

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА  
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ  
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**САДИКОВА АКИДА САТТАРОВНА**

**ЎЗБЕК ПОПУЛЯЦИЯСИДАГИ 1 ТУР ҚАНДЛИ ДИАБЕТЛИ БОЛАЛАР  
ВА ЎСМИРЛАРДА СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИНИ  
ЭПИДЕМИОЛОГИК ВА ФАРМОКО-ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.03 – Эндокринология**

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

**ТОШКЕНТ – 2018**

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

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

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

**Садикова Акида Саттаровна**

Ўзбек популяциясидаги 1 тур қандли диабетли болалар ва  
ўсмирларда сурункали буйрак касаллигини  
эпидемиологик ва фармако-генетик хусусиятлари ..... 3

**Садикова Акида Саттаровна**

Эпидемиологические и фармако-генетические особенности хронической  
болезни почек при сахарном диабете 1 типа  
у детей и подростков узбекской популяции ..... 25

**Sadykova Akida Sattarovna**

Epidemiological and pharmacological-genetic features  
of chronic kidney disease in type 1 diabetes in children and  
adolescents of the uzbek population ..... 47

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published scientific works ..... 51

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.02 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**АКАДЕМИК Ё.Х.ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА  
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ  
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**САДИКОВА АКИДА САТТАРОВНА**

**ЎЗБЕК ПОПУЛЯЦИЯСИДАГИ 1 ТУР ҚАНДЛИ ДИАБЕТЛИ БОЛАЛАР  
ВА ЎСМИРЛАРДА СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИНИ  
ЭПИДЕМИОЛОГИК ВА ФАРМОКО-ГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

**14.00.03 – Эндокринология**

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

**ТОШКЕНТ – 2018**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.2.PhD/Tib191 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация академик Я.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

**Илмий раҳбар:**

**Рахимова Гулнара Нишановна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Нажмутдинова Дилором Камардиновна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Турдикулова Шахло Уткуровна**  
биология фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент педиатрия тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни соат \_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99871)150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru); Тошкент тиббиёт академияси мажлислар зали).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри Олмазор тумани Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99871)150-78-25.

Диссертация автореферати 2018 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.

(2018 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**А.Г. Гадаев**

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

**Б.Х. Шагазатова**

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

**С.И. Исмаилов**

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

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бугунги кунда дунёда сурункали буйрак касалликлари (СБК) тиббий ва ижтимоий-иқтисодий жиҳатдан долзарб муаммолардан ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «мазкур касаллик болалар ва ўсмирлар орасида учрайдиган касалликларнинг 30-50% ни ташкил қилади, унинг оқибати 15-20 йилдан кейин ўлим ҳолатлари билан тугаши кузатилади»<sup>1</sup>. Сурункали буйрак касаллигининг тобора кенг тарқалаётгани, беморларда эрта ногиронлик келиб чиқиши СБК ижтимоий аҳамиятини белгилаб бормоқда<sup>2</sup>. СБК концепциясини амалиётга татбиқ этиш юрак-қон томир касалликлари ва умумий ўлим ҳолатларини камайиши, аҳолининг умр кўриш давомийлигини ошиши ҳамда касалхона шароитида буйрак дисфункцияси асоратларини даволашга сарфланадиган харажатларни камайтиришда муҳим стратегик ёндошиш сифатида қаралади<sup>3</sup>. СБК нозологик тушунча сифатида қандли диабет (ҚД) билан хасталанган беморлар учун долзарблиги ҳамда буйрак касалликларнинг намоён бўлиши, эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олиш бўйича яратилган ёндашишларни такомиллаштириш муҳим аҳамият касб этади. Ногиронликка олиб келувчи сурункали касалликлар мавжуд болаларга тиббий ёрдамни кучайтириш учун касалликнинг тарқалиши, унинг ривожланиш ва авж олишининг хавф омилларини ўрганишга йўналтирилган эпидемиологик тадқиқотларни олиб бориш муҳимдир. Бу биринчи турдаги ҚД болалар ва ўсмирларда СБКни эрта ташхислаш, самарали даволаш ва олдини олиш, касалликнинг асоратларини авж олиш хавфини учраш даражасини камайтириш муаммонинг долзарблиги ва заруратини белгилаб беради.

Жаҳонда биринчи тур қандли диабет болалар ва ўсмирларда буйрак касалликларининг эпидемиологияси ва фармако-генетик хусусиятларини ташхислаш ҳамда даволаш самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Жумладан, NKF-K/DOQI замонавий таснифи бўйича минтақаларда биринчи турдаги ҚД болалар ва ўсмирларда сурункали буйрак касаллиги эпидемиологик кўрсаткичларини, касалликнинг ривожланиш ва авж олиш патогенезида метаболик бузилишлар таъсирини, эрта ташхислаш ва ривожланишида ангиотензин-айлантирувчи фермент (ААФ) гени полиморфизмининг башоратловчи аҳамиятини асослашдан иборат. Шунингдек, ААФ гени полиморфизмига боғлиқ ҳолда СБК башоратлашда сийдикдаги нейтрал альфа-глюкозидаза фаоллигини аниқлаш, нормоалбуминурия босқичидаги биринчи тур ҚД болалар ва ўсмирларда ААФ ингибиторининг (периндоприл) қўлланилишининг фармако-генетик самарадорлигини баҳолаш, касаллик асоратларни камайтириш, профилактик чора-тадбирлари механизмини такомиллаштириш муҳим аҳамият касб этади.

<sup>1</sup>World Health Organization. World Health Statistics 2014. <http://www.who.int/healthinfo/statistics>.

<sup>2</sup> Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш. и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения// Сахарный диабет. - 2011. - № 1. - С.81-88.

<sup>3</sup> Дедов И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации// Сахарный диабет. - 2017. - Т. 20. - №1. - С. 13-41.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, болалар ва ўсмирлар орасида қандли диабет асоратларини камайтириш тиббиёт ходимлари олдида турган долзарб муаммолардан биридир. Ушбу вазифаларни мақсадли бажариш 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида мамлакатимизда «ихтисослаштирилган тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, тез ва шошилиш тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш»<sup>4</sup> вазифалари белгиланган.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947 сонли «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси» ва 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071 сонли «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2016 йил 2 ноябрдаги ПҚ-2650 сонли «Ўзбекистонда 2016–2020 йилларда оналик ва болаликни муҳофаза қилиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Дунёда ўтказилган кўп сонли тадқиқотларга қарамасдан, ҚД касаллигида буйракнинг зарарланиши кеч ташхисланиши сабабли 1 тур ҚД болалар ва ўсмирларда СБК ривожланиши ва авж олиш хавфи омиллари, эпидемиологияси, уни даволаш ва олдини олишнинг самарали усуллари танлаш, баъзи ҳолларда эса ташхислаш ва даволаш муолажаларини кеч бошланиши оқибатида ўлим ҳолати келиб чиқиш муаммолари долзарбдир. Турли муаллифларнинг фикрига кўра болаликда касал бўлган беморларнинг 30 дан 50% касаллик бошланишидан 15-20 йил ўтгач, буйрак етишмовчилигидан вафот этадилар (Дедов И.И., 2017; Whelton P.K., 2017; Carey R.M., 2017). ААФ гени полиморфизмининг ААФ ингибиторларининг самарадорлиги ўртасидаги ўзаро боғлиқлик нохуш генотип варианты мавжуд беморлар учун янги, самарали ренопротектив воситаларни излаб топишга тўртки бўлади, бу эса диабетик нефропатияни даволашда индивидуал ёндашувни асослаб беради. ААФ ингибиторларини қўллаш протеинурияни камайтиради, ДН авж олишини ва унинг сурункали буйрак етишмовчилиги босқичига ўтишини секинлаштиради, натижада диабет ва нефропатия билан касалланган беморларнинг яшовчанлиги ошишига олиб келади (Whelton P., 2017; Carey R.M., 2017; Vejakama P., 2017; Ingsathi A., 2017).

---

<sup>4</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони

Артериал гипертензиясиз диабет ва микроалбуминурияли беморларда йил мобайнида ААФ периндоприлни кўллаш сийдик билан оксил ажралишини 45% камайтирган бўлса, юқоридаги муддатда кальций каналлари блокатори нифедипиннинг ишлатилиши фонида эса оксил экскрецияси аксинча 18 %га ошган (Toch H., 2014; Chalmers J., 2014). Таъкидлаш жоизки, ААФ ингибиторлари билан даволаш негизда гликемия ёки тўқималарни инсулинга резистентлик кўрсаткичларида ҳеч қандай ўзгаришлар аниқланмади (Lars Rydén, Peter J. Grant, 2014).

Ўзбекистонда 1 тур ҚД болалар ва ўсмирлар Миллий регистри маълумотларига кўра, СБЕ болаларда 50%, ўсмирларда эса 70% ҳолатда ўлим кузатилади, бунда сурункали гипергликемия ва ДНни эрта босқичларининг кеч ташхисланиши сабабли касаллик бошланишидан ҳисоблаганда болаларнинг ўртача умри 5,2 йил, ўсмирларда эса 6,4 йилни ташкил қилади (Г.Н.Рахимова, Н.У.Алимова, 2016). 2012 йилда 1 тур ҚД болалар, ўсмирлар ва катталарда ўтказилган скрининг тадқиқот натижаларига кўра фақат ДН ривожланган 4 ва 5 босқичларининг тарқалганлигини баҳолашга эришилди ҳолос, бунда ДН 4-босқичида протеинурия намоён бўлиши мос ҳолда 5,3%, 11,1% ва 25,9% ни ташкил қилди. ҚД 1 тури аниқланган болалар ва катта ёшли беморларда СБЕ мос равишда 0,74% ва 12,5% дан иборат бўлди, шунинг учун ДН ва унинг терминал босқичини эрта ташхислаш, башоратлаш муаммоси мамлакатимизда болалар нефрологияси ва диабетологиясининг ўта долзарб масалаларидан бири бўлиб қолмоқда (Г.Н.Рахимова, Н.У.Алимова, 2016). СБК янги таснифининг пайдо бўлиши билан ДН барча босқичларини ташхислаш имкони пайдо бўлди. Сўнгги йилларда адабиётларда ҚД ҳар иккала тури мавжуд беморларда ААФ генининг полиморфизмига боғлиқ равишда ДН даволаш ва ривожланишининг ирсий хавфи оммавий тарзда муҳокама қилинмоқда. Айни вақтда ушбу боғлиқлик текширилган аҳоли миллатига боғлиқ ҳолда ўзгариб борди (Yu Z., 2012), бироқ ўзбеклар популяциясида 1 тур ҚД болалар ва ўсмирларда бундай тадқиқотлар ҳамда НАУ босқичида буюрилган ААФ ингибиторларининг самарадорлигини ўрганиш бўйича тадқиқотлар олиб борилмаган. Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда, шуни таъкидлаш лозимки, ҚД да СБК клиник-патогенетик, эпидемиологик хусусиятларини ўрганиш, 1 тур ҚД болалар ва ўсмирларда ушбу асоратни даволаш ва олдини олиш, ташхислашга янгича ёндошиш усуллари ишлаб чиқиш СБЕ билан боғлиқ бўлган ногиронликни бартараф қилиш борасидаги вазифаларни ечишда долзарб муаммо ҳисобланади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассаса илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий эндокринология маркази илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ҳамда АТСС 12.2. «Ўзбек миллатидаги 2-турдаги ҚД беморларда TCF7L2, ACE, eNOS генлари генотипларининг учраши асосида диабетик макроангиопатия (ЮИК, миокард инфаркти) ва микроангиопатияларни (нефропатия, ретинопатия) башоратлаш усуллари ва

профилактикаси алгоритмини ишлаб чиқиш» (2012-2014) илмий лойиҳалари асосида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** ўзбек популяциясидаги 1 тур қандли диабетли болалар ва ўсмирларда сурункали буйрак касаллигини эпидемиологик ва фармоко-генетик хусусиятларини очиб бериш ҳамда касалликни ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишга бўйича таклифлар ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

NKF-K/DOQI янги таснифи бўйича Ўзбекистонда биринчи турдаги ҚДли болалар ва ўсмирларда сурункали буйрак касаллиги эпидемиологик кўрсаткичларини таҳлил қилиш;

биринчи турдаги ҚДли болалар ва ўсмирларда СБК ривожланиш ва авж олиш патогенезида метаболик бузилишларнинг таъсирини аниқлаш;

ўзбек популяциясига мансуб биринчи турдаги ҚД беморларда СБКни эрта ташхислаш ва унинг ривожланишида ангиотензин-айлантирувчи фермент (ААФ) гени полиморфизмининг прогностик аҳамиятини аниқлаш;

ААФ гени полиморфизмига боғлиқ ҳолда СБК башоратлашда сийдикдаги нейтрал альфа-глюкозидаза фаоллигини аниқлашнинг клиник-ташхисий аҳамиятини асослаш;

нормоалбуминурия босқичидаги биринчи тур ҚДли болалар ва ўсмирларда ААФ ингибиторининг (периндоприл) қўлланилишининг фармоко-генетик самарадорлигини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида мамлакатимизда истиқомат қилувчи, барча эндокринологик диспансерларнинг рўйхатида турган, 18 ёшгача бўлган биринчи тур қандли диабет билан хасталанган 594 нафар бола ва ўсмир олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** илмий тадқиқотлар асосида биринчи тур қандли диабетнинг сурункали буйрак касаллиги билан хасталанган болалар ва ўсмирларни ташхислашда антропометрик кўрсаткичлар, қон таркибидаги НbА1с, креатинин ва мочевина, микроалбуминурия, мальтозадан глюкозанинг ажралиш тезлиги бўйича нейтрал альфа-глюкозидаза ферменти фаоллиги, ангиотензин айлантирувчи фермент гени полиморфизмини аниқлаш олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Қўйилган вазифаларни бажариш мақсадида антропометрик, клиник-биокимёвий, генетик ва статистик текшириш усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор ўзбек популяциясига мансуб биринчи турдаги ҚД болалар ва ўсмирларда СБКда ААФ гени I/D полиморфизмининг тақсимланишининг ўзига хос хусусиятлари очиб берилган;

биринчи турдаги ҚД болалар ва ўсмирларда СБКда ААФ гени полиморфизми бўйича сийдикдаги нейтрал альфа-глюкозидаза ферменти фаоллигининг ирсий боғлиқлиги исботланган;

биринчи марта ААФ гени полиморфизмига боғлиқ ҳолда биринчи турдаги қандли диабет мавжуд болалар ва ўсмирларда СБК ривожланишининг

бирламчи профилактикаси ва НАУ босқичида периндоприлни қўлланилишининг самараси исботланган;

кон зардобидаги креатинин, микроалбуминурия ва КФТ асосланган сурункали буйрак касаллигининг NKF-K/DOQI (2002, 2013) таснифи бўйича биринчи турдаги қандли диабет болалар ва ўсмирларда сурункали буйрак касаллиги ривожланиш ва авж олишининг таҳлика омиллари, турли босқичларининг тарқалиши аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

қандли диабетнинг биринчи тури сурункали буйрак касаллиги тарқалишини баҳоловчи анкета-сўровномалар ишлаб чиқилган;

болалар ва ўсмирлардаги биринчи турдаги қандли диабетда СБК эпидемиологик, клиник ва фармако-генетик хусусиятлари ўрганилган;

қандли диабетнинг эрта босқичларда СБК ни ташхислаш, башоратлаш ва даволашнинг оптимал усули тавсия қилинган;

сурункали буйрак касаллиги ривожланиши ва авж олишида биринчи турдаги ҚД мавжуд болалар ва ўсмирларда сийдикдаги нейтрал альфа-глюкозидаза фаоллигининг референт ташхислаш қийматлари аниқланган;

ўзбек популяциясига мансуб биринчи турдаги ҚД болалар ва ўсмирларда СБК олдини олиш ва башоратлаш алгоритми ишлаб чиқилган;

СБК клиникагача бўлган босқичларини ташхислаш, биринчи турдаги ҚД болалар ва ўсмирларда нормоалбуминурия босқичида ААФ ингибиторларини узоқ муддат давомида қўллашнинг самарадорлиги ишлаб чиқилган;

СБК терминал босқичлари авж олиши ва ривожланишининг эрта бирламчи профилактикаси ва НАУ босқичидаги СБК ва диабетик нефропатияни эрта ташхислаш ва даволашни оптималлаштириш тизими ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган клиник тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, объектив клиник, эпидемиологик, антропометрик, клиник-биокимёвий ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, ўзбек популяциясидаги болалар ва ўсмирларда биринчи турдаги қандли диабетда буйрак касалликларининг эпидемиологияси ва фармако-генетик хусусиятларини олиб бориш тартиби халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти мамлакатимизда истиқомат қилаётган биринчи турдаги қандли диабет мавжуд болалар ва ўсмирларда СБК эрта босқичларини ривожланишида хавф омилларининг прогностик жиҳатдан ўзига хослигини аниқлаш ҳамда ААФ гени полиморфизмига ва сийдикдаги нейтрал алфа-глюкозидаза ферменти фаоллигига боғлиқ холда СБК ривожланишини эрта ташхислаш, ўз вақтида унинг олдини олиш ва башоратлаш алгоритмининг яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти болалар ва ўсмирларда биринчи турдаги қандли диабетда СБК эпидемиологик, клиник ва фармако-генетик мезонларини ўрганиш орқали амалга оширилган. СБК тарқалганлиги

бўйича аниқланган эпидемиологик маълумотлар вертикал бўйича эндокрин ёрдам кўрсатиш барча даражаларида биринчи турдаги ҚД билан касалланган беморларни кузатиш ва маҳаллий даволаш стандартларига мос равишда диabetологик хизматни оптималлаштиришни тақозо қилади. Тавсия қилинган ва амалиётга татбиқ қилинган СБК клиникагача бўлган босқичларида ташхислаш усуллари, биринчи турдаги ҚД болалар ва ўсмирларда узоқ муддатли ААФ ингибиторларини қўллашнинг самарадорлиги бўйича олинган маълумотлар НАУ босқичидаги СБК ва диabetик нефропатияни эрта ташхислаш ва даволашни ҳамда терминал босқичга ўтишнинг бирламчи профилактикасини оптималлаштиришга салмоқли ҳисса қўшиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши:** Ўзбек популяциясидаги болалар ва ўсмирларда биринчи турдаги қандли диabetда буйрак касалликлари эпидемиологияси ва фармако-генетик хусусиятларини ташхислаш ҳамда даволаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Диabetик нефропатия» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 4 апрелдаги 8н-д/72-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма мамлакатимизда болалар ва ўсмирлар орасида қандли диabet касаллигининг биринчи турида буйрак касалликларнинг эпидемиологияси, хавф омилларни аниқлаш ва фармако-генетик хусусият-лари тизимини ташкиллаштириш имконини берган;

«Биринчи турдаги қандли диabet бўлган болалар ва ўсмирларда сурункали буйрак касалликларини ташхислаш, олдини олиш ва даволаш мезонларини оптималлаш» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 4 апрелдаги 8н-д/72-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма ўзбек популяциясига мансуб болалар ва ўсмирларда қандли диabetли сурункали буйрак касаллигининг биринчи турини ташхислаш, танланган даволаш тизими ва беморлардаги генетик хусусиятларнинг олдини олиш ва самарали даволаш тизимини яратиш имконини берган;

ўзбек популяциясига мансуб болалар ва ўсмирларда биринчи турдаги қандли диabetда буйрак касалликларининг эпидемиологияси ва фармако-генетик хусусиятларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази, Тошкент ва Андижон вилоятлари эндокрин диспансери клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 20 июндаги 8н-д/136-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга жорий қилиниши қандли диabetли беморларда сурункали буйрак касаллиги болаларда 19,4 %га ва ўсмирларда 35,5 %га ташкил қилганлиги, касалликни эрта аниқлаш ва асоратларни камайтириш, генетик мойиллиги ва сийдикдаги касалликнинг замонавий маркерларини аниқланганлиги, ногиронликнинг олдини олиш ва даволаш профилактик ёрдам сифатини ошириш имконини яратган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий-амалий анжуманда, жумладан, 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманда муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 28 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссияси докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 9 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 109 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Ўзбек популяциясидаги болалар ва ўсмирларда биринчи турдаги қандли диабетда буйрак касалликларининг эпидемиологияси ва фармако-генетик хусусиятларининг замонавий талқини**», деб номланган биринчи бобида мавзу бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижалари, хорижий ва маҳаллий адабиётлар таҳлили батафсил ёритилган. Тадқиқот мақсадидан келиб чиқиб, ўзбек популяциясига мансуб болалар ва ўсмирларда биринчи турдаги қандли диабет ва унинг асоратлари мавжуд ташхисоти, клиникаси ва профилактика усулларининг афзаллик ва камчиликлари таҳлил қилинган, шунингдек, мазкур муаммонинг ўз ечимини топган ҳамда ечими топилиши лозим бўлган жиҳатлари белгиланган.

Диссертациянинг «**Ўзбек популяциясидаги болалар ва ўсмирларда биринчи турдаги қандли диабетда буйрак касалликларининг эпидемиологияси ва фармако-генетик хусусиятларининг ўрганиш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материал ва услублари баён қилинган, тадқиқотларга жалб қилинган 1-турдаги ҚД мавжуд болалар ва ўсмирлар тавсифи ва қўлланган усуллар ҳамда олинган натижаларни баҳолаш ўтказилган статистик усуллар келтирилган.

Тадқиқотлар 3 босқичда амалга оширилган: I босқич – СБК тарқалганлиги, 1 тур ҚД болалар ва ўсмирларда СБК ривожланиши ва авж олишининг хавф омилларининг эпидемиологик хусусиятлари; II босқич – 1 тур ҚД болалар ва ўсмирларда СБК клиник, биокимёвий, гемодинамик, молекуляр-генетик кўрсаткичларини баҳолаш; III босқич – ААФ гени полиморфизмига боғлиқ ҳолда НАУ босқичида ААФ ингибитори периндоприлни қўллаш самарасини баҳолаш.

Ҳар бир текширилувчи учун алоҳида унификацияланган баённома тўлдирилиб, унда паспорт, анамнез, антропометрик ва лабораториявий маълумотлар қайд қилинди.

СБК ривожланиш ва авж олиш хавф омиллари ва эпидемиологик кўрсаткичларни ўрганиш мақсадида Тошкент шаҳри, ҚР, Андижон, Фарғона, Наманган, Сурхондарё, Хоразм вилоятлари эндокринологик диспансерларида назоратда бўлган 594 нафар бола ва ўсмир текширувдан ўтказилди. Беморлар қай миллатга мансублигига қараб диққат билан танлаб олинди, бунда икки, имкониятга қараб учта авлод бўйича шажараси ва ҳужжатлардаги маълумотлар ўрганилди.

Тадқиқотларга киритиш мезонлари: ёши >1 ёш <18 ёш, ҚД 1-тури. Тадқиқотлардан истисно қилиш мезонлари: Кетоацидоз, кетоз.

Биринчи тур ҚД болалар ва ўсмирлар қон зардобадаги креатинин, микроалбуминурия ва КФТ ҳисоблаш йўли билан NKF-K/DOQI (2002, 2013) таснифи бўйича тақсимланди.

СБК метаболик ва фармако-генетик хусусиятларини текшириш мақсадида Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббий эндокринология маркази болалар эндокринология бўлимида стационар даволанишда бўлган 120 нафар ўзбек популяциясига мансуб 1-тур ҚД болалар ва ўсмирлар текширувдан ўтказилди. Клиник кўрик, анамнез йиғиш, умумклиник, биокимёвий, инструментал, генетик текширувлар, тор мутахассисликлар кўриги амалга оширилди.

1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда меъёрдан оған кўрсаткичларни аниқлаш ва натижаларни таққослаш учун мос ҳолда ёш ва жинсдаги 30 нафар соғлом бола ва ўсмирдан иборат назорат гуруҳи шакллантирилди.

Жисмоний ривожланишни баҳолашнинг антропометрик усули тана вазни, бўй, тана вазни индексини (ТВИ) ўлчашни ўз ичига олди.

Биокимёвий текширишлар қуйидагилардан иборат бўлди: ҚУТ, СУТ, углевод, липид алмашинуви кўрсаткичлари, сийдикчил, КФТ аниқлаш билан креатинин, фибриноген, фибринолитик фаоллик (ФФ), протромбин вақти (ПТВ), тромботест (ТТ).

Гликирланган гемоглобин (HbA1c) ва микроалбуминурия (МАУ) DCA Vantage компанияси (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия) автоматик анализаторида иммунофермент усул ёрдамида аниқланди. HbA1c аниқлаш усули NGSP (The National Glycohemoglobin Standardization Program) сертификатида мос ҳолда амалга оширилди. Углевод алмашинуви бузилишининг компенсация даражаси ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes Consensus Guidelines, 2014) бўйича баҳоланди. Гликирланган гемоглобиннинг мақсадга мувофиқ миқдори сифатида  $\leq 7,5\%$  қабул қилинди.

Сийдикдаги нейтрал альфа-глюкозидаза фаоллиги мальтозадан глюкоза ҳосил бўлиш тезлиги бўйича ўлчанди. Қорачиқни кенгайтиришдан сўнг кўз тубини бевосита офтальмоскопия усули билан Kohner E. ва Portae M. таснифи бўйича диабетик ретинопатия ташхиси қўйилди.

Функционал текшириш усуллари: ЭКГ, кундузги ва тунги АҚБ ва ЮҚС аниқлаш. Буйракларнинг шикастланиш босқичларини баҳолаш КФТ катталиги бўйича баҳоланди, КФТ ни ҳисоблашда Шварц формуласидан фойдаланди.

Геном ДНКсини ажратиш ва ААФ гени I/D полиморф маркери бўйича генотиплаш ЎЗР ФА ўсимликлар генетикаси ва экспериментал биологияси институти, одам функционал геномикаси лабораториясида ўтказилди. Diatom™ DNA Prep 200 куруқ реагентлар йиғмасини қўллаган ҳолда Higuchi H.Erich (1989) усули бўйича ДНК ажратиб олинди.

ААФ гени полиморфизмига боғлиқ ҳолда НАУ босқичига ААФ ингибитори периндоприлни қўллаш самарасини баҳолаш учун ҚД давомийлиги 10 ва ундан кўп йил бўлган, НАУ босқичидаги биринчи тур ҚД мавжуд 12 дан 17 ёшгача бўлган 22 нафар болалар ва ўсмирлар текширувдан ўтказилди. Беморлар ААФ гени полиморфизми бўйича 2 гуруҳга ажратилди: 1 гуруҳ (n=11) – II генотип тутувчи беморлар ва 2 гуруҳ (n=11) – DD генотиби тутувчи беморлар.

Асосий даво муолажалари билан бир қаторда (интенсив инсулинтерапия) нефропротекция мақсадида ААФ ингибитори гуруҳи вакили бўлган «Сервье» фирмаси дори воситаси Периндоприл (Престариум) 2,5 мг/кунига буюрилди. 6 ойлик терапия негизида ААФ гени полиморфизмига боғлиқ равишда углевод, липид алмашинуви кўрсаткичлари, биокимёвий кўрсаткичлар, МАУ, КФТ, сийдикдаги нейтрал альфа-глюкозидаза баҳоланди.

Олинган натижалар Excel-2010, STATISTICA 6,0 (Stat Soft, 2001) компьютер дастурлари ёрдамида қайта ишланди. Имкониятлар нисбати ва 95% ишончлилик интервали мантиқий регрессия усули ҳисобланди. Кўрсаткичларнинг ишончлилик даражаси  $\chi^2$  (Пирсон мезони) нопараметрик мезони, кам танловларда эса аниқ Фишер-Ирвин мезонидан фойдаланилди.

Микдорий катталикларнинг ишончлилик даражаси эса Вилкоксон мезонини қўллаш билан амалга оширилди. Микдорий кўрсаткичлар  $M \pm SD$  кўринишида ҳамда медиана (Me) ва 25 ва 75 перцентили (IQR) ифодаланди.  $p < 0,05$  катталигида гуруҳлар ўртасидаги фарқ статистик ишонарли деб қабул қилинди.

**Диссертациянинг «Биринчи турдаги қандли диабетли болалар ва ўсмирларда сурункали буйрак касаллиги эпидемиологик кўрсаткичларини ўрганиш»** деб номланган учинчи бобининг биринчи қисмида Тошкент шаҳри, ҚР, Андижон, Наманган, Фарғона, Сурхондарё, Хоразм вилоятлари эндокринология диспансерларида назоратда бўлган жами 594 нафар биринчи турдаги ҚД билан касалланган бола ва ўсмирни текшириш натижалари баён қилинган. Биринчи тур ҚДли болалар жинси ва ёши бўйича тақсимланганда уларнинг сони 56,4% (n=335), ўсмирлар 43,6% (n=259) ни ташкил қилди. Умумий текширилганларнинг 44,9% (n=267) ўғил болалар, 55,1% (n=327) эса қиз болалардан иборат бўлди.

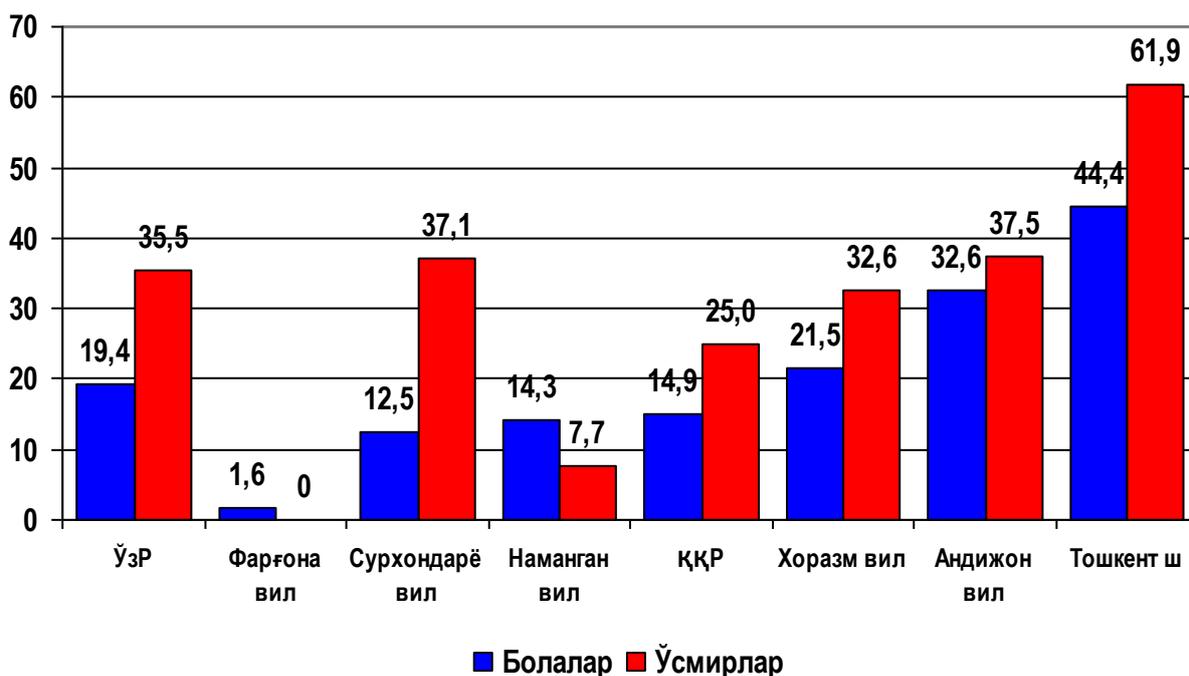
Биринчи тур ҚД учраган болалар ва ўсмирлардаги гендер тадқиқотлар натижаларида аниқланишича, болалар 41,5/58,5% (n=139/196) ҳамда ўсмирлар 49,4/50,6% (n=128/131) ўртасида аёлларнинг кўпроқ учраши аниқланди. Таъкидлаш жоизки, сўнгги йилларда ўтказилган тадқиқотларда буйрак

патологиялари ривожланишида беморларнинг жинсига кўпроқ эътибор қаратила бошлади, ушбу белгига боғлиқ ҳолда СБК даволашга янги ёндошувлар ишлаб чиқилмоқда (Neugarten J. et al., 2000; Yanes L. L. et al., 2008).

Тадқиқотларимизнинг вазифаларидан бири бу 1-турдаги ҚД болалар ва ўсмирларда қон зардобидаги креатинин ва КФТ ҳисоблаш орқали СБК тарқалганлик даражасини аниқлашдан иборат эди. Биринчи марта ўзбек популяциясига мансуб 1-турдаги ҚД болалар ва ўсмирларда СБК тарқалганлигини барча бешта босқични эътиборга олиб баҳолаш амалга оширилди.

Текширув олиб борилган минтақаларда 1-тур ҚД болаларда аксарият ҳолларда – 80,6% СБК кузатилмаган, СБК I босқичи - 7,5%; II босқичи - 6,6%, III босқичи - 4,2% ва IV босқичи - 1,2%ни ташкил қилди. Демак, 1-тур ҚД болаларда СБК учраш даражаси 19,4% ташкил этди.

Текширилган минтақалардаги 1-тур ҚД ўсмирларнинг аксарияти (64,5%) СБК сиз кечган, СБК I босқичи - 17,0%; II босқич - 8,1%; III - 4,6% ва IV - 5,8%ни ташкил қилди. 1-тур ҚД ўсмирларда СБК V босқичи аниқланмади. Бундан келиб чиқадики, ўсмирлар ўртасида тарқалганлик даражаси 35,5% ни ташкил қилди (1-расм).



**1-расм.** Ўзбекистон Республикаси бўйича ва вилоятлар кесимида сурункали буйрак касаллиги тарқалганлиги

Қандли диабет компенсацияси ( $HbA1c \leq 7,5\%$ ) бўлган болалар гуруҳида СБК авж олиб бориши билан болалар сони камайиб борди. Компенсацияланган шахсларда СБК IV ва V босқичлари аниқланмади. Декомпенсацияланган шахслар ўртасида ҳам СБК авж олиб бориши билан беморлар сони камайиб борди, бироқ компенсацияланган беморлардан фарқли равишда уларда СБК IV босқичи ташхисланди.

Ўсмирлар ўртасида ҳам айнан шундай манзара кузатилди: Қандли диабетнинг компенсацияли кечиши бўлган гуруҳда СБК IV босқичи аниқланмади ва СБК авж олиб бориши билан ўсмирларнинг кўрсаткичлари камайди, бироқ  $HbA1c >7,5\%$  бўлган гуруҳда СБК IV босқичи ташхисланди.

Шундай қилиб, компенсация даражасига боғлиқ ҳолда 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларни текшириш натижаларининг таҳлилида аниқланишича, СБК ривожланиши ва авж олишида компенсация даражаси муҳим аҳамиятга эга. Ушбу маълумотлар эса кейинги тадқиқотларда хавф гуруҳини шакллантиришда муҳим аҳамиятга эга.

**«Биринчи турдаги қандли диабет мавжуд болалар ва ўсмирларда СБК ривожланиши ва авж олиш хавф омилларини ва клиник кўрсаткичларни ўрганиш»** иккинчи қисмида СБК ривожланиши ва авж олиш даражасига боғлиқ равишда 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда хавф омиллари, биокимёвий, генетик кўрсаткичлар чуқур ўрганилди.

1-тур ҚД болалар ва ўсмирларнинг аксариятида сурункали буйрак касалликларининг  $K/DOQI$  (2002, 2013 й.) бўйича I ва II даражалари таснифланади. ҚД давомийлиги ортиб бориши билан СБК ривожланиши ва авж олиши ҳам кузатилиши тадқиқотларда аниқланди.

Болалар ва ўсмирларда 1-тур ҚД компенсацияси гликирланган гемоглобин ( $HbA1c$ ) миқдори бўйича баҳоланди.

СБК биринчи босқичида 15,6% текширилувчиларда  $HbA1c \leq 7,5\%$ , айти шундай миқдорда  $HbA1c >7,5 < 9,0\%$ , 68,8% да эса  $HbA1c \geq 9,0\%$  эканлиги аниқланди.

СБК II босқичида 37,5% текширилувчиларда  $HbA1c \leq 7,5\%$ ,  $HbA1c >7,5 < 9,0\%$  бўлган ҳолатлар аниқланмаган ва 62,5% 1 тур ҚД болалар ва ўсмирларда  $HbA1c \geq 9,0\%$  эканлиги аниқланган.

СБК III босқичида бўлган 1-тур ҚД болалар ва ўсмирлар барчаси декомпенсацияланган бўлиб, 20% беморда  $HbA1c >7,5 < 9,0\%$ , текширилганларнинг 80,0% эса -  $HbA1c \geq 9,0\%$  ташкил қилди.

СБК IV босқичидаги беморлар ҳам декомпенсация давридагилиги аниқланди: 22,2% беморда  $HbA1c >7,5 < 9,0\%$  ва  $HbA1c \geq 9,0\%$  кўрсаткичи 77,8% болалар ва ўсмирларда қайд қилинди.

Шундай қилиб, ҳатто СБК I ва II босқичларида ҳам декомпенсация давридаги болалар ва ўсмирлар сони компенсацияланганларга нисбатан кўп учрайди. 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда СБК III ва IV даражалари диабетнинг компенсацияланган шакли умуман кузатилмади ( $HbA1c \leq 7,5\%$ ).

Шундай қилиб, СБК даражасига боғлиқ ҳолда  $HbA1c$  миқдори таҳлиллари кўрсатишича, углевод алмашинувининг компенсацияси 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда СБК ривожланиши ва авж олишида муҳим аҳамиятга эга, бундан ташқари ҳатто компенсацияланган 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда ҳам ( $HbA1c \leq 7,5\%$ ) I босқичда (15,6%) ва II босқич СБК (37,5%) аниқланади, бу эса яна бир бор 1-тур ҚД аниқланиши билан СБК эрта ташхислаш заруриятини тасдиқлайди.

СБК босқичлари ва СБК бор ёки йўқлигига боғлиқ ҳолда баъзи клиник кўрсаткичларнинг учраш даражаси таҳлил қилинди. Семизлик, қандли диабет

бўйича ирсий мойиллик таҳлил қилинганида текширилган гуруҳларда ишонарли фарқлар кузатилмади. АГ бўйича ирсий мойиллик СБК барча босқичларида СБК аниқланмаганларга нисбатан юқорилиги аниқланди – СБК (I-71,9%; II- 62,5%; III-90,0%; IV- 55,6%).

1-тур ҚД болалар ва ўсмирлар анамнезида бошидан ўтказган вирусли касалликлар таҳлилида аниқланишича, ушбу касалликлар асосан қизамиқ, қизилча ва паротит билан касалланиш СБК мавжуд беморларда кўплиги қайд қилинди. Текширилган гуруҳларда ретинопатия учраши деярли фарқ қилмади. Вибрацион сезгирлик кўрсаткичи ҳам гуруҳлар ўртасида деярли фарқланмади.

СБК босқичларига мос ҳолда албуминурия учраш даражасини таҳлилида барча НАУли 1-тур ҚД болалар ва ўсмирлар СБК бўлмаган гуруҳга киритилди. НАУли беморлар гуруҳида бирорта ҳам СБК ҳолати аниқланмади. Барча 1 тур ҚД болалар ва ўсмирлар СБК 1 босқичида бўлди – 100%, СБК II босқичида – 75,0%, СБК III босқичида - 90,0% ва IV босқичида - 16,7% МАУ аниқланди. Яққол протеинурия (ЯПУ) СБК II босқичида – 25,0%, СБК III босқичида - 10,0% ва СБК IV босқичида – 83,3% ташкил қилди.

К/DOQI (2002, 2013й.) янги таснифи қўлланиши 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларнинг 56,6% эрта босқичларда буйрақлар фаолияти пасайишини аниқлаш имконини берди. 1-тур ҚД болалар ва ўсмирлар ўртасида СБК V босқичи (<15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) аниқланмади.

Углевод алмашинувининг кўрсаткичлари: гликемия, ўртача кунлик гликемия ва HbA1c ҳам СБК ривожланиши ва авж олиб боришига боғлиқ равишда ортиб борди. Агар СБК бўлмаган гуруҳда гликемия  $7,5 \pm 1,9$  ммоль/л га тенг бўлган бўлса, СБК IV босқичида бу кўрсаткич  $8,3 \pm 2,0$  ммоль/л натижани кўрсатди. СБК аниқланмаган 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда HbA1c кўрсаткичи  $9,4 \pm 2,3\%$  га, СБК IV босқичида эса  $10,2 \pm 1,7\%$  га тенг бўлди. Гликирланган фибриноген эса гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан фарқланмади.

Албуминурия кўрсаткичи СБК ривожланиши ва авж олиб бориши билан ишонарли равишда ортиб борди, яъни СБК I босқичида  $29,5 \pm 15,2$  мг/л, СБК II босқичида  $35,0 \pm 16,0$  мг/л, СБК III босқичида  $122 \pm 36,4$  мг/л ва СБК IV босқичида  $334,7 \pm 195$  мг/л тенг бўлди.

Креатинин кўрсаткичи бўйича эса гуруҳлар ўртасида фарқ аниқланмади. Бу ҳолатни СБК IV босқичидаги турли ёшдаги болалар ва ўсмирлар бўй узунлиги, тана вазни каби антропометрик кўрсаткичлар ва КФТ турли миқдорларда бўлиши билан тушунтириш мумкин.

Коптокчалар фильтрация тезлиги СБК авж олиб бориши билан камайиши кузатилиб, СБК босқичларини ташхисий мезонларига мос келди.

Кундузги ва тунги систолик АҚБ, диастолик АҚБ ва ЮҚС каби гемодинамик кўрсаткичлар ва СБК авж олиб боришига мос ҳолда ортиб бориши аниқланади.

Сийдикдаги альфа-глюкозидазага нисбатан ҳам айни юқоридаги мойиллик кузатилди. Яъни СБК ривожланиши ва авж олишига мос ҳолда ортиб борди. СБК аниқланмаган текширилган гуруҳ беморларида сийдикда альфа-глюкозидаза  $0,36 \pm 0,3$  ммоль глюкоза/л.соатга тенг бўлган бўлса, СБК I

босқичида  $0,39 \pm 0,4$  ммоль глюкоза/л.соат, II босқичда -  $0,59 \pm 0,3$  ммоль глюкоза/л.соат, III босқичда -  $0,54 \pm 0,4$  ммоль глюкоза/л.соат ва СБК IV босқичида  $0,80 \pm 0,5$  ммоль глюкоза/л.соат натижалар қайд қилинди.

Шундай қилиб, 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда СБК мавжудлигига мос ҳолда баъзи клиник белгиларнинг таҳлили шуни кўрсатадики, СБК ривожланиши ва авж олиб боришида гликемия, ўртача кунлик гликемия ва HbA1c%, систолик АҚБ, диастолик АҚБ ва ЮҚС каби гемодинамик кўрсаткичлар, албуминурия даражаси, КФТ, холестерин ва сийдикдаги нейтрал альфа-глюкозидаза кўрсаткичлари билан боғлиқлиги аниқланди. Ушбу кўрсаткичлар СБК ривожланиб ва авж олиб бориш даражасига мос равишда ишонарли тарзда ўзгариб боради.

**«Биринчи тур қандли диабет мавжуд болалар ва ўсмирларда СБК ривожланиши ва авж олиб боришида ангиотензин айлантурувчи фермент гени полиморфизмини аниқлаш»** учинчи қисмида СБК ривожланиши ва авж олишида ААФ гени I/D полиморфизмининг аҳамияти ўрганилган. СБК турли босқичлари бўлган 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда генотиплаш ўтказилди.

1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда уларнинг жинсига боғлиқ ҳолда ААФ гени генотипларини тарқалиши эркак жинслиларда DD генотипига нисбатан (37,2%) II генотипи устунлик қилди, айни вақтда аёлларда эса II генотипига нисбатан (49%) DD генотипи (68,8%) кўпроқ аниқланди. Бу эса СБК аёлларда эркакларга нисбатан кўпроқ кузатилишидан далолат беради.

ААФ гени полиморфизмига боғлиқ ҳолда баъзи клиник кўрсаткичлар ўрганилди. Семизлик бўйича ирсий мойиллик таҳлилида ААФ гени II ва DD генотиплари бор ўртасида ишонарли фарқ аниқланмади. 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда АГ бўйича ирсий мойиллик II генотип тутувчиларга нисбатан DD генотип тутувчиларда юқорилиги, ҚД бўйича ирсий мойиллик эса аксинча бўлди.

Анамнезида ўтказган вирусли касалликлар таҳлили бўйича қизамиқ, қизилча, гепатит ва ОРВИ II генотип учровчиларда, паротит кўрсаткичи эса DD генотип тутувчи беморларда юқорилиги аниқланди.

Албуминурия кўрсаткичи ААФ гени полиморфизми билан бевосита боғлиқ бўлиб, НАУ гуруҳида II генотипи 59,2% учраган бўлса, DD генотипи 27,9% ҳолатда учради.

1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда ЯПУ гуруҳида II генотипли бирорта ҳолат аниқланмаган ҳолда, DD генотипи 34,9% ҳолатда кузатилди. МАУ гуруҳида солиштирилаётган турли генотип гуруҳлари ўртасида ишонарли фарқлар аниқланмади. Албуминурия авж олиб бориши билан II генотип тутувчилар сонининг камайиши ва DD генотип тутувчи шахслар учраши ортиб борди.

Гликемия ва гликемик профил каби углевод алмашинувининг кўрсаткичлари генотипига D аллелининг кўшилиши билан ва DD генотипида II генотипли гуруҳга нисбатан ортиб борди.

Гликирланган гемоглобин кўрсаткичлари текширилувчи гуруҳлар орасида фарқланмади.

Албуминурия кўрсаткичи таҳлилида аниқланишича, генотипга D аллел киритилиши ва тўпланиши билан албуминурия даражаси ҳам ортиб борди.

ЯПУ гуруҳида эса II генотиби аниқланган ҳолат умуман аниқланмади, ушбу гуруҳдаги барча I-тур ҚД болалар ва ўсмирлар ID ва DD генотипларга эга бўлди. Бунда DD генотибли гуруҳда албуминурия кўрсаткичи ( $374,0 \pm 189,8$  мг/л) ID генотибли гуруҳга нисбатан ишонарли даражада ( $83,3 \pm 5,7$  мг/л) юқори бўлди.

I-тур ҚД болалар ва ўсмирлар гуруҳида СБК авж олиб бориши билан КФТ кўрсаткичи ишонарли тарзда ортиб борди.

Сийдикдаги нейтрал альфа-глюкозидаза ферменти миқдори DD генотибида ( $0,61 \pm 0,4$  ммоль глюкоза/л.соат) ва ID генотибида ( $0,65 \pm 0,3$  ммоль глюкоза/л.соат) II генотип кўрсаткичларига ( $0,21 \pm 0,2$  ммоль глюкоза/соат) нисбатан юқори бўлди.

II генотипига эга беморларга нисбатан DD генотибли шахсларда ретинопатия кўрсаткичи юқорилиги аниқланган бўлса-да, улар ўртасида ишонарли фарқлар аниқланмади.

Вибрацион сезгирлик барча текширилувчи гуруҳларда деярли бир хилда ва бу фарқлар статистик жиҳатдан ишонарли бўлмади.

Шундай қилиб, ААФ гени полиморфизмига боғлиқ ҳолда баъзи клиник белгилар таҳлилида аниқланишича, КФТ ва албуминурия ААФ гени полиморфизми билан тўғридан-тўғри боғлиқдир. Генотипда D аллелни тўпланиши билан I-тур ҚД болаларда юқоридаги кўрсаткичларнинг статистик жиҳатдан ишонарли ҳолда ортиши/камайиши кузатилди. Сийдикдаги нейтрал альфа-глюкозидаза ферменти DD генотипига боғлиқ кўрсаткич бўлиб ҳисобланади.

СБК бўлмаган гуруҳда ААФ гени полиморфизми тарқалишини таҳлил қилганимизда, ID (21,2%) ва DD (23,1%) генотипларга нисбатан II генотиби (55,8%;  $p < 0,0001$ ) кўпроқ учраши аниқланди (1-жадвал).

**1-жадвал**

**Сурункали буйрак касаллиги босқичига боғлиқ ҳолда ААФ гени полиморфизмининг учраш даражаси**

Кўрсаткичлар	СБК(-) с НАУ, n=52 (43,3%)		Сурункали буйрак касаллиги босқичлари							
			I босқич, n=32 (26,7%)		II босқич, n=8 (6,7%)		III босқич, n=10 (8,3%)		IV босқич, n=18 (15,0%)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
II, n=49	29	55,8	18	56,3	2	25,0	-	-	-	-
ID, n=28	11	21,2	14	47,7	2	25,0	1	10,0	-	-
DD, n=43	12	23,1	-	-	4	50,0	9	90,0	18	100,0

СБК I-босқичи мавжуд беморлар ўртасида ҳам II генотибли беморлар кўплиги (56,3%;  $p = 0,45$ ) аниқланди, айти вақтда ID генотип (47,7%) учраган бўлса, DD генотиби умуман кузатилмади.

I-тур ҚД болалар ва ўсмирларнинг СБК II босқичини ярмида (50%) DD генотиби аниқланди, тўртдан бир қисмида II генотиби (25,0%) ва ID генотиби (25%) аниқланди.

СБК III босқич беморларнинг аксарияти (90,0%;  $p < 0,0001$ ) DD генотиби ташувчиси эканлигини кўриш мумкин. СБК IV босқичли беморларда I аллели ва II генотиби умуман аниқланмади, барча беморлар (100%) DD генотиби ташувчилари бўлди, бу эса яна бир бор 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда СБК ривожланишида ААФ гени полиморфизми ролини кўрсатмоқда. Ўзбек популяциясига мансуб 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда II (49-40,8%) ва DD (43-35,8%) генотиплари гомозигота ташувчилари аниқланди.

Биз томондан олинган натижалар ААФ гени D аллели ва DD генотипини касалланиш ва сурункали буйрак касалликларининг (гломеруляр ва тубуло-интерстициал) авж олиб бориши боғлиқлигини кўрсатиб ўтилган илмий тадқиқот натижалари билан мос келади (Акман В., 2009).

Шундай қилиб, К/DOQI (2002; 2013) тавсиялари, ААФ гени полиморфизми ва КФТ ҳисоблаш орқали ўзбек популяциясига мансуб 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда буйрак шикастланишлари учраш даражасини янгича баҳолашга имкон берди. Ўтказилган тадқиқотларнинг кўрсатишича, 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда СБК ривожланиши ва авж олиб бориши ААФ гени I/D полиморфизми билан бевосита боғлиқ, бунда DD генотиби СБК авж олишининг маркери сифатида баҳоланади.

**«Қандли диабетнинг биринчи тури мавжуд болалар ва ўсмирларда сийдикдаги нейтрал  $\alpha$ -глюкозидаза фаоллигини ўрганиш»** биринчи тур қандли диабет болалар ва ўсмирларда СБК ривожланиши ва авж олишини башоратлаш ва эрта ташхислашда ферментуриянинг клиник аҳамияти ҳамда ААФ гени полиморфизми билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш ушбу бўлимнинг мақсади бўлиб ҳисобланади.

1-тур ҚД болалар ва ўсмирлар сийдигида нейтрал  $\alpha$ -глюкозидаза фаоллигини соғлом болалар ва ўсмирлар билан солиштирма текширувлар кўрсатишича, текширилган беморларда ушбу фермент фаоллиги соғлом текширилувчиларга нисбатан юқорилиги аниқланди.

Албуминурия даражасини ортиб бориши билан фермент фаоллиги ҳам ортиб боради. МАУ босқичида НАУ босқичига нисбатан нейтрал  $\alpha$ -глюкозидаза фаоллиги 1,4 мартага, яққол намоён бўлган протеинурия босқичида эса 1,7 мартага ишонарли тарзда ортиши аниқланди.

ҚД давомийлигига мос ҳолда сийдикдаги нейтрал  $\alpha$ -глюкозидаза фаоллигини ўрганишда касаллик давомийлиги 5 йилгача бўлган муддатда ушбу кўрсаткичнинг ортиб бориши аниқланди, бу эса эрта босқичларда буйрак шикастланишидан далолат беради. ҚД давомийлиги 5-10 йил бўлганида ушбу фермент фаоллиги албуминурия ортиб боришига мос ҳолда кучайиб борди. ҚД давомийлиги 10 йилдан юқори бўлганида нейтрал  $\alpha$ -глюкозидаза фаоллиги буйрак шикастланишининг барча босқичларида камроқ намоён бўлди, бу эса касалликнинг ва буйрак шикастланишининг эрта босқичларида унинг аҳамиятли эканлигини кўрсатади, ҚД давомийлиги ортиб бориши билан нейтрал  $\alpha$ -глюкозидазанинг ташхислаш аҳамиятини йўқота боради, эҳтимол, узоқ вақтли инсулин танқислиги шароитида буйрак каналчалари хужайралари ишемияси ва кучсизланиши юз беради.

СБК босқичи ва ААФ гени полиморфизмига боғлиқ равишда нейтрал  $\alpha$ -глюкозидаза фаоллигини ўрганишда, 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда сийдикдаги ушбу фермент фаоллиги нафақат СБК барча босқичларида, балки СБК бўлмаган II генотипли шахсларга нисбатан ID ва DD генотипли беморларда ишонарли тарзда юқорилиги кузатилди, яъни ушбу фермент фаоллиги ААФ гени бўйича генетик жиҳатдан боғлиқлиқлиги аниқланди. Биринчи марта генотипда D аллель тўпланиши билан нейтрал  $\alpha$ -глюкозидаза ферменти фаоллигининг ортиб бориши аниқланган (2-жадвал).

2-жадвал

**СБК босқичи ва ААФ гени полиморфизмига боғлиқ ҳолда нейтрал  $\alpha$ -ГЛ фаоллиги (ммольглюкоза/л.соат)**

генотип	СБК (-) с НАУ, n=52	Сурункали буйрак касаллиги босқичлари			
		I босқич, n=32	II босқич, n=8	III босқич, n=10	IV босқич, n=18
II	0,24±0,055	0,13±0,012	0,06	-	-
ID	0,63±0,058***	0,64±0,080***	0,75±0,27	0,77	-
DD	0,40±0,042*	-	0,69±0,04	0,51±0,39	0,80±0,45

Изох: \* - фарқлар II гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли  
(\* - P<0,05, \*\*\* - P<0,001)

Шундай қилиб, олинган натижалар нейтрал  $\alpha$ -глюкозидаза ферменти фаоллигини аниқлаш нафақат 1-тур ҚД 1 болалар ва ўсмирларда СБК эрта ташхислашга, балки СБК ривожланиши ва авж олишини башоратлашга имкон беради. Нейтрал  $\alpha$ -глюкозидаза фаоллиги кўрсаткичини >0,67 ммольглюкоза/л.соат бўлиши, ААФ гени DD ва ID генотипарини мавжудлигида СБК авж олиши хавфи борлигидан далолат беради ва МАУ ривожлангунга қадар СБК ривожланиши ва авж олиши хавфини башоратлашга ва зарурий чора-тадбирлар қўллашни бошлашга имкон беради.

**«Қандли диабетнинг биринчи тури мавжуд болалар ва ўсмирларда ААФ ингибитори периндоприлнинг СБК авж олиши ва ривожланишида фармако-генетик самарадорлигини баҳолаш»** 1-тур қандли диабет болалар ва ўсмирларда ААФ гени полиморфизмига боғлиқ ҳолда ААФ ингибитори билан даволаш негизида баъзи клиник кўрсаткичларнинг ўзгаришлар динамикасини ўрганиш ушбу бўлимнинг вазифаси бўлиб ҳисобланади.

Ёши 12 дан 17 ёшгача бўлган (ўртача ёш – 14,8±0,26 ёш), касаллик давомийлиги 10 йил ва ундан кўп (10,5±0,35 йил) НАУ босқичидаги 22 нафар 1 тур ҚД болалар ва ўсмирлар текширувдан ўтказилди.

Текширилган шахслар ААФ гени полиморфизмига қараб 2 гуруҳга ажратилди: 1 гуруҳ (n=11) – II генотип тутувчи шахслар ва 2 гуруҳ (n=11) – DD генотипи тутувчи шахслар.

Барча текширилган беморларда интенсиф инсулинотерапия билан бир қаторда ААФ ингибитори - периндоприл (Престариум) («Сервье» фирмаси, Франция) 2,5 мг/сутка дозада буюрилди. Кузатувлар 6 ой давомида олиб борилди.

II генотипли болалар ва ўсмирлар гуруҳида периндоприл билан даволаш негизида кундузи систолик АҚБ 4,2%, диастолик АҚБ 3,6% ҳамда ЮҚС нинг 6,4% камайиши аниқланди. АҚБ тунги соатларда ўзгариши унчалик аҳамиятсиз бўлди.

DD генотип тутувчиларда кундузги систолик АҚБ, диастолик АҚБ кўрсаткичларида даволашгача ва ундан кейин ҳам фарқ кузатилмади.

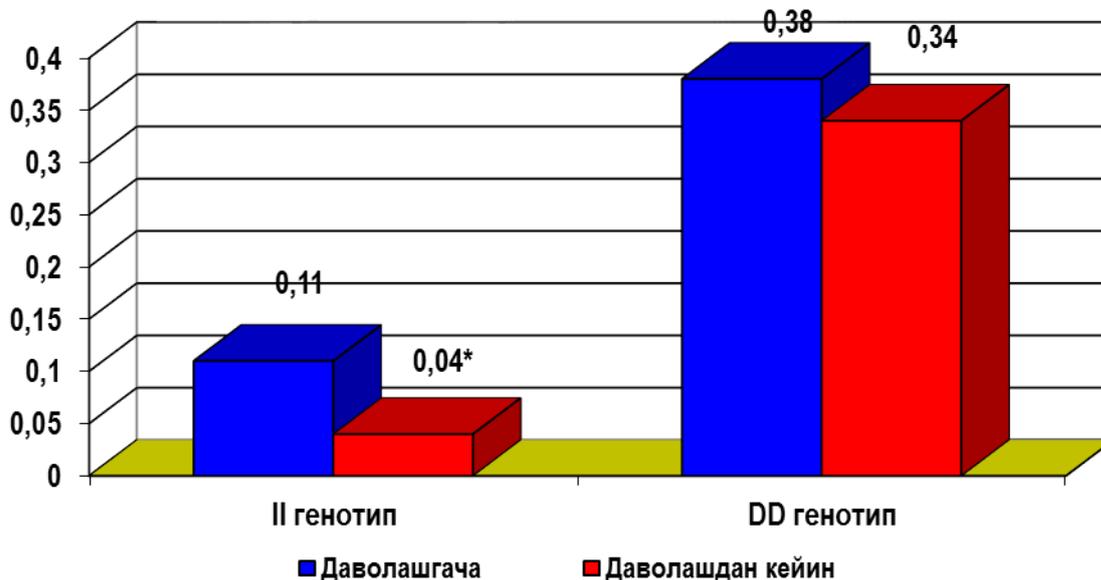
1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда коагулограмма кўрсаткичлари периндоприл билан даволаш жараёнида деярли меъёр чегараларида бўлди ва генотипга боғлиқ бўлмади.

II генотипли гуруҳда даволаш негизида липид ва углевод алмашинуви кўрсаткичларининг яхшиланиши кузатилди, бунда умумий холестерин камайиши (4,4% га -  $3,72 \pm 0,1$  ммоль/л) ва НbА1с ишонарли тарзда камайиши аниқланди (16,7% га,  $7,75 \pm 0,5\%$ ).

II генотипли беморларда (7,1%,  $11,8 \pm 0,8$  ммоль/л) ҳамда DD генотипли беморларда (6,8%,  $12,3 \pm 0,8$  ммоль/л) юқоридаги кўрсаткичларнинг камайиши аниқланди.

II генотипли болалар ва ўсмирларда КФТ кўрсаткичи ( $126,4 \pm 16,8$  мл/мин) ва креатинин ( $90,1 \pm 2,49$  мкмоль/л) мос равишда 9,2% ва 4,6% камайди, 2-гуруҳда эса КФТ (2,2%) ва креатинин (1,2%) ни биров камайиши аниқланди.

Периндоприл қабул қилган II генотипли беморларда сийдикдаги нейтрал альфа-глюкозидаза фаоллиги DD генотиплиларга нисбатан ишонарли тарзда камайди (63,6%,  $0,04 \pm 0,01$  ммольглюкоза/л.соат) (2-расм).



Изох: \* - фарқлар II гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (\* -  $P < 0,05$ )

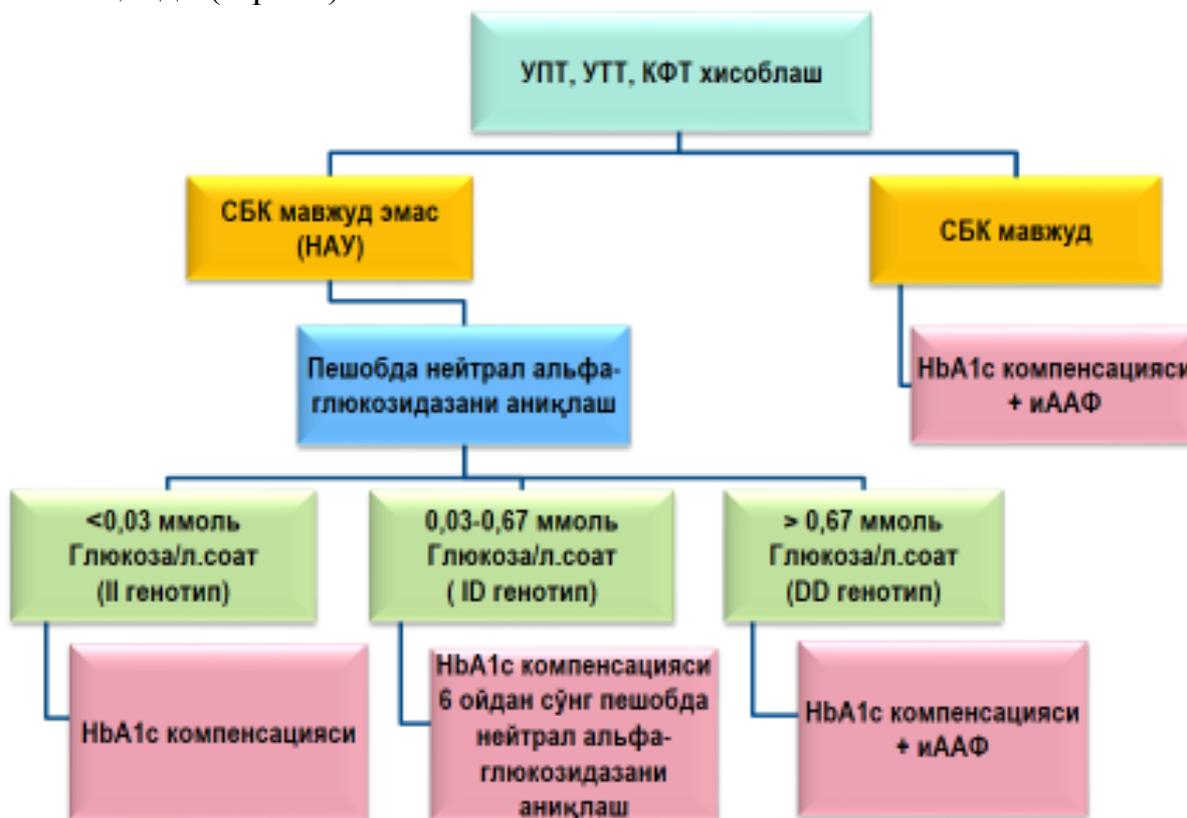
**2-расм.** Генотипга боғлиқ ҳолда 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда периндоприл билан даволаш фонида сийдикдаги нейтрал  $\alpha$ -ГЛ фаоллигини ўзгариши

2-гуруҳ беморларда даволаш негизида сийдикдаги нейтрал альфа-глюкозидаза ферменти фаоллигининг камайиши аниқланди (10,5%,  $0,34 \pm 0,05$  ммольглюкоза/л.соат), бу эса 1-гуруҳ беморлари натижаларига нисбатан 8,5 марта юқори демакдир.

Шундай қилиб, НАУ босқичидаги ААФ гени II генотипига эга бўлган 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда периндоприлни қўллаш гемодинамик кўрсаткичлар (АҚБ, КФТ), биокимёвий (ХС, НbА1с) яхшиланишига ҳамда буйрак дистал каналчалари эндотелийси ферменти нейтрал альфа-глюкозидаза фаоллигини DD генотипига нисбатан яхшиланишига олиб келди.

Олинган маълумотлар нормоалбуминурия босқичида СБК ли 1 тур ҚД болалар ва ўсмирларда ААФ ингибитори периндоприл яққол клиник нефропротектив самара билан бир қаторда углевод алмашинувига ҳам ижобий таъсир кўрсатишини исботлади. Бундан ташқари, ААФ гени аллел вариантларига боғлиқ ҳолда СБК фармакотерапиясининг хусусиятларини аниқлашга имкон берди.

Олинган натижалар асосида сийдикдаги нейтрал альфа-глюкозидаза фаоллигини аниқлашга асосланган 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда СБК ривожланишининг олдини олувчи ва авж олишини башоратловчи алгоритм ишлаб чиқилди (3-расм).



**3-расм.** Ўзбек популяциясига мансуб 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда СБК ривожланишининг олдини олиш ва башоратлаш алгоритми

Биринчи босқичда барча 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда буйракнинг лабораториявий ва инструментал текширувлари амалга оширилади, қондаги креатинин аниқланади, КФТ ҳисобланади ва СБК босқичи аниқланади. СБК мавжудлигида – асосий касалилик компенсацияси (НbА1с до  $\leq 7,5\%$ ) ва кичик дозаларда ААФ ингибиторлари буюрилади, кейинчалик йилига бир марта креатининни аниқлаш ва КФТ ҳисоблаш билан кузатиб борилади. СБК бўлмаган ҳолларда сийдикда нейтрал альфа-глюкозидаза фаоллиги аниқланади.

Агар ушбу фермент фаоллиги  $< 0,03$  ммоль глюкоза/л.соат бўлса, ушбу кўрсаткичнинг  $< 25$  перцентилига тўғри келади, у ҳолда фақат ҚД компенсацияси тавсия қилинади ( $HbA1c \leq 7,5\%$ ), агар ушбу фермент фаоллиги кўрсаткичи  $0,03-0,67$  ммоль глюкоза/л.соат бўлса, унда  $25-75$  перцентилга тўғри келади, бу ҳолатда, ҚД компенсацияланади ( $HbA1c \leq 7,5\%$ ) ва 6 ойдан сўнг қайта ушбу фермент аниқланади. Агар сийдикдаги нейтрал альфа-глюкозида ферменти фаоллиги кўрсаткичи  $>0,67$  ммоль глюкоза/л.соат бўлса, ушбу кўрсаткичнинг  $>75$  перцентилига тўғри келади, бу ҳолда ушбу шахсларда СБК ривожланишига мойиллик генотиби ва аллели, яъни DD мавжудлиги тахмин қилинади, демак буларда СБК хавфи юқори. Бу ҳолда  $HbA1c \leq 7,5\%$  компенсацияси билан бир қаторда, НАУ босқичида кичик миқдорларда ААФ ингибиторлари буюрилади ва йилига бир марта креатинин ва КФТ аниқлаш билан назорат қилинади.

Хулоса қилиб, шуни таъкидлашимиз жоизки, бизнинг тадқиқотларимиз давомида олинган натижалар 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда асосий асоратларидан бири бўлган ДН ва СБК ўрганишда назарий ва амалий изланишлар учун истиқболли асосни яратади.

## ХУЛОСА

**«Ўзбек популяциясидаги 1-тур қандли диабет болалар ва ўсмирларда буйрак касалликларининг эпидемиологияси ва фармако-генетик хусусиятлари»** мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича ўтказилган изланишлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Тошкент шаҳри, ҚР ва 5 та вилоятда ўтказилган 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда ўтказилган клиник-эпидемиологик тадқиқотлар биринчи марта Ўзбекистонда СБК тарқалишини аниқлашга имкон берди: болаларда  $19,4\%$  ва ўсмирларда  $35,5\%$ . Текширилган ҳудудлардаги 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларнинг аксарияти СБК I ва II босқичларида эканлиги аниқланди.

2. Тошкент шаҳри ва минтақаларда болалар ва ўсмирлардаги 1-турдаги қандли диабетнинг клиник-эпидемиологик кўрсаткичларини ўрганиш СБК ривожланишида хавф омиллари сифатида қуйидагилар саналади: углевод алмашинувининг компенсацияси, касаллик давомийлиги, аёл жинси.

3. 1-тур қандли диабет болалар ва ўсмирларда СБК ривожланиши ва авж олишини белгилаб берувчи нохуш метаболик омилларга сурункали гипергликемия юқори даражаси, диабетнинг эрта муддатларида гликирланган гемоглобиннинг юқори миқдори ( $HbA1c > 9\%$ ), сийдикдаги нейтрал альфа-глюкозидаза ферменти фаоллигини  $> 0,67$  ммоль глюкоза/л.соат ортишини киритиш мумкин.

4. Ўзбек популяциясига мансуб 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда СБК ривожланиши ва авж олишининг ирсий хавф омилига ААФ гени DD гомозигота тутувчи эканлиги билан ассоциацияси ҳисобланади.

5. Ўзбек популяциясига мансуб 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда сийдикдаги нейтрал альфа-глюкозидаза ферменти фаоллиги ирсий боғлиқ кўрсаткич бўлиб ҳисобланади.

6. 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда НАУ босқичида 6 ой давомида ААФ ингибитори периндоприлни 2,5 мг/кунига миқдордаги аниқланган юқори самараси СБК ривожланиши ва авж олишини олдини олишнинг оптимал шакли сифатида қараш керак.

7. 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда периндоприлни 6 ой давомида қўлланилиши гемодинамик, баъзи биокимёвий кўрсаткичларнинг меъёрлашуви, углевод ва липид алмашинуви кўрсаткичларининг пасайиши ҳамда асосан II генотипли беморларда сийдикдаги нейтрал альфа-глюкозидаза ферменти фаоллигини пасайишига олиб келади.

8. Ўзбек миллатига мансуб 1-тур ҚД болалар ва ўсмирларда СБК олдини олиш ва башоратлаш алгоритми ишлаб чиқилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Я.Х.ТУРАКУЛОВА**

**САДИКОВА АКИДА САТТАРОВНА**

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ  
ДИАБЕТЕ 1 ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ УЗБЕКСКОЙ  
ПОПУЛЯЦИИ**

**14.00.03 – Эндокринология**

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

**Ташкент – 2018**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.2.PhD/Tib191.**

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии им. академика Я.Х.Туракулова.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный консультант:** **Рахимова Гульнара Нишановна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Нажмутдинова Дилорам Камардиновна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Турдикулова Шахло Уткуровна**  
доктор биологических наук

**Ведущая организация:** **Ташкентский педиатрический медицинский институт**

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби-2. Тел./факс: (+99871)150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № \_\_\_\_\_). Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби-2. Тел./факс: (+99871)150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года.

(реестр протокола рассылки № \_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года).

**А.Г. Гадаев**  
председатель Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Б.Х. Шагазатова**  
учёный секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**С.И. Исмаилов**  
председатель научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В настоящее время хроническая болезнь почек (ХБП) является одной из наиболее значимых медицинских и социально-экономических проблем современности. По данным ВОЗ, частота встречаемости данного заболевания среди детей и подростков составляет 30–50%, что через 15–20 лет приводит к летальному исходу<sup>1</sup>. Социальная значимость ХБП заключается в продолжающемся росте ее распространенности, ранней инвалидизации больных<sup>2</sup>. Внедрение концепции ХБП в практику нашего здравоохранения следует рассматривать как важный стратегический подход к снижению сердечно-сосудистой и общей смертности, увеличению продолжительности жизни населения, а также к снижению расходов на госпитальное лечение осложнений дисфункции почек и проведение заместительной почечной терапии<sup>3</sup>. Наднозологическое понятие ХБП важно для больных сахарным диабетом (СД), актуально совершенствование подходов к диагностике, лечению и профилактике почечной патологии, в целях совершенствования оказания медицинской помощи детям с хроническими заболеваниями, влекущими инвалидность, необходимо проведение эпидемиологических исследований, направленных на изучение факторов риска распространения, развития и прогрессирования заболевания. Всё это определяет актуальность и востребованность изучения социальных аспектов проблемы ранней диагностики ХБП у детей и подростков с СД 1 типа, эффективного лечения и профилактики, снижения частоты риска развития и прогрессирования данного осложнения.

В мире проводится ряд научно-исследовательских работ по диагностике эпидемиологии и фармако-генетических особенностей почечных заболеваний у детей и подростков с СД 1 типа, в частности выявлены эпидемиологические показатели хронической почечной болезни у детей и подростков нашего региона с СД 1 типа по современной классификации NKF-K/DOQI, влияние метаболических нарушений в развитии и прогрессировании хронического почечного заболевания у детей и подростков, обоснована прогностическая значимость изучения полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента в ранней диагностике и прогрессировании хронических почечных болезней у больных узбекской популяции. Также, имеет важное значение определение активности фермента нейтральной альфа-глюкозидазы мочи в зависимости от полиморфизма гена АПФ в прогнозирование хронической болезни почек, оценка фармакогенетической эффективности ингибитора АПФ периндоприла у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа на стадии нормоальбуминурии в предикции развития и прогрессирования ХБП, уменьшение осложнений заболевания, совершенствование механизмов профилактических мероприятий.

<sup>1</sup> World Health Organization. World Health Statistics 2014. <http://www.who.int/healthinfo/statistics>.

<sup>2</sup> Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я. и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения // Сахарный диабет. – 2011, № 1. - С. 81-88.

<sup>3</sup> Дедов И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации // Сахарный диабет. - 2017. - Т. 20. - №1. - С. 13-41.

Перед работниками медицины стоит важная задача развития медицинской отрасли, реформирования системы здравоохранения на основе мировых стандартов, уменьшения осложнений сахарного диабета среди детей и подростков. Целенаправленная реализация этих задач способствовала разработке комплекса мер, направленных на «повышение удобства и качества оказания специализированной медицинской помощи, дальнейшее реформирование его первого звена, системы экстренной и неотложной помощи, защиту материнства и детства», улучшение экстренной специализированной эндокринологической помощи, что указано в Стратегии действий по развитию на 2017–2021 гг. Республики Узбекистан по пяти приоритетным направлениям<sup>4</sup>.

Настоящее диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017–2021 годах» от 7 февраля 2017 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, №ПП-2650 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы охране материнства и детства в Узбекистане на период 2016–2020 годы» от 2 ноября 2016 года, а также в других нормативно-правовых документах, имеющих отношение к данной области деятельности.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Несмотря на большое количество исследований, проблемы посвященные эпидемиологии, факторам риска развития и прогрессирования ХБП у детей и подростков СД 1 типа, а также выбору эффективного метода лечения и профилактики развития и прогрессирования ХБП остаются актуальными в связи с поздней диагностикой поражения почек при СД, тяжелыми медико-социальными последствиями, а в ряде случаев, смертельными исходами в результате несвоевременной диагностики и позднего начала лечебных мероприятий. По данным разных авторов, от 30 до 50% пациентов, заболевших в детском возрасте, умирают от почечной недостаточности уже через 15–20 лет от начала заболевания (Дедов И.И., 2017; Whelton P.K., 2017; Carey R.M., 2017). Обнаруженная взаимосвязь между полиморфизмом гена АПФ, концентрацией кодируемого им фермента с клинической эффективностью ингибиторов АПФ побуждает к поиску новых эффективных ренопротективных средств для пациентов с неблагоприятными вариантами генотипов, что позволит индивидуализировать подходы к терапии ДН и более обоснованно назначать препараты выбора. Применение ингибиторов АПФ предотвращает развитие выраженной протеинурии,

---

<sup>4</sup> Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 «Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017–2021 годах» от 7 февраля 2017 года.

способствует замедлению прогрессирования ДН и перехода ее в стадию хронической почечной недостаточности и, в конечном итоге, ведет к повышению выживаемости больных с диабетом и нефропатией (Whelton P. K., 2017; Carey R.M., 2017; Vejakama P., 2017; Ingsathi A., 2017). При применении иАПФ периндоприла в течение 1 года больными с диабетом и микроальбуминурией без артериальной гипертензии выделение белка с мочой снижалось на 45%, в то время как на фоне приема блокатора кальциевых каналов нифедипина в течение этого же периода экскреция белка, напротив, возросла на 18% (Toch H., 2014; Chalmers J., 2014).

Важно отметить при этом, что на фоне проводимой терапии иАПФ не было отмечено каких-либо изменений показателей гликемии или чувствительности тканей к инсулину (Lars Rydén, Peter J. Grant, 2014).

По данным Национального регистра у детей и подростков с СД 1 типа по Узбекистану причиной смерти у детей в 50%, а у подростков - в 70% случаев является хроническая почечная недостаточность (ХПН) при средней продолжительности жизни детей с начала заболевания 5,2 года, а у подростков 6,4 лет в связи с хронической гипергликемией и поздней диагностикой ранних стадий ДН (Г.Н.Рахимова, Н.У.Алимова, 2016).

По данным скрининга от 2012 г. СД 1 типа у детей, подростков и взрослых, заболевших в детском возрасте, распространенность ДН в стадии 4 выраженной протеинурии составила 5,3%, 11,1% и 25,9% соответственно. ХПН у детей и взрослых СД 1 типа составила 0,74% и 12,5% соответственно, поэтому проблема прогноза, ранней диагностики и профилактики прогрессирования диабетической нефроангиопатии и ее терминальных стадий является чрезвычайно актуальной для отечественной детской нефрологии и диабетологии (Г.Н.Рахимова, Н.У.Алимова, 2016). С появлением новой классификации ХБП стало возможно диагностировать все стадии ДН. В последние годы в литературе широко обсуждается генетический риск развития и лечения ДН в зависимости от полиморфизма гена ангиотензин-1-превращающего фермента (АПФ) у пациентов с обоими типами СД, причем эта взаимосвязь варьировала в зависимости от расовых популяций (Yu Z., 2012). Однако в узбекской популяции эти исследования не проводились, отсутствуют исследования по эффективности иАПФ, назначаемых на стадии НАУ. Изложенное выше позволяет считать, что изучение эпидемиологических, клинико-патогенетических особенностей ХБП при СД, разработка новых подходов к диагностике, профилактике и лечению данного осложнения у детей и подростков с СД 1 типа является актуальным в решении задач по предотвращению ранней инвалидизации пациентов, связанной с развитием хронической почечной недостаточности.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнялось в соответствии с планом научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического центра эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова, а также в рамках гранта АТСС 12.2. «Разработка

методов прогнозирования и алгоритмов профилактики диабетических макроангиопатий (ИБС, инфаркта миокарда) и микроангиопатий (нефропатии, ретинопатии) на основании распределения генотипов генов TCF7L2, ACE, eNOS при СД 2 типа узбекской популяции» (2012–2014).

**Целью исследования** является раскрытие эпидемиологических и фармако-генетических особенностей хронической болезни почек при СД 1 типа у детей и подростков узбекской популяции, а также разработка предложений по повышению эффективности диагностики и лечения заболевания.

**Задачи исследования:**

изучение эпидемиологических показателей хронической болезни почек у детей и подростков с СД 1 типа в Республике Узбекистан согласно новой классификации NKF-K/DOQI;

исследование влияния метаболических нарушений в патогенезе развития и прогрессировании ХБП у детей и подростков с СД 1 типа;

определение прогностического значения исследования полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в ранней диагностике и развитии ХБП при СД 1 типа у детей и подростков узбекской популяции;

изучение клинико-диагностического значения определения активности нейтральной альфа-глюкозидазы мочи в прогнозировании ХБП в зависимости от полиморфизма гена АПФ;

оценка фармако-генетической эффективности применения иАПФ (периндоприла) у детей и подростков СД 1 типа на стадии нормоальбуминурии.

**Объектом исследования** являются 594 детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа в возрасте до 18 лет, состоящие на учёте в эндокринологических диспансерах и проживающих в нашей стране.

**Предметом исследования** на основании научных исследований для диагностики ХБП у детей и подростков с СД 1 типа являлись антропометрические показатели, HbA<sub>1c</sub>, креатинин, микроальбуминурия, активности фермента нейтральной альфа-глюкозидазы мочи по скорости расщепления глюкозы из мальтозы, полиморфизм гена ангиотензин превращающего фермента.

**Методы исследования.** Для решения поставленных задач и достижения цели применены антропометрические, клинико-биохимические, генетические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые представлены особенности распределения I/D полиморфизма гена ангиотензин превращающего фермента (АПФ) при ХБП у детей и подростков СД 1 типа узбекской популяции;

впервые доказана генетическая зависимость активности фермента нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы мочи по полиморфизму гена АПФ при ХБП у детей и подростков СД 1 типа;

впервые доказана эффективность применения периндоприла на стадии НАУ и проведение первичной профилактики развития ХБП у детей и подростков с СД 1 типа в зависимости от полиморфизма гена АПФ.

впервые определены распространенность различных стадий, факторов риска развития и прогрессирования ХБП у детей и подростков с СД 1 типа в Республике Узбекистан по новой классификации NKF-K/DOQI(2002,2013) основанной на определении сывороточного креатинина, микроальбуминурии и расчёта СКФ.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

разработана анкета-опросник для оценки распространённости хронической болезни почек у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа;

изучены эпидемиологические, клинические и фармако-генетические особенности ХБП у детей и подростков с СД 1 типа;

предложен оптимальный метод для ранней диагностики, прогнозирования и лечения ХБП на ранних стадиях;

определены референсные диагностические критерии активности нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы мочи в развитии и прогрессировании ХБП у детей и подростков с СД 1 типа;

разработан алгоритм профилактики и прогноза ХБП у детей и подростков с СД 1 типа узбекской популяции;

разработан метод ранней диагностики доклинической стадии ХБП, эффективность длительного применения ингибиторов АПФ на стадии нормоальбуминурии у детей и подростков с СД 1 типа;

разработана система ранней первичной профилактики развития и прогрессирования терминальных стадий ХБП, оптимизации ранней диагностики и лечения ХБП и диабетической нефропатии на стадии НАУ.

**Достоверность результатов исследования** обосновывается примененными при исследовании теоретическим и методологическим подходом, методической достоверностью проведенных клинических исследований, репрезентативностью количества больных, результатами объективных клинических, эпидемиологических, антропометрических, клинико-биохимических и статистических методов исследования, а также проведением сравнительного анализа порядка ведения эпидемиологических и фармако-генетических аспектов ХБП у детей и подростков с СД 1 типа узбекской популяции с результатами местных и международных исследований, выводами, а также подтверждением полученных данных со стороны уполномоченных структур.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Теоретическая значимость работы определяется ранней диагностикой и своевременной профилактикой развития ХБП у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа, созданием алгоритма профилактики и прогноза развития ХБП у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа узбекской популяции.

Практическая значимость работы заключается в том, что изучены эпидемиологические, клинические и фармако-генетические аспекты ХБП при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков. Данные эпидемиологических показателей по распространенности ХБП диктуют необходимость оптимизации диабетологической службы в соответствии с отечественными стандартами лечения и ведения больных СД 1 типа на всех уровнях оказания эндокринной

помощи по вертикали. Предложенный и внедренный метод диагностики доклинических этапов ХБП, полученные данные по эффективности длительного применения иАПФ у детей и подростков при СД 1 типа является существенным вкладом для ранней диагностики и лечения диабетической нефропатии и ХБП на стадии НАУ и первичной профилактики развития и прогрессирования в терминальные стадии.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных научных результатов по совершенствованию ранней диагностики, профилактики и лечения ХБП у детей и подростков с СД 1 типа узбекской популяции:

Утверждены методические рекомендации: «Диабетическая нефропатия» которые внедрены в практическое здравоохранение (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/72 от 04.04.2018 г.). Данные методические рекомендации позволили организовать систему определения эпидемиологии, выявления факторов риска и фармако-генетических особенностей ХБП у детей и подростков с СД 1 типа в нашей стране;

Утверждены методические рекомендации: «Оптимизация критериев диагностики, профилактики и лечения хронической болезни почек у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа» (заклучение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/72 от 04.04.2018 г.). Данные методические рекомендации позволили организовать систему ранней диагностики и эффективного лечения начальных этапах ХБП у детей и подростков СД 1 типа узбекской популяции;

результаты научных исследований по оптимизации диагностических и прогностических критериев ХБП у детей и подростков СД 1 типа внедрены в практическое здравоохранение, в частности, Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре Эндокринологии имени академика Я.Х.Туракулова, в Областных Эндокринологических диспансерах Ташкентской и Андижанской областей (Заклучение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/136 от 20.06.2018 г.). Внедрение результатов исследования позволило выявить распространённость ХБП среди детей 19,4% и подростков 35,5% с сахарным диабетом 1 типа, значительно улучшить раннюю диагностику и снизить осложнения, выявить генетическую зависимость и новые маркёры в моче, провести профилактику инвалидности и повышение качества лечебно-профилактической помощи у детей и подростков СД 1 типа.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе, на 3 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикации результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 28 научных работ, из них: 11 журнальных статей, в том числе 9 в республиканских и 2 в зарубежных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций доктора философии (PhD).

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации – 109 страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обосновывается актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цели и задачи, определены объект и предмет исследования, обосновано соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, приведены данные о внедрении результатов исследований, изложена структура диссертации и количество опубликованных работ.

В первой главе диссертации **«Современное состояние фармако-генетических особенностей и эпидемиологии заболеваний почек при диабете первого типа у детей и подростков узбекской популяции»** приводится обзор исследований по тематике, проведен подробный анализ отечественной и зарубежной литературы. Исходя из целей исследования критически рассмотрено современное состояние, преимущества и недостатки диагностики, клиники и методов профилактики сахарного диабета первого типа и его осложнений у детей и подростков узбекской популяции, а также определены решенные и требующие своего разрешения аспекты данной проблемы.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования фармако-генетических особенностей и эпидемиологии заболеваний почек при диабете первого типа у детей и подростков узбекской популяции»** описаны материалы и методы исследования, содержится характеристика включенных в исследование детей и подростков с СД 1 типа и использованных методик, а также статистических методов, с помощью которых проводилась оценка полученных результатов.

Исследования проводились в 3 этапа: I этап – эпидемиологическая оценка распространенности ХБП, факторов риска развития и прогрессирования ХБП у детей и подростков с СД 1 типа; II этап – оценка клинических, биохимических, гемодинамических, молекулярно-генетических показателей ХБП у детей и подростков с СД 1 типа; III этап – оценка эффективности применения иАПФ периндоприла на стадии НАУ в зависимости от полиморфизма гена АПФ.

На каждого обследованного заполнялся унифицированный протокол, в котором отмечались паспортные, анамнестические, антропометрические и лабораторные данные.

С целью исследования эпидемиологических показателей и факторов риска развития и прогрессирования ХБП было исследовано 594 детей и подростков с СД 1, состоящие на диспансерном учёте в Эндокринологических Диспансерах города Ташкента, РКК, Андижанской, Ферганской, Наманганской, Сурхандарьинской, Хорезмской областей. Национальная принадлежность

определялась тщательным подбором больных, изучением родословной в двух, по возможности в трёх поколениях и согласно документальным данным.

Критерии включения в исследование – возраст >1года <18лет, СД 1 типа; критерии исключения из исследования – кетоацидоз, кетоз.

Дети и подростки с СД 1 типа распределялись согласно классификации, NKF-K/DOQI (2002, 2013) на основании рутинного определения сывороточного креатинина, микроальбуминурии и расчёта СКФ.

С целью исследования метаболических и фармако-генетических особенностей ХБП были обследованы 120 детей и подростков с СД 1 типа узбекской популяции, находившиеся на стационарном лечении в отделении детской эндокринологии клиники РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз. Проведен клинический осмотр, сбор анамнеза, общеклинические, биохимические, инструментальные, генетические исследования, осмотр узких специалистов.

Для сравнения показателей и выявления отклонений от нормы у детей и подростков СД 1 типа, была обследована контрольная группа, состоящая из 30 здоровых детей и подростков соответствующего возраста и пола.

Антропометрический метод оценки физического развития включал измерение массы тела, измерение роста, индекса массы тела (ИМТ).

Лабораторные биохимические исследования включали: ОАК, ОАМ, определение показателей углеводного, липидного обмена, мочевины, креатинина с последующим расчётом СКФ, определение фибриногена, фибринолитической активности (ФА), протромбинового времени (ПТВ), тромботеста (ТТ).

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и микроальбуминурии (МАУ) определяли иммунохимическим методом на автоматическом анализаторе DCA Vantage (компании Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Методика определения HbA1c соответствует сертификату NGSP (The National Glycohemoglobin Standardization Program). Оценка компенсации у детей и подростков с СД 1 типа проведена на основании уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Степень компенсации нарушения углеводного обмена оценивалась в соответствии с ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes Consensus Guidelines, 2014.) Целевым уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) являлся показатель  $\leq 7,5\%$ .

Активность нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы мочи измеряли по скорости образования глюкозы из мальтозы. Диагностику диабетической ретинопатии проводили путем исследования глазного дна с помощью прямой офтальмоскопии после расширения зрачка, по предложенной классификации Kohner E. и Portae M.

Функциональные методы исследования: ЭКГ, измерение дневного и ночного АД и ЧСС. Оценка стадий поражения почек определялась по величине СКФ, для расчёта СКФ использовали формулу Шварца.

Выделение геномной ДНК и генотипирование по I/D полиморфному маркеру гена АПФ (проводили в лаборатории Функциональной Геномики Человека Института генетики и экспериментальной биологии растений АН

РУз). Выделение ДНК проводили по методу Higuchi H. Erlich (1989) с использованием сухого набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200.

С целью оценки эффективности применения иАПФ периндоприла на стадии НАУ в зависимости от полиморфизма гена АПФ нами были обследованы 22 детей и подростков с СД 1 типа на стадии НАУ в возрасте от 12 до 17 лет, с продолжительностью ДН 10 лет и выше. Больные по наличию полиморфизма гена АПФ были разделены на 2 группы: 1 группа (n=11) – пациенты носители генотипа II и 2 группа (n=11) – больные носители генотипа DD.

Наряду с основным лечением (интенсифицированной инсулинотерапией) с нефропротекторной целью был назначен препарат из группы иАПФ Периндоприл (Престариум) фирмы «Сервье» в дозе 2,5 мг/сутки. На фоне 6-месячной терапии оценивались: показатели углеводного, липидного обмена, биохимические показатели, МАУ, СКФ, нейтральная альфа-глюкозидаза мочи в зависимости от полиморфизма гена АПФ.

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Excel-2010, STATISTICA 6.0 (Stat Soft, 2001). Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ) рассчитывали с применением логистической регрессии. Достоверность различий показателей оценивали с помощью непараметрического критерия  $\chi^2$  (критерий Пирсона), а при малых выборках точный критерий Фишера-Ирвина.

Достоверность различий количественных показателей определялась с использованием критерия Вилкоксона. Количественные показатели представлены в виде  $M \pm SD$ , а также медианы (Me) – 25 и 75 перцентили (IQR). Различия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

В третьей главе диссертации в первом разделе **«Изучение эпидемиологических показателей ХБП у детей и подростков с СД 1 типа»** приводятся результаты обследованных детей и подростков СД 1 типа, состоящие на диспансерном учете в эндокринологических диспансерах в городе Ташкенте, РКК, Хорезмской, Сурхандарьинской, Андижанской, Наманганской, Ферганской областях – всего 594 человек. При распределении детей и подростков СД 1 типа в зависимости от возраста и пола дети составили 56,4% (n=335), подростки 43,6% (n=259). Из общего числа обследованных пациентов лица мужского пола составили 44,9% (n=267), женского пола 55,1% (n=327).

Исследование гендерных различий в группе детей и подростков с СД 1 типа позволило выявить преобладание лиц женского пола как среди детей 41,5/58,5% (n=139/196), так и среди подростков 49,4/50,6% (n=128/131). Следует отметить, что в исследованиях последних лет в качестве важного критерия в развитии почечной патологии стали учитывать пол пациента, разрабатываются новые подходы к лечению ХБП в зависимости от данного признака (Neugarten J. et al., 2000; Yanes L.L. et al., 2008).

Одной из задач исследования явилась оценка истинной распространенности ХБП и в зависимости от стадий у детей и подростков СД 1 типа на основе сывороточного креатинина и расчёта СКФ. Впервые при СД 1

типа у детей и подростков узбекской популяции была проведена оценка распространенности ХБП с учётом всех пяти стадий.

Большинство детей с СД 1 типа 80,6% в обследуемых регионах были без наличия ХБП; 7,5% находились на I стадии ХБП; 6,6% на II стадии ХБП; 4,2% на III и 1,2% на IV стадии ХБП соответственно. Значит, распространенность ХБП у детей с СД 1 типа была 19,4%.

Большинство подростков с СД 1 типа 64,5% в обследуемых регионах были без наличия ХБП, 17,0% находились на I стадии ХБП; 8,1% на II стадии ХБП; 4,6% на III и 5,8% на IV стадии ХБП. Среди обследованных подростков с СД 1 типа не было выявлено ХБП V стадии. Следовательно, распространенность у подростков была 35,5% (рисунок 1).

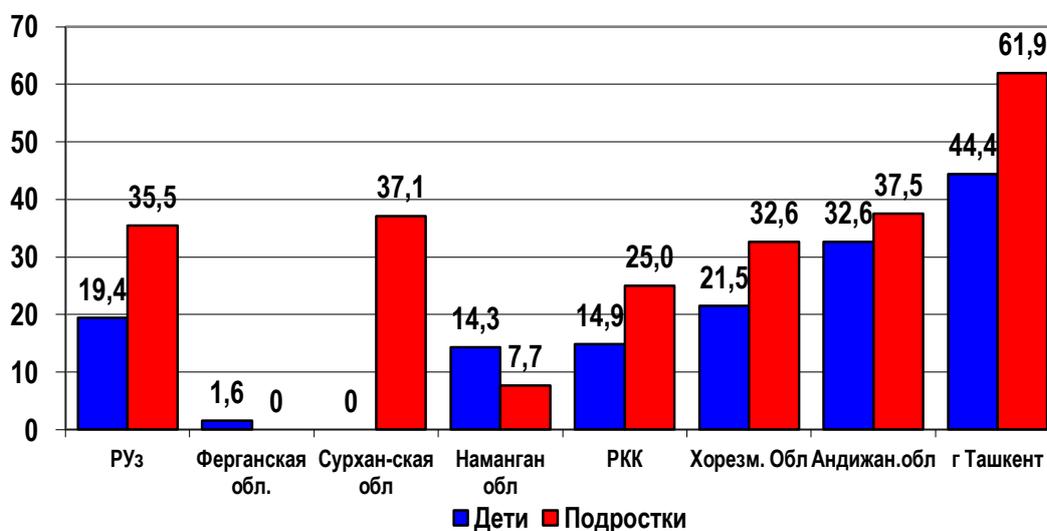


Рис. 1. Распространенность ХБП в целом по РУз в разрезе областей

В группе обследуемых детей с компенсацией СД ( $HbA1c \leq 7,5\%$ ) по мере прогрессирования ХБП количество детей уменьшалось. Среди компенсированных лиц не было выявлено ХБП IV и V стадии. Среди лиц в декомпенсированном состоянии также наблюдалось снижение количества обследуемых по мере прогрессирования ХБП, но в отличие от компенсированной группы у них диагностировалась ХБП IV стадии.

Среди подростков наблюдалась такая же картина: в группе с компенсированным течением СД не было выявлено ХБП IV стадии и по мере прогрессирования ХБП% встречаемости подростков уменьшался. Однако в группе, где  $HbA1c > 7,5\%$  диагностировалась IV стадия ХБП.

Таким образом, при анализе показателей частоты детей и подростков с СД 1 типа в зависимости от степени компенсации, развития и прогрессирования ХБП выяснилось, что уровень компенсации играет важную роль в развитии и прогрессировании ХБП. Эти данные имеют немаловажное значение в формировании групп риска для дальнейших исследований.

Во втором разделе «Исследование клинических показателей и факторов риска развития и прогрессирования ХБП у детей и подростков СД 1 типа» более углублённо изучались факторы риска, биохимические, генетические показатели у детей и подростков с СД 1 типа в зависимости от степени развития и прогрессирования ХБП.

У большинства обследованных детей и подростков с СД 1 типа классифицируется I и II ст. хронической болезни почек согласно рекомендации K/DOQI (2002, 2013 г.). В ходе исследования установлено, по мере увеличения продолжительности СД наблюдается развитие и прогрессирование ХБП.

Оценка компенсации у детей и подростков СД 1 типа проведена на основании уровня гликированного гемоглобина (HbA1c).

При распределении детей и подростков с СД 1 типа по стадиям ХБП в зависимости от степени компенсации диабета при ХБП I стадии выявилось, что у 15,6% обследуемых лиц HbA1c  $\leq 7,5\%$ , у аналогичного количества лиц HbA1c  $>7,5 < 9,0\%$ , у 68,8% обследуемых лиц HbA1c  $\geq 9,0\%$ .

В группе обследуемых с ХБП II стадии у 37,5% лиц HbA1c  $\leq 7,5\%$  не наблюдались случаи с HbA1c  $>7,5 < 9,0\%$  и у 62,5% детей и подростков СД 1 типа HbA1c  $\geq 9,0\%$ .

В группе обследуемых с ХБП III стадии все дети и подростки с СД 1 типа были в декомпенсированном состоянии: у 20,0% детей и подростков с СД 1 типа HbA1c  $>7,5 < 9,0\%$ , у 80,0% HbA1c  $\geq 9,0\%$ .

В группе с ХБП IV стадии также обследуемые лица были в декомпенсированном состоянии: у 22,2% лиц HbA1c  $>7,5 < 9,0\%$  и у 77,8% HbA1c  $\geq 9,0\%$  соответственно.

Таким образом, даже при I и II стадиях ХБП число декомпенсированных детей и подростков было существенно больше, чем компенсированных.

Среди детей и подростков СД 1 типа с III и IV стадиями ХБП не наблюдалось ни единого случая с компенсацией диабета (HbA1c  $\leq 7,5\%$ ).

Таким образом, анализ уровня HbA1c в зависимости от стадии ХБП показал, что степень компенсации углеводного обмена имеет важную роль в развитии и прогрессировании ХБП у детей и подростков с СД 1 типа, а также выявилось что даже у компенсированных детей и подростков с СД 1 типа (HbA1c  $\leq 7,5\%$ ) отмечается ХБП I (15,6%) и II (37,5%) стадии, это ещё раз подтверждает необходимость ранней диагностики ХБП с момента установления диагноза.

Была проанализирована частота некоторых клинических показателей в зависимости от наличия или отсутствия ХБП и от стадий ХБП. При анализе наследственной отягощённости по ожирению, по сахарному диабету не выявилось достоверной разницы в обследованных группах. Показатель наследственной отягощённости по АГ был достоверно высокий во всех стадиях ХБП (I–71,9%; II–62,5% ; III–90,0%; IV–55,6%) по отношению к лицам без ХБП (13,5%).

При анализе перенесенных вирусных заболеваний в анамнезе у детей и подростков с СД 1 типа было выявлено, что показатели таких заболеваний как корь, краснуха и паротит увеличивались в группе у лиц с ХБП по сравнению с

лицами без наличия ХБП. Показатели частоты ретинопатии достоверно не различались в обследованных группах. Показатель вибрационной чувствительности так же не различался между группами.

При анализе показателей частоты альбуминурии в зависимости от стадий ХБП выявилось: все дети и подростки с СД 1 типа с НАУ вошли в группу без наличия ХБП. В группе больных с НАУ не было ни единого случая с наличием ХБП. Все дети и подростки с СД 1 типа на стадии ХБП I стадии – 100%, в группе с ХБП II стадии – 75,0%, с III стадией ХБП – 90,0% и с IV стадией ХБП – 16,7% имели МАУ. ВПУ наблюдалась у детей и подростков в группе с ХБП II стадии – 25,0%, с ХБП III стадии – 10,0% и с ХБП IV стадии – 83,3%.

Использование новой классификации K/DOQI (2002, 2013) позволило выявить снижение функции со стороны почек на более ранних этапах у 56,6% детей и подростков с СД 1 типа. Среди обследованных детей и подростков с СД 1 типа не было выявлено ХБП V стадии ( $<15$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>)

Показатели углеводного обмена: гликемия, среднесуточная гликемия и HbA1c также увеличивались по мере развития и прогрессирования ХБП. Если гликемия в группе без наличия ХБП была  $7,5 \pm 1,9$  ммоль/л, то при IV стадии ХБП этот показатель был  $8,3 \pm 2,0$  ммоль/л. Показатели HbA1c у детей и подростков с СД 1 типа без ХБП был  $9,4 \pm 2,3\%$ , а в группе с ХБП IV стадии  $10,2 \pm 1,7\%$ . Гликированный фибриноген статистически не различался между обследованными группами.

Показатель альбуминурии по мере развития и прогрессирования ХБП достоверно увеличивался, т.е. в группе с ХБП I стадии  $29,5 \pm 15,2$  мг/л, в группе с ХБП II стадии  $35,0 \pm 16,0$  мг/л, с ХБП III стадии  $122 \pm 36,4$  мг/л и в группе с ХБП IV стадии  $334,7 \pm 195$  мг/л.

Показатель креатинина достоверно не различался между группами. Это может объясняться тем, что в группе с ХБП IV стадии были дети и подростки разного возраста, соответственно антропометрические показатели как рост, вес и СКФ тоже были разные.

Скорость клубочковой фильтрации достоверно уменьшалась по мере прогрессирования ХБП, что соответствовало диагностическим критериям стадий ХБП.

Показатели гемодинамики как дневное и ночное САД, ДАД и ЧСС увеличивались по мере развития и прогрессирования ХБП.

Нейтральная альфа-глюкозидаза мочи увеличивалась по мере развития и прогрессирования ХБП. В группе обследуемых лиц без наличия ХБП нейтральная  $\alpha$ -Гл мочи была  $0,36 \pm 0,3$  ммольГлюкозы/ч, при I стадии ХБП  $0,39 \pm 0,4$  ммольГлюкозы/ч, при II стадии ХБП  $0,59 \pm 0,3$  ммольГлюкозы/ч, при III стадии ХБП  $0,54 \pm 0,4$  ммольГлюкозы/ч и при ХБП IV стадии  $0,80 \pm 0,5$  ммольГлюкозы/ч.

Таким образом, анализ некоторых клинических показателей у детей и подростков с СД 1 типа в зависимости от наличия и стадий ХБП показал, что развитие и прогрессирование ХБП напрямую связано с показателями углеводного обмена, такими как уровень гликемии, среднесуточной гликемии и HbA1c%, показателями гемодинамики САД, ДАД и ЧСС, со степенью

альбуминурии, СКФ, холестерина и фермента нейтральной  $\alpha$ -Гл мочи. Эти показатели достоверно менялись по мере развития и прогрессирования ХБП.

В третьем разделе **«Определение полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в развитии и прогрессировании ХБП у детей и подростков с СД 1 типа»** изучалась роль I/D полиморфизма гена АПФ как фактора риска развития и прогрессирования ХБП, а также изучалась эффективность коррекции ХБП в зависимости от полиморфизма гена АПФ. Генотипирование проведено у 120 детей и подростков СД 1 типа с различными стадиями ХБП.

При распределении генотипов гена АПФ в зависимости от пола детей и подростков СД 1 типа у лиц мужского пола превалировал генотип II (51,0%) по сравнению с генотипом DD (37,2%), тогда как у лиц женского пола генотип DD (62,8%) встречался чаще, чем генотип II (49,0%). Это может послужить объяснением тому, что развитие и прогрессирование ХБП наблюдалось больше у лиц женского пола.

Изучались некоторые клинические показатели в зависимости от полиморфизма гена АПФ. При анализе наследственной отягощённости по ожирению не выявилось достоверной разницы между носителями генотипа II и DD гена АПФ. Наследственность по АГ у детей и подростков с СД 1 типа с генотипом II была низкая по сравнению с генотипом DD, а наследственность по СД наоборот была высокая с генотипом DD по сравнению с генотипом II.

Анализ перенесенных вирусных инфекций показал, что показатели таких заболеваний как корь, краснуха, гепатит и ОРВИ были выше у лиц с генотипом II, а показатель паротита был выше в группе с генотипом DD.

Частота альбуминурии была напрямую связана с полиморфизмом гена АПФ, так как в группе с НАУ генотипе II встречался в 59,2%, тогда как генотип DD в 27,9% случаев.

В группе детей и подростков с СД 1 типа с ВПУ не было ни одного случая с генотипом II, тогда как генотип DD встречался в 34,9% случаев. В группе с МАУ между сравниваемыми группами с различными генотипами достоверной разницы не выявилось. По мере прогрессирования альбуминурии наблюдалось уменьшение количества случаев с генотипом II и увеличение с генотипом DD.

Показатели углеводного обмена, как гликемия и гликемический профиль увеличивались по мере включения в генотип аллеля D, т.е. при генотипе DD они были больше по сравнению с группой с генотипом II.

Гликированный гемоглобин не различался между обследованными группами.

Анализ показателей альбуминурии показал, что в целом альбуминурия увеличивалась по мере включения и накопления в генотипе аллеля D. Не наблюдалось ни единого случая с генотипом II в группе с ВПУ, все дети и подростки СД 1 типа в этой группе имели генотипы ID и DD. При этом в группе с генотипом DD ( $374,0 \pm 189,8$  мг/л) показатель альбуминурии был достоверно выше по сравнению с ID ( $83,3 \pm 5,7$  мг/л).

Показатель СКФ в группе детей и подростков с СД 1 типа достоверно увеличивался по мере прогрессирования ХБП.

Показатели фермента нейтральной  $\alpha$ -Гл мочи при генотипе DD ( $0,61 \pm 0,4$  ммольГлюкозы/ч) и ID ( $0,65 \pm 0,3$  ммольГлюкозы/ч) были выше по сравнению с генотипом II ( $0,21 \pm 0,2$  ммольГлюкозы/ч).

Показатель ретинопатии был больше у лиц с генотипом DD по сравнению с лицами с II генотипом, но достоверной разницы между ними не выявилось.

Показатель вибрационной чувствительности практически был одинаковым во всех группах и не имел достоверной разницы.

Таким образом, анализ некоторых клинических показателей в зависимости от полиморфизма гена АПФ показал, что показатель СКФ и альбуминурии напрямую зависит от полиморфизма гена АПФ. По мере накопления в генотипе аллеля D наблюдается достоверное снижение/увеличение данных показателей у детей и подростков с СД 1 типа. Нейтральная  $\alpha$ -Гл мочи оказалась генетически зависимым показателем по генотипу DD. Все остальные клинические показатели гемодинамики, холестерин, свёртываемости крови были выше по сравнению с генотипом II, но достоверно не различались между собой.

При анализе распределения полиморфизма гена АПФ в группе без наличия ХБП выяснилось, что существенно чаще встречается генотип II (55,8%;  $p < 0,0001$ ) по сравнению с генотипами ID (21,2%) и DD (23,1%). (таблица 1).

**Таблица 1**

**Частота встречаемости полиморфизма гена АПФ  
в зависимости от стадии ХБП**

Показатели	ХБП (-) с НАУ, n=52 (43,3%)		стадии ХБП							
			I, n=32 (26,7%)		II, n=8 (6,7%)		III, n=10 (8,3%)		IV, n=18 (15,0%)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		%
II, n=49	29	55,8	18	56,3	2	25,0	0	0	0	-
ID, n=28	11	21,2	14	47,7	2	25,0	1	10,0	0	0
DD, n=43	12	23,1	0	0	4	50,0	9	90,0	18	100,0

Среди больных с I стадией ХБП также отмечалось незначительное преобладание генотипа II (56,3%;  $p=0,45$ ) по сравнению с генотипом ID (47,7%) и не было ни одного случая с генотипом DD.

В группе детей и подростков СД 1 типа со II ст. у половины (50,0%) выявлен генотип DD, у четверти регистрировались генотипы II (25,0%) и ID (25,0%).

Что касается детей и подростков с III стадией ХБП, то большинство (90,0%;  $p < 0,0001$ ) были носителями генотипа DD. У больных с IV стадией ХБП не наблюдалось ни одного случая наличия аллеля I и генотипа II, все больные (100%) были носителями генотипа DD, что ещё раз доказывает значение роли полиморфизма гена АПФ в развитии и прогрессировании ХБП у детей и подростков с СД 1 типа. Среди обследованных детей и подростков узбекской

популяции с СД 1 типа преобладают гомозиготные носители генотипов II (49–40,8%) и DD (43–35,8%) гена АПФ.

Полученные нами результаты согласуются с данными исследований, которые связывают D аллель и DD генотип гена АПФ с заболеваемостью и прогрессированием хронических (гломерулярных и тубуло-интерсти-циальных) заболеваний почек (Акман В., 2009).

Таким образом, рекомендации К/DOQI (2002; 2013), во взаимосвязи с полиморфизмом гена АПФ и расчет СКФ позволили по-новому оценить частоту почечного поражения у детей и подростков с СД 1 типа узбекской популяции. Проведенное исследование показало, что развитие и прогрессирование ХБП у детей и подростков с СД 1 типа ассоциировано с I/D полиморфизмом гена АПФ, при этом в качестве маркера прогрессирования ХБП выступает DD генотип.

Целью четвертого раздела **«Изучение активности нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы мочи у детей и подростков с СД 1 типа»** было исследование клинической значимости ферментурии при ранней диагностике и прогнозировании развития и прогрессирования ХБП у детей и подростков с СД 1 типа, а также взаимосвязь с полиморфизмом гена АПФ.

Исследование активности нейтральной  $\alpha$ -ГЛ мочи у детей и подростков с СД 1 типа по сравнению со здоровыми детьми и подростками показал, что у детей и подростков с СД 1 типа показатели нейтральной  $\alpha$ -ГЛ мочи достоверно выше, чем у здоровых.

По мере прогрессирования степени альбуминурии показатель активности фермента возрастает. На стадии МАУ по сравнению с НАУ активность нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы мочи повышается в 1,4 раза, а на стадии выраженной ВПУ по сравнению с НАУ наблюдается достоверное повышение в 1,7 раза.

Исследование активности нейтральной  $\alpha$ -ГЛ мочи в зависимости от продолжительности СД показало, что наибольшая активность фермента наблюдалась при длительности заболевания до 5 лет и нарастала в зависимости от стадии ХБП, что свидетельствует о ее значимости на ранних этапах поражения почек. При продолжительности СД от 5 до 10 лет активность нейтральной  $\alpha$ -ГЛ равномерно нарастала с увеличением альбуминурии от НАУ до ВПУ. При продолжительности СД более 15 лет активность нейтральной  $\alpha$ -ГЛ была менее выражена на всех стадиях поражения почек, что показывает ее значимость на ранних этапах заболевания и поражения почек, с нарастанием длительности СД диагностическая значимость активности нейтральной  $\alpha$ -ГЛ теряется, возможно из-за длительной ишемии и истощения канальцевых клеток в условиях продолжительного дефицита инсулина.

При исследовании показателей активности нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы мочи в зависимости от стадии ХБП и полиморфизма гена АПФ было выявлено, что активность нейтральной альфа-глюкозидазы мочи у детей и подростков с СД 1 типа не только на всех стадиях ХБП, но и в группе без наличия ХБП была достоверно выше у лиц с генотипом ID и DD, чем у лиц с генотипом II, т.е. активность данного фермента оказалась генетически зависима от

полиморфизма гена АПФ. Нами впервые обнаружено, что уровень нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы мочи значительно увеличивается по мере накопления в генотипе аллеля D (таблица 2).

**Таблица 2**

**Активность нейтральной  $\alpha$ -ГЛ в зависимости от полиморфизма гена АПФ и стадии ХБП (ммоль Глюкозы/л.ч)**

Генотип	ХБП (-) с НАУ, n=52	стадии ХБП			
		I, n=32	II, n=8	III, n=10	IV, n=18
II	0,24±0,055	0,13±0,012	0,06	-	-
ID	0,63±0,058***	0,64±0,080***	0,75±0,27	0,77	-
DD	0,40±0,042*	-	0,69±0,04	0,51±0,39	0,80±0,45

Примечание: \* – различия относительно данных группы II значимы (\* – P<0,05, \*\*\* – P<0,001)

Таким образом, полученные данные расширяют диагностические возможности определения активности фермента нейтральной  $\alpha$ -ГЛ мочи не только в ранней доклинической диагностике ХБП у детей и подростков с СД 1 типа, но и в прогнозировании развития и прогрессирования ХБП. Определение пороговой активности нейтральной  $\alpha$ -ГЛ мочи >0,67 ммоль Глюкозы/л.ч., выше которой существует риск прогрессирования ХБП при наличии DD и ID генотипа АПФ, позволит еще до развития МАУ прогнозировать развитие и прогрессирование ХБП и возможность раннего начала превентивных мер.

Задачей пятого раздела «**Оценка фармакогенетической эффективности ингибитора АПФ периндоприла у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа в предикции развития и прогрессирования ХБП**» явилось изучение динамики некоторых клинических показателей у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа на фоне дополнительного лечения и АПФ в зависимости от полиморфизма гена АПФ.

Были обследованы 22 детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа находящиеся на стадии НАУ в возрасте от 12 до 17 лет (средний возраст 14,8±0,26 лет), с продолжительностью заболевания 10 лет и выше (в среднем 10,5±0,35 лет) на стадии НАУ. Обследуемые лица по наличию полиморфизма гена АПФ были разделены на 2 группы: 1 группа (n=11) – лица носители генотипа II и 2 группа (n=11) – лица носители генотипа DD. Всем обследуемым наряду с интенсифицированной инсулинотерапией был назначен препарат из группы ингибиторов АПФ – периндоприл (Престариум) фирмы «Сервье» (Франция) в дозе 2,5 мг/сутки. Наблюдение проводилось в течение 6 месяцев.

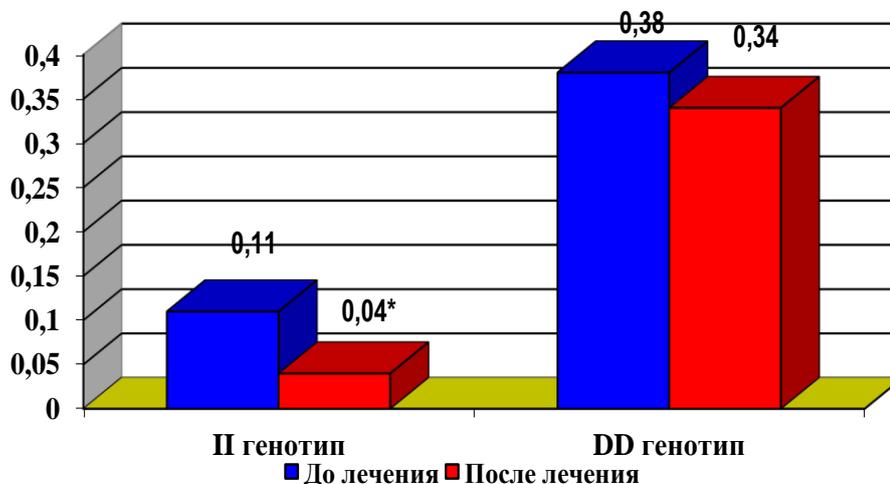
В группе детей и подростков с генотипом II на фоне лечения периндоприлом отмечалось снижение САД на 4,2% и ДАД на 3,6% в дневное время суток, а также достоверное уменьшение ЧСС на 6,4%. Изменения АД в ночные часы были не выраженными (снижение САД на 0,8% и ДАД на 1,4%).

Что же касается лиц носителей генотипа DD, то ДАД и САД днём не различались как до, так и после лечения. Отмечалось незначительное снижение ДАД (ночное) на 0,7% и ЧСС на 1,3%.

Показатели коагулограммы у детей и подростков с СД 1 типа в ходе лечения периндоприлом практически оставались в пределах нормы не имели зависимость от генотипа.

В группе с генотипом II на фоне лечения отмечена тенденция к улучшению показателей липидного обмена и углеводного обмена, выраженная в снижении ОХС (на 4,4% – до  $3,72 \pm 0,1$  ммоль/л) и достоверном снижении уровня HbA1c (на 16,7% до  $7,75 \pm 0,5$ %).

Показатель протеинурии снижался как у больных с II генотипом (на 7,1% до  $11,8 \pm 0,8$  ммоль/л), так и с DD генотипом (на 6,8% до  $12,3 \pm 0,8$  ммоль/л).



**Рис. 2.** Показатели активности нейтральной  $\alpha$ -ГЛ мочи на фоне лечения периндоприлом (Престариум) у детей и подростков СД 1 типа в зависимости от генотипа

Примечание: \* – различия относительно данных группы до лечения значимы (\* –  $P < 0,05$ )

Показатели СКФ (до  $126,4 \pm 16,8$  мл/мин) и креатинина (до  $90,1 \pm 2,49$  мкмоль/л) у детей и подростков с генотипом II снижались соответственно на 9,2% и 4,6%, тогда как во 2-й группе наблюдалось незначительное снижение показателей СКФ (на 2,2%) и креатинина (на 1,2%).

Активность нейтральной  $\alpha$ -ГЛ у больных с генотипом II, получавших периндоприл (Престариум) достоверно снижалась (на 63,6% до  $0,04 \pm 0,01$  ммольГлюкозы/л.ч) по сравнению с генотипом типа DD (рис. 2).

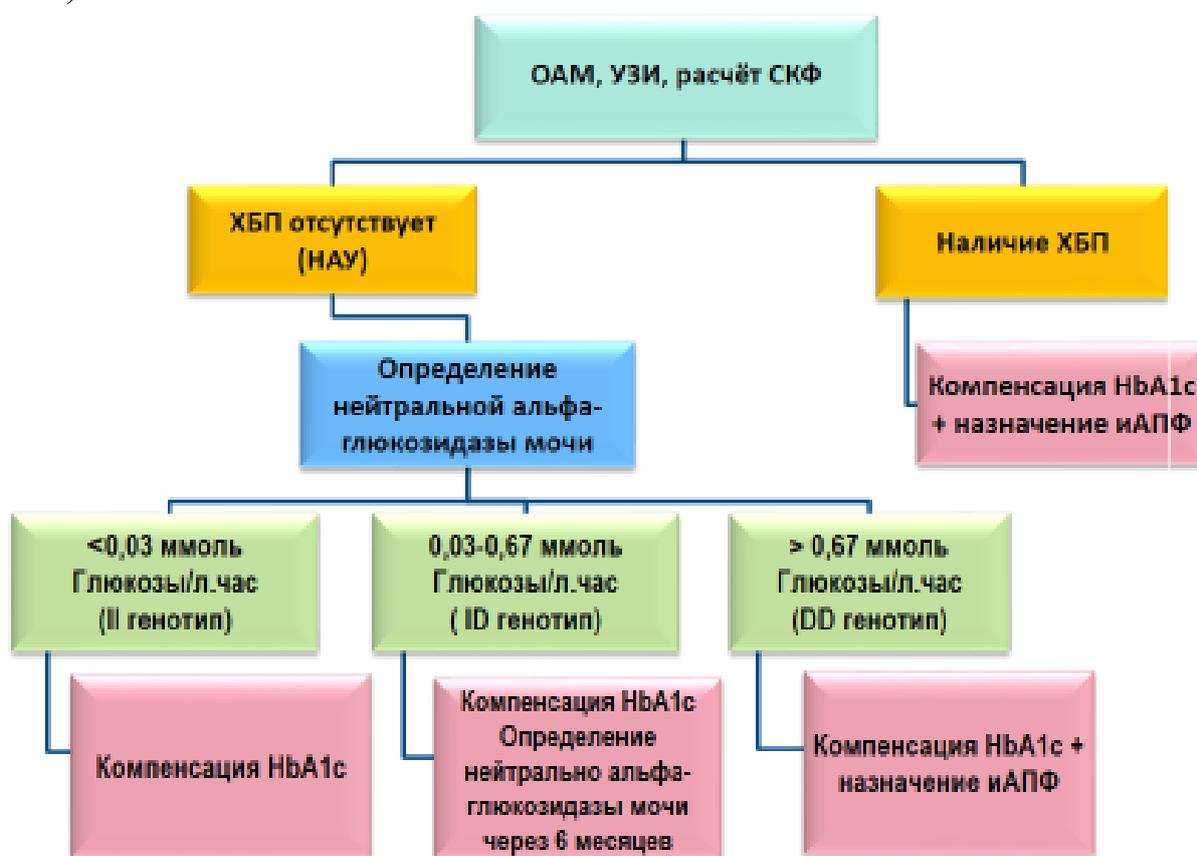
Во 2-й группе на фоне лечения также обнаружено достоверное снижение активности нейтральной  $\alpha$ -ГЛ мочи (на 10,5% до  $0,34 \pm 0,05$  ммольГлюкозы/л.ч), которая тем не менее была в 8,5 раз выше по сравнению с показателями после лечения в 1-й группе.

Таким образом впервые выявлено, что применение периндоприла (Престариум) у детей и подростков СД 1 типа с генотипом II гена АПФ на стадии НАУ способствует достоверному улучшению гемодинамических

показателей (АД, СКФ), биохимических (холестерина, HbA1c), а также улучшению показателя дисфункции эндотелия дистальных канальцев почек фермента нейтральной альфа-глюкозидазы мочи в большей степени, чем при генотипе DD.

Полученные данные продемонстрировали явный клинический нефропротективный эффект иАПФ периндоприла у детей и подростков с СД 1 типа с ХБП на стадии нормаальбуминурии одновременно с улучшением углеводного обмена. Кроме того, удалось выявить особенности фармакотерапии ХБП в зависимости от аллельных вариантов гена АПФ.

На основании полученных результатов разработан алгоритм профилактики и прогнозирования развития и прогрессирования ХБП у детей и подростков с СД 1 типа на основании определения активности нейтральной  $\alpha$ -ГЛ мочи (рис. 3).



**Рис. 3.** Алгоритм прогноза и профилактики развития ХБП у детей и подростков с СД 1 типа узбекской популяции

На первом этапе у всех детей и подростков с СД 1 типа проводятся лабораторные и инструментальные исследования почек, определяется креатинин сыворотки, рассчитывается СКФ и выявляется стадия ХБП. При наличии ХБП – компенсация основного заболевания (HbA1c до  $\leq 7,5\%$ ) и назначение иАПФ в низких дозах, дальнейшее наблюдение с определением креатинина и расчёта СКФ один раз в год. При отсутствии ХБП всем детям и подросткам с СД 1 типа определяется активность фермента нейтральной  $\alpha$ -ГЛ мочи. Если активность этого фермента  $<0,03$  ммольГлюкозы/л.ч., что

соответствует <25 перцентили данного показателя, то рекомендуется только компенсация СД (HbA1c до  $\leq 7,5\%$ ), если активность нейтральной  $\alpha$ -ГЛ мочи 0,03-0,67 ммоль Глюкозы/л.ч., что соответствует 25–75 перцентили данного показателя, то компенсация СД (HbA1c до  $\leq 7,5\%$ ) и через 6 месяцев повторное определение данного фермента. Если активность нейтральной  $\alpha$ -ГЛ мочи  $>0,67$  ммоль Глюкозы/л.ч., что соответствует  $>75$  перцентили данного показателя, то у этих лиц предполагается наличие аллеля и генотипа предрасположенности к развитию ХБП, то есть DD, а значит риск развития ХБП высокий. В этом случае помимо компенсации HbA1c до  $\leq 7,5\%$  уже на стадии НАУ необходимо назначение иАПФ в низких дозах и наблюдение с определением креатинина и расчёта СКФ один раз в год.

В заключение необходимо отметить, что результаты, полученные в ходе нашего исследования, создают перспективную основу для дальнейших прикладных и фундаментальных исследований в изучении одного из основных специфических осложнений СД 1 типа у детей и подростков – ДН и ХБП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: «**Эпидемиологические и фармакогенетические особенности хронической болезни почек при СД 1 типа у детей и подростков узбекской популяции**» могут быть сделаны следующие выводы:

1. Клинико-эпидемиологическое исследование популяции детей и подростков с СД 1 типа в городе Ташкенте, РКК и в 5 областях впервые в Узбекистане позволило установить фактическую распространенность ХБП: у детей 19,4% и у подростков 35,5%. Большинство детей и подростков с СД 1 типа в обследуемых регионах находились на I и II стадиях ХБП.

2. Изучение клинико-эпидемиологических показателей при сахарном диабете 1 типа в популяции детей и подростков в городе Ташкенте и регионах позволяет считать приоритетными факторами риска развития ХБП: степень компенсации углеводного обмена, длительность заболевания, женский пол.

3. К неблагоприятным метаболическим факторам, определяющим развитие и прогрессирование ХБП у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа, следует отнести высокую степень хронической гипергликемии, более высокие значения гликированного гемоглобина на ранних сроках диабета (HbA1c  $>9\%$ ), повышенной активности фермента нейтральной  $\alpha$ -ГЛ мочи  $> 0,67$  ммоль Глюкозы/л.ч.

4. Наследственным фактором риска развития и прогрессирования ХБП у детей и подростков с СД 1 типа в узбекской популяции является ассоциация с гомозиготным носительством DD полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента.

5. Выявлено, что активность нейтральной  $\alpha$ -ГЛ мочи является генетически зависимым показателем у детей и подростков СД 1 типа узбекской популяции.

6. Выявленную высокую эффективность ингибитора АПФ периндоприла в дозе 2,5 мг/сут в течение 6 месяцев у детей и подростков с СД 1 типа, на стадии НАУ следует рассматривать как оптимальный вариант профилактики развития и прогрессирования ХБП.

7. Применение периндоприла в течение 6 месяцев у детей и подростков с СД 1 типа приводит к нормализации гемодинамических, некоторых биохимических показателей, достоверному снижению показателей углеводного и липидного обмена, а также активности нейтральной  $\alpha$ -ГЛ мочи преимущественно у пациентов с II генотипом.

8. Разработан алгоритм прогноза и профилактики ХБП у детей и подростков с СД 1 типа узбекской популяции.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.30.02 ON AWARD OF  
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL  
MEDICAL CENTER OF ENDOCRINOLOGY  
NAMED Ya.H.TURAKULOV**

**SADYKOVA AKIDA SATTAROVNA**

**EPIDEMIOLOGICAL AND PHARMACOLOGICAL-GENETIC  
FEATURES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN TYPE 1 DIABETES  
IN CHILDREN AND ADOLESCENTS OF THE UZBEK POPULATION**

**14.00.03 – Endocrinology**

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

**TASHKENT – 2018**

**The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2017.2.PhD/Tib191.**

The dissertation was carried out at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named Ya.H.Turakulov.

The abstract of the dissertation was posted in two (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of «ZiyoNet» information-educational portal at (www.ziynet.uz).

**Scientific consultant:**

**Rahimova Gulnara Nishanovna**  
Doctor of Medicine, Professor

**Official opponents:**

**A Najmutdinova Diloram Kamaritdinovna**  
Doctor of Science in Medicine, Professor

**Turdikulova Shakhlo Utkurovna**  
Doctor of Science in Biology

**Leading organization:**

**Tashkent Pediatric Medical Institute**

The defence of the dissertation will be held on «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018, at \_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.01 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 150-78-25), e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No.\_\_\_\_). Address: 2 Farobi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99871) 150-78-25.

The abstract of dissertation was distributed on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018.

(Registry record No. \_\_\_\_ dated «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018.)

**A.G. Gadaev**

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

**B. Kh. Shagzatova**

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

**S.I. Ismailov**

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the study** is to study the epidemiological and pharmaco-genetic features of chronic kidney disease in type 1 diabetes in children and adolescents of the Uzbek population.

**The object of the study** are children and adolescents with diabetes of the Uzbek population who are on dispensary records in the Republic of Uzbekistan.

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

For the first time, the prevalence of different stages, risk factors for development and progression of CKD in children and adolescents with type 1 diabetes in the Republic of Uzbekistan has been determined by a new classification.

The features of the distribution of the I / D polymorphism of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene in CKD in children and adolescents of type 1 diabetes of the Uzbek population have been revealed for the first time.

It have been proved that the effectiveness of determining the activity of neutral alpha-glucosidase of urine is predicting the development and progression of CKD, monitoring the effectiveness of new regimens for preclinical stages of ND in type 1 diabetes in children and adolescents of the Uzbek population, depending on the polymorphism of the ACE gene.

For the first time, it have been established that the genetic determinancy of the activity of the enzyme of neutral  $\alpha$ -glucosidase of urine by the polymorphism of the ACE gene in CKD in children and adolescents of type 1 diabetes. Diagnostic criteria for the development and progression of CKD was determined the activity of neutral urinary  $\alpha$ -glucosidase in children and adolescents with type 1 diabetes.

For the first time, it have been proved the efficacy and safety of the use of perindopril in the NAU stage and the secondary prophylaxis of CKD progression in children and adolescents with type 1 DM in the new classification.

**Realization of research results.** On the basis of scientific results it was obtained the epidemiology, improvement of diagnosis and treatment of CKD in children and adolescents with type 1 diabetes in the Republic of Uzbekistan: following methodical recommendations were developed: «Diabetic nephropathy» and «Optimization of criteria for diagnosis, prevention and treatment of chronic kidney disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus», which are introduced into practical health care (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8n-d/72 of 4 april 2018 year). These methodological recommendations allow early diagnosis of CKD, conduct early preventive and curative measures of the risk of development and progression of CKD in children and adolescents with type 1 diabetes; the results of studies is devoted to improve the diagnostic and prognostic criteria of CKD which were implemented in practical public health, in particular, in the practice of the Tashkent Endocrinology Dispensary and the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Endocrinology (report Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8n-d/136 of 20 june 2018 year). The introduction of the results of the study significantly improved the diagnosis and prognosis of the risk of development and progression of CKD in children and adolescents with type 1 diabetes;

to predict the development and progression of CKD in children and adolescents with type 1 diabetes, an algorithm was developed to predict the development and progression of CKD in children and adolescents with type 1 diabetes which basised on the determination of neutral alpha-glucosidase of urine. The algorithm is designed for early detection of the risk of CKD, which would allows timely initiation of therapy.

**Structure and scope of the dissertation.** Research work consists of an introduction, four chapters, conclusions, a list of cited literature. The volume of the thesis is 109 pages.

**ЭЪЛОН КИЛИНГАН ИШЛАР РУЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Рахимова Г.Н., Нурматов Ш.П., Садикова А.С. Распределение некоторых клинических параметров диабетической нефропатии в зависимости от полиморфизма гена ACE у детей и подростков с СД 1 типа // Проблемы биологии и медицины. – 2008, № 2-1. – С. 78-81 (14.00.00; 19).

2. Рахимова Г.Н., Шамансурова З.М., Садикова А.С. Выявление ассоциации полиморфизма гена АПФ и активности фермента нейтральной альфа глюкозидазы мочи при диабетической нефропатии у детей и подростков узбекской популяции с СД 1 типа // Проблемы биологии и медицины. – 2010, № 1 (60). – С. 54–58 (14.00.00; 19).

3. Рахимова Г.Н., Садикова А.С. Фармакогенетическая эффективность периндоприла у детей и подростков с СД 1 типа в предикции диабетической нефропатии // Журнал теоретической и практической медицины. – Ташкент, 2012, № 6. – С. 93–98 (14.00.00; 3).

4. Акбаров З.С., Рахимова Г.Н., Садикова А.С. Определение прогноза развития диабетической нефропатии у больных с сахарным диабетом на основе исследования полиморфизма гена АПФ // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2013. – Спецвыпуск. – С. 49–56 (14.00.00; 3).

5. Садыкова А.С. Клинико-генетические факторы риска развития ХПН у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа узбекской популяции // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2014, № 6. – С. 124–128 (14.00.00; 3).

6. Рахимова Г.Н., Садыкова А.С. Ассоциация полиморфных маркеров I/D гена ACE с развитием диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа узбекской популяции // Научно-практический журнал «Педиатрия». – Ташкент, 2015, № 3. – С. 154-156 (14.00.00; 16).

7. Sadykova A.S., Rakhimova G.N. Study of interrelation of I/D polymorphism in ace gene with a stage of chronic kidney disease in children and teenagers of Uzbek population with D1 according to guidelines K/DOQI (2012) // European science review. – Vienna, 2016, № 3-4. – P. 166–171 (14.00.00; 19).

8. Рахимова Г.Н., Садыкова А.С. Генетическая детерминированность риска развития хронической болезни почек у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа узбекской популяции полиморфизмом гена АПФ // Научно-практический журнал «Инфекция, иммунитет и фармакология». – Ташкент, 2016, № 6. – С. 161–166 (14.00.00; 15).

9. Sadykova A.S., Rakhimova G.N. Genetic determinancy with polymorphism of gene ACE of the risk for development of chronic kidney disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus of Uzbek population // European science review. – Vienna, 2017, № 1-2. – P. 104–108 (14.00.00; 19).

10. Рахимова Г.Н., Садыкова А.С. Фармакогенетика периндоприла в предикции ДН у детей и подростков с СД 1 типа // Журнал Теоретической и Клинической Медицины. – Ташкент, 2017, № 2. – С. 88–93 (14.00.00; 3).

11. Эпидемиологические аспекты ХБП у детей и подростков с СД 1 типа в Узбекистане // Научно-практический журнал «Педиатрия». – Ташкент, 2018, № 2. – С. 85–91 (14.00.00; 16).

### **II бўлим (II часть; II part)**

12. Rahimova G.N., Sadykova A.S., Alimova N.U. Pharmacogenetic efficacy of perindopril in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in prediction of diabetic nephropathy // Medical and Health Science Journal. – 2013. – Vol. 14, Issue 1. – P. 95-100.

13. Rakhimova G.N., Sadykova A.S. Activity of neutral alfa-glucosidase in the urine of children and adolescents with type i diabetes mellitus and diabetic nephropathy // 47<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). - Istanbul, Turkey. – 2008, Hormone research. – 70. – P. 212.

14. Рахимова Г.Н., Садыкова А.С. Новые клинико-генетические факторы риска развития хронической почечной недостаточности у детей и подростков с СД 1 типа в узбекской популяции // Международный эндокринологический журнал. – Украина, 2009, № 4. – С. 54–58.

15. Рахимова Г.Н., Садыкова А.С. Влияние I/D полиморфизма гена АПФ на развитие и прогрессирование сосудистых осложнений сахарного диабета 1 типа у детей и подростков узбекской популяции // «Достижения проблемы и перспективы охраны здоровья детей и подростков» Материалы Республиканской научно-практической конференции. - 2010 – С. 88–91.

16. Rakhimova G.N., Sadykova A.S. Genetic dependence of urinary enzyme, neutral alfa-glucosidase, in diabetic nephropathy in uzbek children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // 45<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes – Vienna-Austria, 2009 – P. 232.

17. Rakhimova G.N., Sadykova A.S. Prestarium pharmacogenetic efficacy in predicting diabetic nephropathy in children and adolescents // Abstracts of ESPE 48<sup>th</sup> Annual Meeting. – Leipzig, Germany, 2012. – P. 62.

18. Rahimova G.N., Sadykova A.S. Treatment of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus with ACE gene polymorphism taken into account International Congress of Pediatrics 2013 (ICP) // The 27th Congress of International Pediatric Association 24–29 August. – Melbourne, Australia, 2013. – P. 803–804.

19. Rahimova G.N., Sadykova A.S. Genetic dependence of urinary enzyme, neutral alfa-glucosidase, in diabetic nephropathy in uzbek children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // 16<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology ECE, - Wrocław, Poland, 2014. – Vol. 35. – P. 417.

20. Rahimova G.N., Sadykova A.S. Activity of neutral alfa-glucosidase in the urine of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and diabetic nephropathy // 16th European Congress of Endocrinology ECE, – Wrocław, Poland. – 2014. – Vol. 35. – P. 418.

21. Sadykova A.S., Rahimova G.N., Alimova N.U. Functional condition of the kidneys (K/DOQI, 2002) by ACE gene I/D polymorphism in children and adolescents with type I diabetes mellitus // Abstracts of 53 rd ESPE Annual Meeting, – Dublin, Ireland, 2014. – P2-D1-328.

22. Sadykova A. S., Rahimova G. N., Alimova N. U. Functional condition of the kidneys (K/DOQI, 2002) by ACE gene I/D polymorphism in children and adolescents with type I diabetes mellitus // Abstracts of 54<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology – Barcelona, 2015. – P2-288, P. 190.

23. Рахимова Г.Н., Садыкова А.С. Оценка функционального состояния почек согласно рекомендации, K/DOQI (2012г) и взаимосвязь с I/D полиморфизма гена ACE у детей и подростков с СД 1 типа узбекской популяции // VII Всероссийский Диабетологический конгресс «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий», Москва 2015 – С. 203.

24. Sadykova A.S., Rahimova G.N. Prestarium pharmacogenetic efficacy in predicting diabetic nephropathy in children and adolescents // Abstracts of 54th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology – Barcelona, 2015. – P. 376.

25. Рахимова Г.Н., Садыкова А.С. Изучение взаимосвязи I/D полиморфизмом гена ACE со стадией ХБП у детей и подростков узбекской популяции с СД 1 типа согласно рекомендациям K/DOQI (2012) // VII Всероссийский конгресс эндокринологов «Достижения персонализированной медицины сегодня – результат практического здравоохранения завтра». – Москва, 2016. С. 67.

26. Sadykova A.S., Rakhimova G.N. Interrelation between ACE Gene I/D Polymorphism and Chronic Kidney Disease Severity in Uzbek Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus // Abstracts of 54<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology. 2016 – P. 207.

27. Рахимова Г.Н., Акбаров З.С., Садикова А.С. Диабетическая нефропатия: Методические рекомендации. – Ташкент, 2013.

28. Рахимова Г.Н., Садикова А.С. Оптимизация критериев диагностики, профилактики и лечения хронической болезни почек у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа: Методические рекомендации. – Ташкент, 2018.

Автореферат «Til va adabiyot ta'limi» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди (28 июл 2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 24 сентябр 2018 йил.  
Бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>, «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.  
Шартли босма табағи 3,4. Адади: 100. Буюртма: № 290.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,  
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»  
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.