва ёндош касалликларга боғлиқ ҳолда ЮРКАли болаларда юрак-қон томир касаллигини шакллантириши хавфини баҳолаш, улар орасида узвий боғланиш борлиги аниқлади. Юрак-қон томир касаллиги бўйича ирсий патология ($OR = 7,59$), даврий пневмония ($OR = 5,36$), овқат ва дори аллергияси ($OR = 3,97$), камқонлик ($OR = 3,89$), ЛОР аъзолари касалликлари ($RR = 3,85$), тез-тез қайталоғчи ОРВИ ($RR = 4,71$).

Юрак ривожланишининг кичик аномалиялари бўлган болаларда клиник кўринишни ўрганиш шуни кўрсатдики, ЮРКА бўлган ва юрак-қон томир патологияси билан оғриган болаларда кўпроқ шикоят қилиниши аниқланди.

МҚП ва ЧҚАХ бирга мавжуд бўлган болалар юрак соҳасидаги оғриқларга, юрак уришига, цефалгия ва бош айланишига, тез чарчаш, хона ҳароратида ҳам совинқираш ҳисси ва қўлларни совуқ қотишига шикоят қиладилар. Бош айланиши тана ҳолатини ўзгартиришида ва 2/3 қисм болаларда бошни кескин буришда пайдо бўлди. Бошқа шикоятлар орасида, МАРС билан оғриган болаларнинг 15,8% да овқат қабул қилишдан қатъий назар қорин оғриғи кўринишидаги диспептик бузилишлар, жиғилдон қайнаш, ўнг қовурға остида оғирлик, тез тўйиниш ва қабзият бўлган. Тери оқариши МҚПли беморларда 49,2%, ЧҚАХли беморларда 32,0% ҳамда МҚП ва АХЛЖ бирга келганида 47,4% қайд этилди.

ЧҚАХ билан оғриган I-гурухдаги беморларда фенотипик аломатлар сезиларли даражада кўпроқ учради ($p < 0,05$), масалан: сколиоз туридаги қомат бузилиши - 73,1%, кифоз - 46,2%, бўғимлар гипермобиллиги - 100%, ясси оёқлик - 73,1%. II -гурухда I-гурух билан солиштирилганда ЧҚАХли болаларда куйидаги фенотипик аломатлар аниқланди: воронкасимон кўкрак қафаси деформацияси - 52,6%, сколиоз туридаги қомат бузилиши - 47,4%, кифоз - 36,8%, бўғимлар гипермобиллиги - 78,9%, товонни вальгусли маймоқлиги - 26,3%, ясси оёқлик - 73,7%. МҚПли I-гурухдаги болалар орасида куйидагилар устунлик қилди: воронкасимон кўкрак қафаси деформацияси - 57,1%, сколиоз туридаги қомат бузилиши - 85,7%, кифоз - 57,1%, бўғимлар гипермобиллиги - 85,7%, товонни вальгусли маймоқлиги - 42,8%, ясси оёқлик - 92,8%.

МҚПли II-гурух болаларида аниқланган: воронкасимон кўкрак қафаси деформацияси - 64,3%, сколиоз туридаги қомат бузилиши - 85,7%, кифоз - 21,4%, бўғимлар гипермобиллиги - 85,7%, товонни вальгусли маймоқлиги - 21,4%, ясси оёқлик - 100%.

МҚП ва ЧҚАХ бирга бўлган I-гурух беморларда: сколиоз туридаги қомат бузилиши - 65,5%, воронкасимон кўкрак қафаси деформацияси - 45,8%, ясси оёқлик - 82,9%, бўғимлар гипермобиллиги - 92,8%, товонни вальгусли маймоқлиги - 25,2%. II-гурухда: қомат бузилиши - 47,8%, воронкасимон кўкрак қафаси деформацияси - 58,4%, бўғимлар гипермобиллиги - 82,3%, ясси оёқлик - 86,8%, товонни вальгусли маймоқлиги - 23,8%.

ЮРКА ва юрак-қон томир патологияси бўлган болаларда фенотипик аломатларнинг (эктодермал, тери, тишлар) улуши юқори: ЧҚАХли беморларда 92,3% мушакларнинг гипотонияси ва барча аномалияларнинг 100% аниқланган. Геморрагик синдром ЧҚАХли беморларнинг 80,7% да ва МҚП билан оғриган беморларнинг 85,7% да кузатилган. ЧҚАХ (61,5%) ва МҚП (60,7%) бўлган беморларнинг ярмидан кўпида терининг юқори чўзилувчанлиги аниқланди. Беморларнинг учдан биридан кўпида ЧҚАХ (38,5%) ва МҚП (42,8%) умуртқаларни ўткир ўсиқлари устида терининг гиперпигментацияси аниқланган, ЧҚАХ (34,6%) ва МҚПда (25%) атрофик стриялар кузатилган.

Юрак-қон томир патологияси бўлмаган ЮРКА билан оғриган болаларда мушакларнинг гипотонияси каби симптомларнинг пайдо бўлиш миқдори

89,5% ва 100%, геморрагик синдром - 78,9% ва 100% ни ташкил қилади. Терининг юқори чўзилувчанлиги - 63,1%, 71,4%, 50% ва 100%, умуртқаларни ўткир ўсиқлари устида терининг гиперпигментацияси 63,1%, 71,4%, 100% ва 60%, болаларнинг учдан бир қисмида - кўзга кўринадиган вена тармоғи.

БТДни ташқи фенотипик (вистсерал) маркерларини учраш частотасини қиёслаганда, I-гурухда ЧҚАХ, ПҚҚли болаларнинг учдан биридан ортиғида ва трикуспидал қопқоқ пролапси (ТҚП) бўлган болаларнинг ярмида 4 тадан стигма кузатилди. Стигмаларнинг максимал 5 та сони - ЧҚАХ билан 5 болада ва МҚП билан 5 та болада қайд этилди. II-гурухда ЧҚАХ билан 1 дан 6 гача эмбриогенезнинг висцерал стигмаси қайд этилди, уларнинг учдан биридан кўпида 4 та стигма аниқланган. МҚП билан 3 дан 6 гача стигма, болаларнинг ярмида 4 та стигма аниқланган. ТҚПда болаларнинг ярмида 3 тадан 4 тагача стигма мавжуд. Бўлмачалар аро тўсиқ (БАТ) аневризмаси билан 1 та болада - 3 тадан стигма, 2 тада - 4 тадан ва 2 тада - 5 тадан стигма мавжуд.

I-гурухдаги болаларда 2 дан 7 гача эмбриогенезнинг эктодермал ва мушак стигмаси аниқланди. Шу билан бирга, ЧҚАХ, МҚП ва ТҚП билан оғриган беморларнинг мутлақ кўпчилигида 3 та стигма қайд этилган, ЧҚАХ билан битта беморда 7 та стигма аниқланган. II-гурух болаларида ЧҚАХ билан учдан бир қисмида ва МҚП билан ярмидан кўпида 4 тадан эктодермал ва мушак стигмаси аниқланди. Стигманинг максимал 8 та сони МҚП бўлган битта беморда ва ЧҚАХ билан оғриган 2 та беморда - 7 тадан стигма қайд этилди.

ЧҚАХ билан I-гурухдаги 47,3% болаларда 2 тадан 7 тагача эмбриогенезнинг суяк-бўғим стигмаси, МҚП билан 50,9% да аниқланди. ЧҚАХ билан болаларнинг аксари қисмида 5 тадан суяк-бўғим стигмаси топилган. Ўпка артерияси (ЎА) аневризмаси билан бир беморда 2 та стигма, БАТ аневризмаси билан 1 тада - 5 та стигма ва коронар ўнг қоринча фистуласи билан 1 та беморда - 6 та суяк-бўғим стигмаси қайд этилди. II-гурухда ЧҚАХ билан болаларнинг 47,5% да ва МВП билан 35,0% да эмбриогенезнинг 2-6 та суяк-бўғим стигмаси қайд этилди. МҚП билан болаларнинг ярмида 4 тадан, учдан бирида 5 та стигма аниқланди. ТҚПда болаларнинг ярмида 5 тадан, иккинчи ярмида 6 тадан суяк-бўғим стигмаси аниқланди. БАД аневризмаси билан 2 та беморда 4 тадан стигма, яна 2 тада 5 тадан суяк-бўғим стигмаси мавжуд.

Диссертациянинг тўртинчи “**Юрак ривожлантиришининг кичик аномалиялари билан болаларда лаборатор-инструментал текширувлар натижалари**” номли бобида - ЮРКА билан болаларда бириктирувчи тўқима метаболизми маркерларининг хусусиятлари, микроэлементлар баланси ҳолати, ЭКГ таҳлилига, холтер маниторингига кўра юрак-қон томир тизимидаги функционал ҳолатини баҳолаш ва юрак ичи гемодинамикаси параметрларини ўрганиш натижалари келтирилган.

ЮРКА бўлган болаларда қон зардободаги гидроксиполин (ГОП) таркибини ўрганиш шуни кўрсатдики, ЮРКА ва юрак-қон томир патологияси бор беморларнинг қонида эркин ГОП даражаси юрак-қон томир патологияси бўлмаган ЮРКА билан оғриган беморларга нисбатан ишончли

равишда ($P < 0,05$) юқори ва мос равишда $29,4 \pm 2,4$ мкмоль/л ва $20,2 \pm 1,5$ мкмоль/л кўрсаткичга эга (2-жадвал).

БТДнинг оғирлик даражасини ортиши билан ГОП кўрсаткичининг ҳам ортиши қайд этилди: I-даражали БТД билан I-гуруҳда - $18,06 \pm 5,26$, II-гуруҳда - $15 \pm 0,6$ мкмоль/л, II-даражасида гуруҳлар бўйича мос равишда – $22,31 \pm 1,62$ ва $19,0 \pm 1,3$ мкмоль/л, III-даражасида эса – $36,50 \pm 1,32$ ва $27,0 \pm 1,8$ мкмоль/л. ГОП таркибининг динамикаси коллаген тўқимасида биокимёвий жараёнларнинг бузилишини кўрсатади.

2-жадвал

**Текширилаётган болаларнинг гуруҳларида қон зардобида
ГОП таркиби ($M \pm m$; мкм/л)**

Беморлар гуруҳлари	ГОПнинг ўртача кўрсаткичи
I-гуруҳ: ЮРКА юрак-қон томир патологияси билан	$29,4 \pm 2,4$ *
II – гуруҳ: ЮРКА юрак-қон томир патологияси бўлмаган	$20,2 \pm 1,5$
Назорат гуруҳи	$16,1 \pm 1,2$

Изоҳ: * - таққосланган гуруҳларнинг кўрсаткичлари орасидаги ишончлилиқ ($p < 0,05$).

Қон зардобида селен (Se), мис (Cu), марганец (Mn), ва магний (Mg) микроэлементларни миқдорини ўрганиш, юрак-қон томир патологияси билан асоратланган ЮРКАли беморларда юрак-қон томир патологияси бўлмаган болаларга нисбатан шу микроэлементларни қон зардобидаги концентрацияси камайиши билан характерланади (3-жадвал).

3-жадвал

**Ўрганилган гуруҳларда қондаги микроэлементларнинг
кўрсаткичлари**

Беморлар гуруҳлари	Se (мкг/г)	Cu (мкг/г)	Mn (мкг/г)	Mg (ммоль/л)
I-гуруҳ	$0,052 \pm 0,015$	$0,493 \pm 0,076$	$0,0056 \pm 0,0009$	$0,508 \pm 0,092$
II – гуруҳ	$0,067 \pm 0,014$	$0,592 \pm 0,071$	$0,0073 \pm 0,0016$	$0,585 \pm 0,083$
Назорат гуруҳи	$0,178 \pm 0,055$	$0,918 \pm 0,172$	$0,033 \pm 0,035$	$0,845 \pm 0,062$
P 1: 2	$> 0,01$	$> 0,01$	$> 0,01$	$< 0,05$
P 1: 3	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,01$	$< 0,05$
P 2: 3	$> 0,01$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,01$

Изоҳ: p - текширилган болалар гуруҳлари кўрсаткичлари орасидаги ишончлилиқ.

ЮРКА бўлган ҳар икки гуруҳда БТД даражаси ортган сари микроэлементлар миқдори камайиб бориши тасдиқланди. Аниқланган микроэлементлар гемостазини бузилиши, ЮРКА ва юрак-қон томир патологияси бор болаларда кучлироқ эканлиги, юрак-қон томир тизими

асоратларига олиб келувчи сабаблардан бири бўлиши мумкинлигини кўрсатади.

Электрокардиография (ЭКГ) текширувларининг натижалари шуни кўрсатадики, ЮРКАли болаларда юракнинг ритми ва ўтказувчанлигини сезиларли даражада бузилишлари кузатилади. 8-12 ва 12-16 ёшли болаларда ритм ва ўтказувчанлик бузилишлари энг кўп учрайди. Аритмия ўғил болаларда қизларга қараганда кўпроқ кузатилагн ($p < 0,01$). Электрокардиографик текширувлар ва ЭКГнинг кунлик мониторинги ўтказилганда, ЮРКАли болаларнинг 30,8% да сезиларли аритмия аниқланди, текширилганларнинг 46,0% да аҳамиятсиз даражада ва фақат 23,2% болаларда ЭКГда ўзгаришлар кузатилмаган. Юракнинг ритми ва ўтказувчанлигини бузилишлари ЧҚАХ бор беморларнинг 67,2% ва МҚП бор беморларнинг 71,8% да қайд этилди. Синусли тахикардия кўринишидаги импульс ҳосил бўлишининг бузилиши ЭКГдаги кўпроқ аниқланадиган ўзгаришлардир: ЮРКА ва юрак-қон томир касалликлари билан беморларда - 50,9% ва ЮРКА ва юрак-қон томир касалликлари йўқ беморларда - 27,5%, синусли брадикардия мос равишда - 18,2% ва 7,5%. Миокардда реполяризация жараёнини бузилиши иккинчи ўринни эгаллади: ЮРКА ва юрак-қон томир касалликлари билан беморларда - 50,9% ва ЮРКА ва юрак-қон томир касалликлари йўқларла – 35,0%. ЮРКА билан юрак-қон томир патологияси бор гуруҳда ўтказувчанликни бузилиши учинчи ўринда: Гис тутами ўнг оёқчаси тўлиқ бўлмаган блокадаси (ГТЎОТББ) - 47,2% ($p < 0,01$) ва Гис тутами чап оёқчаси тўлиқ бўлмаган блокадаси (ГТЧОТББ) – 5,45%. Кейинги ўринда ЮРКА ва юрак-қон томир патологияси бўлмаган болалар гуруҳида аритмия - 43,6% ($p < 0,01$) ва гипоксик ўзгаришлар - 34,5% ва 12,5% туради. Контрол гуруҳдаги болаларда импульс пайдо бўлишини бузилиши синус тахикардия сифатида 10,0% да ва синус брадикардия 5,0% қайд этилди.

Холтер мониторинги давомида 76,8% болаларда ЭКГдаги ўзгаришлар қайд этилди. Кўпроқ I-гуруҳ беморларида қоринча усти экстрасистоласи учради - 28,1%, ягона қоринча экстрасистоласи - 21,8%, ритм бошқаруви миграцияси - 9,4%. Импульс ўтказувчанлиги бузилишлари ва аномалиялари гуруҳида энг кенг тарқалганлари куйидагилардир: 9,4% болаларда ГТЎОТББ 9,4%, I ва II даражали атриовентрикуляр блокадалар (AV - блокада) 9,4%. Қоринча ичи ўтказувчанликни бузилиши 28,1% болаларда аниқланган.

II-гуруҳ беморларида синусли ритмнинг бузилиши 47,8%, синусли тахикардия 34,8% ва синусли брадикардия 13% да қайд этилди. БТД даражасига қараб, синус тахикардияси III-даражали беморларнинг 50%, II-даражада 37,5% ва II-даражада 27,3% кузатилган. Синусли брадикардия II-даражали БТД бўлган беморларнинг 27,3% да кузатилган. Ўғил болаларда қизларга қараганда синус ритмининг бузилиши кўпроқ учрайди ($p < 0,01$).

Марказий гемодинамикани асосий параметрларини баҳолаш шуни кўрсатадики, тинч ҳолатда ЮРКАли болаларнинг эхокардиографик кўрсаткичлари таққослаш гуруҳидаги болаларни кўрсаткичларидан фарқ қилмайди. ЮРКА бўлган ўспирин болаларларда ҚАТҚ, ЧҚОДҚ

кўрсаткичлари, ОДХ, ОСХ ўлчамлари таққослаш гуруҳига нисбатан ўзгаришсиз қолади. I ва II-гуруҳлардаги чиқариш фракциясининг параметрларида ишончли фарқ қайд этилди - МҚП $63,5 \pm 2,1\%$ ва $62,3 \pm 2,2\%$, ЧҚАХ $62,6 \pm 1,3\%$ ва $61,1 \pm 1,2\%$. ЮРКА бўлган болаларда чап қоринчанинг охириги диастолик ҳажмини (ОДХ) кўпайтириш тенденцияси кузатилди. Анчагина катта ОДХ ($p < 0,05$) эхокардиография томонидан тасдиқланган, айниқса МҚП бўлган беморларда. ОДХ ЮРКАли барча гуруҳларда кўпайган ($p < 0,05$). МҚПда МҚ этишмовчилиги $6,75\%$, II-даражали митрал қайтиш $24,8\%$ ҳолатда кузатилган.

Трикуспидал қопқоқ (ТПҚ) дисфункцияси ЮРКА бўлган болаларда $38,7\%$ ҳолларда учрайди. МҚПда ТПҚ дисфункцияси ҳар иккинчи болада қайд этилди ва $51,2\%$ ни ташкил этди. $30,2\%$ ҳолатларда I-даражада ТПҚ регургитацияси, II-даражада $9,7\%$ қайд этилган. Таъкидлаш лозимки, МҚП бор болаларнинг $2/3$ қисмида ТПҚ дисфункцияси, ЧҚАХ борларда эса ҳар иккинчи беморда аниқланган. МҚП ва ЧҚАХда учрайдиган митрал регургитациянинг устунлик даражаси бу I-даражадаги регургитациядир ($p < 0,001$). ЮРКАли ўсмирларда специфик (ЭхоКГ маълумотига асосан ўзгаришлар) ва носпецифик эхокардиографик белгилар (чап қоринча ва ФВнинг ОДХсини ортиши) БТД мавжудлигидан ва бошланғич миокард гиперфункциясидан далолат беради.

Шундай қилиб, ЮРКА бўлган болаларда юрак-қон томир патологиясини ташхислашда хавф омиллари маълумоти, клиник-фенотипик белгилари аниқланди. Коллаген тўқимасида аниқланган биокимёвий жараёнларнинг бузилиши ҳамда касалликнинг клиник кўриниши ва минерал дисбаланс ўртасидаги боғлиқликни тавсифловчи белгилар оғирликни баҳолашда муҳим мезон ҳисобланади. Юрак кичик аномалияси бўлган болаларда тизимли қон оқими холати юрак-қон томир тизимининг мослашув имкониятларининг пастлигини кўрсатиб беради. Юрак ритмининг бузилиши ҳам юрак фаолияти самарадорлигини пасайишига олиб келади.

ХУЛОСА

1. Текширилган болаларда ЮРКАнинг тузилишида энг кўп учрайдиган касалликлар - МҚП ($50,9\%$) ЮРКА ва юрак-қон томир патологияси бўлган болалар гуруҳида, ҳамда МАРС ва юрак-қон томир патологиялари бўлмаган болалар гуруҳидаги 35% ва ЧҚАХда мос равишда - $47,3\%$ ва $47,5\%$ ни ташкил қилиши тасдиқланди. ЮРКА бўлган болаларда аритмик синдром юрак-қон томир патологиясида етакчи ҳисобланади;

2. ЮРКА бор болаларда юрак-қон томир патологияси ривожланишига таъсир қилувчи хавфли омиллар кучи қуйида ҳолатларда юқори бўлади: юрак-қон томир касаллиги бўйича наслий хавф бўлса ($OR=7,59$), оналардаги камқонликда ($OR=5,23$), ҳомиладорлик давридаги ЎРВИ ($OR=4,25$), оналардаги сурункали патологиянинг зўрайиши ($PR=3,83$), оғир гестозларда

(PP=3,61). Болалардаги хавфли омиллар қайталовчи пневмония (OP=5,36), аллергия (OP=3,97) ва анемия (OP=3,89) хисобланади;

3. БТДнинг баъзи фенотипик белгиларининг комбинацияси юрак ривожланишининг кичик аномалиялари ва юрак-қон томир патологияларига хос хусусиятлари билан боғлиқлиги аниқланди. ЮРКА бўлган болаларда юрак-қон томир патологиясини ташхислаш ва прогноз қилишда кўкрак кафаси деформацияси - 92,7%, қоматнинг бузилиши - 73,1%, бўғимларни гипермобиллиги - 100%, мушаклар гипотонияси - 92,3%, геморрагик синдром - 80,7%, остеопения - 73,1%, ЮРКАнинг бошқа вариантлар билан биргаликда келиши - 53,8% катта ахамиятга эга;

4. Бириктирувчи тўқима дисплазиясининг ташқи ва юрак стигмаларини юқори даражада тарқалиши аниқланди. Кардиал стигматизациянинг чегара даражаси ўрнатилди, унинг ошиб кетиши болалар соғлиғини шаклланишига салбий таъсир қилувчи омилдир. Юрак кичик аномалияларини ташхиси учун бириктирувчи тўқима дисплазиясининг учта стигмаси аниқланиши юқори чегара даражаси хисобланади;

5. ЮРКА фонида юрак-қон томир патологияси бўлган болаларда ўтказилган лаборатор-инструментал текширувларнинг диагностик қимматли натижалари қон зардобида ГОПнинг ўртача миқдорини кўтарилиши, қонда селен, мис, марганец ва магний концентрациясининг пасайиши, юрак ритми ва ўтказувчанлигининг бузилиши, чап қоринча ОДХси ва ЧФнинг кўпайиши хисобланади.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

АХРАРОВА ФЕРУЗА МАХМУДЖАНОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ФОРМИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО - СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У
ДЕТЕЙ С КАРДИАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ДИСПЛАЗИИ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

14.00.09 – Педиатрия

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

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2018.1.PhD/Tib558.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (русский, узбекский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tashpmi.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:	Муратходжаева Акида Валиевна доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	Шамансурова Эльмира Амануллаевна доктор медицинских наук, профессор Шамсиев Фазлитдин Сайфутдинович доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Ташкентская медицинская академия

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в «__» часов на заседании Научного совета DSc 04/30.12.2019.Tib.29.01 по присуждению ученых степеней при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

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

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2020 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от «__» _____ 2020 года).

А.В. Алимов,
председатель Научного совета по присуждению
ученых степеней, д.м.н., профессор

К. Н. Хаитов,
ученый секретарь Научного совета
по присуждению ученых степеней, д.м.н.

Д.И. Ахмедова,
председатель научного семинара при Научном
совете по присуждению ученых степеней,
д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Актуальность проблемы дисплазии соединительной ткани (ДСТ) определяется значительной распространенностью малых аномалий, в частности, кардиальных ее проявлений. По статистическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...малые аномалии развития сердца встречаются от 2,2 до 10% случаев, у детей с патологией сердечно-сосудистой системы – в 10–25% случаев (до 68,9% в зависимости от контингента обследуемых) ...»³. В последние годы наметилась тенденция к увеличению количества детей с функциональными расстройствами сердечно-сосудистой системы, в том числе нарушений ритма и проводимости, а также врожденных аномалий развития. Все более четко определяется связь между кардиологической патологией у детей и их родителей, наследственная предрасположенность ко многим кардиологическим заболеваниям, что требует новых подходов к их профилактике. Малые аномалии развития сердца (МАРС) – одно из проявлений ДСТ. Согласно литературным источникам МАРС встречаются значительно чаще, чем это предполагалось ранее, но исследования в основном касаются наиболее часто встречающихся её форм. Это пролапс митрального клапана – 37-38%, пролапс трикуспидального клапана – 87%, изолированная ложная хорда левого желудка – 94%.

В мировой практике ведутся научные исследования по изучению особенностей течения ряда заболеваний на фоне ДСТ, по ведению пациентов с различными вариантами МАРС, разрабатываются принципы лечения и реабилитации больных с различными заболеваниями на фоне МАРС. Несмотря на большой интерес к проблеме МАРС за последние годы, многие вопросы, касающиеся формирования кардиоваскулярной патологии у детей с МАРС до настоящего времени остаются малоизученными.

В нашей стране особое внимание уделяется социальной охране населения, в частности ранней диагностике, профилактике и снижению частоты осложнений заболеваний у детей. В комплексе мер по коренному усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан указаны «...расширение доступа к качественной медицинской помощи для матери и ребенка, предоставление специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи и снижение младенческой и детской смертности»⁴.

Данное диссертационное исследование в определённой степени способствует выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан и за № УП-5590

³World Health Organization [Internet]. United Nations to establish WHO-led interagency Task Force on the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Geneva: WHO; 2013.

⁴Постановление Президента Республики Узбекистан от 20.06.2017 г. N ПП-3071 "О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы".

от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», № ПП-3340 от 25 декабря 2017 года «Государственная программа по раннему выявлению врожденных наследственных заболеваний на 2018–2022 годы» и № ПП-4310 от 6 мая 2019 года «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики – VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Анализ доступной литературы показал, что, отношение к МАРС остаётся неоднозначным. Принимая во внимание значительную распространённость МАРС у взрослых людей и, в большинстве случаев, благоприятное течение и прогноз, многие клиницисты вообще не рассматривают МАРС как патологическое состояние. Однако накопленный многолетний опыт практической работы свидетельствует, что такое представление нельзя распространять на всех пациентов с данной патологией сердца. Доказательством служит повышенный риск возникновения у этих лиц ряда осложнений. Около 30% первичного инфекционного эндокардита развивается на фоне пролапса митрального клапана (Магомедова Ш.М., 2014). При наличии выраженной митральной регургитации риск внезапной смерти у больных с пролапсом митрального клапана возрастает в 50 - 100 раз. Диспластическое сердце лежит в основе многих случаев внезапной сердечной смерти лиц молодого возраста, причинами являются фатальные нарушения ритма и проводимости, разрывы и аневризмы аорты, коронарных и мозговых артерий.

Распространённость МАРС изучалась в основном во всей популяции, но данные противоречивы. Так, частота выявления аномально расположенных хорд колеблется от 2,5 до 95 %, а популяционная частота пролапса митрального клапана составляет от 1,8 до 58 %.

По мнению С.Ф. Гнусаева, наличие у ребенка более 3 МАРС свидетельствует о неблагополучии его здоровья. Чаще отклонения в состоянии здоровья выявляются у детей, у которых МАРС сочетаются с другими признаками ДСТ, в частности с поражением опорно-двигательного аппарата и дисплазией кожи.

У детей с МАРС чаще, чем в популяции, выявляются готическое небо, плоскостопие, гипермобильность суставов, аномалии ушных раковин, эпикант, гипертелоризм глаз, пятна «кофе с молоком» на коже.

Захарова Ю.В. (2011) на основании анализа литературы и результатов собственных исследований считает, что дети с МАРС представляют собой неоднородную группу пациентов, требующую дифференцированного

подхода в зависимости от количества МАРС, степени их выраженности, наличия других признаков ДСТ. В последние годы получены убедительные данные об особенностях течения ряда заболеваний на фоне дисплазии соединительной ткани ДСТ.

Проведенное Иванниковой А.С. (2015) исследование позволило установить значимость негативного влияния ДСТ на течение заболеваний нижних дыхательных путей и снижение качества жизни детей с бронхолёгочной патологией, а также разработать рекомендации по комплексной диагностике, диспансерному наблюдению и реабилитации детей с заболеваниями нижних дыхательных путей на фоне ДСТ.

Воропай А.Л., Пирожковой Н.И. (2014) обосновано положительное действие Элькар на вегетативную регуляцию у больных с ДСТ, которое проявилось достоверным улучшением процессов реполяризации в миокарде, уменьшением синусовой тахикардии и наджелудочковой экстрасистолии, купированием желудочковых экстрасистол и атриовентрикулярной блокады I степени. У половины пациентов исчезла синусовая аритмия и миграция водителя ритма.

Е.М. Спивак и А.Л. Карповой (2014) установлено, что в абсолютном большинстве случаев (94,3%) у доношенных новорожденных детей в раннем неонатальном периоде при эхокардиографии регистрировалось открытое овальное окно. В половине наблюдений (51,3%) обнаруживался открытый артериальный проток диаметром от 1 до 3,5 мм ($1,7 \pm 0,7$ мм). Среди других вариантов МАРС у 66,5% выявляли аномально расположенные хорды левого желудочка (АХЛЖ), в единичных случаях имели место аномальные трабекулы (АТЛЖ, 1,9%), аневризма межпредсердной перегородки (АМПП, 2,5%).

Ведение пациентов с различными вариантами МАРС обсуждалось многими авторами: разработаны вопросы курации пациентов с пролапсом митрального клапана, ведение пациентов с синдромными проявлениями ДСТ, фенотипические признаки МАРС, принципы диетотерапии и медикаментозной терапии изложены в методической рекомендации А.И. Мартынова (2013), реабилитация больных с различными заболеваниями на фоне МАРС разработана рядом исследователей. Вопросы врачебной экспертизы лиц с соединительнотканными дисплазиями сердца обсуждаются в монографии Э.В. Земцовского (2012).

Несмотря на значительное количество публикаций за последние годы об основных проявлениях синдрома дисплазии соединительной ткани сердца, многие вопросы, касающиеся ранней диагностики кардиоваскулярной патологии у детей с МАРС до настоящего времени остаются без ответа, что и послужило предметом настоящих исследований.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Тема входит в план НИР Ташкентского педиатрического медицинского института (гос. регистрация № 01980006703)

и утверждена на Совете института протокол № 8 (регистрационный номер ОНМИ ГНМБ МЗ РУз № 001425 от 22.03.2017 г.)

Цель исследования: изучение клинико–патогенетических механизмов формирования кардиоваскулярной патологии у детей с малыми аномалиями развития сердца.

Задачи исследования:

изучить структуру малых аномалий развития сердца и выявить ведущую кардиоваскулярную патологию у детей с дисплазией соединительной ткани;

оценить влияние факторов риска на формирование кардиоваскулярной патологии у детей с малыми аномалиями сердца;

определить информативность внешних фенотипических признаков и стигм дисплазии соединительной ткани в диагностике и прогнозе кардиоваскулярной патологии у детей с малыми аномалиями развития сердца;

выявить диагностическую ценность результатов лабораторно-инструментальных исследований у детей с кардиоваскулярной патологией на фоне малых аномалий развития сердца.

Объектом исследования явились 115 детей в возрасте от 6 месяцев до 16 лет, из них 95 детей с ДСТ и МАРС и 20 практически здоровых детей, находившиеся под наблюдением в Городской клинической детской больнице №4 и клинике ТашПМИ.

Предмет исследования - венозная кровь и сыворотка крови для биохимических исследований.

Методы исследования. В диссертационной работе были использованы общеклинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

выявлена структура МАРС у детей с кардиоваскулярной патологией и установлен пороговый уровень сердечной стигматизации, превышение которого является прогностически неблагоприятным на формирование здоровья ребенка. Выявление трёх стигм ДСТ является пороговым уровнем для диагностики малых аномалий сердца;

проведена оценка атрибутивного и относительного риска влияния неблагоприятных факторов на формирование кардиоваскулярной патологии у детей с МАРС;

выявлена достоверно большая отягощенность родословной сердечно-сосудистой патологией в семьях детей с МАРС и кардиоваскулярной патологией;

установлена информативность внешних фенотипических признаков ДСТ в диагностике кардиоваскулярной патологии у детей с малыми аномалиями развития сердца;

научно обосновано значение микроэлементного статуса, позволяющего выявить детей с дисбалансом в содержании микроэлементов и определить уровень риска выявленного дисбаланса для их здоровья.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

полученные данные о влиянии факторов риска на развитие МАРС у детей позволят выделить группу высокого риска и проводить превентивные мероприятия по предотвращению его развития;

данные о состоянии здоровья ближайших родственников в семьях детей с МАРС позволят разработать мероприятия по ранней профилактике, прежде всего, заболеваний сердечно - сосудистой системы;

дети с высоким риском развития сердечно - сосудистой патологии нуждаются в динамическом врачебном наблюдении;

в комплексное обследование детей с факторами риска, наличием у ближайших родственников проявлений МАРС, заболеваний сердечно – сосудистой системы, необходимо включение электрокардиографии, ЭхоКГ, которые позволят своевременно диагностировать патологию, дать представление о тяжести процесса и лечебных мероприятиях, направленных на их устранение.

Достоверность результатов исследования обосновывается правильностью применённого в работе теоретического подхода, методов, методологически правильностью произведенных проверок, достаточностью количества больных, обработкой статистическими методами исследования, а также сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, подтверждением заключения полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что установлена структура МАРС у детей с сердечно-сосудистой патологией и определен пороговый уровень сердечной стигматизации, позволяющий прогнозировать вероятность развития сердечно – сосудистой патологии у детей с МАРС. Проведена оценка атрибутивного и относительного риска влияния неблагоприятных факторов на формирование сердечно-сосудистой патологии у детей с МАРС. Обоснована значимость исследования микроэлементного статуса, позволяющего определить уровень риска выявленного дисбаланса микроэлементов для здоровья ребенка.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что результаты исследования будут использованы в реализации регионарной проблемы, направленной на сохранение и укрепление здоровья детей, реабилитацию детей группы риска. На основании результатов исследования для практического здравоохранения предложены данные о факторах риска, частоте формирования и характере сердечно - сосудистой патологии у детей с МАРС. Полученные данные о влиянии факторов риска на развитие МАРС у детей позволят выделить группу высокого риска и проводить превентивные мероприятия по предотвращению его развития. Результаты генеалогического анализа позволят разработать мероприятия по ранней профилактике, прежде всего, заболеваний сердечно - сосудистой системы.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по совершенствованию диагностики наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) и МАРС у детей:

утверждены методические рекомендации «Алгоритм диагностики наследственных нарушений соединительной ткани у детей» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан за № 8 н-р/86 от 11.03.2019 г.). Данные методические рекомендации позволили проводить раннюю диагностику ННСТ и МАРС у детей, а также предотвратить возможных осложнений данных заболеваний;

полученные результаты исследования по разработке диагностических алгоритмов ННСТ и МАРС у детей внедрены в практическое здравоохранение, в частности в клиническую деятельность Городской клинической детской больницы №4 г. Ташкента и клиники Ташентского педиатрического медицинского института (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан за № 8 н-д/196 от 26.09.2019 г.). Результаты позволили повысить частоту выявляемости ННСТ, прогнозировать течение патологии, возможные осложнения и своевременно провести корректирующие мероприятия.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования доложены и обсуждены на 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По материалам диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 5 журнальных статей, в том числе 3 - в республиканских и 2 - в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций (PhD), 2 статьи в сборниках докладов, 12 тезисов в сборниках научно-практических медицинских конференций и 1 методическая разработка.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 3-х глав собственных наблюдений, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 124 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цель и задачи, а также объекты и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, обоснованы достоверность результатов исследования, раскрыта научная и практическая значимость результатов исследования, даны сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Дисплазия соединительной ткани в структуре сердечно - сосудистой патологии**» приведен обзор литературы. Анализируются современные данные, связанные с дисплазией соединительной ткани сердца и её роли в развитии кардиоваскулярной патологии у детей.

Вторая глава диссертации **«Характеристика обследованных детей и методы исследования»** посвящена описанию объектов и методов исследования. Обследовано всего 115 детей в возрасте от 6 месяцев до 16 лет (средний возраст $10 \pm 0,7$ лет), из них 95 детей с ДСТ и МАРС и 20 практически здоровых детей аналогичного возраста, составивших контрольную группу. Из 95 детей с ДСТ 55 составили I группу – с кардиоваскулярной патологией на фоне малых аномалий развития сердца и 40 детей - II группа, с МАРС без кардиоваскулярной патологии. В I группе 55 детей, из них мальчиков – 33 (60%), девочек - 22 (40%), во II группе 40 детей, из них мальчиков - 21(52,5%), девочек - 19(47,5%). В контрольной группе 20 практически здоровых детей, из них 11(55,0%) мальчиков и 9 (45,0%) девочек. Исследования проведены в отделениях детской кардиоревматологии клиники ТашПМИ (гл. врач Усманова Г.М.) и кардиоревматологическом отделении ГКДБ № 4 г. Ташкента (гл. врач Акилова Ф.А.).

Проведен анализ наследственной отягощенности по ДСТ, изучение анамнеза жизни, болезни, анализ истории болезни, оценка настоящего соматического статуса, клинический осмотр для выявления внешних признаков системного вовлечения соединительной ткани (костных, суставных, эктодермальных, мышечных), диагностика синдрома гипермобильности суставов. Определение степени выраженности ДСТ у каждого конкретного ребенка проводили по сумме баллов. При первой степени тяжести ДСТ (вариант нормы) сумма баллов не должна превышать 12, при умеренной – 23, при выраженной степени тяжести она составляет 24 и более баллов. Для верификации патологии сердечно - сосудистой системы проводили аускультацию сердца, стандартную ЭКГ покоя в 12 отведениях, ЭхоКГ, Холтеровское мониторирование ЭКГ, оценку состояния системного кровотока. Из лабораторных методов изучены показатели общего анализа крови, мочи, уровень гидроксипролина (ГОП) в крови, коллагеноспецифические микроэлементы в крови (Se, Cu, Mn, Mg).

В третьей главе диссертации **«Клиническая характеристика обследованных больных»** дается характеристика структуры малых аномалий развития сердца у обследованных детей и их клинические проявления. Результаты исследования показали, что наиболее часто встречающимися МАРС явились: пролапс митрального клапана (ПМК) - 50,9% и 35% в I и II группах соответственно и АХЛЖ - 47,3% и 47, 5%. АХЛЖ выявлена у большинства пациентов, как в I-группе (60%), так и во II-группе (71,4%) при I степени тяжести ДСТ. ПМК часто встречался при II (64,2% и 47,3%) и III (66,6% и 42,8%) степени тяжести ДСТ в обеих обследованных группах детей. На третьем месте по частоте встречаемости - аневризма МПП, которая среди обследованных нами детей, выявлена преимущественно во II-группе: при I степени тяжести ДСТ-12,5%, при II степени - 10% и при III степени – у 25% пациентов. Коронарно-правожелудочковая фистула выявлена у одного пациента в I-группе, пролапс трикуспидального клапана констатирован у 1 пациента при I степени и у 2- с

II степенью тяжести ДСТ в I-группе и у 4 во II-группе с II степенью тяжести ДСТ (табл.1).

Таблица 1

Частота встречаемости МАРС в зависимости от степени тяжести ДСТ (%)

МАРС	I-группа (n=55)			II-группа (n=40)		
	I степень (n=26)	II степень (n=24)	III степень (n=5)	I степень (n=14)	II степень (n=19)	III степень (n=7)
АХЛЖ (n=45)	60% (n=16)	35,7% (n=8)	33,3% (n=2)	71,4% (n=10)	36,8% (n=7)	28,5% (n=2)
ПМК (n=42)	33,3% (n=9)	64,2% (n=16)	66,6% (n=3)	14,3% (n=2)	47,3% (n=9)	42,8% (n=3)
Коронарно-ПЖ фистула (n=1)	0% (n=0)	4,2% (n=1)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)
Аневризма МПП (n=6)	0% (n=0)	4,2% (n=1)	20% (n=1)	7,1% (n=1)	10,5% (n=2)	14,3% (n=1)
Пролапс трикуспидального клапана (n=7)	3,8% (n=1)	8,3% (n=2)	0% (n=0)	0% (n=0)	21% (n=4)	0% (n=0)
Аневризма ЛА (n=1)	3,8% (n=1)	0% (n=0)	20% (n=1)	0% (n=0)	0% (n=0)	14,3% (n=1)

АХЛЖ несколько чаще встречалась у мальчиков с МАРС и кардиоваскулярной патологией (51,5%), чем у мальчиков с МАРС без кардиоваскулярной патологии (33,3%). Напротив, у девочек во II-группе выявлен высокий удельный вес АХЛЖ (63,1%). ПМК преобладал у девочек I-группы (72,7%). У 5 (23,8%) мальчиков из II-группы диагностирована аневризма МПП. Единичные случаи пролапса трикуспидального клапана выявлены в обеих группах без выраженной разницы по полу.

Для выявления факторов риска формирования кардиоваскулярной патологии у детей с МАРС проведен анализ хронической патологии родителей у обследованных детей. Установлено, что у более одной трети родителей детей с МАРС имеется хронический гастродуоденит - 34,5% и 45% в I и II-группе соответственно, хронический холецистит у 27,3% и 22,5%, ДЖВП – 21,8% и 25%, хронический тонзиллит - 27,3% и 20%, артриты - 21,8% и 15%, ГБ - 27,3% и 35%, ревматизм и другие ДБСТ - 18,2% и 10% ННСТ - 10,9% и 0%, ГМС - 7,3% и 15%.

Сравнительный анализ обобщенного семейного портрета детей с МАРС и кардиоваскулярной патологией и детей с МАРС без кардиоваскулярной патологии выявил более частое поражение сердечно - сосудистыми заболеваниями родственников детей I-группы (41,9%), чем родственников детей II –группы (26,3%). В семьях детей I-группы сердечно - сосудистая патология обнаружены в поколениях суммарно по отношению к общему

числу проанализированных родственников: IV и III -10,0%; II - 14,3%; I - 16,6%, причем по отношению к общему количеству больных каждого концентра в отдельности это составляет – IV-III – 26,2%; II - 34,3%; I - 39,6%. Отягощенность популяции детей II – группы сравнительно меньше: IV- III- 7,5%; II – 9,2%; I – 9,5% и соответственно по отношению к общему количеству больных каждого концентра составляет - IV - III – 28,6%; II - 34,9%; I – 36,4%. Наследственное отягощение наблюдалось одинаково часто по линии матери и по линии отца. Семейный характер болезни встречался одинаково часто как у мальчиков, так и у девочек.

Анализ акушерского анамнеза матерей обследованных групп детей показывает, что при наличии ДСТ достоверно ($p > 0,01$) чаще отмечались мертворождения 14,5% и 17,5%, выкидыши 29,1% и 20% , аборт 12,7% и 17,5%, чем в группе сравнения – 5%, 10% и 10% соответственно. Беременность у матерей детей I-группы протекала чаще на фоне анемии и чем выраженнее проявления ДСТ, тем тяжелее анемия (69,2%-79,1%-80%). Острые инфекционные заболевания отмечены соответственно в 26,9% - 41,6% - 60% случаев. Вынужденный прием лекарственных средств выявлен у 53,8%-79,1%-80% в зависимости от степени тяжести ДСТ, аллергия - 46,1%-50%-60%. Осложненное течение беременности чаще отмечалось в первые 3 месяца в виде гестоза (34,6%-37,5%-40%), угрозы прерывания беременности (15,4%-20,8%-40%), нефропатии (7,7%-16,6%-20%), обострении хронической патологии (30,7%-41,6%-60%). Течение родов осложнялось асфиксией в родах у 11,5%- 16,6%-40% детей в зависимости от степени тяжести ДСТ, стремительные роды – 11,5%-12,5%-20%, родовая травма –7,7%-8,3%-20%. При сравнении течения беременности и родов у матерей в 3 обследованных группах детей отмечается достоверно ($p < 0,01$) более выраженная отягощенность в группе пациентов с ДТС и МАРС, по сравнению с контрольной группой.

Для определения значимости факторов риска развития ДСТ и сердечно-сосудистой патологии мы изучили количественную оценку связи между факторами риска и формированием ДСТ и сердечно-сосудистой патологии. Установлено, что сила связи между воздействием факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии у детей с МАРС особенно высока при анемиях (ОР=5,23), приеме лекарственных средств (ОР=4,61), острых инфекционных заболеваниях у матерей во время беременности (ОР=4,25), обострении хронической патологии (ОР=3,83) и при гестозах беременности (ОР=3,61). Так же высока вероятность формирования сердечно-сосудистой патологии при осложненных родах: при асфиксиях в родах (ОР=2,49), родовой травме (ОР=1,98) и стремительных родах (ОР=1,76). Оценка риска формирования сердечно-сосудистой патологии у детей с МАРС в зависимости от наследственного фона и перенесенных и сопутствующих заболеваний выявила наличие тесной связи между ними. Отягощенная наследственность по сердечно - сосудистой патологии (ОР=7,59), повторные пневмонии (ОР=5,36), пищевая и лекарственная аллергия (ОР=3,97), анемия (ОР=3,89), патология ЛОР органов (ОР=3,85), частые ОРВИ (ОР=4,71).

Изучение клинической картины у детей с малыми аномалиями развития сердца показывает, что достоверно чаще жалобы предъявляли дети с МАРС, отягощенные кардиоваскулярной патологией. Жалобы на «ноющие» боли в области сердца, чувство сердцебиения, цефалгии и головокружение, повышенную утомляемость, ощущение «зябкости» и похолодание кистей при комнатной температуре чаще предъявляли дети с сочетанием ПМК и АХЛЖ. Головокружение появлялось при перемене положения тела (из клино - в ортоположение) и при резком повороте головы у 2/3 детей. Среди прочих жалоб у 15,8% в общей популяции детей с МАРС отмечались также диспепсические расстройства в виде болей в животе, не всегда связанных с приемом пищи, изжоги, чувства тяжести в правом подреберье, быстрой насыщаемости, запоров. Бледность кожных покровов отмечалась у 49,2% с ПМК, у 32,0% - с АХЛЖ и у 47,4% - с сочетанием ПМК и АХЛЖ.

У пациентов в I-группе с АХЛЖ достоверно чаще ($p < 0,05$) встречались такие фенотипические признаки, как: нарушение осанки по типу сколиоза - 73,1%, кифоз - 46,2%, гипермобильность суставов - 100%, плоскостопие - 73,1%. По сравнению с пациентами I-группы у детей во II-группе с АХЛЖ выявлены такие фенотипические признаки, как: воронкообразная деформация грудной клетки - 52,6%, нарушение осанки по типу сколиоза - 47,4%, кифоз - 36,8%, гипермобильность суставов - 78,9%, пяточно-вальгусная косолапость - 26,3%, плоскостопие - 73,7%. Среди детей в I-группе с ПМК преобладали: воронкообразная деформация грудной клетки - 57,1%, нарушение осанки по типу сколиоза - 85,7%, кифоз - 57,1%, гипермобильность суставов - 85,7%, пяточно-вальгусная косолапость - 42,8%, плоскостопие - 92,8%.

У детей во II-группе с ПМК выявлены: воронкообразная деформация грудной клетки - 64,3%, нарушение осанки по типу сколиоза - 85,7%, кифоз - 21,4%, гипермобильность суставов - 85,7%, пяточно-вальгусная косолапость - 21,4%, плоскостопие - 100%.

При сочетании АХЛЖ и ПМК у пациентов I-группы: нарушение осанки 65,5%, воронкообразная деформация грудной клетки - 45,8% плоскостопие - 82,9%, гипермобильность суставов - 92,8%, пяточно-вальгусная косолапость - 25,2%, во II-группе: нарушение осанки 47,8%, воронкообразная деформация грудной клетки - 58,4%, гипермобильность суставов - 82,3%, плоскостопие - 86,8%, пяточно-вальгусная косолапость - 23,8%.

У детей с МАРС и кардиоваскулярной патологией отмечается высокий удельный вес фенотипических (эктодермальные, кожа, зубы) признаков: мышечная гипотония у 92,3% при АХЛЖ и у 100% при всех других выявленных аномалиях. Геморрагический синдром отмечался у 80,7% пациентов с АХЛЖ и у 85,7% - с ПМК. Повышенная растяжимость кожи выявлена у более половины пациентов с АХЛЖ (61,5%) и ПМК (60,7%). Гиперпигментация кожи над остистыми отростками позвонков отмечалась у более трети больных с АХЛЖ (38,5%) и ПМК (42,8%), атрофические стрии при АХЛЖ (34,6%) и ПМК (25%).

У детей с МАРС без кардиоваскулярной патологии частота встречаемости таких признаков, как мышечная гипотония составляет 89,5% и 100%, геморрагический синдром – 78,9% и 100%. Повышенная растяжимость кожи – у 63,1%, 71,4%, 50% и 100%, гиперпигментация кожи над остистыми отростками позвонков у 63,1%, 71,4%, 100% и 60%, у трети детей - видимая венозная сеть.

При сравнении частоты встречаемости внешних фенотипических (висцеральных) маркеров ДСТ в I-группе было выявлено, что у более трети детей с АХЛЖ, ПМК и у более половины с ПТК зафиксированы по 4 стигмы. Максимальное число стигм – 5 зафиксировано у 5 детей с АХЛЖ и у 5 – с ПМК. Во II-группе висцеральные стигмы эмбриогенеза отмечены от 1 до 6 при АХЛЖ, при этом у более трети выявлены по 4 стигмы. При ПМК – от 3 до 6 стигм, у половины детей по 4 стигм. При ПТК у половины детей от 3 до 4 стигм. При аневризме МПП у одного ребенка - 3 стигмы, у 2-х - 4 и у 2-х – 5 стигм.

У детей в I-группе выявлено от 2 до 7 эктодермальных и мышечных стигм эмбриогенеза. При этом у абсолютного большинства при АХЛЖ, ПМК и ПТК отмечались по 3 стигмы, 7 стигм выявлено у одного больного с АХЛЖ. У детей II-группы у одной трети с АХЛЖ и у более половины с ПМК выявлены по 4 эктодермальные и мышечные стигмы. Максимальное число стигм - 8 зафиксировано у одного пациента с ПМК и у 2-х с АХЛЖ – 7 стигм.

В I-группе костно-суставные стигмы эмбриогенеза от 2 до 7 выявлены при АХЛЖ у 47,3% детей, при ПМК у 50,9%. У большинства детей с АХЛЖ выявлено по 5 костно-суставных стигм. При аневризме ЛА у одного больного зафиксированы 2 стигмы, аневризме МПП у 1 – 5 стигм и коронарно-правожелудочковой фистуле у 1 – 6 костно-суставных стигм. Во II-группе 2-6 костно-суставных стигм эмбриогенеза у 47,5% детей с АХЛЖ и у 35% при ПМК. При ПМК у половины детей выявлено по 4 стигм, у одной трети - 5 стигм. При ПТК у половины детей выявлено по 5 стигм, у второй половины по 6 костно-суставных стигм. При аневризме МПП у 2-х по 4 стигмы, ещё у 2-х - 5 костно-суставных стигм.

В четвертой главе диссертации **«Результаты лабораторно - инструментальных исследований у детей с малыми аномалиями развития сердца»** приведена характеристика маркеров метаболизма соединительной ткани, состояние микроэлементного баланса, оценка функционального состояния сердечно – сосудистой системы по данным анализа ЭКГ, холтеровского мониторирования и результаты изучения параметров внутрисердечной гемодинамики у детей с МАРС.

Изучение содержания гидроксипролина (ГОП) в сыворотке крови у детей с МАРС показало, что уровень свободного ГОП в крови у больных с МАРС и кардиоваскулярной патологией был достоверно ($P < 0,05$) выше по сравнению с пациентами с МАРС без кардиоваскулярной патологии и составил – $29,4 \pm 2,4$ мкмоль/л и $20,2 \pm 1,5$ мкмоль/л соответственно (табл. 2).

Отмечено нарастание уровня ГОП с возрастанием степени тяжести ДСТ: в I-группе I степенью ДСТ – $18,06 \pm 5,26$, во II - группе - $15 \pm 0,6$ мкмоль/л, при

II степени соответственно по группам – $22,31 \pm 1,62$ и $19 \pm 1,3$ мкмоль/л, при III степени – $36,50 \pm 1,32$ и $27 \pm 1,8$ мкмоль/л. Динамика содержания ГОП свидетельствует о нарушении биохимических процессов в коллагеновой ткани.

Таблица 2

Содержание ГОП в сыворотке крови у детей в исследуемых группах ($M \pm m$; мкмоль/л)

Группа больных	Средний уровень ГОП
I-группа: МАРС с кардиоваскулярной патологией	$29,4 \pm 2,4^*$
II – группа: МАРС без кардиоваскулярной патологией	$20,2 \pm 1,5$
Контрольная группа	$16,1 \pm 1,2$

Примечание: *- достоверность между показателями сравниваемых групп ($P < 0,05$).

Изучение содержания микроэлементов селен (Se), медь (Cu), марганец (Mn) и магния (Mg) в сыворотке крови выявило, что микроэлементный профиль у детей с МАРС, осложненный кардиоваскулярной патологией, по сравнению с детьми с МАРС без кардиоваскулярной патологии характеризуется снижением концентрации Se, Cu, Mn и Mg в сыворотке крови (табл. 3).

Таблица 3

Показатели содержания микроэлементов в крови в исследуемых группах

Группы детей	Se (мкг/г)	Cu (мкг/г)	Mn (мкг/г)	Mg (ммоль/л)
I-группа	$0,052 \pm 0,015$	$0,493 \pm 0,076$	$0,0056 \pm 0,0009$	$0,508 \pm 0,092$
II – группа	$0,067 \pm 0,014$	$0,592 \pm 0,071$	$0,0073 \pm 0,0016$	$0,585 \pm 0,083$
Контрольная группа	$0,178 \pm 0,055$	$0,918 \pm 0,172$	$0,033 \pm 0,035$	$0,845 \pm 0,062$
P 1:2	$> 0,01$	$> 0,01$	$> 0,01$	$< 0,05$
P 1:3	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,01$	$< 0,05$
P 2:3	$> 0,01$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,01$

Примечание: P – достоверность между показателями обследованных групп детей.

Установлено, что с нарастанием степени тяжести ДСТ отмечается снижение содержания микроэлементов в обеих группах детей с МАРС. Выявленные нарушения микроэлементного гомеостаза, более выраженные у детей с МАРС и кардиоваскулярной патологией, могут явиться одной из причин осложнения со стороны сердечно – сосудистой системы.

Результаты электрокардиографического (ЭКГ) исследования показывают, что у детей с МАРС отмечается значительная распространенность нарушений ритма сердца и проводимости. Наиболее

часто нарушения ритма и проводимости встречались у детей в возрасте 8-12 и 12-16 лет. У мальчиков аритмии зарегистрированы чаще, чем у девочек ($p < 0,01$). При проведении электрокардиографического исследования и суточного мониторирования ЭКГ, значимые аритмии были выявлены у 30,8% детей с МАРС, незначимые - у 46,0% обследуемых, и лишь у 23,2% детей изменений на ЭКГ не было зарегистрировано. Нарушения ритма сердца и проводимости зарегистрированы у 67,2% с АХЛЖ и у 71,8% с ПМК. Самым частым изменением на ЭКГ явилось нарушение образования импульса, которое представлено синусовой тахикардией: у пациентов с МАРС и кардиоваскулярной патологией - 50,9% и у детей с МАРС без кардиоваскулярной патологии - 27,5%, синусовой брадикардией - 18,2% и 7,5% соответственно. Второе место заняли нарушения процессов реполяризации в миокарде: у пациентов с МАРС и кардиоваскулярной патологией - 50,9% и у детей с МАРС без кардиоваскулярной патологии - 35%. На третьем месте в группе пациентов с МАРС и кардиоваскулярной патологией нарушения проводимости: неполная блокада правой ножки пучка Гиса (НБПНПГ) - 47,2% ($p < 0,01$), неполная блокада левой ножки пучка Гиса (НБЛНПГ) - 5,45%. Далее в этой группе идут аритмии - 43,6% ($p < 0,01$) и гипоксические изменения - 34,5% и 12,5% в группе детей с МАРС без кардиоваскулярной патологии. Нарушение образования импульса у детей контрольной группы регистрировались в виде синусовой тахикардией у 10,0% и синусовой брадикардии у 5,0%.

При холтеровском мониторировании изменения на ЭКГ были зарегистрированы у 76,8% детей. Наиболее часто у пациентов I- группы встречались одиночные наджелудочковые экстрасистолы - 28,1%, одиночные желудочковые экстрасистолы - 21,8%, миграция водителя ритма - 9,4%. В группе нарушений и аномалий проведения импульса чаще всего встречались: НБПНПГ у 9,4 %, атриовентрикулярная блокада I и II степени (AV - блокада) у 9,4% детей. Нарушение внутрижелудочковой проводимости выявлены у 28,1% детей.

Синусовые нарушения ритма у пациентов II-группы были зарегистрированы у 47,8%, при этом синусовая тахикардия у 34,8% и синусовая брадикардия у 13%. В зависимости от степени ДСТ синусовая тахикардия наблюдалась у 50% при III степени, 37,5% - при I степени и 27,3% - при II степени. Синусовая брадикардия отмечалась у 27,3% пациентов при II степени ДСТ. У мальчиков синусовые нарушения ритма зарегистрированы чаще, чем у девочек ($p < 0,01$).

Оценка основных параметров центральной гемодинамики показывает, что в состоянии покоя эхокардиографические показатели у детей с МАРС в большинстве случаев не отличались от показателей детей в группе сравнения. У подростков с МАРС остаются неизменными показатели ТМЖП; ТЗСЛЖ, размеры КДР, КСР по отношению к группе сравнения. Отмечено достоверное различие в параметрах фракции выброса в I и II- группах - при ПМК $63,5 \pm 2,1\%$ и $62,3 \pm 2,2\%$, при АХЛЖ $62,6 \pm 1,3\%$ и $61,1 \pm 1,2\%$. У детей с МАРС отмечалась тенденция к увеличению конечного

диастолического объема (КДО) левого желудочка. Эхокардиографически верифицированы достоверно больший КДО ($p < 0,05$), особенно у пациентов с ПМК. КДО увеличены во всех группах с МАРС ($p < 0,05$). При ПМК недостаточность МК составила 6,75%, Митральная регургитация II степени встречалась в 24,8% случаев.

Дисфункция трикуспидального клапана (ТПК) встречалась у детей с МАРС в 38,7% случаев. При ПМК дисфункция ТПК регистрировалась у каждого второго ребенка и составила 51,2%. В 30,2 % случаев отмечена регургитация на ТПК I степени, в 9,7% - II степени. Необходимо отметить, что 2/3 детей с ПМК имели дисфункцию ТПК, с АХЛЖ - практически каждый второй пациент. Преобладающей степенью митральной регургитации при ПМК и АХЛЖ, являлась I степень регургитации ($p < 0,001$). У подростков с МАРС выявлены как специфические (наличие изменений по данным ЭхоКГ), так и неспецифические эхокардиографические признаки (увеличение КДО левого желудочка и ФВ), позволяющие говорить о наличии ДСТ и начальной гиперфункции миокарда.

Таким образом, выявлены информативные факторы риска, клинико - фенотипические признаки в диагностике сердечно-сосудистой патологии у детей с МАРС. Выявленное нарушение биохимических процессов в коллагеновой ткани и установленные закономерности, характеризующие взаимосвязь клинических проявлений заболевания и минерального дисбаланса являются важным критерием для оценки тяжести. Состояние системного кровотока у детей с малыми сердечными аномалиями свидетельствует о снижении адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы. Нарушения сердечного ритма также приводят к снижению эффективности работы сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что в структуре МАРС у обследованных детей наиболее часто встречающимися явились ПМК - 50,9% в группе детей с МАРС и сердечно-сосудистой патологией и 35% в группе детей с МАРС без сердечно-сосудистой патологии и АХЛЖ - 47,3% и 47,5% соответственно. Ведущей сердечно-сосудистой патологией у детей с МАРС является аритмический синдром;

2. Выявлено, что сила связи между воздействием факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии у детей с МАРС особенно высока при: отягощенной наследственности по сердечно-сосудистой патологии (ОР=7,59), анемии у матери (ОР=5,23), ОРВИ в периоде беременности (ОР=4,25), обострении хронической патологии у матери (ОР=3,83), тяжелых гестозах (ОР=3,61). Факторами риска у ребенка являются: повторные пневмонии (ОР=5,36), аллергия (ОР=3,97), анемия (ОР=3,89);

3. Установлено, что определённые комбинации фенотипических признаков ДСТ ассоциируются с характерными малыми аномалиями развития сердца и сердечно-сосудистой патологией. Информативными в диагностике и

прогнозе кардиоваскулярной патологии у детей с МАРС являются: деформация грудной клетки – 92,7% нарушение осанки -73,1%, гипермобильность суставов -100%, мышечная гипотония - 92,3%, геморрагический синдром - 80,7%, остеопения -73,1%, сочетание с другими вариантами МАРС - 53,8%;

4. Выявлена высокая распространённость внешних и кардиальных стигм дисплазии соединительной ткани. Установлен пороговый уровень сердечной стигматизации, превышение которого является прогностически неблагоприятным на формирование здоровья ребенка. Выявление трёх стигм дисплазии соединительной ткани является пороговым уровнем для диагностики малых аномалий сердца;

5. Диагностически ценными результатами лабораторно - инструментальных методов исследования у детей с кардиоваскулярной патологией на фоне МАРС являются: повышение среднего уровня ГОП в сыворотке крови, снижение концентрации селена, меди, марганца и магния в крови, нарушение ритма сердца и проводимости, увеличение КДО левого желудочка и ФВ.

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

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

AKHRAROVA FERUZA MAKHMUDJANOVNA

**CLINICAL-PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF THE
CARDIOVASCULAR DISEASE FORMATION IN CHILDREN WITH
CARDIAC MANIFESTATIONS OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA**

14.00.09 – Pediatrics

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

TASHKENT – 2020

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under №B2018.1.PhD/Tib558

The doctoral (PhD) dissertation was carried out at Tashkent Pediatric Medical Institute.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at www.tashpmi.uz and on the website of “ZiyoNet” Information and Educational Portal at www.ziynet.uz.

Scientific supervisor:	Murathodjaeva Akida Valievna Doctor of Medicine
Official opponents:	Shamansurova Elmira Amanullaevna Doctor of Medicine, Professor
	Shamsiev Fazlitdin Sayfutdinovich Doctor of Medicine, Professor
Leading organization:	Tashkent Medical Academy

The defence of the doctoral dissertation will be held on “___” _____ 2020, at _____ at the meeting of the Scientific Council № DSc.04/30.12.2019.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city. Tel./Fax: (+998) 71-262-33-14; e-mail: mail@tashpmi.uz).

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

The abstract of the dissertation was distributed on “___” _____ 2020.
(Registry record № _____ dated “___” _____ 2020).

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

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

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

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research is to study the clinical and pathogenetic mechanisms of the cardiovascular pathology formation in children with small cardiac abnormalities (SCA).

The object of the research were 115 children aged 6 months to 16 years, of which 95 children with CTD and SCA and 20 healthy children under observation in the City Clinical Children's Hospital-4 and the TashPMI clinic.

Scientific novelty of the research consists of the following:

The structure of small anomalies in the heart development in children with cardiovascular pathology was revealed and a threshold level of cardiac stigmatization was established, the excess of which is prognostically unfavorable for the formation of the child's health;

The attributive and relative risk of the adverse factors influence on the formation of cardiovascular pathology in children with small cardiac abnormalities is assessed;

A significantly greater burden of the cardiovascular pathology lineage was revealed in families of children with SCA and cardiovascular pathology;

The reliability of external phenotypic signs of CTD has been established in the diagnosis of cardiovascular pathology in children with small cardiac abnormalities;

The importance of microelemental status was scientifically proven, which identifies children with an imbalance in the content of microelements and determine the level of the risk caused by the identified imbalance for their health.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained on improving the diagnosis of hereditary connective tissue disorders (HCTD) and SCA in children:

The methodical recommendation "Algorithm for the diagnosis of hereditary connective tissue disorders in children" was approved (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No 8 n-r/86 dated 03.11.2019). This methodological recommendation allowed for the early diagnosis of HCTD and SCA in children, as well as to prevent possible complications of these diseases;

The results of a study on the development of diagnostic algorithms for HCTD and SCA in children have been introduced into practical health care, in particular, in the clinical activities of the City Clinical Children's Hospital-4 and the clinic of the Tashkent Pediatric Medical Institute (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No 8 n-d/196 dated 26.09.2019). The results made it possible to increase the frequency of detection of HCTD, to predict the course of pathology, possible complications and to conduct corrective measures in a timely manner.

Publication of the research results. 20 scientific papers were published on the topic of the dissertation. 5 of them were articles: 3 in local and 2 in foreign journals, recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing the main scientific results of the doctor of philosophy

dissertation (Ph.D.), 2 articles in collections of reports, 12 abstracts in collections of scientific and practical medical conferences and 1 methodological development.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, a literature review, 3 chapters of our own observations, discussions, conclusions, practical recommendations and a list of used literature. The volume of the dissertation is 124 pages.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
LIST OF PUBLICATION**

I часть (I бўлим, I part)

1. Ахрарова Н.А., Турсунова О.А., Умарова М.С., Ахрарова Ф.М. Antagonism of microelements and the impact on mineral Exchange in newborns // European Science Review. – Austria, Vienna. 2016. №1–2. – p.44–45. (14.00.00 №19).

2. Муратходжаева А.В., Ахрарова Ф.М. Клинико-лабораторные особенности малых аномалий развития и врожденных пороков сердца у детей // Педиатрия. – Ташкент, 2017. – №1. – С. 36–39. (14.00.00 №16).

3. Муратходжаева А.В., Ахрарова Ф.М. Роль кардиальных проявлений дисплазии соединительной ткани в формировании сердечно - сосудистой патологии у детей // Педиатрия. – Ташкент, 2018. – №3. – С. 117–123. (14.00.00 №16).

4. Ахрарова Ф.М. Наиболее значимые факторы риска малых аномалий развития сердца у детей // Биология ва тиббиёт муаммолари. – Самарқанд, 2018. - №2.1 (101). – С. 203. (14.00.00 №19).

5. Муратходжаева А.В., Ахрарова Ф.М. Клинико-лабораторная характеристика малых аномалий развития сердца у детей в зависимости от изменения уровня гидроксипролина в крови // Евразийский вестник педиатрии. – Ташкент, 2019. – №1 (1) – С. 55–58. (14.00.00).

6. Ахрарова Ф.М., Муратходжаева А.В. Определение маркеров метаболизма соединительной ткани методом иммуноферментного анализа (ELISA КИТ) у детей с кардиальными проявлениями дисплазии соединительной ткани // Университетская медицина Урала. – Тюмень, 2019 - №2 (17) – С.49-51. (14.00.00).

7. Ахрарова Ф.М. Relationship of Clinical Manifestations of Heart Connective Tissue Dysplasia with Indicators of Hydroxyprolin Level and Mineral Imbalance // Global Journal of Medical Reserch. – USA, 2020. - Volume 20, Issue 6, Version 1.0 – p.47-52. (14.00.00 №17).

II часть (II бўлим, II part)

8. Ахрарова Ф.М., Муратходжаева А.В. Клинические признаки дисплазии соединительной ткани у детей школьного возраста // “Педиатрия сохасида ёш олимларнинг ютуқлари” Республика илмий-амалий анжумани тезислар туплами. - Тошкент, 2016. – с. 19-20.

9. Ахрарова Ф.М. Кардиальные проявления дисплазии соединительной ткани у детей // Сборник трудов XVII-ой всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых «Молодежь и медицинская наука в XXI веке». - Россия, Киров, 2016. – с. 9-10.

10. Ахрарова Ф.М. Дисплазия соединительной ткани у детей с малыми аномалиями сердца // Материалы 70 научной конференции студентов-медиков с международным участием “Актуальные проблемы современной медицинской науки”. - Самарканд, 2016. – с. 211.
11. Муратходжаева А.В., Ахрарова Ф.М. Электрокардиографическая характеристика малых аномалий сердца и дисплазии соединительной ткани // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Старшие научные сотрудники-соискатели в сфере здравоохранения». - Ташкент, 2016. – с. 191.
12. Ахрарова Ф.М., Муратходжаева А.В. Особенности малых аномалий развития и дисплазии соединительной // «Лучшая научная статья – 2017». Сборник статей победителей VI международного конкурса. - Россия, Пенза, 2017. – с. 25.
13. Ахрарова Ф.М. Врожденные пороки сердца: частота встречаемости, этиологическая структура // Материалы XVIII-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке». Россия, Киров, 2017. – с. 8-9.
14. Абдукамилова М.М., Ахрарова Ф.М. Характеристика малых аномалий сердца и дисплазии соединительной ткани по данным электрокардиографии // "Халқ билан мулоқот ва инсон манфаатлари йили" га бағишланган талабалар илмий жамиятининг 45 – илмий – амалий анжуманитезислар тўплами. - Тошкент, 2017. –10-11 б.
15. Ахрарова Ф.М., Каримова М.Н. Структура и клинко-функциональные особенности малых аномалий развития сердца у детей // Материалы V межвузовской научно-практической конференции молодых учёных «Молодёжь и медицинская наука». - Россия, Тверь, 2017. – с. 54-57.
16. Махкамова Р.И., Ахрарова Ф.М. Внешние и внутренние фенотипические признаки малых аномалий развития сердца у детей // Материалы XIX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке». - Россия, Киров, 2018. – с. 19-20.
17. Абдукамилова М.М., Ахрарова Ф.М. Нозология и клинко-лабораторные проявления малых аномалий развития сердца у детей // «Молодежь наука, медицина». Тезисы 64-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием. - Россия, г. Тверь, 2018. – с. 7-8.
18. Ахрарова Ф.М. Изучение маркеров метаболизма соединительной ткани методом иммуноферментного анализа // Тезисы докладов XXII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина - человек и его здоровье». – РФ, Санкт-Петербург, 2019. – с. 55-56.
19. Косимов О.У., Ахрарова Ф.М. Определение маркеров метаболизма соединительной ткани у детей с малыми аномалиями развития

сердца // Материалы Всероссийского научного форума студентов «Студенческая наука-2019».- РФ, Санкт-Петербург, 2019 г. – с.88-89.

20. Муратходжаева А.В., Ахрарова Ф.М. Алгоритм диагностики наследственных нарушений соединительной ткани у детей: методические рекомендации. – Ташкент, 2019. – 27 с.