

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АХМЕДОВА НИЛУФАР РАСУЛОВНА

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

14.00.09-Педиатрия

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

ТОШКЕНТ -2020

Фан доктори диссертацияси (DSc) автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

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

Ахмедова Нилуфар Расуловна

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

Ахмедова Нилуфар Расуловна

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

Akhmedova Nilufar Rasulovna

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

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of publication work

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АХМЕДОВА НИЛУФАР РАСУЛОВНА

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

14.00.09-Педиатрия

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

ТОШКЕНТ -2020

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.1.PhD/Tib295 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Ахмедова Дилором Илхамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Шарипов Алишер Мирхамидович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Шамсиев Фазлиддин Сайфутдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Камалов Зайнитдин Сайфутдинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент тиббиёт академияси

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

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

Диссертация автореферати 2020 йил «___» _____ кунни тарқатилди.
(2020 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.В.Алимов

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

К.Н.Хаитов

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

А.М. Шарипов

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

КИРИШ (фан доктори диссертацияси аннотацияси (DSc))

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Тиббиёт фанидаги ва амалий соғлиқни сақлаш соҳасидаги ютуқлар дунёда касалликлар ва ўлим кўрсаткичи тобора ортиб бораётган ташвишли тенденцияни беркита олмади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) экспертлари маълумотларига кўра, "...аҳоли саломатлиги кўрсаткичларининг салбий динамикаси ҳаттоки турмуш даражаси юқори бўлган мамлакатларда ҳам қайд этилади: онкологик ва эндокринологик патологияларни ҳамда юрак-қон томир касалликларини ўсишиқайд қилинди, уларнинг орасида бунда юрак-қон томир касалликлари катта ёшли аҳоли орасидаги ўлим структурасида 1-ўринни эгаллайди"¹. Мустақил кўп марказли тадқиқотлар натижаларига кўра, болалар кардиоваскуляр патология ривожланиши бўйича хавф гуруҳига киради, айнан болалик даврида юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) ривожланишининг асосий омиллари шаклланади, уларни амалга ошириш касалликнинг узоқ муддатли прогнозини ёмонлаштиради, кейинчалик ҳаёт сифати ва ижтимоий мослашувни пасайтиради². ЮҚТК орасида ташҳислаш ва бошқариш қийин бўлган, охириги ўн йилликда кўпайиб бораётган кардиомиопатиялар (КМП), болаларда ҳар қандай ёшда намоён бўлиши мумкин³. Болаларда КМП нафақат тиббий ва ижтимоий аҳамиятга эга бўлиб, балки касалликни оғирлиги ва унинг оқибатлари билан боғлиқ иқтисодий зарар келтиради.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Миокард касалликларини ўрганиш муаммосига қизиқишнинг ортиши этиологияни ва патогенезни янада ўрганиш зарурати билан изоҳланади; уларнинг клиник кўринишларининг хилма-хиллиги ва ўзига хос эмаслиги, кўп йиллар давомида сезиларли ташхисий ва терапевтик қийинчиликлар, бу нафақат юқори ўлим кўрсаткичи, балки ушбу оғир патологияси бўлган беморларни ташхислаш ва даволашда ягона ёндошувнинг етишмаслиги билан боғлиқдир. КМПлар сурункали юрак етишмаслиги тузилмасига нафақат катта ҳисса қўшади, балки беморларни юрак трансплантациясига

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

йўналтирилишига етакчи сабабларидандир (Вайханская Т.Г. ва ҳаммуал., 2019; Ponikowski P., et al., 2016; Kumar S. et al., 2016). Бунга ДКМПни мисол қилиш мумкин, унинг этиологияси турли-туман бўлиб, бошқа КМПлар каби ноаниқдир, бироқ, ДКМПни ривожланишида миокардни яллиғланиш касалликлари алоҳида ўрин эгаллайди. Турли муаллифларнинг маълумотларига кўра, миокардитларнинг 30% гача бўлган қисми ДКМП ривожланиши ва юрак етишмаслиги билан кечади (Леонтьева, 2018; Caforio AL, et al., 2020).

Иккиламчи КМПнинг ривожланиши миокарддаги сурункали яллиғланишга асосланганлигини инобатга олинганда, миокарддаги яллиғланиш жараёнининг фаоллигини кўрсатувчи, периферик биомаркерларни аниқлаш таҳис усулларини такомиллаштиришнинг йўналишларидан биридир. Адабиётлардаги маълумотларга кўра, миокардитда яллиғланиш биомаркерлардан интерлейкин-4, С-реактив оксил, интерлейкин-6, ўсма некрози омили- α , миокардга антитаначалар (Терешенко С.Н. ва ҳаммуал., 2017; Хазова Е.В. ва ҳаммуал., 2017; Pankuweit S., 2012;) ҳамда зардоб биомаркерларини (Алиева А.М. ва ҳаммуал., 2018; Хамитова А.Ф. ва ҳаммуал., 2019; Чаулин А. М. ва ҳаммуал., 2019; 2020; Lurón J. et al., 2015) ортиши қайд қилинади. Бироқ, улардан фойдаланиш ҳақида экспертлар фикрлари фарқ қилади (Терешенко С.Н. ва ҳаммуал., 2017).

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

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

Болаларда КМПларни даволаш бўйича стандартлар, протоколлар ва клиник тавсиялар мавжудлигига қарамай (Ивкина С.С. ва ҳаммуал., 2012; Леонтьева И.В. ва ҳаммуал., 2013; Россия педиатрлари Иттифоқи, Россия кардиологлари ассоциацияси, 2014; Yancy CW, et al. 2017; Recla S, et al., 2019), дори-дармон терапиясида ҳам хирургик даволашга кўрсатмаларда ҳал қилинмаган масалалар кўпдир.

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

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

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

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

Тадқиқотнинг вазифалари:

болаларда кардиомиопатияларни ривожланишини асосий омиллари ва клиник кечиши хусусиятларини аниқлаш;

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

болаларда кардиомиопатияларнинг турли шаклларида юрак етишмовчиликларини ривожланишини иммунологик омилларини аниқлаш;

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

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

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

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

Тадқиқотнинг объекти кардиомиопатиялари мавжуд 163 нафар болалар, улардан 92 нафари дилатацияли КМП, 55 нафари гипертрофик КМП, 13 нафари рестриктив КМП ва 3 нафари чап қоринча нокомпакт миокардибўлган болалар.

Тадқиқотнинг предмети сифатида болалар веноз қон зардоби, веноз қон, соч намуналари.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, инструментал, биокимёвий, физик-кимёвий, иммунологиква статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилigi қуйидагилардан иборат:

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

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

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

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

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

барча ҳудудлардаги КМПли болаларда микроэлементозлар юқори частотаси: Оролбўйи ҳудудида яшовчи болалар сочларида марганец ва бром миқдори ортиқча, ва кальций, хлор, хром, кобальт, мис, цинк, калий, йод ва

селен миқдорини етишмовчилиги; бошқа минтақаларда яшовчи болаларда фарқли –кальций ва селен етишмовчилиги фонида калий, бром ва йод юқори миқдори аниқланди;

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

ривожланиш омиллари, клиник, инструментал, биокимёвий, иммунологик кўрсаткичлар, D витамини ҳолати асосида болаларда кардиомиопатиялар ва юрак етишмовчилигини шаклланиши, диагностика ва башоратлаш мезонлари бўйича математик дастур ишлаб чиқилди, шунингдек, болаларни яшаш жойидан келиб чиқиб, макро- ва микроэлементларни зардоб биомаркерлари, D витамини ва юрак етишмовчилиги билан корреляцияли боғлиқлиги аниқланди;

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

Тадқиқотнинг амалий натижалари:

яшаш жойига кўра, болаларда кардиомиопатияларни шаклланиши хавф омиллари аниқланди;

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

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

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

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

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Олинган натижаларнинг илмий аҳамияти, клиник-анамнестик, функционал, биокимёвий, иммунологик тадқиқотлар, ва витаминлар, макро- и микроэлементлар ҳолатианиқлаш натижасида олинган илмий асосланган натижалар асосида болаларда кардиомиопатиялар ва уларнинг асорати юрак етишмовчилиги шаклланиши, эрта ташҳисоти ва прогностик

мезонлари, шунингдек, асосланган персонафицирланган ёндошувли коррекцияловчи терапиянинг ишлаб чиқишдан иборатдир, бу эса болалар кардиологияси соҳасида илмий тадқиқотларни такомиллаштиришга салмоқли ҳисса қўшади.

Тадқиқотларнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, олинган натижалар, КМП шаклланиши ва юрак етишмовчилигини ривожланиши учун юқори хавfli болаларни эрта аниқлашга ёрдам беради ва кардиомиопатияли болаларда аниқланган бузилишларни даволашга индивидуал ёндошишда самарали натижаларга эришишга, бу эса ушбу болалар контингентига прогнозни яхшилаш, ногиронликни камайтириш ва ҳаёт сифатини оширишга имкон беради.

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

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

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

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

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

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

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, 7 боб, хулоса, натижалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 180 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

“Болаларда кардиомиопатиялар ҳақида замонавий тушунчалар (адабиётлар шарҳи)” биринчи бобида ўрганилаётган муаммо бўйича адабиётлар шарҳи берилган бўлиб, унда кўриб чиқиладиган муаммонинг ҳозирги ҳолати тўғрисидаги замонавий фикрлар таҳлил қилинади. Кардиомиопатиялар ривожланишига олиб келувчи омиллар, ушбу касалликни ташҳиси, прогнози ва даволашнинг устувор масалалари, болаларда кардиомиопатияларни кечиши ва прогнозида зардоб биомаркерлари аҳамияти, шунингдек, болаларда КМПларни кечиши ва прогнозида ҳамда юрак етишмовчилигини ривожланишида макро-микроэлементлар ва D витаминнинг роли тўғрисида тўлиқ маълумот берилган. Олинган материалларни синчковлик билан таҳлил қилиш, батафсил ўрганишни талаб этадиган жиҳатлари таъкидланган. **“Текширилган беморлар характеристикаси ва фойдаланилган тадқиқот усуллари”** иккинчи бобида тадқиқотлар материаллари ва усуллари баён қилинган. Кардиомиопатиялари мавжуд 1 ёшдан 18 ёшгача 163 нафар беморлар текширилган.

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

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

мавжудлиги бирлаштирганлигини кўрсатди. Касалликни ўртача давомийлиги $3,6 \pm 1,2$ йилни ташкил қилди.

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

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

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

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

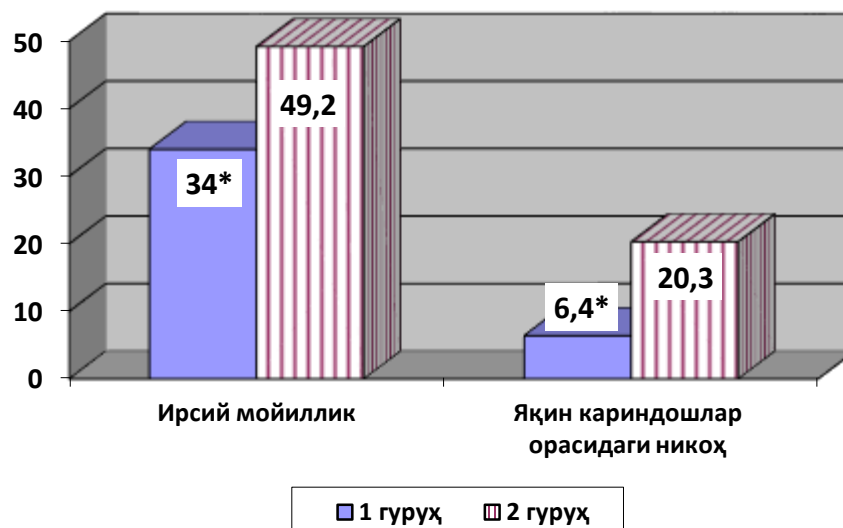
Болалар ёши бўйича тақсимланганда, касаллик кичик ёшли болалар ва ўсмирларда кўпроқ учрашини кўрсатди.

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

“Яшаш ҳудудига кўра болаларда кардиомиопатияларни хавф омиллари ва клиник кечиши хусусиятлари” учинчи бобида келтирилган анамнезни солиштирматаллига кўра, болаларда КМПларни барча вариантларини ривожланишига турли хил ноқулай омиллар таъсир қилишини кўрсатди.

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

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



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

1-расм. Яшаш ҳудудига кўра КМПда ирсий мойиллик ва яқин қариндошлар орасидаги никоҳ кўрсаткичлари.

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

1-гуруҳдаги оналар касалликлари нозологиясида урогенитал инфекциялар 45 нафарни ташкил қилди ($47,9 \pm 5,2\%$ қарши 34,8%, $p < 0,001$). 2-гуруҳда аёллардаги репродуктив оғирлашган анамнезнинг ҳомилани ўз-ўзидан тушиши 31,9%, ўлик туғилиш 28,9% каби ҳолатлари қайд қилинди, 1-гуруҳ оналарида эса бу кўрсаткичлар камроқ учради (10,6% ва 17% - мос равишда). 2-гуруҳ оналарини ҳомиладорлигини кечиши ўрганилганда барча ҳолатларда: ҳомиладорликни 1-ярми преэклампсия фониди кечиши 56,5%, 2-ярмида эса 43,5% да аниқланди, 87,0% оналарда анемия ташхисланди. Уларда ой кунига етмай бола туғиш ҳолатлари юқори фоизларни кўрсатди (23,2%).

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

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

Сурункали жараёни мавжудлиги болаларни жисмоний ривожланишига сезиларли таъсир кўрсатади. Ёшга нисбатан тана узунлиги/бўй нисбати кўрсаткичларида 2-гуруҳдаги КМПли болаларнинг 31,9% да оғишлар кузатилди (интервал -3СО дан -2СОгача). Солиштириш гуруҳида эса 17%

($p < 0,001$). Ёшга нисбатан камваззлилик (интервал -3СО дан -2СОгача) Оролбўйи худудида яшайдиган кўпчилик болаларда аниқланди ($63,8 \pm 5,8\%$, 1- гуруҳда - $44,7 \pm 5,1\%$, $p < 0,001$). Болаларни овқатланишини баҳолаш учун боланинг ёшига нисбатан вазн/бўй нисбатини ҳисобланди, яъни тана вазни индекси (ТВИ). Ушбу кўрсаткич Оролбўйида яшовчи болаларнинг 31,9%да озиқланишни оксил-энергетик етишмовчилиги (ООЭЕ) хавфи мавжудлигини, 20,3% болаларда – ООЭЕ ўрта даражаси, 5,8% болаларда ООЭЕ оғир даражасини (озғинлик) кўрсатди. Ушбу кўрсаткич 1-гуруҳ болаларида мос равишда – 20,2%, 10,6% ва 3,2%.

Ижтимоий омилларни ўрганиш, касаллик Оролбўйи минтақасида яшовчи доимий даромадга эга бўлмаган оилаларда (60,9%), рухий ноқулай муҳитда (56,5%) ва кўп болали (3-нафардан кўп) оилаларда (53,6%) кўпроқ қайд қилинганлигини кўрсатди, ушбу кўрсаткичлар 1-гуруҳ болаларининг оилаларида эса мос равишда 37,2%, 37,2% ва 27,7% ташкил қилди (1-жадвал)

1-жадвал

Яшаш худудига кўра болаларни ижтимоий омилларини баҳолаш, %

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

Изоҳ: P–кўрсаткичларни солиштириш гуруҳларидаги ишончлилиги

Бунда шуни қайд қилиш керакки, 1-гуруҳ болалар оилаларига нисбатан, 2-гуруҳдаги Оролбўйи худуди оилаларида кўпболалик 2 баравар кўпроқ, доимий даромадга эга эмаслиги ва оиладаги ноқулай рухий муҳит 1,5 баравар кўплиги аниқланди ($p < 0,001$).

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

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

Терисини оқарганлиги, хансираш, ўпкада нам хириллашлар ва оғиз-бурун учбурчагини цианози каби юрак етишмаслигининг барча белгилари болаларда КМПларнинг ҳамма вариантларида кўпроқ учради, бу болаларда

КМПни оғир кечишини исботлайди. КМПли болаларда юрак етишмовчилиги белгилари чап қоринча систолик дисфункцияси билан боғлиқ. Юракда қон отилишини пасайиши натижасида юрак етишмовчилиги ривожланиши ва кучайиши мумкиндир.

Юқорида айтилганидек, барча беморларда КМП варианты ва яшаш жойидан қатъий назар турли даражадаги юрак етишмовчиликлари кузатилди: РКМПли болаларда ЮЕ I босқичи (I ФС) кўпроқ учради ва 38,5% ташкил қилди, ушбу босқич ДКМП ва ГКМП ли болаларда мос равишда 16,3% ва 12,7% ҳолатларда учради. ЮЕ II босқичи (II ФС) кўпроқ фоизда ГКМПли (38,2%) болаларда учраб, ДКМПли болалар орасида 34,8% ташкил қилди. ЮЕ IIБ босқич (III ФС) – кўпроқ ГКМПли болаларда учради (49,1%), ушбу босқичдаги ДКМПли ва РКМПли болалар фоизи мос равишда 28,3% ва 23,1% ташкил қилди. ЮЕ III босқич (IV ФС) белгилари фақат ДКМП (20,7%) ва РКМП (7,7%) болаларда кузатилди.

ЭКГ маълумотларига кўра, аниқланган ўзгаришлар автоматизм бузилишлари – тахикардик (85,1%) ва ваготоник (72,2%) синдромлар, шунингдек, юрак мушагида метаболизм бузилишлари – дистрофик синдромларга (88,9%) бирлаштирилди. Биринчи иккита синдром орқага қайтадиган бўлиб ҳисобланиб, асосан, ташқи муҳит ноқулай омиллари фонида ривожланади. Дистрофик синдромли 92,6% болаларда QT интервални узайиши хос бўлиб, миокардни функционал ёки қисқариш хусусиятини пасайганлигини билдиради. Рентгенологик текширишларда болаларда касалликни бошланишида кўпроқ чап қоринча (ЧҚ) ҳисобига (70,4%) юрак ўлчамларини ва текширилганларнинг 44,4% да барча қисмларини катталашини аниқланди. Кардиоторакал индексни (КТИ) ортиши кардиомегалия учун хос бўлиб, у 55% дан юқори бўлди ва 75-80%ни ташкил қилди.

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

Болаларнинг яшаш ҳудудига кўра, периферик қони кўрсаткичлари ўрганилганда, Оролбўйи ҳудудларида яшовчи болаларда гемоглобин миқдорини пастлиги каби ўзгаришлар аниқланди. Агарда 1 гуруҳдаги болаларга гемоглобинни енгил даражада камайганлиги хос бўлса ($105,3 \pm 1,5$ г/л), солиштириш гуруҳидаги болалар учун кўрсаткичлар меъёрдан сезиларли камайганлигини кўрсатди ($89,7 \pm 2,4$ г/л, $p < 0,01$).

Анемия даражасини ишончли баҳолаш учун зардоб ферритини аниқланди. 1-гуруҳдаги текширилган болаларда ферритин кўрсаткичлари меъёрий кўрсаткичларни пастки чегарасидан биров юқорини ($58,0-150,0$ нг/мл, $p > 0,05$) кўрсатди, 2-гуруҳда эса меъёрга нисбатан ва солиштириш гуруҳига нисбатан ишончли пасайиши кузатилди. Ферритин ўткир фазали оқсил ҳисобланганлиги ва яллиғланиш пайтида унинг миқдори сезиларли ортади, бу яллиғланиш билан параллел равишда мавжуд бўлган темир

танқислиги қоплаши мумкин. Болаларни яшаш жойига кўра, С-реактив оксилни ўртача миқдорларини ўрганиш, қонда СРО миқдори меъёр даражасида (1 гуруҳ - $2,9 \pm 0,2$ IU/ml ва 2 гуруҳ - $3,8 \pm 0,3$ IU/ml) эканлигини кўрсатди, бу яллиғланиш жараёнини йўқлиги ва темир танқислигини диагностика қилиш учун зардоб ферритинидан фойдаланиш ишончли эканлигини тасдиқлади (ЖССТ, 2011; Зияшева Э.Е., 2018).

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

Гемоглобин, юрак етишмовчилиги ривожланиши яллиғланиш биомаркерларидан бири бўлган С-реактив оксил, шунингдек, ўткир фазали оксил ҳисобланган зардоб ферритинини ўрганиш, кузатилган болаларда кардиомиопатия (вариантдан қатъий назар) ва юрак етишмовчиликларини яллиғланиш характериға эға эмаслигини исботлади.

Тўртинчи **“Болаларда кардиомиопатияларни ва юрак етишмовчилигини кечишини ва башоратини баҳолашда зардоб биомаркерларини роли”** бобида КМПли болаларда кардиомаркерлар ва яллиғланишға қарши цитокинларни аниқлаш бўйича тадқиқотлар натижалари ёритилган. Болаларда тропонин-І концентрациясини ортиши юрак етишмаслигини терминал босқичи кардиомиоцитлар нобуд бўлиши ва қонға кардиоспецифик оксилларни чиқиши билан кечишини изоҳлайди. Текширилган болаларда тропонин-І миқдорини ортиши яшаш ҳудудидан қатъий назар мақбул қийматларға мос келди, ушбу касалликда биокимёвий маркерларни сезгирмаслиги ва специфик эмаслигини исботлади. Ушбу кўрсаткичлар миокард некрози учун хос ҳисобланади.

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

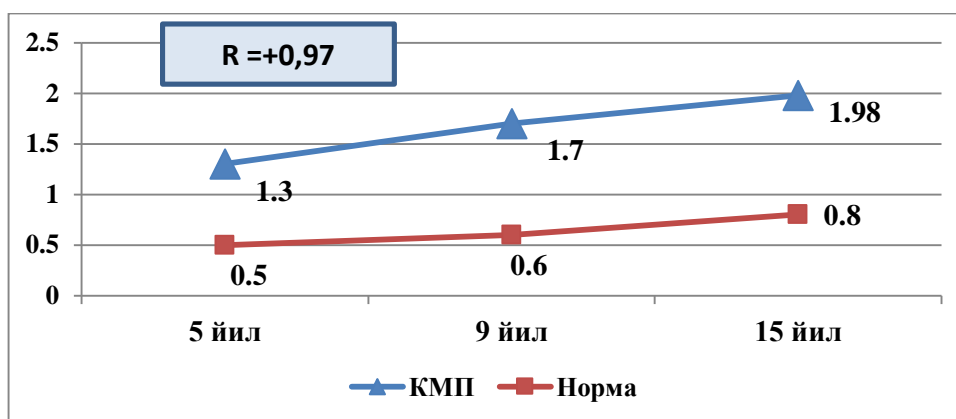
2-жадвал

КМПли болаларда биомаркерлар миқдори кўрсаткичлари

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

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

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



2-расм.Эндотелин-1 кўрсаткичларини касаллик давомийлигига боғлиқлиги

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

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

3-жадвал

КМП шаклига кўра биомаркерлар кўрсаткичлари

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

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

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

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

Сўнгги йилларда тадқиқотчиларнинг диққат эътибори, яллиғланиш жавобига ўрганилаётган кўпчилик маркерлари орасидан, жуда ҳам сезгир маркер ҳисобланган, интерлейкинларга қаратилган. Болаларни яшаш ҳудудларига кўра, TNF- α ўрганилганда, Оролбўйи ҳудудида яшовчи болаларда TNF- α ўртача кўрсаткичи, бошқа гуруҳларга нисбатан ишончли юқорилиги аниқланди (4жадвал). КМПли болалар қон зардобида TNF- α миқдорини ўрганиш унинг нормага нисбатан сезиларли ортганлигини кўрсатди. TNF- α нинг юқори кўрсаткичи 69,5% беморларда аниқланди. Ушбу цитокин миқдорининг ортишининг сабаби, микроциркуляцияни чуқур

нуқсонда юрак етишмовчилигини охирги босқичларида юзага келадиган тизимли гипоксия ва яллиғланиш синдроми ҳисобланади.

4-жадвал

Кардиомиопатияли болаларни яшаш жойига кўра цитокинлар миқдори

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

Изоҳ: * - нормага нисбатан ишончли кўрсаткич; P₁ – 1 ва 2-гуруҳ болаларда IL-1 β кўрсаткичлари орасидаги ишончли фарқ; P₂ – 1 ва 2-гуруҳ болаларда IL-6 кўрсаткичлари орасидаги ишончли фарқ; P₃ – 1 ва 2-гуруҳ болаларда TNF- α кўрсаткичлари орасидаги ишончли фарқ.

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

Яллиғланишгача цитокинларни, айниқса TNF- α юқори даражаси миокардга шикастловчи таъсир кўрсатади. Ушбу цитокин кардиомиоцитлар нобул бўлишига дастурланган жараённи тезлаштириш хусусиятга эга бўлиб, TNF- α кўп ишлаб чиқарилиши натижасида металлопротезлар фаоллиги ошади ва фибриляр коллаген матрикс бузилиши тезлашади, бу миокардни ремоделлаштирилишига ва манфий инотроп таъсир шаклланишига олиб келади (Белюк С.Н., 2010; Закирова Н.Э., 2014; Хазова Е.В. ва ҳаммуал. 2017).

Яшаш жойига кўра, IL-1 β ва IL-6 миқдорини ўрганиш, болаларни яшаш жойидан қатъий назар нормага нисбатан ўртача кўрсаткичлари ортанлигини кўрсатди. Бироқ, IL-6 миқдори 2-гуруҳ болаларига нисбатан ишончли юқорилиги аниқланди (жадв. 5).

5-жадвал

Кардиомиопатияли болаларда юрак етишмовчилигида интерлейкинлар миқдори

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

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

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

5-жадвалдан кўриниб турибдики, текширилган болаларда нормал кўрсаткичларга нисбатан кўрсатилган кўрсаткичлар миқдорини ишончли фарқи олинган. ДКМП ли беморларда юрак етишмовчилиги II–III даражаси ва ГКМПли беморларда юрак етишмовчилиги II даражасида IL-1 β сезиларсиз кўп ишлаб чиқарилиши аниқланди. ДКМП ва ГКМПли болаларда уларнинг максимал концентрацияси, ДКМП ва ГКМПли болаларда ЮЕ II–III даражасида IL-6 ва TNF- α юқори концентрацияси қайд қилинди.

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

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

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

Бешинчи **“Болаларда кардиомиопатиялар ва юрак етишмовчилигини зўрайишига D витамини, макро- и микроэлементларни ахамияти”** бобида D витамини миқдори, шунингдек, макро- ва микроэлементлар ҳолатининг маълумотлари ёритилган.

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

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

Шу билан бирга, Оролбўйи минтақасида яшайдиган болаларда D витаминининг энг паст даражаси аниқланди ($11,3\pm 1,1$ нг/мл), нисбатан қулай ҳудудда - $16,8\pm 1,4$ нг/мл), барча ҳолатларда (ГКМП - $14,8\pm 1,04$ нг/мл, ДКМП - $18,6\pm 2,1$), айниқса, РКМП да ($9,3\pm 5,6$ нг/мл). Витамин ҳолатига кўра: D витамини етишмаслиги ($21-29$ нг/мл) фоизи, нисбатан қулай ҳудудларда яшайдиган 34,0% болаларда, унинг танқислиги (<20 нг/мл) – Оролбўйи ҳудудларида яшайдиган 59,4% болаларда учради.

КМП шаклига кўра, D витамини танқислиги ва етишмаслиги ҳам РКМПли беморларда (76,9% - танқислик, 23,1% - етишмаслик) устунлик

килди. ГКМПда мос равишда – 70,9% ва 21,8%; ДКМП да мос травишда – 68,5% ва 20,6%.

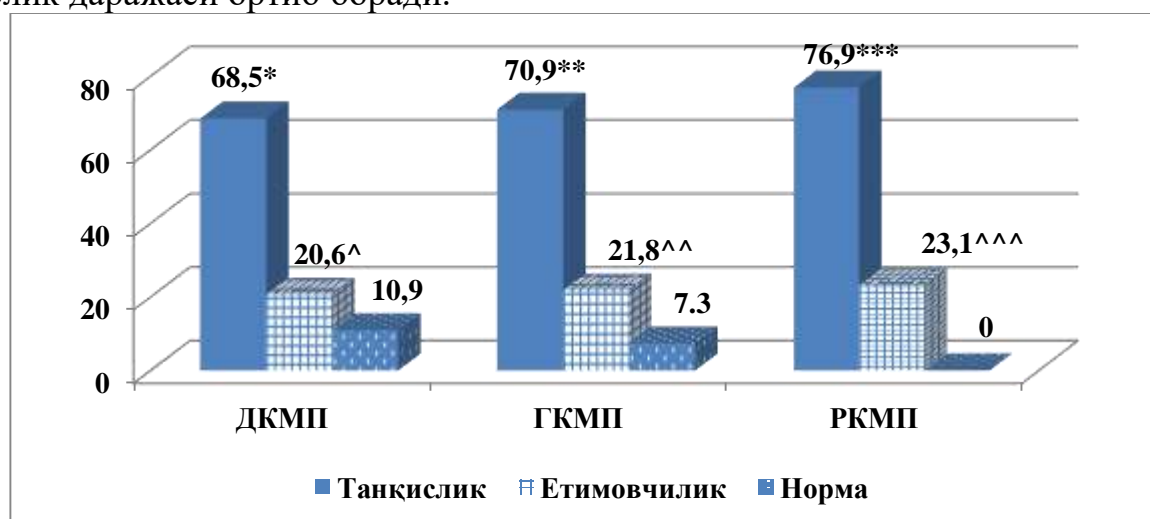
6-жадвал

Яшаш жойига кўра кардиомиопатияли болаларда Д витамин миқдори кўрсаткичлари

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

Изоҳ: *- реактивлар инструкцияси бўйича норматив; ** - референт кўрсаткичларга нисбатан ишончлилик.

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



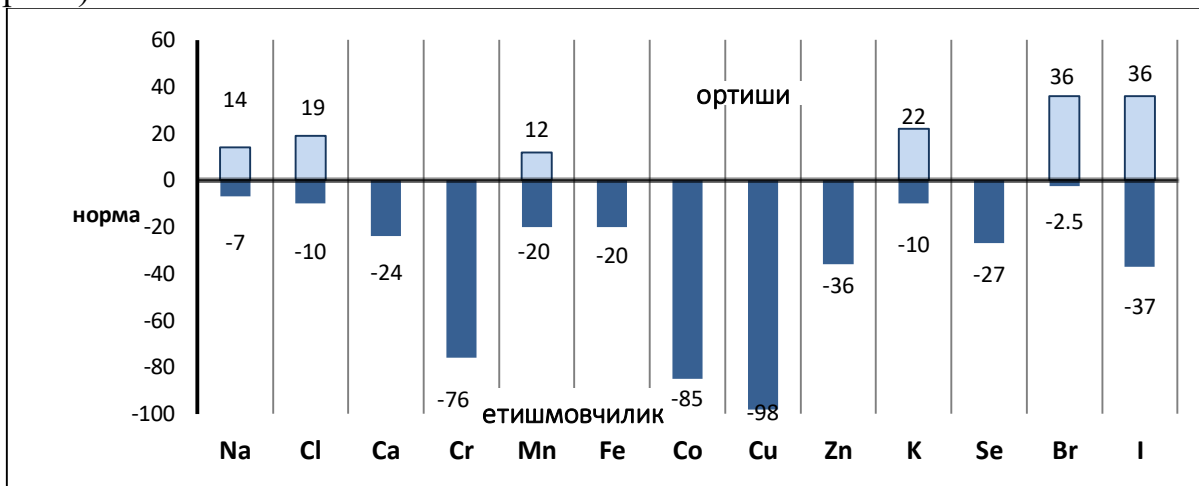
Изоҳ: * - кўрсаткичларни ДКМП ва ГКМПли болалар орасидаги ишончлилиги; ** - кўрсаткичларни ГКМП ва РКМПли болалар орасидаги ишончлилиги; *** – кўрсаткичларни ДКМП ва РКМПли болалар орасидаги ишончлилиги; ^ - кўрсаткичларни D витамин етишмовчилик бўлган РКМП ва ДКМПли болалар орасида ишончлилиги; ^^ -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

3-расм. Текширилган болаларда D витамини пасайиши миқдори

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

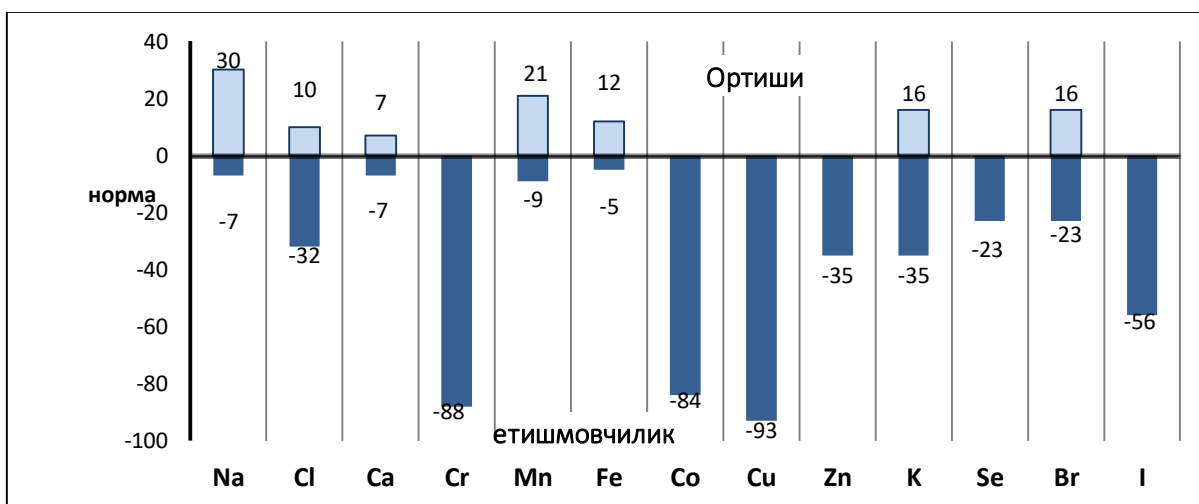
Тадқиқотлар, микроэлементозлар нафақат Оролбўйи худудига, балки бошқа худудлар учун ҳам хослигини кўрсатди. Сочларда микроэлементлар миқдорини аниқлаш бўйича олиб борилган тадқиқотлар, КМПли 96% болаларда референт кўрсаткичларга нисбатан 2 ва ундан ортиқ муҳим

микроэлементларни миқдори етарли эмаслигини кўрсатди. Микроэлементозлар частотаси, иккала гуруҳда ҳам Ca, Cr, Co, Cu, Se ва Zn сақлашини аниқлади. Шу билан биргаликда, Оролбўйи худудидаги болаларда Mn, Br, Cl миқдори юқори бўлиб, солиштириш гуруҳидаги болалар сочларида K ва I кўрсаткичларидан устуворлиги аниқланди (4,5-расм).



4-расм. 1-гуруҳ беморларида микроэлементозлар частотаси

Тадқиқотларимизда яшаш жойидан қатъий назар кальций миқдорини етишмаслиги кўпчилик болаларда қайд қилинди. Бироқ, унинг танқислиги бўлган болалар 1 гуруҳда 7,4 барабар кўп бўлди.



5-расм. 2-гуруҳ беморларда микроэлементозлар частотаси

Унинг яққол етишмовчилиги 1-гуруҳга нисбатан 2-гуруҳда кўпроқ аниқланди (660 ± 71 мкг/г нисбатан 930 ± 135 мкг/г, $p < 0,001$).

Калий миқдори Оролбўйи худудида яшовчи 37,2% болалар етишмовчилиги ва 30,7% болаларда танқислиги аниқланди. Ушбу кўрсаткич 1-гуруҳда мос равишда 24,4% ва 12,2% ташкил қилди. Бироқ, унинг

микдорини 1-гурух болаларида 2-гурухга нисбатан деярли 3 баравар юқорилиги кўпроқ учради (34,1% нисбатан 11,6%). Унинг ўртача кўрсаткичлари 2000 ± 350 мкг/г ташкил қилиб, мумкин бўлган кўрсаткичдан юқори эканлигини кўрсатди (800-1500 мкг/г).

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

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

Олтинчи **“Болаларда кардиомиопатиялар ривожланиши ва оқибатлари диагностик ва прогностик мезонлари”** бобида болаларда КМП ривожланишини диагностик ва прогностик мезонлари математик дастурлаш натижалари келтирилган, ушбу маълумотлар хавф омилларини ўрганиш, клиник-функционал ва лаборатор текширишлар ва таҳлил қилинган натижалар асосида ишлаб чиқилгандир.

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

Ижтимоий омилларни саралаш натижалари катта қизиқиш уйғотмоқда. Паст даражада бўлса ҳам диагностик ва ахборотли аҳамият, оиладаги ноқулай муҳит (ДК=+2; J=0,26) ва оиланинг паст ижтимоий даражаси (ДК=+2; J=0,29) ифодалайди. Амма, шу билан бирга болалар сонини ҳам эътиборга олиш кераклиги аниқланди, кўпболалик КМП ташҳисини қўйишда паст ахборот коэффициентида (ДК=+1) ахборот аҳамияти (J=0,53) аниқланди.

Яллиғланишни иммунологик маркерларидан энг аҳамиятлиги TNF- α ортиши ва VEGF ўсиш эндотелиал омили, шунингдек, ДКда энг минимал аҳамиятли (ДК=+2), бироқ, IL-6 ортиши билан юқори ахборот кўрсаткичи (J=3,98) ҳисобланади. Кардиомиопатиялар ва юрак етишмовчилиги ривожланиши ва зўрайишини баҳолаш ахборотли диагностик мезони D витамини етишмаслиги ва танқислиги (ДК=+3; J=0,96) ҳам ҳисобланади.

Болаларда КМП ва юрак етишмовчилиги ривожланиши патогенезини асословчи метаболик ўзаро боғлиқлик корреляцион боғлиқликлари, барча ўрганилаётган жараёнлар ўзаро боғлиқ эканлигини исботлади. Юрак етишмовчилиги клиник белгиларини (ҳансираш ва юрак чегараларини кенгайтиши) барча зардоб маркерлари ва ЭхоКГ кўрсаткичлари билан кучли

тўғри боғлиқлиги аниқланди. Ҳансираш: эндотелин-1 ($r=0,87$), TNF- α ($r=0,84$), IL-6 ($r=0,8$), IL-1 β ($r=0,79$), ЧҚ ҚДР ($r=0,74$) ва ЧҚ ҚДХ ($r=0,7$) билан кучли тўғрибоғлиқ бўлди. Клиник белгиларни D витамини даражасига тескари боғлиқлиги кузатилди (хансираш, $r=-0,74$; юрак чегараларини кенгайтиши, $r=-0,58$).

Биз макро- ва микроэлементларнинг ўзаро боғлиқлиги, маълум даражада ташқи муҳитни экологик юкламасини, қон зардоби биомаркерлари ва D витамини даражаси билан корреляцияли баҳоладик.

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

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

Еттинчи **“Кардиомиопатияли болаларда аниқланган бузилишларни коррекция қилишни индивидуал усуллари самарадорлиги”** бобида кардиомиопатияли болаларни даволашга индивидуал ёндошиш натижалари кўрсатилган, улар аниқланган селен ва D витамини етишмаслиги/танқислигини даволашга қаратилган

Сочларда аниқланган турли йўналишдаги калий миқдори ҳам калий препаратларини индивидуал тайинлашни талаб қилади.

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

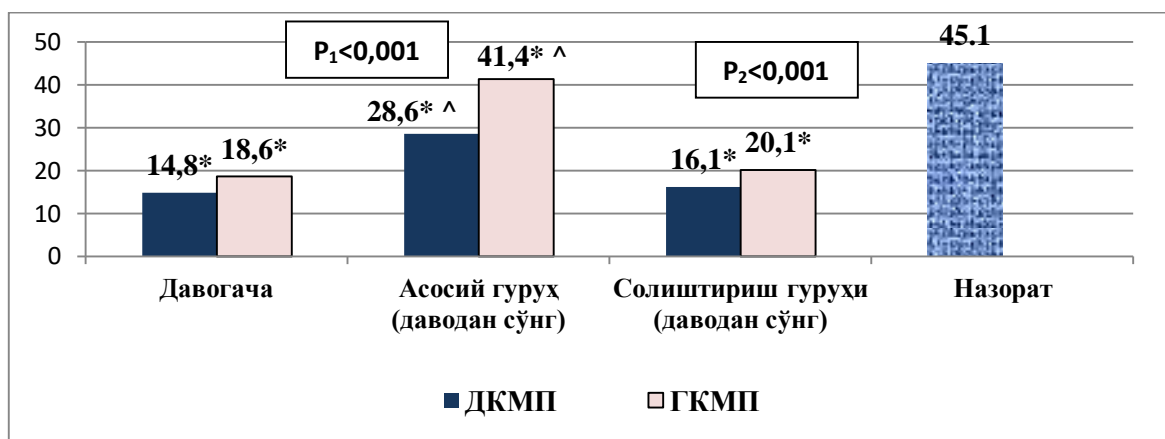
D витамини танқислиги бўлган болалар 2-3 ой давомида 3000 МЕ дозада холекальциферол қабул қилганлар. D витамини етишмаслигида холекальциферол 2000 МЕ дозасини беморлар 2 ой давомида қабул қилганлар. Асосий даволаш курсидан кейин барча болаларга D витамини миқдоридан қатъий назар суткасига 1000 МЕ дозасида қўллаб-қувватловчи

терапия ўтказилган, шундай дозани D витамини нормал бўлган ДКМПли ва ГКМПли болалар ҳам қабул қилганлар.

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

D витамини билан саплементацияни самарадорлиги аниқлаш мақсадида беморларни ҳар бир нозологик бирликларига кўра 2 гуруга ажратилди. Улардан асосий гуруҳни 20 нафар ДКМПли ва 17 нафар ГКМПли болалар ташкил қилди, уларни мажмуий даволашга D витамини холекальциферол киритилди. Назорат гуруҳини 30 нафар болалар – 15 нафардан ДКМПли ва ГКМПли D витамини қабул қилмаётган болалар ташкил қилди.

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



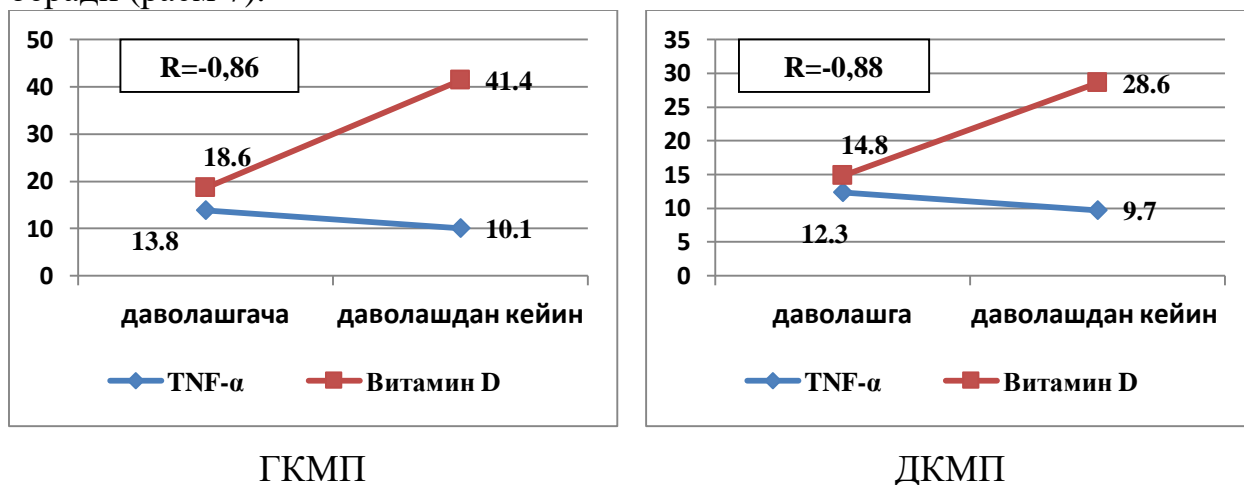
Изоҳ: * - кўрсаткичларни гуруҳлар ва контрол орасидаги ишончлилиги ($p < 0,001$); ^ - кўрсаткичларни асосий ва солиштириш гуруҳлар орасидаги ишончлилиги ($p < 0,001$); P_1 – ДКМПли болаларнинг даводан олдинги ва сўнги кўрсаткичларни гуруҳлар орасидаги ишончлилиги, P_2 - ГКМПли болаларнинг даводан олдинги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

6-расм. Даволаниш динамикасида текширилган болаларда D витамини кўрсаткичлари (нг/мл)

D витамини клиник самарадорлиги юрак етишмовчилигининг асосий белгиларини камайиши, шунингдек, чап қоринчани (ўлчамлар ва ҳажм кўрсаткичларини нормаллашишга тенденцияси) нормал ҳолатга келиши, ноўя таъсирлари бўлмаслиги, бу касалликнинг прогнозини яхшиланишига ёрдам бериши деб ҳисобланади. D витамини қабул қилиш фониди эхокардиографик кўрсаткичларни ЧҚ ФВ кўпайиши ва ЧҚни сезиларли тескари ремоделлаштирилиши, айнан, чап қоринча якуний диастолик ўлчамларини ва чап қоринча якуний диастолик ҳажмини камайишини катта даражаси ишончли яхшиланиши қайд қилинди. Маълумотлар 7-жадвалда келтирилган.

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

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



Расм 7. КМПли болаларда D витамини ва TNF- α миқдорини орасидаги корреляцион боғлиқлик.

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

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

ХУЛОСА

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

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

3. КМПли болаларда касалликни давомийлигини ортиши ва ривожланиши билан биомаркер эндотелин-1ни миқдорини ортиши қайд қилинади ($r=+0,97$). Шу муносабат билан, эндотелин миқдорини болаларда КМП кечиши ва оқибатлари проностик мезони сифатида баҳолаш мумкин.

Болаларда тропонин миқдори КМП варианты ва яшаш худудидан қатъий назар, референт кўрсаткичлар чегарасида сақланиб турди, бу КМП диагностикаси ва кечишини баҳолашда унинг носпецификлигини кўрсатди.

4. Кардиомиопатияли болаларда яллиғланишгача интерлейкинлар миқдори қон айланишини бузилиши даражасига боғлиқдир: IL-1 β ($r=+0,89$), IL-6 ($r=+0,99$) и TNF- α ($r=+0,73$) миқдори қанчалик юқори бўлса, КМПли болаларда юрак етишмовчилиги даражалари яққол намоён бўлади, айниқса, Оролбўйи худудида яшовчи болаларда. Шунингдек, томирлар эндотелийсининг ўсиш омили VEGFни юқори даражаси қайд қилинди, ва КМПли болаларда у юқори диагностик аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди.

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

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

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

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

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

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

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

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

АХМЕДОВА НИЛУФАР РАСУЛОВНА

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

14.00.09-Педиатрия

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

ТАШКЕНТ -2020

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

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

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

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

Официальные оппоненты: **Шарипов Алишер Мирхамидович**
доктор медицинских наук, профессор

Шамсиев Фазлиддин Сайфутдинович
доктор медицинских наук, профессор

Камалов Зайнитдин Сайфутдинович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Ташкентская медицинская академия**

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

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

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

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

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

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Достижения медицинской науки и успехи практического здравоохранения не заслонили тревожную тенденцию роста заболеваемости и смертности населения планеты. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...отрицательная динамика показателей здоровья населения зафиксирована даже в странах с высоким уровнем жизни: отмечается рост онкологической и эндокринной патологии, а также заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), среди которых сердечно-сосудистые заболевания занимают 1-е место в структуре смертности среди взрослого населения»⁵. Согласно независимым многоцентровым исследованиям, дети относятся к группе риска развития кардиоваскулярной патологии, именно в детском возрасте идет формирование основных факторов риска развития сердечно-сосудистых событий, реализация которых ухудшает отдаленный прогноз заболевания, снижая качество жизни и социальную адаптацию в последующие возрастные этапы⁶. Наиболее труднодиагностируемыми и труднокураемыми заболеваниями ССС у детей являются увеличивающиеся в последние 10 лет кардиомиопатии, манифестация которых может быть в любом возрасте⁷. КМП у детей имеют не только медицинскую и социальную значимость, но и приносят экономический ущерб, связанный с тяжестью заболевания и его последствиями.

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

В нашей стране проводится планомерная работа по реформированию системы здравоохранения, в рамках которых приоритетными направлениями

⁵WHO. World health statistics, 2013; WHO. Hearts: technical package for cardiovascular disease management in primary health care, 2018

⁶Саперова Е.В., Вахлова И.В., 2017; Inman M., et al., Social Determinants of Health Are Associated with Modifiable Risk Factors for Cardiovascular Disease and Vascular Function in Pediatric Type 1 Diabetes. J Pediatr. 2016 Oct; 177:167-172; Rusconi P., et al. A Report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. Circ Heart Fail. 2017

⁷ Сдвигова Н.А., Басаргина Е.Н. и соавт. Актуальность генетической верификации некомпактной кардиомиопатии у детей: клинические случаи. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (2): 157–165; Шляхто Е.В. Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание / Шляхто Е.В. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 816 с. - ISBN 978-5-9704-4876-2; Вайханская Т.Г. и соавт. Дилатационная кардиомиопатия: новый взгляд на проблему // Российский кардиологический журнал. 2019; 24(4): 35–47; Salim S. Virani, Alvaro Alonso, Emelia J. Benjamin, Marcio S. Bittencourt, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation Volume 141, Issue 9, 3 March 2020; Page e139-e596.

являются «...совершенствование системы охраны материнства и детства на основе развития медицинской генетики, экстренной и специализированной медицинской помощи женщинам и детям; укрепление здоровья семьи, расширение доступа матерей и детей к качественным медицинским услугам, оказание им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, снижение младенческой и детской смертности» (Указ Президента Республики Узбекистан: №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»)⁸. В связи с этим, разработка и внедрение мер по своевременной диагностике и прогнозированию ССЗ у детей является перспективным научным направлением в улучшении состояния здоровья подрастающего поколения.

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

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

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

Повышенный интерес к проблеме изучения заболеваний миокарда объясняется необходимостью дальнейшего изучения этиологии и патогенеза; многообразием и неспецифичностью их клинических проявлений, значительными диагностическими и терапевтическими трудностями на протяжении многих лет, что обусловлено не только высокой смертностью, но

⁸Постановлении Президента Республики Узбекистан от 20 июня 2017 года № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017 — 2021 годы»

и отсутствием единых подходов к диагностике и лечению больных с этой тяжелой патологией. КМП не только вносят значительный вклад в структуру сердечной недостаточности, но и являются ведущей причиной направления пациентов на трансплантацию сердца (Вайханская Т.Г. и соавт., 2019; Ponikowski P., et al., 2016; Kumar S., et al., 2016). Примером может служить ДКМП, этиология которой разнообразна и неясна, как и всех КМП, но при этом, особое место в развитии ДКМП занимают воспалительные заболевания миокарда. По данным различных авторов, до 30% случаев миокардитов сопровождаются развитием ДКМП и сердечной недостаточностью (Леонтьева И.В., 2018; Caforio AL et al., 2020).

Учитывая, что в основе развития вторичных КМП лежит хроническое воспаление в миокарде, выявление периферических биомаркеров, свидетельствующих об активности воспалительного процесса в миокарде, является одним из направлений усовершенствования диагностики. Согласно литературным данным, при сердечной недостаточности отмечается повышение уровня таких воспалительных биомаркеров, как С-реактивный белок, интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , антитела к миокарду (Терешенко С.Н. и соавт., 2017; Хазова Е.В. и соавт., 2017; Pankuweit S., 2012) и другие сывороточные биомаркеры (Алиева А.М. и соавт., 2018; Хамитова А.Ф. и соавт., 2019; Чаулин А. М. и соавт., 2019; 2020; Lurón J. et al., 2015). Однако мнения экспертов относительно их применения расходятся (Терешенко С.Н. и соавт., 2017).

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

Актуальным направлением является изучение влияния патогенных факторов окружающей среды, и составляющей ее части макро- и микроэлементов, а также ряда витаминов на формирование заболеваний миокарда у детей (Каронова Т.Л. и соавт., 2017; Филатова Т.Е., 2017; Колесников А.Н. и соавт., 2018; Позолков В.И. и соавт., 2018; Ших Е.В. и соавт., 2019; Mehta V., 2017). Имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований не в полной мере раскрывают значение данных показателей в развитии, диагностике и прогнозе сердечно-сосудистых заболеваниях у взрослых и имеются лишь единичные работы в педиатрии (Широкова В.И. и

соавт., 2012; Кузгибекова А.Б.и соавт., 2014; Драпкина О.М. и соавт., 2016; McNally J.D. et al.,2017), которые имеют разноречивый характер.

Несмотря на то, что имеются стандарты, протоколы и клинические рекомендации по лечению КМП у детей (Ивкина С.С. и соавт., 2012; Леонтьева И.В. и соавт, 2013; Союз педиатров России, Ассоциация детских кардиологов России, 2014; Yancy C.W., et al. 2017; Recla S.,et al., 2019), много еще нерешенных вопросов как в медикаментозной терапии, так и показаниях к хирургическому лечению.

Таким образом, ввиду неясности этиологии, разноречивых диагностических и прогностических критериев актуальным является проведение научных исследований, направленных на максимально раннюю диагностику начальных изменений в миокарде, своевременного выявления основных клинико-метаболических, иммунологических, физико-химических факторов кардиоваскулярного риска, влияющих на темпы прогрессирования и исход заболевания, а также разработку персонифицированных подходов к лечению КМП и его осложнений у детей.

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

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

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

Задачи исследования.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Научная новизна исследования заключается в следующем:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Практические результаты исследования:

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

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

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

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

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

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

Научная и практическая значимость результатов исследования.

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

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

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

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

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

Полученные результаты исследования, направленного на повышение эффективности диагностики и лечения кардиомиопатий у детей, внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в практику Республиканского детского многопрофильного медицинского центра Республики Каракалпакстан, областных детских многопрофильных медицинских центров Ташкентской, Самаркандской, Ферганской и Кашкадарьинской областей (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-з/81 от 13.07.2020 г.). Результаты внедрения обусловили повышение

эффективности диагностики, прогнозирования и лечения детей с этими заболеваниями, а также предупреждение развития тяжелой степени сердечной недостаточности и других осложнений КМП, что позволяет снизить число неблагоприятных исходов заболевания, уменьшить количество госпитализаций, улучшить результаты лечения детей с кардиомиопатиями.

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

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

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 195 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

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

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

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

проживающие в регионе Приаралья (Республике Каракалпакстан и Хорезмской области).

Диагноз верифицировался на основании жалоб, объективного осмотра, лабораторных и инструментальных методов исследования (клинические и биохимические анализы крови, рентгенография грудной клетки, ЭКГ и Эхо-КГ сердца). Анализ анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных показал, что всех больных независимо от нозологии объединило наличие на момент исследования сердечной недостаточности. Средняя давность заболевания составила $3,6 \pm 1,2$ года.

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

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

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием прикладных программ математико-статистического анализа Microsoft Excel Version 7.0. Статистические методы включали определение среднего значения выборки (M), стандартной ошибки среднего (m), коэффициента корреляции (r). Достоверность различий статистических совокупностей оценивалась параметрическими методами для различных дисперсий по критерию Стьюдента (t).

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

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

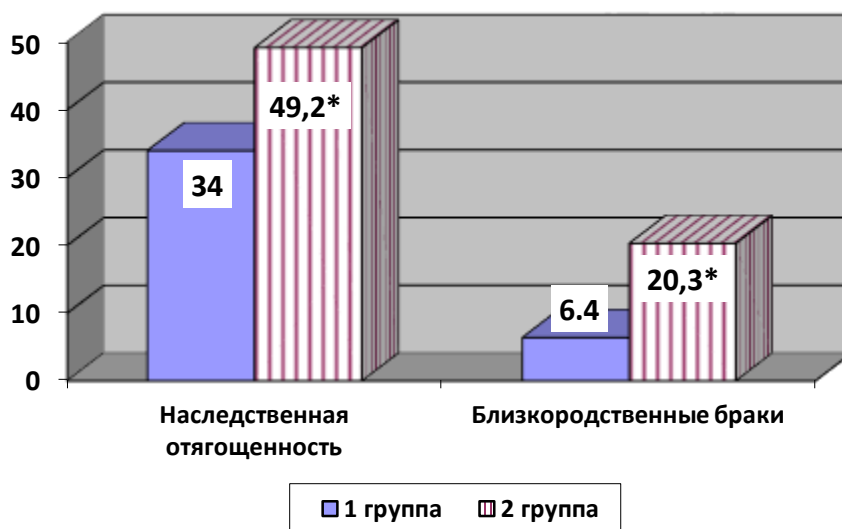
В зависимости от нозологии у детей 1 группы большую часть обследованных составили дети с ДКМП (63,8%). У 1/5 части больных диагностирована ГКМП (20,2%), в меньшем проценте случаев были дети РКМП (12,7%). Во 2 группе преобладали дети с ГКМП (52,2%), ДКМП в этой группе детей диагностирована в 46,4% случаев,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

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

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

данного ребенка был почти равным (31,9% - в 1-группе, 33,3%- во 2-группе).

У 49,2% детей 2-группы одним из предрасполагающих факторов для развития болезни явилась наследственная предрасположенность, которая превышала в 1,5 раза показатель детей 1 группы (34%). Близкородственные браки также в 3 раза чаще регистрировались у больных, проживающих в регионе Приаралья (20,3% против 6,4%, $p < 0,001$). При изучении материнских факторов риска было установлено, что 46 беременных женщин 2 группы (66,7%) страдали соматическими заболеваниями, создающими риск гипоксии плода. Этот показатель у матерей детей 1 группы составил 58,5%. Нередко у женщин наблюдалось сочетание нозологий.



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

Рис.1. Показатели наследственной отягощенности и близкородственных браков при КМП в зависимости от региона проживания.

Урогенитальные инфекционные заболевания матерей в 1-группе составили 45 случаев (47,9±5,2% против 34,8±5,7%, $p < 0,001$). Во 2 группе отягощенный репродуктивный анамнез у женщин в виде самопроизвольных выкидышей наблюдался в 31,9% случаях, мертворождения - в 28,99% случаях, тогда как эти показатели регистрировались реже среди матерей детей 1 группы (10,6% и 17% -соответственно). При изучении течения беременности матерей детей 2 группы были выявлены осложнения во всех случаях: беременность протекала на фоне преэклампсии - у 56,5% в первой половине, у 43,5% - во второй половине беременности; анемия диагностирована у 87% матерей. У них же отмечен большой процент рождения недоношенных детей (23,2%).

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

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

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

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

Таблица 1

**Оценка социальных факторову детей в зависимости
от региона проживания, %**

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

Примечание: P - достоверность разницы показателей в сравниваемых группах

При этом надо отметить, что семьи Приаралья в более чем в 5 раз имели низкий социальный уровень, в 2 раза чаще были многодетными, отсутствие постоянного источника доходов в семьях детей 2 группы был больше в 1,5 раза, чем в семьях детей 1 группы ($p < 0,001$).

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

Изучение особенностей клинического течения кардиомиопатий свидетельствовало о том, что симптомы соответствовали варианту

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

Все признаки сердечной недостаточности в виде бледности кожных покровов, одышки, влажных хрипов в лёгких и цианоза носогубного треугольника, чаще наблюдались у детей при всех вариантах КМП, что указывает на более тяжелое течение у детей. Признаки сердечной недостаточности у детей с КМП обусловлены систолической дисфункцией левого желудочка. При снижении сердечного выброса развивается и может прогрессировать сердечная недостаточность.

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

По данным ЭКГ выявлены изменения, которые были объединены по нарушениям автоматизма в тахикардический (85,1%) и ваготонический (72,2%) синдромы, а также нарушения метаболизма в сердечной мышце – дистрофический синдром (88,9%). Первые 2 синдрома являются обратимыми и в основном развиваются на фоне неблагоприятных факторов окружающей среды. У 92,6% детей с дистрофическим синдромом характерным было удлинение интервала QT, что свидетельствует о снижении функциональной или сократительной способности миокарда. При рентгенологическом исследовании обнаружены увеличение размеров сердца преимущественно за счет ЛЖ (70,4%) у детей в начальной стадии заболевания и увеличение всех отделов сердца у 44,4% обследованных. Кардиомегалия характеризовалась значительным увеличением кардиоторакального индекса (КТИ), который превышал 55% и достигал 75-80%.

ЭхоКГ подтвердила снижение сократительной способности миокарда, изменение показателей центральной гемодинамики и морфометрических показателей. Снижение показателей, характеризующих насосную и контрактильную функции миокарда можно рассматривать как

доклиническое проявление формирующейся сердечной недостаточности у детей.

Изучение показателей периферической крови в зависимости от региона проживания детей также указывает, что у детей, проживающих в регионе Приаралья, регистрируются изменения в виде низкого гемоглобина. Если для детей 1 группы характерно снижение гемоглобина легкой степени ($105,3 \pm 1,5$ г/л), то у детей группы сравнения снижение показателя было более выраженное ($89,7 \pm 2,4$ г/л, $p < 0,01$). Для достоверной оценки уровня анемии нами проведено определение сывороточного ферритина. Показатели ферритина у обследованных детей 1 группы были незначительно выше нижней границы нормативных значений (58,0-150,0 нг/мл, $p > 0,05$), тогда как у детей 2 группы отмечается достоверное снижение как относительно нормы, так и показателей группы сравнения. Так как ферритин является острофазовым белком и его уровень значительно повышается при воспалении, что может маскировать существующий параллельно с воспалением дефицит железа. Изучение средних значений С-реактивного белка (СРБ) в зависимости от региона проживания детей показало, что содержание СРБ крови было в пределах нормы (1 группа - $2,9 \pm 0,2$ IU/ml и 2 группа - $3,8 \pm 0,3$ IU/ml), что подтверждает отсутствие воспалительного процесса и надежность использования сывороточного ферритина для диагностики дефицита железа (ВОЗ, 2011; Зияшева Э.Е., 2018).

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

Результаты исследований гемоглобина, С-реактивного белка, который является одним из биомаркеров воспаления развития сердечной недостаточности, а также сывороточного ферритина, являющегося острофазным белком, свидетельствуют о не воспалительном характере кардиомиопатий (независимо от варианта) и сердечной недостаточности у наблюдаемых нами детей.

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

Таблица 2

Показатели уровня биомаркеров у детей с КМП

Показатели	1 группа	2 группа	P
Тропонин-I, нг/мл, (норма 0–0,5 нг/мл)	0,2±0,01	0,3±0,02	>0,05
Эндотелин-1, фмоль/мл, (0,1-1,0 фмоль/мл)	1,67±0,1*	1,87±0,13*	<0,05

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

Уровень эндотелина-1 был повышенным как у детей 1 группы, так и 2 группы (табл.2).

По результатам наших исследований выявлены высокие показатели эндотелина-1 с выраженной сердечной недостаточностью по мере прогрессирования заболевания (рис.2).

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

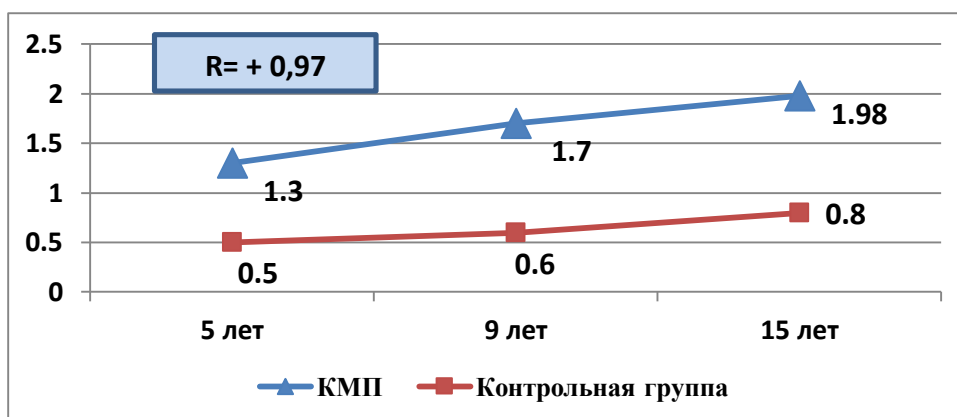


Рис.2. Показатели эндотелина-1 в зависимости от давности заболевания

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

Таблица 3

Показатели биомаркеров в зависимости от формы КМП

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

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

На основании этого можно заключить, что эндотелин-1 можно расценивать высокоспецифичным биохимическим маркером поражения

миокарда, т.е. кардиомаркером, а возрастание его активности – критерием развития кардиомиопатий у детей.

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

В последние годы среди большого числа изучаемых сывороточных биомаркеров воспалительного ответа внимание исследователей сконцентрировано на интерлейкинах, которые являются весьма чувствительными маркерами. Результаты исследований TNF- α в зависимости от региона проживания детей указывает, что у детей, проживающих в регионе Приаралья, средний уровень TNF- α достоверно выше, чем у детей группы сравнения (табл.4). Изучение содержания TNF- α в сыворотке крови у детей с КМП показало его значительное повышение относительно нормы. Высокий уровень содержания TNF- α был выявлен у 69,5% больных.

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

Таблица 4

Уровень цитокинов в зависимости от региона проживания детей с кардиомиопатиями

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

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

Высокий уровень провоспалительных цитокинов особенно TNF- α оказывает повреждающее действие на миокард. Данный цитокин способен индуцировать процесс запрограммированной гибели кардиомиоцитов, под влиянием гиперпродукции TNF- α происходит активация металлопротеиназ, индуцирующих разрушение фибриллярного коллагенового матрикса, что способствует ремоделированию миокарда и формирования отрицательного инотропного эффекта (Белюк С.Н., 2010; Закирова Н.Э., 2014; Хазова Е.В. и соавт., 2017).

Содержание IL-1 β и IL-6 у детей превышает показателей нормы независимо от места проживания (табл.5).

Таблица 5

Содержание интерлейкинов при различных стадиях СН у детей с кардиомиопатиями

Группы детей	IL-1 β , пкг/мл	IL-6, пкг/мл	TNF- α , пкг/мл
ДКМП, СН I ст.	1,5 \pm 0,3*	6,8 \pm 1,4 ^	6,9 \pm 0,2*^
ДКМП, СН IIA	1,6 \pm 0,4	21,7 \pm 1,8* ^	11,5 \pm 0,3*
ДКМП, СН IIB–III ст.	2,9 \pm 0,2	30,7 \pm 4,3*^	12,6 \pm 0,4*
ГКМП, СН I ст.	1,9 \pm 0,2	9,88 \pm 0,8*	9,8 \pm 0,4*
ГКМП, СН IIA ст.	2,8 \pm 0,4	14,75 \pm 1,5*	11,9 \pm 1,1*
ГКМП, СН IIB ст.	3,1 \pm 0,3*	26,3 \pm 2,3*	13,7 \pm 1,4*
Референтные значения	0,00-2,34	0,00-2,13	2,28 - 7,81
Корреляционные взаимосвязи	R=+0,89	R=+0,99	R=+0,73

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

Уровень IL-6 был выше у детей 2 группы. Сравнительный анализ содержания интерлейкинов у больных с кардиомиопатиями выявил выраженные изменения продукции IL-1 β и IL-6 в зависимости от стадии сердечной недостаточности. Как видно из табл.5, у обследованных детей получены достоверные отличия концентраций указанных показателей от нормальных значений. Установлена незначительная гиперпродукция IL-1 β у пациентов с СН IIB–III ст. при ДКМП, с СН IIBст. при ГКМП. У детей с ДКМП и ГКМП отмечена максимальная концентрация IL-6 и TNF- α при СН IIA стадии и выраженной СН IIB–III стадии при ДКМП.

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

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

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

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

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

Таблица 6

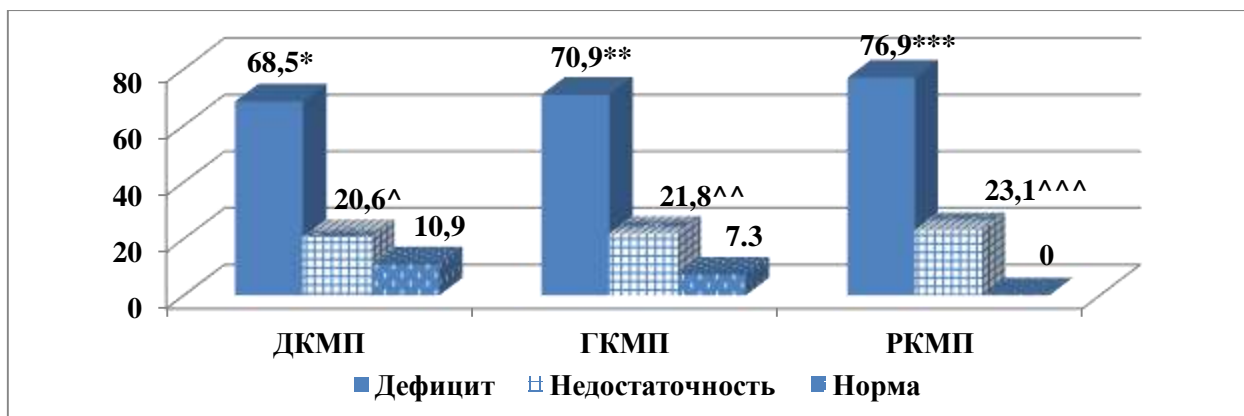
Уровень витамина D у детей с кардиомиопатиями в зависимости от региона проживания

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

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

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

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



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

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

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

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

Как показали исследования, проблема микроэлементозов свойственна не только для региона Приаралья, но и других регионов. Проведенные исследования содержания микроэлементов в волосах показали наличие дефицита либо недостаточного содержания 2-х и более жизненно важных микроэлементов у 96% детей с КМП относительно референтных значений. Частота микроэлементозов у детей обеих групп была высокой по содержанию Ca, Cr, Co, Cu, Se и Zn. Вместе с тем, детей сповышенным содержанием Mn, Br, Cl было в регионе Приаралья, тогда как в группе сравнения превазировали дети сповышенными значениями K и I в волосах (рис.4 и 5). Недостаточное содержание кальция превазировало у большинства детей независимо от региона проживания. Однако, детей с его дефицитом было в 7,4 раза больше в 1 группе и среднее содержание его составило 660 ± 71 мкг/г, что достоверно ниже по сравнению с показателями 2 группы (930 ± 135 мкг/г, $p < 0,001$).

Содержание калия было недостаточным у 37,2% детей и его дефицитом страдали 30,7% больных, проживающих в регионе Приаралья. Этот показатель в 1 группе составил 24,4% (недостаток) и 12,2% (дефицит). Однако, его избыточное содержание почти в 3 раза превазировало среди детей 1 группы (34,1%, $p < 0,001$) по сравнению со 2 группой (11,6%).

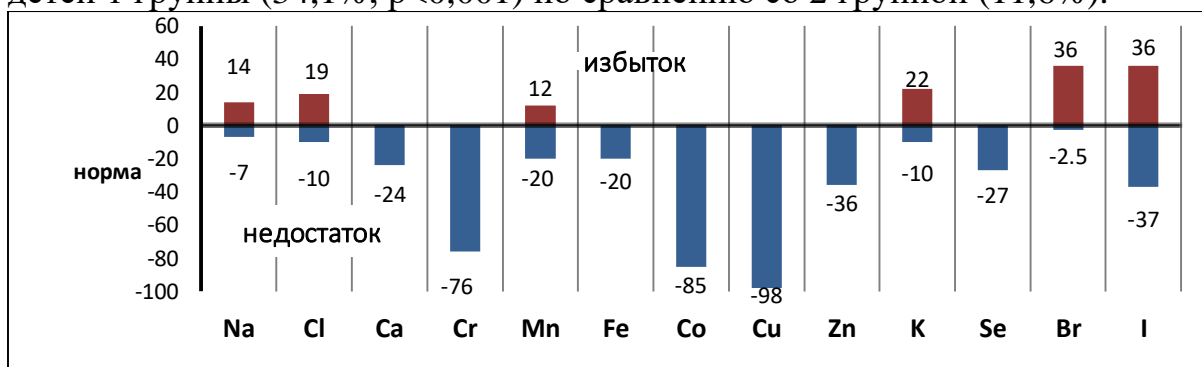


Рис. 4. Частота микроэлементозов у больных детей 1 группы

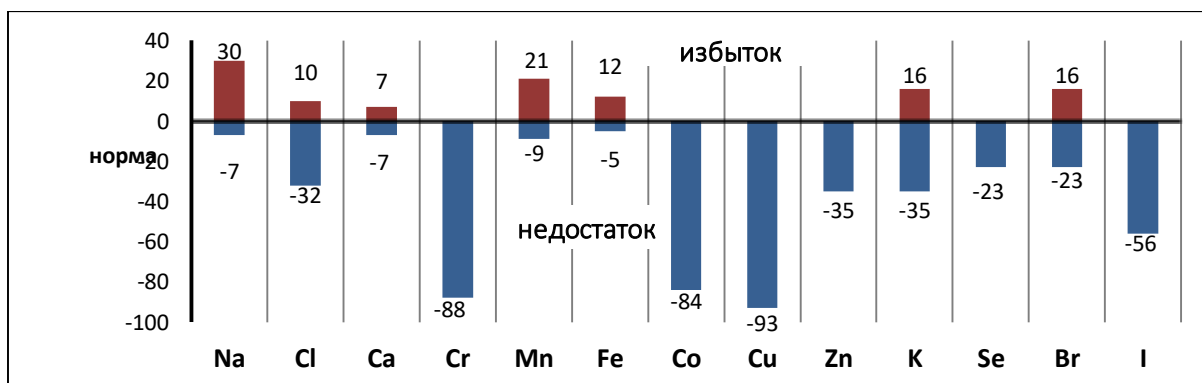


Рис 5. Частота микроэлементозов у больных детей 2 группы

Его средние значения составили 2000 ± 350 мкг/г, что достоверно выше верхней границы допустимого значения (800-1500 мкг/г).

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

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о существенной роли дефицита, избытка и дисбаланса ряда макро- и микроэлементов в патогенезе кардиомиопатий и косвенном влиянии факторов окружающей среды, в частности экологически неблагоприятных факторов Приаралья на развитие кардиомиопатий у детей.

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

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

Большой интерес представляет результаты ранжирования социальных факторов. Диагностическую и информативную ценность, хотя и на низком уровне, представляют неблагоприятный климат в семье (ДК=+2; J=0,26) и низкий социальный уровень семьи (ДК=+2; J=0,29). Но при этом выявлено, что необходимо учитывать и количество детей, так многодетность имеет информативную ценность (J=0,53) при низком диагностическом коэффициенте (ДК=+1) в постановке диагноза КМП.

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

Корреляционные взаимосвязи метаболических взаимосвязей, обуславливающих патогенез развития КМП и сердечной недостаточности у детей, свидетельствуют, что все изучаемые процессы взаимосвязаны. Выявлена сильная прямая связь клинических признаков сердечной недостаточности (одышка и расширение границ сердца) со всеми сывороточными маркерами и ЭхоКГ показателями. Так, сильная прямая

связь одышки с: эндотелином-1 ($r=0,87$), TNF- α ($r=0,84$), IL-6 ($r=0,8$), IL-1 β ($r=0,79$), КДР ЛЖ ($r=0,74$) и КДО ЛЖ ($r=0,7$). Сильная обратная связь клинических признаков наблюдается с уровнем витамина D (одышка, $r=-0,74$; расширение границ сердца, $r=-0,58$).

Мы провели оценку корреляционных показателей макро- и микроэлементов, отражающих в определенной степени экологическую нагрузку окружающей среды, с содержанием сывороточных биомаркеров и уровнем витамина D. Наиболее значимые корреляционные взаимосвязывыявлены независимо от региона проживания детей с КМП фактически со всеми сывороточными биомаркерами, за исключением тропонина-I, следующих макро- и микроэлементов: кальция, селена и калия. Взаимосвязь содержания кальция была сильной обратной с уровнем эндотелина-1 ($r=-0,7$), VEGF ($r=-0,69$) и с проявлениями сердечной недостаточности ($r=-0,66$) у детей 2 группы. Нарушения в статусе селена и калия имели однонаправленное изменение с содержанием сывороточных маркеров, которые проявились в сильной прямой связис проявлениями СН и сывороточных маркеров, которые были в большей степени выражены у детей, проживающих в регионе Приаралья. Выявлена сильная прямая связь уровня витамина D с содержанием кальция ($r=0,69$) и средняя прямая - с уровнем цинка ($r=0,54$) у детей, проживающих в регионе Приаралья.

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

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

Выявленное разнонаправленное содержание калия в волосах также требует персонифицированного подхода при назначении препаратов калия.

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

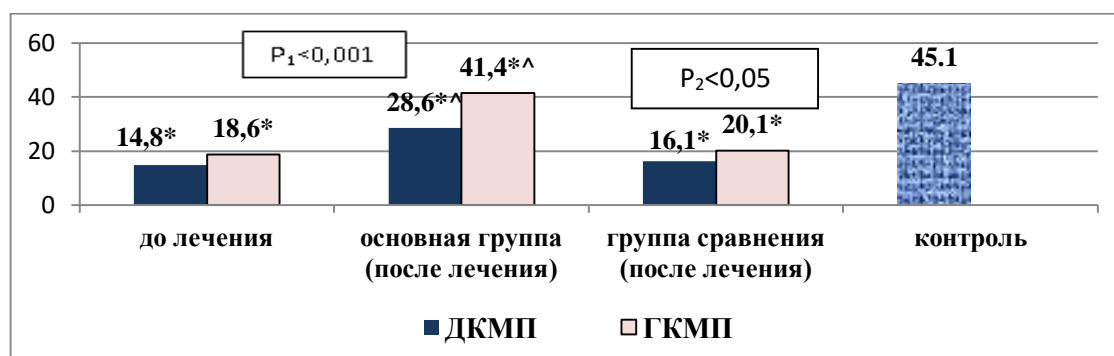
Дети с дефицитом витамина D принимали холекальферол в дозе 3000 МЕ в течение 2-3-х месяцев. При недостатке витамина D доза холекальцифероласоставила 2000 МЕ, которую пациенты принимали в течение 2 месяцев. После окончания основного курса лечения всем детям независимо от недостаточности и дефицита витамина D проводилась

поддерживающая терапия витамином D в дозе 1000 МЕ в сутки, такую же дозу получали дети с ДКМП и ГКМП с нормальными значениями витамина D. Мониторинг терапии проводился через 2-3 месяца и включал оценку клинических, функциональных, иммунологических показателей и уровня 25(OH)D.

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

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

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



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

Рис. 6. Показатели витамина D (нг/мл) у обследованных детей в динамике лечения

Изучение содержания TNF- α в сыворотке крови у детей с КМП после лечения холекальциферолом показало его снижение ($9,3 \pm 0,8$ pg/ml, $p < 0,01$) ($15,7 \pm 1,2$ pg/ml – до начала лечения). О влиянии уровня витамина D на синтез провоспалительных цитокинов свидетельствовало наличие сильной

обратной корреляционной связи между уровнем витамина D и TNF- α у детей с ГКМП ($r=-0,86$, $p<0,01$) и ДКМП ($r=-0,88$, $p<0,01$) (рис.7).

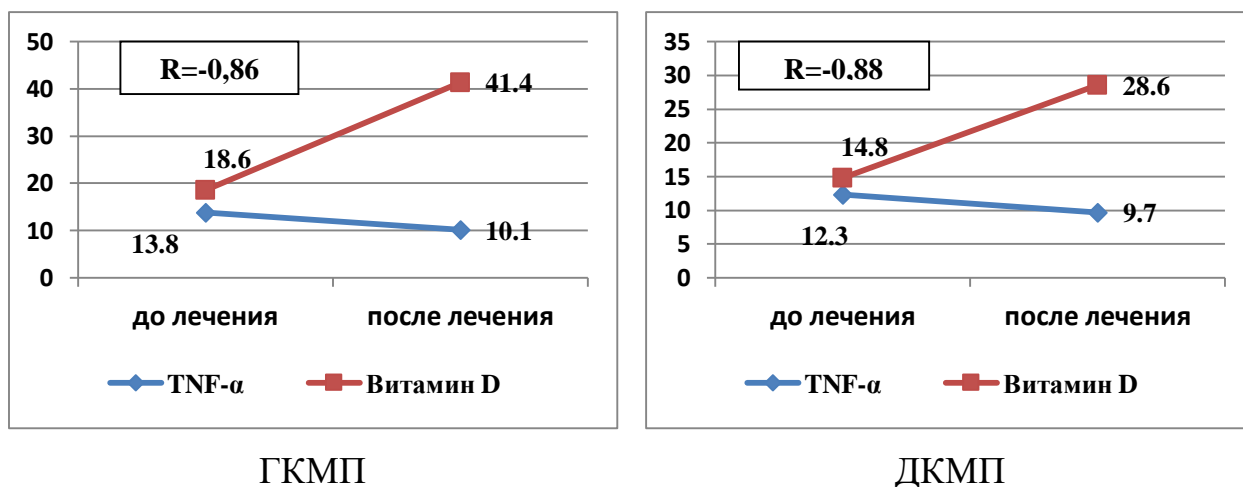


Рис.7. Корреляционные взаимосвязи между уровнем витамина D и TNF- α до и после лечения у детей с КМП.

Полученные результаты являются подтверждением того, что включение в комплексную терапию сердечной недостаточности витамина D играет важную роль в снижении иммунологических факторов, высокое содержание которых служит причиной нарушения структуры миокарда и несостоятельности сократительного аппарата при прогрессировании СН.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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

3. У детей с КМП отмечается прогрессирующее повышение уровня биомаркера эндотелина-1 по мере увеличения давности заболевания и прогрессирования сердечной недостаточности ($r=+0,97$). В связи с этим,

уровень эндотелина-1 можно расценивать прогностическим критерием течения и исхода КМП у детей. Уровень тропонина-I у детей независимо от варианта КМП и региона проживания соответствует референтным значениям, что свидетельствует о его неспецифичности для диагностики и оценки течения КМП.

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

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

6. Микроэлементозы характерны для КМП у детей независимо от региона проживания: дефицит и/или недостаточность 2-х и более жизненно важных микроэлементов встречаются у 96% детей с КМП. Частота микроэлементозов у детей для всех регионов была высокой по содержанию Ca, Cr, Co, Cu, Se и Zn. Для детей, проживающих в регионе Приаралья, характерно избыточное содержание марганца, брома йода, с недостаточным содержанием кальция, хлора, хрома, кобальта, меди, цинка и селена ($p<0,01$); для детей, проживающих в других регионах, характерны достоверно высокие показатели калия, брома, хлора и йода ($p<0,01$) на фоне выраженной недостаточности содержания хрома, кальция, кобальта, селена, меди и цинка ($p<0,01$).

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

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

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

10. Включение в комплексную терапию детей с КМП витамина D способствует улучшению клинических, иммунологических (TNF- α) и эхокардиографических показателей: улучшению ФВ ЛЖ, более заметному

обратнореомоделированию ЛЖ, уменьшению конечного диастолического размера левого желудочка и конечного диастолического объема левого желудочка. Это позволяет рекомендовать применение препарата витамина D в комплексном лечении КМП у детей.

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

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

AKHMEDOVA NILUFAR RASULOVNA

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

14.00.09 – Pediatrics

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

TASHKENT – 2020

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

The doctoral (DSc) dissertation was carried out at the Tashkent pediatric medical institute

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

Scientific supervisor:	Akhmedova Dilorom Ilkhamovna Doctor of Medicine, Professor
Official opponents:	Sharipov Alisher Mirkhamidovich Doctor of Medicine, Professor
	Shamsiev Fazliddin Sayfutdinovich Doctor of Medicine, Professor
	Kamalov Zaynitdin Sayfutdinovich Doctor of Medicine, Professor
Leading organization:	Tashkent Medical Academy

The defence of the doctoral dissertation will be held on "____" _____ 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 No.____). 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 year.
(Registry record No. _____ dated "____" _____ 2020 year)

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

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

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

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

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

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

The scientific novelty of the research consists of the following:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Implementation of research results.

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

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

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

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

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of introduction, 7 chapters, conclusion, list of used literature. The volume of the dissertation is 195 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАЙ РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (Гчасть; Part I)

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

педиатрии.- Ташкент, 2019.- №1(1).- С.81-88(14.00.00. № 19).

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

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

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

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

II бўлим (II часть; Part II)

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

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

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

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

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

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

C.15-16.

22. Ахмедова Д.И., Ахмедова Н.Р., Сабилова Ф.Б, Ашурова Д.Т., Маткаримова А.А., Набиев А.У. Уровень цитокинов у детей с кардиомиопатиями в зависимости от стадии недостаточности кровообращения // Сборник трудов Республиканской конференции «Достижения, проблемы и перспективы в области охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: опыт регионов». Ташкент, 2016. –С.16.

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

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

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

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

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

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

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

30. Ахмедова Д.И., Ашурова Д.Т., Саиджалалова У.С. Содержание макро- и микроэлементов в волосах у детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Сборник материалов Республиканской конференции

«Состояние и перспективы оказания медицинской помощи детям в регионах Узбекистана. Инновационные вопросы в педиатрии». Ташкент, 2017.- С.15.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

40. Ахмедова Н.Р., Маматкулова Р.И. Особенности клинико-иммунологических показателей у детей с кардиомиопатиями // Материалы Республиканской научно-практической конференции “Педиатрия сохасида ёш олимларнинг ютуқлари”. Ташкент, 2019. С.66-67.

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

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

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

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

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

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

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

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