

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

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

РАХИМБЕРДИЕВА ЗИЕДА АКЗАМОВНА

**ҚАНДЛИ ДИАБЕТ 1 ТИПДА ДИАБЕТИК НЕФРОПАТИЯНИНГ
ЭРТА МАРКЕРЛАРИНИ ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ**

14.00.03 – Эндокринология

**ТИББИЙ ФАНЛАР БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ -2020

**Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
по медицинским наукам**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)
on medical sciences**

Рахимбердиева Зиёда Акзамовна

Қандли диабет 1 типда диабетик нефропатиянинг
эрта маркерларини прогностик аҳамияти..... 3

Рахимбердиева Зиёда Акзамовна

Прогностическое значение раннего маркера
диабетической нефропатии при сахарном диабете1 типа..... 23

Rakhimberdiyeva Ziyoda Akzamovna

Predictive value of early marker of diabetic nephropathy
in diabetes mellitus 1 type..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 46

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

РАХИМБЕРДИЕВА ЗИЕДА АКЗАМОВНА

**ҚАНДЛИ ДИАБЕТ 1 ТИПДА ДИАБЕТИК НЕФРОПАТИЯНИНГ
ЭРТА МАРКЕРЛАРИНИ ПРОГНОСТИК АҲАМИЯТИ**

14.00.03 – Эндокринология

**ТИББИЙ ФАНЛАР БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ -2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.2.PhD/Tib841 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент Тиббиёт Академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Шагазатова Барно Хабибуллаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Хайдарова Феруза Алимовна
тиббиёт фанлари доктори

Сабиров Максуд Атабаевич
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг 2020 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтди. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил:100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2020 йил «___» _____ да тарқатилди.

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

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

С.И. Исмаилов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда International Diabetes Federation IDFnинг маълумотларига кўра, «...қандли диабет (ҚД) билан хасталанган беморларнинг умумий сони 463 млн инсонни ташкил қилади, 2030 йилга келиб ҚДли беморлар сони 578 млн дан ошиши тахмин қилинмоқда...»¹. Олимлар томонидан олинган маълумотларда «...қандли диабетнинг биринчи типига чалинган 20 ёшгача бўлган беморлар сони 1 млн 110 мингтани, дунёдаги болаларнинг умумий сони 2,58 млрд ни ташкил қилса, улардан 690000 таси ёши 15 ёшдан кичик бўлган болалар. 1 йилда янги аниқланаётган 1тип-ҚДли беморлар 15 ёшгача бўлган ўсмирлар орасида 98200 та ва болаларнинг ёши 20 га етиб борганда бу рақам 128900 тага ортиши исботланган². ҚДнинг инсон хаёти учун энг катта хавфи унинг қон томир асоратлари, жумладан, 1- ва 2 тип-ҚД билан оғриган беморларнинг 30-40% да ривожланадиган ва бутун жаҳонда терминал буйрак етишмовчилиги (ТБЕ) сабаблари орасида етакчи ўринни эгаллайдиган диабетик нефропатия (ДН) билан боғлиқ³. ДН натижасидаги ТБЕ 1тип-ҚДга эга беморларнинг ўлимининг асосий сабаби бўлиб қолмоқда, 2тип-ҚДга эга беморларда эса у юрак-қон томир касалликларидан кейин иккинчи ўринни эгаллайди. ДН кечишининг кучайиб борадиган хусусияти ва яққол клиник ҳамда жадал босқичларида даволашнинг чекланганлиги туфайли буйраклардаги орқага қайтар ўзгаришлар босқичида нефропатияни аниқлаш ва нефропротекциянинг ўз вақтида бошланиши жуда муҳим ҳисобланади. Шундай қилиб, эпидемиологик маълумотлар таҳлили жаҳонда болалар орасида 1-ҚД билан касалланиш ошганлиги, қон томир асоратлари, жумладан ДНнинг кенг тарқалганлиги кузатилмоқда, шунинг учун ҳам уни эрта ташхислаш ва олдини олиш масалалари диабетолог ва нефрологларнинг олдидаги долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда қандли диабет биринчи типда диабетик нефропатиянинг эрта маркерларининг прогностик аҳамиятини баҳолашга йўналтирилган қатор илмий–тадқиқотлар олиб борилмоқда. Улар бу борада микроалбуминурияли ёки микроалбуминуриясиз келган биринчи типдаги қандли диабетга эга беморларда клиник-анамнестик параметрларни асослашдан иборат. Ушбу гуруҳдаги беморларда кузатиладиган биокимёвий ва инструментал ўзгаришларни аниқлаш ҳамда уларда нефроннинг эрта шикастланиш маркерларини ўрганиш, ДН клиник ва биокимёвий маркерларига боғлиқ ҳолда прогностик параметрларини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳолининг турли қатламлари орасида соматик касалликларни олдини олишга қаратилган қатор вазифалар юклатилган «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг

¹ IDF Atlas 2019 9th edition

² Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2009. 482 с.

³ Шестакова МВ, Шамхалова МШ, Ярек-Мартынова ИЯ, Клефтортова ИИ, Сухарева О.Ю, О.К.Викулова и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. Сахарный диабет. 2011;(1):С.81–88

самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, патронаж хизмати яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»⁴ каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалар болалар ва ўсмирлар орасида соматик касалликларни камайтириш, эндокрин касалликларни олдини олишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш натижасида ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти 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. Молекуляр тиббиёт ва экспериментал нефрологиянинг замонавий ютуқлари микроальбуминурия (МАУ) ва протеинурия (ПУ) ривожланишига олиб келадиган механизмлар ҳақидаги тассавуримизни кенгайтириш имконини берди. Ушбу жараёнларда буйрак коптокчаларининг тирқишли диафрагмаси асосий таркибий қисми бўлган подоцитларнинг ҳал қилувчи аҳамияти тасдиқланган [Shankland S J., 2006]. Охириги йилларда, подоцитлардаги ультраструктур ва функционал бузилишлар билан альбуминурия (АУ) кўпайишининг бевосита боғлиқлигини намоён қилган экспериментал ва клиник тадқиқотлар пайдо бўлди [Stitt-Cavanagh E, MacLeod L, Kennedy CRJ. 2009]. Аниқланишича, бу ўзгаришлар МАУ аниқланишидан олдин юзага келади ва ҚДнинг давомийлиги кам ҳолатларда ҳам аниқланади. Олинган маълумотлар ҚДда буйраклар шикастланиши жадалланиши жараёнларига подоцитларнинг эрта жалб қилиниши ҳақида далолат беради. Унга асосланган ҳолда ДНни клиник намоён бўлишига қадар ташхисотига ва уни ривожланишини тўхтатишга қаратилган маълумотли услубларни ишлаб чиқиш мақсадида ушбу ҳужайраларга бўлган қизиқишлар умумлаштирилган бўлса ҳам, лекин ўзбек популяциясида бундай илмий изланишлар амалга оширилмаган. ҚДда ДН патогенезини ўрганиш тасдиқлашича, гипергликемия ҳар доим ҳам уни ривожланишининг сабаби

⁴ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

сифатида хизмат қилмайди. Шу сабабли ДН ривожланишига генетик мойилликни аниқлаш учун полиморф маркер ген-номзодларни ўрганишга асосланган ҳолда ёндашиш маълум илмий аҳамиятга эга. 1 тип-ҚД мавжуд беморларда буйракларнинг структур-функционал бузилишлари ривожланишида генетик омилларни аниқлаш мақсадида унинг маркерларидан бири – AGTR1 A1166C полиморфизми ўрганилган. У ангиотензин II фаоллигини ва ДН юзага келиши ҳамда ривожланишини кучайтиради [Braliou G.G, Grigoriadou A.M, Kontou P.I, et al. 2014]. Тадқиқотлара тўпланган материалларда A1166C полиморфизмининг ДНга нисбатан сезгирлиги муҳокама қилинган бўлса ҳам, аммо ягона фикрга келинмаган [Doria A, Onuma T, Warram J.H, et al. 1997; Gallego P.H., Shephard N, Bulsara M.K, et al. 2008]. Кавказ миллатларига мансуб популяцияда AGTR1 A1166C полиморфизми ва ДН хавфи орасида жиддий боғлиқлик йўқлигига эътибор қаратилган. Shah et al. (2013) томонидан ўтказилган тадқиқотда, ДНга эга ҳинд беморларида AGTR1 A1166C полиморфизми С-аллелининг учраш тезлигининг жиддий юқорилиги аниқланган ва мазкур популяцияда касаллик ва ген полиморфизми орасида узвий боғлиқлик мавжудлигини аниқланган. [Yin X, Li H, Xuan J, et al.2013].

Ўзбекистонда аҳолининг турли қатламлари орасида эндокрин тизими касалликларини олдини олиш, даволаш ва прогностик аҳамияти баҳолаш борасида қатор илмий ишлар олиб борилмоқда (Садикова А.С. 2018), лекин, қандли диабетни биринчи типда диабетик нефропатиянинг эрта маркерларининг прогностик аҳамияти баҳолашга қаратилган тадқиқотлар бажарилмаган.

Болалар ва ўспиринлардаги 1 тип - ҚДда сурункали буйрак етишмовчилигини (СБЕ) ривожланиши ва кучайиб бориши хавфи бўйича амалга оширилган тадқиқотлар сони уларни даволаш ва олдини олишнинг самарали услубларини танлашнинг кўплигига қарамасдан унда буйраклар шикастланишларини кеч ташхисланиши сабабли сурункали буйрак касаллигини ўрганиш долзарблигича қолмоқда. Ўзбек популяциясида 1 тип - ҚДли болаларда СБЕ ривожланиши ва кучайиб боришида AGTR1 A1166C гени полиморфизми бўйича тадқиқотлар бажарилмаган.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент тиббиёт академиясининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №03–4974 «Ўзбекистон Республикаси аҳолиси орасида қандли диабет асоратларини олдини олиш» (2014–2018) мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: қандли диабетнинг 1 типда эрта ташхислаш маркерлар аҳамияти ва диабетик нефропатиянинг ташхисий параметрларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

микроалбуминурия ва микроальбуминуриясиз кечган 1 типдаги қандли диабет мавжуд беморларда клиник-анамнестик параметрларни баҳолаш;

микроальбуминурияли ва микроальбуминуриясиз кечган 1 типдаги қандли диабетли беморларнинг биокимёвий ва инструментал хусусиятларини баҳолаш;

микроальбуминурияли ва микроальбуминуриясиз кечган 1 типдаги қандли диабетга эга беморларда нефроннинг эрта шикастланиш маркерларини баҳолаш; ташхислашга йўналтирилган текширувлар ва диабетик нефропатиянинг клиник ҳамда биокимёвий ва генетик маркерларига боғлиқ ҳолда прогностик параметрларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида меъёрий альбуминурия ва микроальбуминурия босқичидаги биринчи типдаги қандли диабетли 120 бемор ҳамда 110 нафар 14 ёшгача бўлган соғлом болалар кузатилган.

Тадқиқотнинг предмети: нефрин даражасини баҳолаш учун қон зардоби, генетик таҳлилни амалга ошириш учун ДНК ажралмаларининг материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, лаборатор, биокимёвий, тиббий-генетик ва статистик усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйдагилардан иборат.

қандли диабетнинг биринчи типдаги болаларда ва ўсмирларда диабетик нефропатия ривожланишининг эрта маркери сифатидаги нефрин даражаси аниқланган;

илк бор микроальбуминурияли ва меъёрий альбуминурияли биринчи типдаги қандли диабетда ўзбек миллатига мансуб болалар ва ўсмирларда AGTR1 гени полиморфизми аниқланган;

нефрин ва клиник-биохимик, генетик кўрсаткичлар орасидаги корреляцион боғлиқликлик асосланган;

биринчи тип қандли диабет билан хасталанган болалар ва ўсмирларда сурункали буйрак касаллиги ривожланишида микроальбуминурияни прогностлаш параметрлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйдагилардан иборат.

биринчи типдаги қандли диабетли болалар ва ўспиринларда сурункали буйрак етишмовчилигини башорат қилиш ва олдини олиш мақсадида асосий хавф омиллари баҳоланган;

биринчи тип қандли диабет бошланиш ёши (5 ёшдан 10 ёшгача), касаллик давомийлиги (5 йилдан 10 йилгача), углевод алмашинуви компенсацияси даражаси ва липид алмашинув ҳолати баҳоланган;

эндокринолог ва нефрологлар учун биринчи тип қандли диабетли болалар ва ўспиринларда диабетик нефропатияни ташхислаш, башорат қилиш ва кузатиш учун йўл харитаси ишлаб чиқилган;

қон зардобида нефрин даражасини аниқлаш орқали диабетик нефропатияни эрта башорат қилишнинг услублари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, лаборатор, биокимёвий, тиббий-генетик ва статистик усуллар асосида қандли диабет биринчи типда диабетик нефропатиянинг эрта маркерларининг прогностик аҳамиятининг ўзига хослиги халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар

билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, қандли диабет 1 тип билан ҳасталанган болалар ва ўспиринларда қон зардобиди нефрин даражасини ва AGTR1 генини аниқлаш орқали диабетик нефропатияни эрта башоратлаш усуллари ишлаб чиқилган. Шу билан бир қаторда диабетик нефропатияни башоратлашда хавф омиллари аниқланган улар: касаллик бошланиш ёши 5 ёшдан 10 ёшгача, касаллик давомийлиги 5 йилдан-10 йилгача, углевод алмашинувини компенсация даражаси ва ёғлар алиашинуви.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти қандли диабет билан ҳасталанган болалар ва ўспиринларда диабетик нефропатияни клиник, биохимик ва генетик омилларини ўрганиш натижасида диабетик нефропатияни эрта босқичларида башоратлаш ва мақбул усулларда ташхислаш тавсия қилинади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Қандли диабетнинг биринчи типиди диабетик нефропатиянинг эрта маркерларининг прогностик аҳамияти бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Биринчи тип қандли диабет билан касалланган беморларда буйрақларнинг сурункали касалликларини ташхислашнинг замонавий жиҳатлари» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 14 ноябрдаги 8н/д-271-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома қандли диабет биринчи типиди диабетик нефропатиянинг эрта маркерларининг башоратлаш орқали касалликни эрта ташхислашга имкон берган;

қандли диабет биринчи типиди диабетик нефропатиянинг эрта маркерларининг прогностик аҳамияти бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент шаҳар ва Тошкент вилояти эндокринология диспансерларининг клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 3 августдаги 8н/з-94-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши қандли диабетни биринчи типиди билан ҳасталанган болалар ва ўспиринларда микроальбуминурия ривожланишини башоратлашда хавф омиллари, нефрин кўрсаткичи ва генотип СС га генетик мойиллик асосида йўл харитаси ишлаб чиқиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та илмий анжуманда муҳокома қилинган, жумладан, 2 та халқаро ва 1 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 10 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 2 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 101 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, унинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ҳамда диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Қандли диабетда диабетик нефропатиянинг эрта биокимёвий ва генетик маркерларининг башорат борасидаги аҳамияти**» деб номланган биринчи бобда муаммонининг ечимини топишга қаратилган хорижий ва маҳаллий адабиёт манбаларининг таҳлили келтирилган. Болалар ва ўспиринларда қандли диабетнинг биринчи турида унинг асоратларининг эпидемиологик жиҳатлари берилган. Диабетик нефропатия ва сурункали буйрак касаллигини ташхисини шакллантиришда замонавий ёндашувлар, ДН патогенези ва ташхислаш механизмлари баён қилинган. Асосий эътибор ДНнинг генетик ва биокимёвий маркерларининг аҳамиятини ёритиб беришга муаллифлик ёндошуви танланган.

Диссертациянинг «**Қандли диабетда диабетик нефропатиянинг эрта биокимёвий ва генетик маркерларини башоратлаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида нормоальбуминурия ва микроальбуминурия босқичларидаги 1тип-ҚДга эга беморларни текширишнинг умумий тавсифи берилган. Иш негизига касаллик давомийлиги 1 йилдан 10 йилгача бўлган, 80 нафари нормоальбуминурия ва 40 таси микроальбуминурияли 1тип-ҚД аниқланган. 120 нафар болаларнинг клиник-лаборатор, эндокринологик ва генетик кўрсаткичлари ўрганилган. Улар орасида ўғил болалар – 53 нафар (44,2%), қиз болалар – 67 та (55,8%). Беморларнинг ўртача ёши $10,8 \pm 0,41$ йилни ташкил қилди. 1тип-ҚДли болалар кўрсаткичларини солиштириш ва меъёрдан оғишларни аниқлаш учун бизлар мос ёш ва жинсдаги 16 нафар соғлом болалардан иборат назорат гуруҳини биокимёвий ва иммунфермент таҳлиллар учун, 94 тасини генетик тадқиқотлар учун текширдик. AGTR1 A1166C генини ўрганиш учун 1тип-ҚДга эга 120 нафар, шулардан 80 нафари нормоальбуминурия, 40 таси микроальбуминурия босқичларидаги болаларни ўргандик. Лаборатор текшириш услублари киритилган баённомага асосан: оч қоринга ва овқат қабул қилгандан кейин 2 соат ўтиб гликемия, кунлик ўртача гликемия, HbA1c, МАУ, КФТ ҳисобланган ҳолда креатининнинг зардоб даражаси. МАУ ва гликирланган гемоглобин (HbA1c) даражасини аниқлаш DCA Vantage ускунасида автоматлаштирилган латекс-агглютинация услуби билан амалга оширилди.

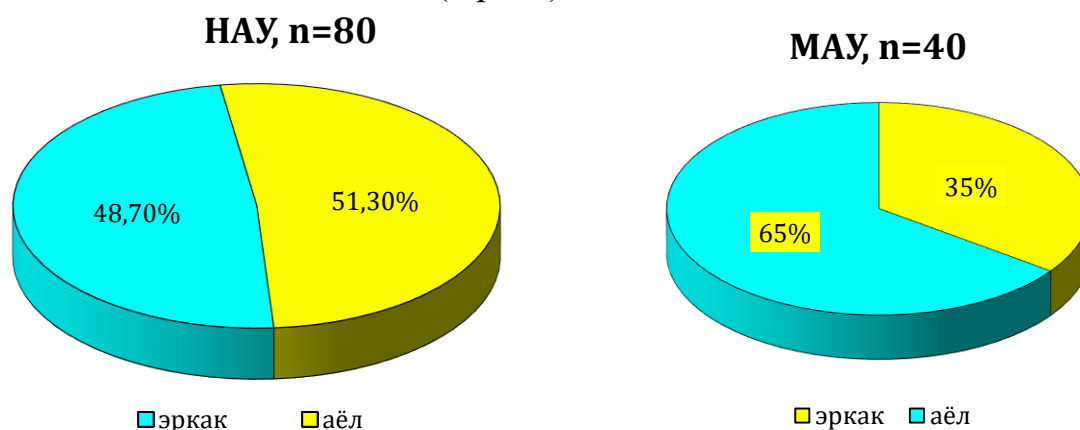
КФТ Швартц (George J.Schwartz в 2009 г.) формуласи бўйича ҳисобланди: $\text{КФТ} = \text{бўй (см)} / \text{креатинин (мкмоль/л)} \times \text{коэффициент (мл/мин/1,73 м}^2\text{)}$.

Нефрин «ELISA» (АҚШ) ускунасида микропланшетли форматда иммунфермент усули билан аниқланди. Қон зрадобида нефриннинг меъёрдаги даражаси 0,118–0,65 нг/мл.

Генотиплаш Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Гематология ва қон қўйиш илмий-тадқиқот институтининг молекуляр тиббиёт ва хужайра технологиялари бўлимида (лаборатория мудири, т.ф.д., профессор К.Т.Бабоев) ўзбек популяциясига тегишли 1тип-ҚДли 120 беморларнинг қони намунасида A1166C AGTR1 полиморф маркерларига нисбатан амалга оширилди.

Олинган ўлчамларнинг статистик аҳамияти ўртача қийматлар таққосланганда тақсимланиш меъёри (эксцесс мезони бўйича) ва генерал дисперсия тенглиги (F–Фишер мезони) текширилганда хато эҳтимоли (p) ҳисобланиб Стьюдент мезони (t) бўйича аниқланди. Ҳисобланган мезонларнинг статистик аҳамиятини баҳолаш учун мақбул аҳамиятлилиқ даражаси (P) учун кўрсаткичлар ва критик қийматлар жадваллари қўлланилди. Сифатий қийматлар учун статистик аҳамиятлилиқ χ^2 мезон (хи-квадрат) ёрдамида аниқланди.

Диссертациянинг «**Биринчи тип қандли диабетда диабетик нефропатиянинг эрта маркери аҳамияти натижалари**» деб номланган учинчи боби қуйидаги кичик боблардан иборат. Биринчи кичик бобда бизлар 1-ҚДли болаларда ДН ривожланиш хавфининг клиник кўрсаткичлари ва хавф омилларини таҳлил қилдик. Одам организмнинг ёш ва жинс бўйича хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда 1-ҚДли 120 нафар (1 ёшдан 14 ёшгача бўлган) болалар текширилди, шулардан 58 таси (48,3%) эркак, 62 таси (51,6%) аёл жинсига тааллуқли. Беморларнинг ўртача ёши $10,8 \pm 0,41$ йилни ташкил қилди. Бизлар болаларни ДН босқичларига мос ҳолда иккита гуруҳга тақсимладик. НАУ гуруҳини 1тип-ҚДга эга 80 нафар болалар, МАУ гуруҳини 40 нафар болалар ташкил қилди. 1тип-ҚДли болаларни жинси ва ДН босқичига боғлиқлиги бўйича тақсимлаганимизда ишонарли фарқлар кузатилмади, шу билан бир вақтда иккала гуруҳда ҳам аёл жинсидаги шахслар кўп бўлди. НАУ ва МАУ гуруҳидаги қиз болалар, мос равишда 51,3% ва 65% ни ташкил этди (1-расм).



1-расм. Диабетик нефропатия босқичларига боғлиқ ҳолда 1тип-ҚДли болалар ва ўспиринларнинг тақсимланиши.

ДН бошланиши, давомийлиги ва босқичига боғлиқ ҳолда болалар ва ўспиринлар тақсимланиши кўрсатдики, НАУ гуруҳидаги беморларда касаллик бошланиш ёши 1 ёшдан 5 ёшгача бўлганлиги ишонарли кўп бўлди – 36,3% (n=29), МАУ гуруҳида бу кўрсаткич 15% ни (n=6) ташкил қилди. НАУ гуруҳида касаллик бошланиши ёши 5 ёшдан 10 ёшгача бўлганлар 48,8% ни,

МАУ гуруҳида эса 65% ни ташкил қилди. МАУ гуруҳида касаллик бошланиши ёши 10 ёшдан кўп бўлганлар улуши 20% га тенг бўлди, бу касаллик бошланиши 10 ёшдан катта бўлган НАУ гуруҳидаги 15% га солиштирганда кўп. НАУ ва МАУ гуруҳларида касаллик давомийлиги 1 йилдан 5 йилгача бўлган беморлар мос равишда 65% ва 50% ни ташкил этди. Касаллик давомийлиги 5 йилдан 10 йилгача бўлганда НАУ босқичидагилар 35% ни, МАУ босқичидагилар 50% ни ташкил қилди. Демак, касаллик давомийлиги бўйича маълумотларни таҳлил қилиш кўрсатдики, касаллик давомийлиги ортиши билан МАУ кучайиши ҳам рўй беради (1-жадвал).

1-жадвал

Альбуминурия бошланиши, давомийлиги ва босқичларига боғлиқ ҳолда кузатувдаги болалар ва ўспиринларни ёши бўйича тақсимланиши.

	Диабетик нефропатия босқичи, n=120					
	Нормоальбуминурия, n=80		Микроальбуминурия, n=40		χ^2	P
	мутлоқ	%	мутлоқ	%		
Касаллик бошланиш ёши						
1 ёшдан 5 ёшгача	29	36,3	6	15,0	5,83	<0,05
5 ёшдан 10 ёшгача	39	48,8	26	65,0	2,84	>0,05
≥10 ёш	12	15,0	8	20,0	0,48	>0,05
Касаллик давомийлиги						
1 йилдан 5 йилгача	52	65,0	20	50,0	2,50	>0,05
5 йилдан 10 йилгача	28	35,0	20	50,0	2,50	>0,05

Изоҳ: Маълумотлар ўртача қиймат ва стандарт оғиш кўринишида берилган. Учраш тезлиги кўрсаткичлари шу гуруҳдаги беморлар умумий сонига нисбатан фоизларда кўрсатилган. * – P<0,05 НАУ ва МАУ 1-ҚДли беморлар гуруҳлари орсидagi фарк ишонарлилиги.

ДН босқичи ва компенсация босқичига боғлиқ ҳолда болалар учраш тезлиги таҳлил қилинганда, 1-ҚДли МАУ гуруҳида декомпенсацияли (HbA1c>7,0%) болалар миқдорининг ошиши мойиллиги аниқланди ва 10%га кўп бўлди (2-жадвал).

2-жадвал

Диабет компенсацияси ва ДН босқичига боғлиқ ҳолда 1тип-ҚДли болалар ва ўспиринлар учраш кўрсаткичи

Кўрсаткичлар	ДН босқичи, n=120					
	НАУ n=80		МАУ n=40		χ^2	P
	мутлоқ	%	мутлоқ	%		
HbA1c≤7,0%	16	20,0	4	10,0	1,92	>0,05
HbA1c>7,0%	64	80,0	36	90,0	1,92	>0,05

Изоҳ: Учраш тезлиги кўрсаткичлари шу гуруҳдаги беморлар умумий сонига нисбатан фоизларда кўрсатилган *– P<0,05 НАУ ва МАУ 1-ҚДли беморлар гуруҳлари орсидagi фарк ишонарлилиги.

ДН босқичларига боғлиқ ҳолда 1-ҚДли беморларнинг клиник-лаборатор тавсифи кўрсатдики, гликирланган гемоглобин, НАУ гуруҳига солиштирганда (9,63±0,28) МАУ гуруҳида статистик ишонарли баланд (9,90±0,63) бўлди

($p < 0,001$), бу диабет компенсацияси даражасининг ДН ифодаланганлиги билан тўғри боғлиқликда бўлишидан далолат беради (2-жадвал).

Шунга ўхшаш вазият липид алмашинув маълумотларида ҳам кузатилди. НАУ ва МАУ гуруҳларида умумий холестерин даражаси, мос равишда $3,91 \pm 0,07$ ва $4,24 \pm 0,14$ ни ташкил қилди ($p < 0,05$). Триглицерид даражаси НАУ ва МАУ гуруҳларида мос равишда $0,80 \pm 0,04$ ва $2,07 \pm 0,41$ ни ташкил этди ($p < 0,01$). МАУ гуруҳидаги беморларда диабетик дистал сенсорли полинейропатия 70% беморларда аниқланган бўлса, НАУ гуруҳида бу патология 36,3% беморларда кузатилди. КФТ, мочевино, креатинин, САБ, ДАБ, ТВИ ва ЮҚС каби кўрсаткичлар бўйича ишонарли фарқлар аниқланмади. Гликемик профил маълумотларига биноан, МАУ гуруҳида ёмонлашиш мойиллиги мавжуд бўлди, у НАУ гуруҳидаги $9,28 \pm 0,29$ ммоль/л га қарши $10,56 \pm 0,77$ ммоль/л ни ташкил этди ($p > 0,05$).

Альбуминурия даражаси ва СБК босқичларига боғлиқ ҳолда КФТ кўрсаткичларини таҳлил қилиш кўрсатдики, СБК босқичи ортиши билан КФТнинг ишонарли пасайиши қайд қилинди. Ўз навбатида альбуминурия ифодаланганлик даражасига қараб ҳам КФТнинг ишонарли камайиши кузатилди (3-жадвал).

3-жадвал

Альбуминурия босқичларига боғлиқ ҳолда 1 тип-КДли болалар ва ўспиринларнинг клиник-лаборатор кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	ДН босқичи, n=120					
	НАУ, n=80		МАУ, n=40		χ^2	P
	мутлоқ	%	мутлоқ	%		
КД бўйича ирсийлик	16	20,0	8	20,0	0,00	1,000
Диабетик дистал сенсорли нейропатия	29	36,3	28	70,0	12,18	<0,001
					t	P
КФТ	$78,05 \pm 1,63$		$72,1 \pm 3,85$		1,42	>0,05
Креатинин	$67,3 \pm 1,44$		$74,9 \pm 5,53$		1,33	>0,05
Мочевина	$5,22 \pm 0,14$		$5,8 \pm 0,27$		1,91	>0,05
Гликемик профилнинг ўртача кўрсаткичи	$9,28 \pm 0,29$		$10,56 \pm 0,77$		1,56	>0,05
НbA1c, %	$9,63 \pm 0,28$		$9,90 \pm 0,63$		3,96	<0,001
Умумий холестерин, ммоль/л	$3,91 \pm 0,07$		$4,24 \pm 0,14$		2,11	<0,05
Триглицеридлар, ммоль/л	$0,80 \pm 0,04$		$2,07 \pm 0,41$		3,08	<0,01
Микроальбумин	$11,1 \pm 0,19$		$285 \pm 7,52$		36,41	<0,001
САБ	$98,7 \pm 0,99$		$100,7 \pm 2,52$		0,74	0,46
ДАБ	$65,5 \pm 0,75$		$66,5 \pm 1,95$		0,48	>0,05
ЮҚС	$89,6 \pm 1,57$		$87,7 \pm 3,53$		0,49	>0,05
ТВИ, кг/м ²	$17,07 \pm 0,28$		$18,4 \pm 1,02$		1,26	>0,05

Изох: Маълумотлар ўртача қиймат ва стандарт оғиш кўринишида берилган. Учраш тезлиги кўрсаткичлари шу гуруҳдаги беморлар умумий сонига нисбатан фоизларда кўрсатилган. * – $P < 0,05$, * $P < 0,01$, * $P < 0,001$ НАУ ва МАУ 1-КДли беморлар гуруҳлари орасидаги фарқ ишонарлилиги.

СБКнинг иккинчи босқичида НАУ ва МАУ гуруҳларида коптокча филтрацияси тезлиги, мос равишда $75,5 \pm 1,05$ ва $71,3 \pm 2,35$ ни ташкил қилди; учинчи босқичда бу кўрсаткичлар мос равишда $56,8 \pm 0,67$ ва $48,6 \pm 1,07$ га тенг бўлди.

Шундай қилиб, 1 тип-ҚДли текширилган бемор болалар ва ўспиринларда ДН ривожланишининг аоссий омилларини қуйидагилар ташкил қилди: 1-ҚД бошланиш ёши 5 ёшдан 10 ёшгача, касаллик давомийлиги 5 йилдан 10 йилгача, HbA1c декомпенсация даражаси $>7,0\%$ ва СБК босқичлари ифодаланганлиги. Шунингдек, метаболик жараёнлар ёмонлашиши билан: углевод алмашинувчи декомпенсацияси ва липид алмашинув ёмонлашиши билан ДН ифодаланганлик даражаси ортиб боради (4-жадвал).

4-жадвал

Альбуминурия босқичи ва СБК босқичига боғлиқ ҳолда КФТ кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	СБК босқичлари, n=120		
	I, n=25	II, n=75	III, n=19
	КФТ (мл/мин/1,73 м ²)		
НАУ(A1)	$101,9 \pm 4,39$, n=59	$75,5 \pm 1,05^{***}$, n=12	$56,8 \pm 0,67^{***\wedge\wedge}$, n=7
МАУ(A2)	$104,4 \pm 2,74$, n=15	$71,3 \pm 2,35^{***}$, n=13	$48,6 \pm 1,07^{***\wedge\wedge}$, n=12

Изоҳ: * – I босқич маълумотларига нисбатан фарқ ишонарли (***) - $P < 0,001$; ^ – II босқич маълумотларига нисбатан фарқ ишонарли (^^ - $P < 0,001$).

Иккинчи кичик бобда 1-ҚДли болалар ва ўспиринлар қон зардобиди нефрин қийматлари келтирилган. ДНнинг эрта маркери сифатида 1-ҚД билан касалланган болалар қони зардобиди нефрин даражаси текширилди. Нефрин даражасини аниқлаш учун кўрсатмага биноан, қон зардобидидаги меъёрий кўрсаткич $0,118 - 0,65$ нг/мл ни ташкил қилади. 1-ҚДнинг НАУ босқичидаги беморлар қони зардобидидаги нефринни аниқлаш борасида бизлар томонидан олинган натижалар назорат гуруҳи кўрсаткичларидан ишонарли баланд бўлиб чиқди ($p < 0,001$), НАУ гуруҳида – $0,65 \pm 0,06$, назорат гуруҳида – $0,018 \pm 0,08$. (5-жадвал). Умуман олганда, нефрин даражасининг ошганлиги 1-ҚДли барча текширилган беморларнинг $32,5\%$ да аниқланди ва $1,13 \pm 0,10$ ни ташкил этди.

5-жадвал

1-ҚД билан касалланган болалар қони зардобиди нефрин даражаси кўрсаткичлари

Текширилган гуруҳлар	Нефрин кўрсаткичлари, нг/мл
Соғлом шахслар, n=16	$0,018 \pm 0,08$
1-ҚД (НАУ), n=80	$0,65 \pm 0,06^{***}$

Изоҳ: Маълумотлар ўртача қиймат ва стандарт оғиш кўринишида берилган. Учраш тезлиги кўрсаткичлари шу гуруҳдаги беморлар умумий сонига нисбатан фоизларда кўрсатилган. * – $P < 0,001$ НАУ ва МАУ 1-ҚДли беморлар гуруҳлари орасидаги фарқ ишонарлилиги.

Касаллик бошланиши ёши бўйича натижалар таҳлили, 1-ҚД билан касалланган болалар ва ўспиринлар сони нефрин кўрсаткичи нормадаги 5

ёшдан 10 ёшгача бўлган гуруҳда кўплиги (37%), нефрин кўрсаткичи баланд бўлган гуруҳда беморларнинг энг кўп фоизи (46,2%) 1 ёшдан 5 ёшгача бўлган гуруҳда аниқланиши ҳақида далолат беради.

Болалар ва ўспиринларда 1-ҚД билан касалланиш давомийлиги бўйича олинган натижалар нефрин кўрсаткичи нормада бўлган гуруҳда касаллик давомийлиги 1 йилдан 5 йилгача бўлган беморлар сони ишонарли кўп бўлганлигини, нефрин кўрсаткичи баланд бўлган гуруҳда касаллик давомийлиги 5 йилдан 10 йилгача бўлган беморлар сони нефрин кўрсаткичи нормал гуруҳга солиштирганда ишонарли кўп бўлганлигини кўрсатди (6-жадвал).

6-жадвал

Касаллик бошланиши ва давомийлигига боғлиқ ҳолда нефрин кўрсаткичи баланд ва нефрин кўрсаткичи нормал НАУ гуруҳида 1тип-ҚД билан касалланган болалар ва ўспиринларнинг тақсимланиши

	НАУ босқичи, n=80					
	Нефрин кўрсаткичи нормал беморлар, n=54		Нефрин кўрсаткичи баланд беморлар, n=26		χ^2	P
	абс.	%	абс.	%		
Касаллик бошланиш ёши						
1 ёшдан 5 ёшгача	20	37,0	12	46,2	0,61	>0,05
5 ёшдан 10 ёшгача	26	48,1	10	38,5	0,67	>0,05
≥10 ёш	8	14,8	4	15,4	0,00	>0,05
Касаллик давомийлиги						
1 йилдан 5 йилгача	42	77,8	10	38,5	11,92	<0,001
5 йилдан 10 йилгача	12	22,2	16	61,5	11,92	<0,001

Изоҳ: Маълумотлар ўртача қиймат ва стандарт оғиш кўринишида берилган. Учраш тезлиги кўрсаткичлари шу гуруҳдаги беморлар умумий сонига нисбатан фоизларда кўрсатилган. * – P<0,05, *P<0,01, *P<0,001, нефрин кўрсаткичи баланд ва нефрин кўрсаткичи меъерий беморлар гуруҳлари орасидаги фарқлар ишонарлилиги.

Кўришиб турибдики, нефрин кўрсаткичига боғлиқ ҳолда 1тип-ҚДли болалар ва ўспиринларнинг углевод, липид алмашинуви, креатинин ва мочевина маълумотлари бўйича клиник-лаборатор кўрсаткичларнинг бироз ёмонлашиш мойиллиги қайд қилинди, артериал босим, ТВИ маълумотлари бўйича иккала гуруҳда ҳам фарқлар кузатилмади. Умуман олганда, клиник-лаборатор кўрсаткичлар бўйича нефрин кўрсаткичи баланд ва нефрин кўрсаткичи нормал гуруҳлар бир-биридан ишонарли фарқ қилмади (7-жадвал).

Нефрин кўрсаткичига боғлиқ холда 1тип-ҚДли болалар ва ўспиринларнинг клиник-лаборатор кўрсаткичлари.

Кўрсаткичлар	НАУ босқичи, n=80			
	Нефрин кўрсаткичи нормал беморлар, n=54	Нефрин кўрсаткичи баланд беморлар, n=26	t	P
КФТ	80,3±2,14	82,7±1,78	0,86	>0,05
Креатинин	64,8±1,06	66,8±2,06	0,86	>0,05
Мочевина	5,29±0,27	5,39±0,27	0,26	>0,05
Гликемик профилнинг ўртача кўрсаткичи	9,08±0,30	9,69±0,65	0,85	>0,05
HbA1c, %	9,59±0,33	9,78±0,55	0,30	>0,05
ОХС, ммоль/л	3,48±0,12	3,72±0,1	1,54	>0,05
Триглицеридлар, ммоль/л	0,79±0,08	0,81±0,09	0,17	>0,05
Микроальбумин	11,1±0,39	11,1±0,39	0,00	>0,05
САД	98,7 ± 0,99	97,7 ± 0,99	0,71	>0,05
ДАД	64,3 ± 0,74	64,5 ± 0,75	0,19	>0,05
ЧСС	87,6 ± 1,48	89,6 ± 1,57	0,93	>0,05
ИМТ кг/м ²	16,8±0,35	17,3±0,58	0,74	>0,05

Изох: Маълумотлар ўртача қиймат ва стандарт оғиш кўринишида берилган. Учраш тезлиги кўрсаткичлари шу гуруҳдаги беморлар умумий сонига нисбатан фоизларда кўрсатилган. * – P<0,05, кўрсаткичи баланд ва нефрин кўрсаткичи нормал беморлар гуруҳлари орасидаги фарқлар ишонарлилиги.

Кейинчалик бизларни нефрин кўрсаткичи баланд бўлган беморлар тақдири қизиқтирди, шу муносабат билан бир йилдан кейин қатор биокимёвий кўрсаткичлар, гемодинамик ва липид алмашинув натижалар таҳлили микроальбуминурия, САБ, ДАБнинг ишонарли ортишини, шунингдек, КФТ кўрсаткичларининг ҳам ишонарли камайишини кўрстади, яъни нефринемияли беморларнинг 38% да бир йилдан кейин МАУ қайд қилинган.

Умуман олганда, 1тип-ҚД билан касалланган НАУ босқичидаги болалар ва ўспиринлар қони зардоида нефрин даражаси кўрсаткичлари назорат гуруҳи кўрстаишларидан ишонарли ошган бўлиб чиқди. НАУ босқичидаги текширилган беморларнинг 32,5% да нефрин даражасининг ошганлиги аниқланди, бу касаллик бошланиши 1 ёшдан 5 ёшгача бўлган ёш билан жуда ҳам тўғри боғлиқлиқдалигини кўрсатади. Динамикада бир йилдан кейин

буйракларнинг морфофункционал ҳолати натижаларини таҳлил қилиш 1 тип-ҚДли болалар ва ўспиринларнинг 38% да МАУ мавжудлигини кўрсатди (8-жадвал).

8-жадвал

Бир йилдан кейин нефрин кўрсаткичлари баланд бўлган беморлардаги биокимёвий ва гемодинамик кўрсаткичлар

Кўрстакичлар	Нефрин кўрсаткичи баланд беморлар гуруҳи, n=26	Нефрин кўрсаткичи баланд бўлган беморлар гуруҳи 1 йилдан кейин, n=26
Креатинин	66,8±2,06	72,9±4,53
Мочевина	5,39±0,27	5,7±0,28
КФТ	82,7±1,78	73,1±1,98*
Микроальбумин	11,1±0,39	85±2,52***
САБ	97,7 ± 0,99	101,7± 0,89*
ДАБ	64,5 ± 0,75	70,8±0,58***
ЮҚС	89,6 ± 1,57	88,7±1,67
НбА1с, %	9,78±0,55	9,8±0,56
Умумий холестерин, ммоль/л	3,72±0,1	4,06±0,12
Учглицеридлар, ммоль/л	0,81±0,09	0,82±0,05

Изох: * – нефрин кўрсаткичи баланд бўлган беморлар гуруҳидаги маълумотларга нисбатан фарқ ишонarli (* - P<0,05. *** - P<0,001).

Демак, нефрин даражасини аниқлаш, уни ДН ташхисотида эрта маркер сифатида қўллашга асос бўлади.

Тўртинчи «Қандли диабет 1 тип билан оғриган болалар ва ўспиринларда диабетик нефропатияни ривожланиши ва жадаллашишида ангиотензин II 1 тип рецептори (AGTR1) гени полиморфизмини таҳлили натижалари» бобда бизлар 1тип-ҚД билан касалланган болалар ва ўспиринларда ДН ривожланиши ва кучайиб боришида ангиотензиноген AGTR1 гени полиморфизми тақсимланишини таҳлил қилдик. ДН босқичига боғлиқ ҳолда AGTR1 ген полиморфизми тақсимланишини текширишга қаратилган тадқиқотларимизда, НАУ гуруҳидаги текширилган 56 (70%) беморларда AA генотип, 22 тасида (27,5%) AC генотип ва 2 тасида (2,5%) патологик CC генотип аниқланди.

МАУ болалар гуруҳида AA генотип 30 (75%), AC генотип – 6 (15%), CC генотип – 4 (10%) 1тип-ҚД билан касалланган беморларда аниқланди (9-жадвал).

1тип-ҚДли болалар орасида AGTR1 генининг гомозиготали (61%) ва гетерозиготали (25%) ташувчилари устун келди.

**ДН босқичига боғлиқ ҳолда AGTR1 гени полиморфизмининг
учраш тезлиги**

Генотип	НАУ, n=80		МАУ, n=40	
	n	%	n	%
AA	56	70	30	75
AC	22	27,5	6	15
CC	2	2,5	4	10

1 тип-ҚДли болаларда гендерли фарқларга боғлиқ ҳолда AGTR1 гени полиморфизми учраш тезлигини таҳлил қилиш кўрсатдики, аёл жинсидаги шахслар орасида AC генотипига солиштирганда (57,1%) AA генотипи устун келди (75,5%), шу билан бирга эркак жинсидагиларда гомозиготали AA генотипга караганда (24,4%) гетерозиготали AC генотипи кўпроқ (42,8% ҳолатда) кузатилди. Патологик CC генотипи эркак жинсидаги 100% шахсларда аниқланди (10-жадвал).

Жинсга боғлиқ ҳолда AGTR1 гени полиморфизмининг учраш даражаси

Кўрсаткичлар		Генотип					
		AA, n=86 (71,6%)		AC, n=28 (23,3%)		CC, n=6 (5%)	
Ёш, йил		10,7±0,27		9,8±0,56		11,7±1,10	
Жинс	эркак	21	24,4%	12	42,8%	6	100%
	аёл	65	75,5%	16	57,1%	—	—

ДН хавфи билан AGTR1 A1166C полиморфизмининг генетик ассоциацияси ҳақида ишончли натижа олиш учун биз нефринемия даражасига боғлиқ ҳолда AGTR1 гени полиморфизми учраш тезлигини ўргандик.

Нефринемияга боғлиқ ҳолда AGTR1 ген полиморфизми тақсимланиши таҳлил қилинганда, нефрин кўрсаткичи нормал бўлган гуруҳдаги текширилган беморларнинг кўпчилигида (72,2%) AA генотип, 27,7% беморларда эса AC генотип аниқланди.

Нефрин кўрсаткичи баланд бўлган беморлар гуруҳида AA генотип 65,3% беморларда, AC генотип – 26,9%, CC генотип – 7,69% беморларда аниқланди (11-жадвал).

**Нефрин даражасига боғлиқ ҳолдаги AGTR1 гени полиморфизми учраш
тезлиги**

Генотип	Нефрин даражаси меъёрдаги беморлар n=54		Нефрин даражаси меъёрдан юқори беморлар n=26	
	n	%	n	%
AA	39	72,2%	17	65,3%
AC	15	27,7%	7	26,9%
CC	-	-	2	7,69%

Ушбу жадвалдаги 1-типдаги қандли диабетли болалар ва ўспиринларда AGTR1 гени генотиплари ва аллеллари тақсимланиш тезлиги (%) қиёсий таҳлили НАУ гуруҳида ишонарли қийматларни кўрсатмади (12-жадвал).

12-жадвал

НАУ ли 1тип-ҚДга эга беморларда аллелар учраш тезлиги (%) ва AGTR1 гени генотиплари тақсимланишининг қиёсий таҳлили

Аллелар	Вазиятлар	Назоратлар	χ^2	<i>p</i>	OR	
	n = 77	n = 94			Қиймат	95% CI
A	0.851	0.910	2.85	0.09	0.57	0.29 – 1.10
C	0.149	0.090			1.77	0.91 – 3.44
Генотиплар	Вазиятлар	Назоратлар	χ^2	<i>p</i>	OR	
	n = 77	n = 94			Қиймат	95% CI
A/A	0.727	0.830	2.75	0.25	0.55	0.26 – 1.14
A/C	0.247	0.160			1.73	0.81 – 3.68
C/C	0.026	0.011			2.48	0.22 – 27.88

Вазиятлар учун Харди-Вайнберг тести (тест хи-квадрат, df = 1).

Генотиплар	Вазиятлар	HWE	χ^2	<i>p</i>
	n = 77			
A/A	0.727	0.724	0.06	0.8
A/C	0.247	0.254		
C/C	0.026	0.022		

1тип-ҚДли болалар ва ўспиринларда AGTR1 гени генотиплари ва аллеллари тақсимланиш тезлиги (%) қиёсий таҳлили МАУ гуруҳида ишонарли қийматларни кўрсатди (13-жадвал).

13-жадвал

МАУ ли 1-тип ҚД билан касалланган беморларда AGTR1 гени аллеллари ва генотиплари тақимланиш тезлиги (%) қиёсий таҳлили

Генотиплар	Вазиятлар	Назоратлар	χ^2	<i>p</i>	OR	
	n = 40	n = 94			знач.	95% CI
A/A+A/C	0.900	0.989	5.14	0.02	0.10	0.01 – 1.12
C/C	0.100	0.011			10.33	0.89 – 120.10

Вазиятлар учун Харди-Вайнберг тести (тест хи-квадрат, $df = 1$).

Генотиплар	Вазиятлар	HWE	χ^2	p
	n = 40			
A/A	0.750	0.681	4.62	0.03
A/C	0.150	0.289		
C/C	0.100	0.031		

Умуман олганда, AGTR1 гени аллеллари ва генотиплари учраш тезлиги тақсимланиши текширилган популяцияда ДНсиз беморларда ишонарли фарқларни аниқламади. Бу маълумотлар ушбу гуеннинг 1 тип-ҚДли беморларда ДНга нисбатан мойилликнинг мустақил маркери сифатида кучсиз башорат самарадорлигини кўрсатди. МАУга эга беморларда СС ва АС генотиплар нисбати назорат гуруҳига қараганда ишонарли юқори бўлди, бу 1 тип-ҚДли беморларда ДН ривожланишида AGTR1 гени полиморфизми қатнашишини тахмин қилишга имкон беради.

Шундай қилиб, AGTR1 гени полиморфизми аллел ва генотиплари учраш тезлиги тақсимланиши текшириладиган популяциядаги беморларда ишонарли фарқларни аниқламади. Бу маълумотлар ушбу геннинг 1 тип-ҚДли беморларда ДНга мойиллик мустақил маркери сифатида кучсиз башорат самарадорлигини кўрсатди. МАУли беморларда патологик СС ва АС генотиплари нисбати назорат гуруҳига нисбатан юқори бўлди, бу 1 тип-ҚДли беморларда ДН ривожланишида AGTR1 гени полиморфизми қатнашишини тахмин қилишга имкон беради.

Тўртинчи бобнинг иккинчи қисмида, тадқиқотимиз мақсадига мос равишда бизлар нефрин даражаси ва бошқа лаборатор кўрсаткичлар ўртасида боғлиқликни аниқлашга ўриндик. Микроальбуминурия ($r=0,74$, $p=0,001$), креатинин ($r=0,43$, $p=0,003$) ва КФТ ($r=-0,16$, $p=0,03$) орасида статистик аҳамиятли корреляцион боғлиқлик қайд қилинди. Шунингдек, AGTR1 гени патологик аллел С полиморфизмининг қуйидаги корреляцион боғлиқликлари қайд этилди, касаллик бошланиши ёши 5 ёшдан 10 ёшгача орасидаги кўрсаткич ($r=0,36$, $p=0,01$), креатинин ($r=0,51$, $p=0,0006$), мочевина ($r=0,47$, $p=0,002$), КФТ ($r=-0,32$, $p=0,04$). Шу билан бирга, натижалар қандли диабет давомийлиги ва гликирланган гемоглобин орасида ($r=0,37$, $p=0,01$), шунингдек мочевина ва триглицерид ($r=0,36$, $p=0,02$), триглицерид ва микроальбуминурия ($r=0,39$, $p=0,01$) даражаси орасида мусбат корреляцион боғлиқликни кўрсатди.

Шундай қилиб, нефриннинг микроальбумин билан корреляцион таҳлил натижалари кучли мусбат боғлиқликни, шу билан бирга креатинин билан ассоциациясини ва КФТнинг манфий боғлиқлигини кўрсатди. Шунингдек касаллик бошланиши ёши 5 ёшдан 10 ёшгача бўлишининг патологик С аллел ўртасида ҳам корреляцион боғлиқлик аниқланди.

Олинган натижалар негизида 1 тип-ҚД билан касалланган болалар ва ўспиринларда қон зардобида нефринни аниқлаш орқали ДНни прогнозлаш йўл харитаси ишлаб чиқилди (2-расм).



2-расм. 1 тип қандли диабет билан оғриган болалар ва ўспиринларда МАУ ни башорат қилиш йўл харитаси.

ХУЛОСАЛАР

«Қандли диабетнинг биринчи типида диабетик нефропатиянинг эрта маркерларининг прогностик аҳамияти» мавзусида бажарилган диссертация тадқиқоти асосида куйидаги хулосалар тақдим этилган:

1. Қандли диабет биринчи типи билан хасталанган болалар ва ўспиринларда МАУ ривожланишининг асосий омиллари бўлиб касаллик бошланиш ёши 5 ёшдан 10 ёшгача (НАУ гуруҳида 48,8%ни, МАУ гуруҳида 65%ни ташкил қилди), касаллик давомийлиги 5 йилдан 10 йилгача бўлиши (НАУ босқичида 35%ни, МАУ босқичида 50%ни ташкил этди), HbA1c>7,0% декомпенсация даражаси (НАУ босқичида 80%ни, МАУ босқичида 90%ни ташкил қилди) ва сурункали буйрак касаллиги босқичлари ифодаланганлиги бўлиб чиқди.

2. Углевод алмашинуви декомпенсацияси ифодаланганлиги ва липид алмашинуви ёмонлашиши билан диабетик нефропатия оғирлик даражаси ортиб боради. Жумладан, МАУли гуруҳда холестерин ва триглицеридлар

даражаси НАУ гуруҳидагига қарама-қарши (мос равишда $0,80 \pm 0,04$ и $3,91 \pm 0,07$; $p < 0,05$) ва биринчи гуруҳга солиштирганда юқори бўлди ҳамда мос равишда $2,07 \pm 0,41$ ва $4,24 \pm 0,14$ ни ташкил қилди ($p < 0,05$).

3. Қандли диабет биринчи типиди нормоальбуминурия босқичидаги бемор болалар ва ўспиринлар қони зардобиди нефрин даражаси $0,65 \pm 0,06$ ни ташкил қилди, у назорат гуруҳи кўрсаткичларидан ($0,018 \pm 0,08$) баланд бўлди ($p < 0,001$). нормоальбуминурия босқичида текширилган беморларнинг 32,5% да нефриннинг юқори даражаси аниқланди, бу касаллик бошланиши 1 ёшдан 5 ёшгача бўлган кўрсаткич билан юқорим ассоциацияланади.

4. Қандли диабет биринчи типининг нефринемия босқичидаги болалар ва ўспиринлар орасида бир йилдан кейин динамикада буйракларнинг функционал ҳолатини текшириш натижаларини таҳлил қилиш, уларнинг 38% да МАУ мавжудлигини кўрсатди. Демак, нефрин даражасини аниқлаш ДН таъхисотида эрта маркер сифатида қўллашга асос бўлади.

5. Текширилган популяцияда ДН йўқ беморларда AGTR1 гени полиморфизми аллеллари ва генотиплари учраш тезлиги тақсимланишида ишонарли фарқлар аниқланмади. Бу маълумотлар ушбу геннинг 1-ҚДли беморларда ДН ривожланишига мойиллигининг мустақил маркери сифатида кучсиз башорат самарадорлигини кўрсатади. МАУли беморларда патологик СС ва АС генотиплари нисбати назорат гуруҳига солиштирганда юқори бўлди, бу AGTR1 гени полиморфизмининг 1тип-ҚДли беморларда ДН ривожланишида қатнашишини тахмин қилиш имконини беради.

6. Нефриннинг микроальбумин билан корреляция қилинишини таҳлил натижалари кучли мусбат боғлиқликни ($r=0,74$, $p=0,001$), шунингдек креатинин билан ассоциациясини ($r=0,43$, $p=0,003$) ва нефриннинг КФТ билан манфий боғлиқлигини ($r=-0,16$, $p=0,03$) кўрсатди. Шунингдек касаллик бошланиши ёши 5 ёшдан 10 ёшгача бўлган кўрсаткич билан патологик С аллель орасида корреляцион боғлиқлик ($r=0,36$, $p=0,01$) қайд қилинди. Олинган натижалар 1-ҚД билан касалланган болалар ва ўспиринларда сурункали буйрак касаллиги ривожланишини башорат қилиш учун қондаги нефрин даражасига асосланиб алгоритм ишлаб чиқишга негиз бўлади.

7. Қандли диабет биринчи типи билан хасталанган болалар ва ўспиринларда микроальбуминурия ривожланишини прогнозлашда хавф омиллари, нефрин кўрсаткичи ва генотип СС га генетик мойиллик асосида йўл харитаси ишлаб чиқилди.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

РАХИМБЕРДИЕВА ЗИЕДА АКЗАМОВНА

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАННЕГО МАРКЕРА
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ
ДИАБЕТЕ 1 ТИПА**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТАШКЕНТ -2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2019.2.PhD/Tib841.

Диссертация выполнена в Ташкентской Медицинской Академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:	Шагазатова Барно Хабибуллаевна доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Хайдарова Феруза Алимовна доктор медицинских наук Сабиров Максуд Атабаевич доктор медицинских наук, доцент
Ведущая организация:	Ташкентский Педиатрический Медицинский институт

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в _____ часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована, № ____). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский ул. Фаробий, 2. Ташкентская медицинская академия. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2020 год.

(Протокол рассылки № ____ от «__» _____ 2020 года)

А.Г. Гадаев

Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева

Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

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. По данным 9-го издания атласа International Diabetes Federation IDF (2019 г.), IDF, общее количество пациентов с СД составил 463 миллион человек, к 2030 году предполагается, что число больных СД превысит 578 млн. человек¹. Число больных с СД 1 типом в возрасте до 20 лет возросло до 1 млн 110 тыс., из них- 690 000 детей (возраст <15 лет) при общей численности детского населения в мире 2,58 млрд. По данным статистики число больных СД 1 типа составило около 98 200 детей и подростков в возрасте до 15 лет, и это расчетное количество увеличивается до 128 900, когда возраст достигает до 20 лет². Наибольшая опасность СД связана с его сосудистыми осложнениями, в особенности, с диабетической нефропатией (ДН), развивающейся у 30–40% больных СД 1 и 2 типа и занимающей лидирующие позиции среди причин терминальной почечной недостаточности (ТПН) во всем мире³. ТПН вследствие ДН остается основной причиной смертности больных СД 1 типа (СД1), а у больных СД 2 типа (СД2) она занимает второе место после сердечно-сосудистой патологии. В силу прогрессирующего характера течения ДН и ограниченных возможностей ее лечения на клинически явных и уже продвинутых стадиях, особую актуальность приобретают раннее выявление нефропатии на этапе потенциально обратимых изменений в почках и своевременное начало нефропротекции. Таким образом, эпидемиологические данные свидетельствующие об увеличении заболеваемости СД 1 типа, его широко распространенными сосудистыми осложнениями как ДН, даёт основания изучить методы ранней диагностики и профилактики ДН которые являются сегодня предметом пристального внимания диабетологов и нефрологов.

Во всем мире проводятся научные работы, направленные на изучение прогностического значения ранних маркеров диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа. Они направлены на изучение клинико-anamnestических параметров больных с СД 1 типа с и без микроальбуминурией. Особое значение имеет анализ биохимических и инструментальных изменений данных групп больных и изучение ранних маркеров повреждение нефрона, учитывая клинические и биохимические маркеры разработать прогностические параметры ДН.

Несмотря на достигнутое и в соответствии со «Стратегией действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» на 2017-2021 годы по пяти приоритетным направлениям, где важными задачами определены повышение

¹ IDF Atlas 2019 9 th edition.

² Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2009. 482 с.

³ Шестакова МВ, Шамхалова МШ, Ярек-Мартынова ИЯ, Клефортова ИИ, Сухарева ОЮ, Викулова ОК, и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. Сахарный диабет. 2011;(1):81–88.

качества оказания медицинских услуг населению на новый уровень⁴, включая раннюю диагностику и предупреждение заболеваний эндокринной системы, через оказание высококвалифицированной помощи и широкого использования современных технологий, исследования по ранней диагностике хронической болезни почек при СД 1 типа у детей и подростков и обеспечение своевременных методов профилактики и лечения приобретает важное значение как для повышения качества оказываемых медицинских услуг, так и качества жизни больных.

Настоящее диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» в 2017-2021 годах, Постановления Президента Республики Узбекистан от 28 ноября 2011 г. за № ПП-1652 «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения», Постановления Президента Республики Узбекистан от 20 июня 2017 года № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан» на 2017 - 2021 годы, а также других нормативно-правовых документов, имеющих отношение к данной области деятельности¹.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Современные достижения молекулярной медицины и экспериментальной нефрологии позволили расширить представления о механизмах, приводящих к развитию МАУ и протеинурии (ПУ). Подтверждена ключевая роль в этих процессах подоцитов – основных компонентов щелевой диафрагмы клубочков [Shankland S.J., 2006]. В последние годы появились экспериментальные и клинические работы, продемонстрировавшие тесную взаимосвязь роста альбуминурии (АУ) с ультраструктурными и функциональными нарушениями в подоцитах [Stitt-Cavanagh E, MacLeod L, Kennedy CRJ., 2009]. Было показано, что эти изменения предшествуют выявлению МАУ и могут обнаруживаться даже при непродолжительном течении СД. Полученные данные свидетельствуют о раннем вовлечении подоцитов в процессы инициации почечного повреждения при СД, что и сфокусировало интерес к этим клеткам с целью разработки информативных методов доклинической диагностики и способов торможения ДН. Но в узбекской популяции эти исследования не проводились.

Исследования патогенеза диабетической нефропатии (ДН) при сахарном диабете (СД) типа I показали, что гипергликемия не всегда служит причиной для развития ДН. Правомочным является использование подхода, основанного на полиморфных маркерах генов-кандидатов для изучения

⁴ Указ Президента Республики Узбекистан от 2017 года 7 декабря №5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения республики Узбекистан»

генетической предрасположенности к развитию ДН. С целью выяснения генетических факторов в развитии структурно-функциональных нарушений почек у больных СД 1 типа изучен один из генетических маркеров, полиморфизм AGTR1 A1166C, который усиливает реактивность ангиотензина II и индуцирует возникновение и развитие ДН. [Braliou G.G., Grigoriadou A.M., Kontou P.I., et al. 2014]. Накапливающиеся исследования обсуждали связь полиморфизма A1166C с восприимчивостью к ДН, но пока не было достигнуто единого мнения. Например, Doria et al [Doria A., Onuma T., Warram J.H., et al. 1997; Gallego P.H., Shephard N., Bulsara M.K., et al. 2008] настаивали на том, что между полиморфизмом AGTR1 A1166C и риском ДН в кавказских популяциях не было никакой существенной связи. Однако исследование, проведенное Shah et al. (2013), выявило значительно более высокую частоту С-аллеля полиморфизма AGTR1 A1166C у пациентов с индийской ДН, демонстрируя тесную связь между полиморфизмом и заболеванием в их изучаемой популяции. Кроме того, Инь и др. [Yin X., Li H., Xuan J, et al. 2013] в своих исследованиях на китайском языке также обнаружили, что аллель С полиморфизма значительно чаще встречается в группе ДН, чем в здоровой контрольной группе и в СД без группы нефропатии.

По клинико-эпидемиологическим исследованиям на популяции детей и подростков СД 1 типа г. Ташкента и 5 областях Узбекистана позволило установить фактическую распространенность ХБП который у детей составил 19,4%, а у подростков 35,5 % (Садикова А.С. 2018).

Несмотря на большое количество исследований, по риску 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 и связи с поздней диагностикой поражения почек при СД. В узбекской популяции исследования по полиморфизму гена AGTR1 A1166C с развитием и прогрессированием ХБП у детей с СД 1 типа не проводилось.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ, высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентской Медицинской Академии №03-4974 в рамках цикла «Профилактические работы по предотвращении осложнений сахарного диабета среди населения Республики Узбекистан».

Цель исследования: Изучить значение маркёров ранней диагностики и разработать прогностические параметры диабетической нефропатии.

Задачи исследования

Изучить клиника - анамнестические параметры больных с сахарным диабетом 1 типа с и без МАУ.

Изучить биохимические и инструментальные характеристики больных с сахарным диабетом с и без МАУ.

Изучить маркёров раннего поражения нефрона у больных сахарным диабетом 1 типа с и без МАУ.

Разработать подходы к диагностике и разработать прогностические

параметры в зависимости от клинических и ранних биохимических и генетических маркеров диабетической нефропатии.

Объектом исследования являются 120 обследованных детей и подростков с СД 1 типом с нормальбуминурией и микроальбуминурией, также 110 здоровые дети до 14 лет.

Предмет исследования: сыворотка крови для оценки уровня нефрина, выделения ДНК для проведения генетического анализа.

Методы исследования. В работе использованы клинические данные, анамнез, лабораторно-биохимические, медико-генетические и статистические методы.

Научная новизна исследование:

у больных детей и подростков с СД 1 типа изучен уровень нефрина как ранний маркер в развития диабетической нефропатии;

впервые определены генотипы полиморфизма гена AGTR1 у детей и подростков с СД 1 типа узбекской национальности с нормоальбуминурией и с микроальбуминурией;

обоснована коррелятивная связь между нефрином и клинико-биохимическими, генетическими данными;

разработаны параметры прогнозирования микроальбуминурии в развитии хронических почечных заболеваний у детей и подростков с СД 1 типа.

Практические результаты исследования.

на основании полученных данных определены основные факторы риска с целью прогноза и профилактики ХБП у больных детей и подростков с СД 1 типа: возраст дебюта СД 1 типа от 5 до 10 лет; длительность заболевания от 5 до 10 лет; степень компенсации углеводного обмена и состояние липидного обмена;

разработан и рекомендован дорожная карта ранней диагностики и прогноза МАУ для врачей эндокринологов и нефрологов по ведению детей и подростков с СД 1 типа;

разработаны методы раннего прогнозирования диабетической нефропатии, с учетом определение в сыворотке крови уровня нефрина.

Достоверность результатов исследования: достоверность результатов исследования определяется применением апробированных теоретических и практических подходов и методов; достаточным объемом выборки больных; достоверность результатов подтверждена примененными в исследовании современными, взаимодополняющими клиническими, эндокринологическими, генетическими и статистическими методами. Сопоставление полученных данных с зарубежными и отечественными исследованиями, обоснованность выводов и заключения подтверждает достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов заключается в том, что разработаны методы раннего прогнозирования диабетической нефропатии, с учетом определение в сыворотке крови уровня нефрина и гена AGTR1 у

больных с детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. Также определены основные факторы риска с целью прогноза и профилактики диабетической нефропатии у больных детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа такие как: возраст дебюта сахарный диабет 1 типа от 5 до 10 лет; длительность заболевания; степень компенсации углеводного обмена и состояние липидного обмена.

Практическая значимость исследования заключается в том, что на основе изучения клинических, биохимических и генетических аспектов диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков будет предложен оптимальный метод диагностики, прогнозирования диабетической нефропатии на ранних стадиях.

Внедрение полученных результатов: По результатам прогностических значений раннего маркера диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа:

выпущены и внедрены методические рекомендации «Современные аспекты диагностики хронической болезни почек у больных с сахарным диабетом 1 типа» (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8 н-д/271 от 14 ноября 2019 года). Данная методическая рекомендация дала возможность прогнозировать диабетическую нефропатию с использованием ранних биохимических и генетических маркеров;

результаты работы внедрены в Ташкентский городской эндокринологический диспансер и Ташкентский областной эндокринологический диспансер (Заключение Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан №8 н-з/94 от 03 августа 2020 года). В результате внедрения в практику была разработана дорожная карта прогностических параметров МАУ у детей и подростков с СД 1 типа на основе показателей нефрина и генотипа СС.

Апробация результатов исследования: результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования: По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них: 6 журнальные, в том числе 2 в зарубежных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан и на платформе «**Scopus**» для публикации основных научных результатов докторских диссертаций. Выпущены и внедрены методические рекомендации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 101 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введение обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуется объект и предмет изучения, приведено соответствие исследования приоритетным направлениям

развития науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются значимость полученных результатов. Приведены данные по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, представлены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Прогностическое значение ранних биохимических и генетических маркеров диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа»** диссертации приводится обзор литературы. Проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы по современному состоянию проблемы. Приведены эпидемиологические аспекты СД 1 типа и его осложнений у детей и подростков. Современные подходы к формулировке диагноза ДН и ХБП. Патогенез диабетической нефропатии. Особое внимание было уделено генетическим и биохимическим маркерам диабетической нефропатии.

Во второй главе **«Характеристика клинического материала и методов исследования»** диссертации дана общая характеристика обследованных пациентов с СД 1 типа в стадии нормоальбуминурии и в стадии микроальбуминурии. В основу работы положен анализ клинико-лабораторных, эндокринологических и генетических показателей 120 детей с СД 1 типа, из них 80 больных с нормоальбуминурией и 40 больных с микроальбуминурией, с продолжительностью заболевания от 1 до 10 лет. Среди них мальчики – 53(44,2%), девочки – 67(55,8%). Средний возраст больных составил $(10,8 \pm 0,41)$ лет). Для сравнения показателей и выявления отклонений от нормы у детей с СД 1 типа нами была обследована контрольная группа, состоящая из 16 здоровых детей соответствующего возраста и пола для биохимических и иммуноферментных анализов, 94-для генетических исследований.

Для изучения гена AGTR1 A1166C мы обследовали 120 детей с СД 1 типа из которых 80 находились в стадии НАУ и 40 в стадии МАУ.

Был создан протокол с включением лабораторных методов исследования: гликемии натощак и через 2 часа после приёма пищи, среднесуточная гликемия, HbA1c, МАУ, сывороточный уровень креатинина с подсчётом СКФ. Определение уровня микроальбуминурии (МАУ) и гликированного гемоглобина (HbA1c) проведено автоматизированным методом латекс-агглютинации на приборе DCA Vantage. Данный метод стандартизован по международным стандартам.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле Швартца (George J.Schwartz в 2009 г.): $СКФ = \text{Рост (см)} / \text{креатинин (мкмоль/л)} \times \text{коэффициент (мл/мин/1,73 м}^2\text{)}$.

Нефрин определяли иммуноферментным способом в микропланшетном формате на автоматическом приборе «ELISA» (США). Нормальные значения нефрина в сыворотке крови $0,118-0,65$ нг/мл.

Генотипирование производилось у 120 образцов цельной крови пациентов с СД 1 типом узбекской национальности на полиморфные маркеры 1166 A>C AGTR1 в Отделе молекулярной медицины и клеточных технологий при Министерстве Здравоохранения Республики Узбекистан Научно -

Исследовательский Институт Гематологии и переливании крови. (заведующий лабораторией д.м.н. проф. Бабаев К.Т.).

Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). Для оценки статистической значимости рассчитанных критериев использовались показатели и таблицы критических значений для приемлемых уровней значимости (P). Статистическая значимость для качественных величин вычислялась с помощью χ^2 критерия (хи-квадрат).

Третья глава «**Результаты значений раннего маркера диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа**» представлена 4 под главами. В первой подглаве провели анализ клинических показателей и факторов риска развития ДН у детей с СД 1 типа. Учитывая возрастных и половых особенностей организма человека, проведено исследование у 120 детей с СД 1 типа (в возрасте от 1 до 14 лет), из них – 58(48,3%) лиц мужского и 62(51,6%) женского пола. Средний возраст больных составил (10,8±0,41 лет). Мы распределили детей согласно стадиям диабетической нефропатии, на две группы. Группу с НАУ составили 80 детей и группу с МАУ 40 детей с СД 1 типом.

При распределении детей СД 1 типа по полу и в зависимости от стадии ДН не прослеживался достоверных различий, в то же время в обеих группах преобладали лица женского пола. В группе девочек с НАУ и МАУ – 51,3% и 65% соответственно.

Распределение детей и подростков в зависимости от возраста дебюта, длительности и от стадии ДН (табл.2.) показал, что в группе больных с НАУ возраст дебюта болезни от 1 до 5 лет было достоверно больше 36,3% (n=29) по сравнению с группой МАУ который составил 15% (n=6). В возрасте дебюта болезни от 5 до 10 лет группа с НАУ составил 48,8 %, а в группе с МАУ -65%. В группе больных с МАУ у 20% возраст дебюта заболевания составил больше 10 лет, что превышал в группе с НАУ, где больные в возрасте дебюта заболевания больше 10 лет составил 15%.

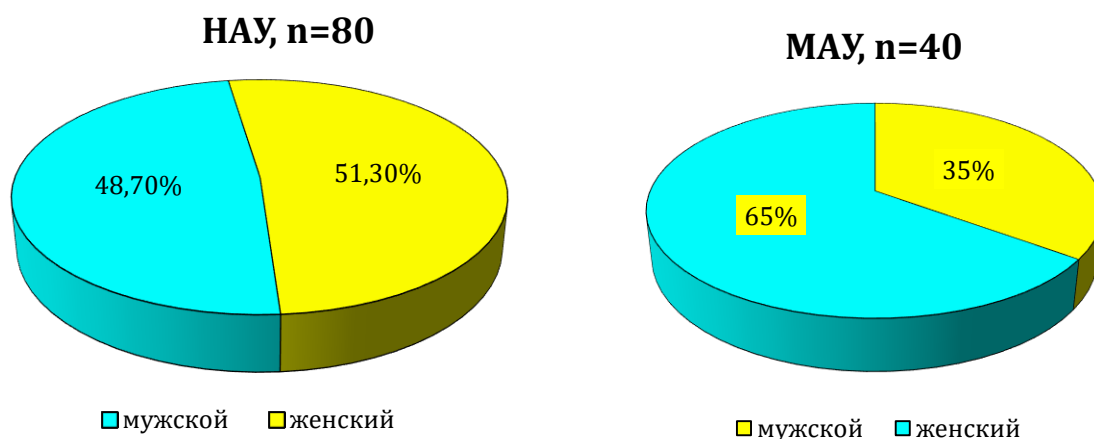


Рис. 1. Частота распределения детей и подростков с СД 1 типа по полу в зависимости от альбуминурии

В зависимости от длительности заболевания от 1 до 5 лет больные в группе НАУ и МАУ составили 65% и 50% соответственно. При длительности от 5 до 10 лет в стадии НАУ составили 35%, в стадии МАУ 50%. Следовательно, анализ данных по длительности заболевания показало, что по мере увеличения продолжительности заболевания имеет место прогрессирование МАУ. (Табл. 1)

Таблица 1

Распределение детей и подростков в зависимости от возраста дебюта, длительности и от альбуминурии

	Стадия альбуминурии, n=120				χ^2	P
	НАУ, n=80		МАУ, n=40			
	абс.	%	абс.	%		
Возраст дебюта заболевания						
от 1 до 5 лет	29	36,3	6	15,0	5,83	<0,05
от 5 до 10 лет	39	48,8	26	65,0	2,84	>0,05
≥10 лет	12	15,0	8	20,0	0,48	>0,05
Длительность заболевания						
от 1 до 5 лет	52	65,0	20	50,0	2,50	>0,05
От 5 до 10 лет	28	35,0	20	50,0	2,50	>0,05

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Частотные показатели указаны в процентах от общего числа больных в данной группе. *P<0,05 достоверность различий между группами больных с СД 1 типа с НАУ и МАУ.

Анализ частоты детей в зависимости от степени компенсации и степени ДН отмечалось тенденция увеличения количество больных детей с декомпенсацией (HbA1c>7,0%) СД 1 типом в группе МАУ который на 10% было больше. (Табл. 2)

Таблица 2

Частота детей и подростков с СД 1 типа в зависимости от степени компенсации диабета и альбуминурии

Показатели	Стадия альбуминурии, n=120				χ^2	P
	НАУ n=80		МАУ n=40			
	абс.	%	абс.	%		
HbA1c≤7,0%	16	20,0	4	10,0	1,92	>0,05
HbA1c>7,0%	64	80,0	36	90,0	1,92	>0,05

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Частотные показатели указаны в процентах от общего числа больных в данной группе. *P<0,05 достоверность различий между группами больных с СД 1 типа с НАУ и МАУ.

Клинико-лабораторная характеристика больных с СД 1 типа в зависимости от стадии ДН показало, что гликированный гемоглобин статистически достоверно был выше в группе МАУ и составил 9,90±0,63 по отношению к группе НАУ - 9,63±0,28 (p<0,001), что свидетельствует об ассоциации степени компенсации диабета с выраженностью ДН. Аналогичная ситуация прослеживалось по данным липидного обмена. Уровень общего

холестерина в группе НАУ и МАУ составили: $3,91 \pm 0,07$ и $4,24 \pm 0,14$ ($p < 0,05$). Уровень триглицерида составил $0,80 \pm 0,04$ и $2,07 \pm 0,41$ ($p < 0,01$) в группах НАУ и МАУ соответственно. У больных в группе с МАУ диабетическая дистальная сенсорная полинейропатия была выявлена у 70% против 36,3% в группе с НАУ. По таким показателям как: СКФ, мочевины, креатинин, САД, ДАД, ИМТ и ЧСС достоверных различий не отмечалось. По данным гликемического профиля имела тенденция ухудшения в группе МАУ, который составил $10,56 \pm 0,77$ ммоль/л против $9,28 \pm 0,29$ ммоль/л в группе с НАУ ($p > 0,05$).

Анализ показателей СКФ в зависимости от уровня альбуминурии и стадии ХБП показало, что по мере нарастания стадии ХБП отмечалось достоверное снижение СКФ. В свою очередь также отмечался достоверное снижение СКФ от степени выраженности альбуминурии. В группах НАУ и МАУ во второй стадии ХБП скорость клубочковой фильтрации составил $75,5 \pm 1,05$; $71,3 \pm 2,35$; и в третьей стадии показатели были $56,8 \pm 0,67$; $48,6 \pm 1,07$; соответственно. (Табл. 3)

Таблица 3

Клинико-лабораторные показатели детей и подростков с СД1 типа в зависимости от альбуминурии

Показатели	Стадия альбуминурии, n=120					χ^2	P
	НАУ, n=80		МАУ, n=40				
	абс.	%	абс.	%			
Наследственность по СД	16	20,0	8	20,0	0,00	1,000	
Диабетическая дистальная сенсорная нейропатия	29	36,3	28	70,0	12,18	<0,001	
					t	P	
СКФ	$78,05 \pm 1,63$		$72,1 \pm 3,85$		1,42	>0,05	
Креатинин	$67,3 \pm 1,44$		$74,9 \pm 5,53$		1,33	>0,05	
Мочевина	$5,22 \pm 0,14$		$5,8 \pm 0,27$		1,91	>0,05	
Средний показатель гликемического профиля	$9,28 \pm 0,29$		$10,56 \pm 0,77$		1,56	>0,05	
HbA1c, %	$9,63 \pm 0,28$		$9,90 \pm 0,63$		3,96	<0,001	
ОХС, ммоль/л	$3,91 \pm 0,07$		$4,24 \pm 0,14$		2,11	<0,05	
Триглицериды, ммоль/л	$0,80 \pm 0,04$		$2,07 \pm 0,41$		3,08	<0,01	
Микроальбумин	$11,1 \pm 0,19$		$285 \pm 7,52$		36,41	<0,001	
САД	$98,7 \pm 0,99$		$100,7 \pm 2,52$		0,74	0,46	
ДАД	$65,5 \pm 0,75$		$66,5 \pm 1,95$		0,48	>0,05	
ЧСС	$89,6 \pm 1,57$		$87,7 \pm 3,53$		0,49	>0,05	
ИМТ кг/м2	$17,07 \pm 0,28$		$18,4 \pm 1,02$		1,26	>0,05	

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Частотные показатели указаны в процентах от общего числа больных в данной группе. * $P < 0,05$, * $P < 0,01$, * $P < 0,001$, достоверность различий между группами больных с СД 1 типа с НАУ и МАУ.

Таким образом, у обследуемых больных детей и подростков с СД 1 типа основными факторами риска развития ДН составили: возраст дебюта СД 1 типа от 5 до 10 лет, длительность заболевания от 5 до 10 лет, степень декомпенсации $HbA1c > 7,0\%$ и выраженность стадии ХБП. Также по мере ухудшения метаболических процессов: декомпенсации углеводного и ухудшения липидного обмена нарастает степень выраженности диабетической нефропатии (Табл. 4).

Таблица 4

Показатели СКФ в зависимости от уровня альбуминурии и стадии ХБП

Показатели	ХБП стадии, n=120		
	I, n=25	II, n=75	III, n=19
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)			
НАУ(A1)	101,9±4,39 n=59	75,5±1,05*** n=12	56,8±0,67***^^^ n=7
МАУ(A2)	104,4±2,74 n=15	71,3±2,35*** n=13	48,6±1,07***^^^ n=12

Примечание: * - различия относительно данных I стадии значимы (***) - $P < 0,001$; ^ - различия относительно данных II стадии значимы (^^ - $P < 0,001$)

Во второй под главой представлены значение нефрина в сыворотке крови у детей и подростков с СД 1 типа. В качестве раннего маркера диабетической нефропатии исследовали уровень нефрина в сыворотке крови больных детей с СД 1 типа. Согласно инструкции реактива для определения уровня нефрина, нормальные значения в сыворотке крови составляет 0,118–0,65 нг/мл. Полученные нами результаты по определению уровня нефрина в сыворотке крови больных с СД 1 типа в стадии НАУ составил 0,65±0,06; который достоверно превышал показатели в контрольной группе 0,018±0,08; ($p < 0,001$) (Табл. 5). В целом, повышенный уровень нефрина был выявлен у 32,5 % среди всех обследованных больных СД 1 типа и составил 1,13±0,10.

Таблица 5

Показатели уровня нефрина в сыворотке крови больных детей с СД 1 типа

Обследованные группы	Показатель нефрина нг/мл
Здоровые лица n=16	0,018±0,08
СД1тип (НАУ) n=80	0,65±0,06***

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Частотные показатели указаны в процентах от общего числа больных в данной группе. * $P < 0,001$, достоверность различий между здоровыми лицами и больных с СД 1 типа с НАУ и МАУ.

Анализ результатов по возрасту дебюта заболевания свидетельствует, что число больных детей и подростков СД 1 типа больше превалировало в группе

с нормальным уровнем нефрина от 5 до 10 лет (37%), а в группе с повышенным уровнем нефрина наибольший процент больных (46,2%) выявлен в группе от 1 до 5 лет.

Результаты по длительности заболевания СД 1 типа у детей и подростков показали, что у больных с нормальным уровнем нефрина достоверно выше число больных с длительностью болезни от 1 до 5 лет, а в группе больных с повышенным уровнем нефрина процент пациентов с длительностью заболевания от 5 до 10 лет было достоверно больше чем в группе с нормальным уровнем нефрина. (Табл. 6)

Таблица 6

Распределение детей и подростков СД 1 типа в группе НАУ с нормальным и с высоким уровнем нефрина в зависимости от возраста дебюта и длительности заболевания

	Стадия НАУ, n=80					
	Больные нормальным уровнем нефрина n=54		Больные с повышенным уровнем нефрина n=26		χ^2	P
	абс.	%	абс.	%		
Возраст дебюта заболевания						
от 1 до 5 лет	20	37,0	12	46,2	0,61	>0,05
от 5 до 10 лет	26	48,1	10	38,5	0,67	>0,05
≥10 лет	8	14,8	4	15,4	0,00	>0,05
Длительность заболевания						
от 1 до 5 лет	42	77,8	10	38,5	11,92	<0,001
От 5 до 10 лет	12	22,2	16	61,5	11,92	<0,001

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Частотные показатели указаны в процентах от общего числа больных в данной группе. *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001, достоверность различий между группами больных с высоким и нормальным уровнем нефрина.

Как видно, данные клинико-лабораторных показателей детей и подростков с СД1 типа в зависимости от уровня нефрина показателям углеводного, липидного обмена, данным креатинина и мочевины отмечалось небольшая тенденция к ухудшению по данным артериального давления, ИМТ в обеих группах различий не прослеживался. В целом, по клинико-лабораторным показателям группы с нормальным и с повышенным уровнем нефрина достоверно не отличались (Табл. 7).

Таблица 7

Клинико-лабораторные показатели детей и подростков с СД 1 типа в зависимости от уровня нефрина

Показатели	Стадия НАУ, n=80			
	Больные с нормальным уровнем нефрина n=54	Больные с повышенным уровнем нефрина n=26	t	P
СКФ	80,3±2,14	82,7±1,78	0,86	>0,05
Креатинин	64,8±1,06	66,8±2,06	0,86	>0,05
Мочевина	5,29±0,27	5,39±0,27	0,26	>0,05
Средний показатель гликемического профиля	9,08±0,30	9,69±0,65	0,85	>0,05
НbA1c, %	9,59±0,33	9,78±0,55	0,30	>0,05
ОХС, ммоль/л	3,48±0,12	3,72±0,1	1,54	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	0,79±0,08	0,81±0,09	0,17	>0,05
Микроальбумин	11,1±0,39	11,1±0,39	0,00	>0,05
САД	98,7 ± 0,99	97,7 ± 0,99	0,71	>0,05
ДАД	64,3 ± 0,74	64,5 ± 0,75	0,19	>0,05
ЧСС	87,6 ± 1,48	89,6 ± 1,57	0,93	>0,05
ИМТ кг/м ²	16,8±0,35	17,3±0,58	0,74	>0,05

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Частотные показатели указаны в процентах от общего числа больных в данной группе. *P<0,05, достоверность различий между группами больных с высоким и нормальным уровнем нефрина.

Далее нас интересовало судьба больных с нефринемией, в связи с чем через год анализ ряда биохимических показателей, гемодинамические результаты и липидного обмена показало достоверное увеличение микроальбуминурии, САД и ДАД, также отмечалось достоверное уменьшения показателя СКФ, т.е. у 38% больных с повышенным уровнем нефрина через год установлено МАУ. (Табл. 8)

В целом, показатели уровня нефрина в сыворотке крови больных детей и подростков с СД 1 типа в стадии НАУ достоверно превышал показатели в контрольной группе. Среди обследованных больных на стадии НАУ у 32,5% выявлен повышенный уровень нефрина, что особенно ассоциируется с возрастом дебюта заболевания от 1 до 5 лет. Анализ результатов морфофункционального состояния почек в динамике через год среди

обследуемых с высоким уровнем нефрина выявил наличие МАУ у 38% больных детей и подростков СД 1 типа.

Таблица 8

Биохимические и гемодинамические показатели больных с высоким уровнем нефрина через 1 год

Показатели	Группа больных с повышенным уровнем нефрина n=26	Группа больных с повышенным уровнем нефрина через 1 год n=26
Креатинин	66,8±2,06	72,9±4,53
Мочевина	5,39±0,27	5,7±0,28
СКФ	82,7±1,78	73,1±1,98*
Микроальбумин	11,1±0,39	85±2,52***
САД	97,7 ± 0,99	101,7± 0,89*
ДАД	64,5 ± 0,75	70,8±0,58***
ЧСС	89,6 ± 1,57	88,7±1,67
НbA1с, %	9,78±0,55	9,8±0,56
ОХС, ммоль/л	3,72±0,1	4,06±0,12
Триглицериды, ммоль/л	0,81±0,09	0,82±0,05

Примечание: * - различия относительно данных группы больных с высоким уровнем нефрина значимы (* - P<0,05, *** - P<0,001)

Следовательно, определение уровня нефрина дает основание использовать его в качестве раннего маркера в диагностике ДН.

В четвёртой главе «**Результаты генетического анализа полиморфизма гена рецепторов 1-го типа к ангиотензину II (AGTR1) в развитии и прогрессировании диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа**» нами было изучена полиморфизм гена ангиотензиногена AGTR1 в развитии и прогрессировании ДН у детей и подростков с СД 1 типа.

Нами проведенные исследования полиморфизма данного гена показал, что анализ распределения полиморфизма гена AGTR1 в зависимости от стадии ДН, у большинства 56 (70%) обследованных больных в группе НАУ установлен АА генотип, у 22 (27,5%) АС генотип и 2 (2,5%) был обнаружен патологический СС генотип.

В группе детей с МАУ АА генотип был выявлен у 30 (75%), АС у 6 (15%), СС у 4 (10%) больных с СД 1 типом.

Среди обследованных детей с СД 1 типом преобладают гомозиготные носители АА (61%) и гетерозиготные носители АС (25%) гена AGTR1. (Табл. 9)

Таблица 9

Частота встречаемости полиморфизма гена AGTR1 в зависимости от альбуминурии.

Генотип	НАУ n=80		МАУ n=40	
	n	%	n	%
AA	56	70	30	75
AC	22	27,5	6	15
CC	2	2,5	4	10

Анализ частоты встречаемости полиморфизма гена AGTR1 в зависимости от гендерных различий, у детей с СД 1 типа, среди лиц женского пола превалировал генотип AA (75,5%) по сравнению с генотипом AC (57,1%), тогда как у лиц мужского пола гетерозиготный генотип AC (42,8%) встречался чаще, чем гомозиготный генотип AA (24,4%). Патологический генотип CC выявился 100% у лиц мужского пола. (Табл. 10)

Таблица 10

Частота встречаемости полиморфизма гена AGTR1 в зависимости от пола

Показатели		Генотип					
		AA n=86 (71,6%)		AC n=28 (23,3%)		CC n=6(5%)	
Возраст, лет		10,7±0,27		9,8±0,56		11,7±1,10	
Пол	муж	21	24,4%	12	42,8%	6	100%
	жен	65	75,5%	16	57,1%	–	–

Чтобы получить надежный результат о генетической ассоциации полиморфизма AGTR1 A1166C с риском ДН, мы изучили частоту встречаемости полиморфизма гена AGTR1 в зависимости от уровня нефрина.

При анализе распределения полиморфизма гена AGTR1 в зависимости от уровня нефрина, у большинства обследованных больных в группе с нормальным уровнем нефрина установлен AA генотип -72,2%, у 27,7% AC генотип.

В группе больных с повышенным уровнем нефрина генотип AA был выявлен у 65,3% пациентов, AC генотип у 26,9%, CC генотип у 7,69%. (Табл. 11)

Таблица 11

Частота встречаемости полиморфизма гена AGTR1 в зависимости от уровня нефрина

Генотип	Больные с нормальным уровнем нефрина n=54		Больные с повышенным уровнем нефрина n=26	
	n	%	n	%
AA	39	72,2%	17	65,3%
AC	15	27,7%	7	26,9%
CC	-	-	2	7,69%

В данной таблице сравнительный анализ распределения частот (%) аллелей и генотипов гена AGTR1 у детей и подростков сахарным диабетом 1-го типа не показал достоверных значений в группе с НАУ. (Табл. 12)

Таблица 12

Сравнительный анализ распределения частот (%) аллелей и генотипов гена AGTR1 у больных сахарным диабетом 1-го типа с НАУ

Аллели	Случаи	Контроли	χ^2	<i>p</i>	OR	
	n = 77	n = 94			знач.	95% CI
A	0.851	0.910	2.85	0.09	0.57	0.29 – 1.10
Аллель C	0.149	0.090			1.77	0.91 – 3.44
Генотипы	Случаи	Контроли	χ^2	<i>p</i>	OR	
	n = 77	n = 94			знач.	95% CI
Генотип A/A	0.727	0.830	2.75	0.25	0.55	0.26 – 1.14
Генотип A/C	0.247	0.160			1.73	0.81 – 3.68
Генотип C/C	0.026	0.011			2.48	0.22 – 27.88

Тест Харди-Вайнберга для случаев (тест хи-квадрат, df = 1)

Генотипы	Случаи	HWE	χ^2	<i>p</i>
	n = 77			
Генотип A/A	0.727	0.724	0.06	0.8
Генотип A/C	0.247	0.254		
Генотип C/C	0.026	0.022		

Сравнительный анализ распределения частот (%) аллелей и генотипов гена AGTR1 у больных детей и подростков сахарным диабетом 1-го типа показал достоверных значений в группе с МАУ. (Табл. 13)

Таблица 13

Сравнительный анализ распределения частот (%) аллелей и генотипов гена AGTR1 у больных сахарным диабетом 1-го типа с МАУ

Генотипы	Случаи	Контроли	χ^2	<i>p</i>	OR	
	n = 40	n = 94			знач.	95% CI
Генотип A/A+A/C	0.900	0.989	5.14	0.02	0.10	0.01 – 1.12
Генотип C/C	0.100	0.011			10.33	0.89 – 120.10

Тест Харди-Вайнберга для случаев (тест хи-квадрат, $df = 1$)

Генотипы	Случаи	HWE	χ^2	p
	n = 40			
Генотип A/A	0.750	0.681	4.62	0.03
Генотип A/C	0.150	0.289		
Генотип C/C	0.100	0.031		

В целом, распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма AGTR1 гена не выявил достоверных различий у пациентов с НАУ в обследуемой популяции. Эти данные показывают о слабой прогностической эффективности данного гена в качестве самостоятельного маркера предрасположенности к ДН у больных с СД 1-го типа. У пациентов с МАУ соотношение патологических генотипов СС и АС достоверно было больше чем в группе контроля, что позволяет предположить участие полиморфизма гена AGTR1 в развитии МАУ у пациентов с СД 1-го типа.

Таким образом, распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма AGTR1 гена не выявил достоверных различий у пациентов с НАУ в обследуемой популяции. Эти данные показывают о слабой прогностической эффективности данного гена в качестве самостоятельного маркера предрасположенности к ДН у больных с СД 1-го типа. У пациентов с МАУ соотношение патологических генотипов СС и АС достоверно было больше чем в группе контроля, что позволяет предположить участие полиморфизма гена AGTR1 в развитии ДН у пациентов с СД 1-го типа.

Под главой 2 согласно цели настоящего исследования мы попытались выявить зависимость между уровнем нефрина и другими лабораторными показателями. Были отмечены следующие статистически значимые корреляционные связи с микроальбуминурией ($r=0,74$, $p=0,001$), креатинином ($r=0,43$, $p=0,003$), и СКФ ($r=-0,16$, $p=0,03$).

Также, отмечались следующие корреляционные связи полиморфизмом гена AGTR1, в частности паталогической аллелью С, между возрастом дебюта заболевания 5 до 10 лет, и составил ($r=0,36$, $p=0,01$), креатинином ($r=0,51$, $p=0,0006$), мочевиной ($r=0,47$, $p=0,002$), СКФ ($r=-0,32$, $p=0,04$).

Вместе с тем, результаты показали положительную корреляционную связь между длительностью сахарного диабета и гликированным гемоглабином ($r=0,37$, $p=0,01$), также, установлено корреляция между уровнем мочевины и триглицеридом ($r=0,36$, $p=0,02$) и триглицеридом и микроальбуминурией ($r=0,39$, $p=0,01$).

Таким образом, результаты корреляционного анализа нефрина с микроальбумином показал сильную положительную связь, вместе с тем, ассоциацию креатинином и отрицательную связь СКФ. Также установлен корреляционный связь между возрастом дебюта заболевания от 5 до 10 лет и паталогической аллелью С.

На основании полученных результатов разработан дорожная карта прогнозирования МАУ у детей и подростков с СД 1 типа на основании определения нефрина в сыворотке крови (Рис.2).

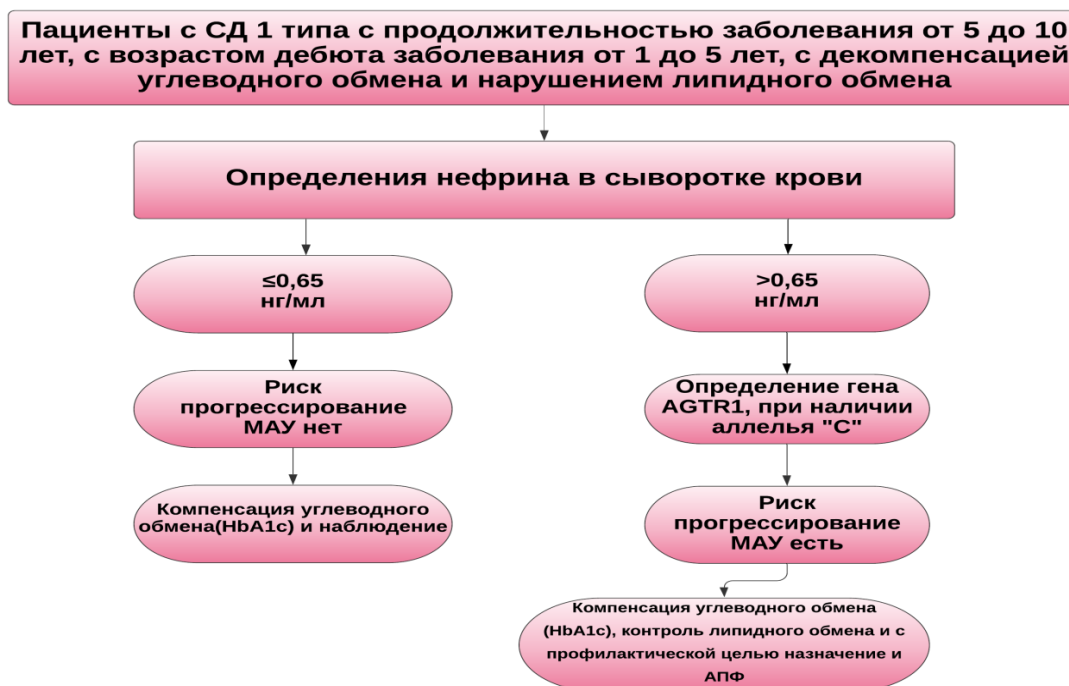


Рис. 2. Дорожная карта прогнозирования МАУ у детей и подростков с СД 1 типа

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

1. У обследованных больных детей и подростков с СД 1 типа основными факторами риска развития МАУ были: возраст дебюта СД 1 типа от 5 до 10 лет (группа с НАУ составил 48,8 %, в группе с МАУ -65%), длительность заболевания от 5 до 10 лет (в стадии НАУ составили 35%, в стадии МАУ 50%), степень декомпенсации $HbA1c > 7,0\%$ (в стадии НАУ составили 80%, в стадии МАУ 90%), и выраженность стадии ХБП.

2. По мере выраженности декомпенсации углеводного и ухудшения липидного обмена нарастает степень тяжести диабетической нефропатии. В частности уровень холестерина и триглицеридов в группе с микроальбуминурией достоверно было больше чем в первой группе и составил — $2,07 \pm 0,41$ и $4,24 \pm 0,14$ ($p < 0,05$); против в группе с нормоальбуминурией — $0,80 \pm 0,04$ и $3,91 \pm 0,07$ ($p < 0,05$).

3. Результаты уровня нефрина в сыворотке крови больных детей и подростков с СД 1 типа в стадии НАУ составил $0,65 \pm 0,06$; который достоверно превышал показатели в контрольной группе $0,018 \pm 0,08$; ($p < 0,001$). Среди обследованных больных на стадии НАУ у 32,5% выявлен повышенный уровень нефрина что особенно ассоциируется с возрастом дебюта заболевания от 1 до 5 лет.

4. Анализ результатов морфофункционального состояния почек в

динамике через год среди больных детей и подростков с СД 1 типа с повышенным уровнем нефрина выявил наличие МАУ у 38%. Следовательно, определение уровня нефрина дает основание использовать его в качестве раннего маркера в диагностике ДН.

5. Распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма AT1R гена не выявил достоверных различий у пациентов с НАУ в обследуемой популяции. Эти данные показывают о слабой прогностической эффективности данного гена в качестве самостоятельного маркера предрасположенности к ДН у больных с СД 1-го типа. У пациентов с МАУ соотношение патологических генотипов СС и АС достоверно было больше чем в группе контроля, что позволяет предположить участие полиморфизма гена AGTR1 в развитии ДН у пациентов с СД 1-го типа.

6. Результаты корреляционного анализа нефрина с микроальбумином показал сильную положительную связь ($r=0,74$, $p=0,001$); также ассоциацию креатинином ($r=0,43$, $p=0,003$); и отрицательную связь нефрина и СКФ ($r=-0,16$, $p=0,03$). Также установлен корреляционный связь между возрастом дебюта заболевания от 5 до 10 лет и патологической аллелью С и составил ($r=0,36$, $p=0,01$).

7. Разработана дорожная карта прогнозирования в развитии МАУ у детей и подростков с СД 1 типа с факторами риска на основании уровня нефрина и генетической предрасположенности по генотипу СС.

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

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

RAKHIMBERDIYEVA ZIYODA AKZAMOVNA

**PREDICTIVE VALUE OF EARLY MARKER OF DIABETIC
NEPHROPATHY IN DIABETES MELLITUS 1 TYPE**

14.00.03 – Endocrinology

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

TASHKENT – 2020

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 B2019.2.PhD/Tib841.

The dissertation was prepared at Tashkent medical academy.

The abstract of the dissertation was posted in three (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 adviser:	Shagzatova Barno Xabibullayevna Doctor of Medical Sciences, Professor
Official opponents:	Xaydarova Feruza Alimovna Doctor of Medical Sciences Sabirov Maksud Atabaevich Doctor of Medical Sciences, docent
Leading organization:	Tashkent Pediatric Medical Institute

The defense of the dissertation will take place on « ____ » _____ 2020, at ____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No.____), (Address: 100109. Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on « ____ » _____ 2020 year.
(mailing report №. ____ on « ____ » _____ 2020 year).

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

S.I. Ismailov

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The purpose of research work. To study the importance of markers of early diagnosis and develop prognostic parameters of diabetic nephropathy.

The object of the study is 120 examined children and adolescents with type 1 diabetes with normalbuminuria and microalbuminuria, as well as 110 healthy children under 14 years of age.

Scientific novelty of the study consists in the followings:

the level of nephrin as an early marker in the development of diabetic nephropathy was studied in children and adolescents with type 1 diabetes;

for the first time genotypes of AGTR1 gene polymorphism were determined in children and adolescents with DM 1 type of Uzbek nationality with normoalbuminuria and microalbuminuria;

the correlation between nephrin and clinical, biochemical, and genetic data is substantiated.

parameters for predicting microalbuminuria in the development of chronic kidney diseases in children and adolescents with type 1 diabetes have been developed.

Implementation of the research results. Based on the results of prognostic values of an early marker of diabetic nephropathy in type 1 diabetes:

issued and implemented guidelines "Modern aspects of diagnosis of chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes" (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-d/271 dated November 14, 2019). This methodological recommendation made it possible to predict diabetic nephropathy using early biochemical and genetic markers;

the results of the work were implemented in the Tashkent city endocrinological dispensary and the Tashkent regional endocrinological dispensary (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-z/94 dated August 03, 2020). As a result of implementation, a roadmap of prognostic parameters of MAU in children and adolescents with type 1 diabetes was developed based on indicators of nephrin and SS genotype.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, conclusion, list of used literature. The volume of the dissertation is 101 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I Бўлим (I часть; I part)

1. Шагазатова Б.Х, Рахимбердиева З.А. Ранние маркеры диабетической нефропатии. // Педиатрия – 2018 - №2(2) С.173-175 (14.00.00; №16).

2. Шагазатова Б.Х, Рахимбердиева З.А. Клинико-лабораторные особенности течения нефропатии при сахарном диабете 1 типа. // Журнал клинической и теоретической медицины – 2019 - №3(3) С.67-70 (14.00.00; №3).

3. Шагазатова Б.Х, Рахимбердиева З.А. Изучение полиморфного гена AGTR1 1166 а>с у больных сахарным диабетом 1-го типа узбекской популяции. // Вестник Ташкентской Медицинской Академии – 2019 - спецвыпуск С.115-118 (14.00.00; №13).

4. Шагазатова Б.Х, Рахимбердиева З.А. Клинико-лабораторные особенности течения анемии при хронической болезни почек у больных с сахарным диабетом 1-го типа. // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья – 2019 - №1-2 С.54-55 (14.00.00; №14).

5. Ziyoda Rakhimberdiyeva Akzamovna, Shagazatova Barno Xabibullayevna, Najmutdinova Dilorom Kamardinovna, Boboyev Qodir Toxtabayevich. The study of the polymorphic gene AGTR1 1166 а>с and a marker of nephrine with diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes in the uzbek population. // International Journal of Pharmaceutical Research. July -Sept 2019. Vol 11. Issue 3 p.187-191. (IF-0.12)

6. Ziyoda Rakhimberdiyeva, Barno Shagazatova. Study of clinical and laboratory aspects of nephropathy and 1166 а>с polymorphism of AGTR1 gene in patients with type 1 diabetes mellitus in Uzbek population. // European Journal of Research volume 5 issue 4 2020 p. 16-25. (IF-1.92)

II Бўлим (II часть; II part)

7. Шагазатова Б.Х, Рахимбердиева З.А. Современные аспекты диагностики хронической болезни почек у больных с сахарным диабетом 1 типа // Методические рекомендации. Ташкент. – 2019. – 14 с.

8. Рахимбердиева З.А., Шагазатова Б.Х. Клинико-лабораторные особенности течения хронической болезни почек при сахарном диабете 1 типа. //Вестник тма специальный выпуск 2019.С.55-56.

9. Шагазатова Б.Х, Рахимбердиева З.А. Показатели раннего маркера диабетической нефропатии-нефрина у больных сахарным диабетом 1 типа // научно практическая конференция «Актуальные вопросы диабетологии и тиреоидологии в Узбекистане: достижения и пути развития» 2019 год, 27-28 июня. Ташкент. С.12.

10. Ziyoda Rakhimberdiyeva, Barno Shagazatova, Nasiba Alimova. Significance of the Early Marker of Nephrine Diabetic Nephropathy of the Uzbek Nationality with the First Type of Diabetes Mellitus. //58th Annual Meeting of the ESPE. P. 522.

11. Shagazatova B.H., Rakhimberdiyeva Z.A. Clinical and laboratory features of the course of chronic kidney disease in type 1 diabetes. //Materials of the xv international scientific and practical conference. Conduct of modern science – 2019. November 30 - December 7, 2019. Volume 14. 118-120.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси Ахборотномаси» журнали
тахририятида таҳрирдан ўтказилди



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 19 сентября 2020 года
Объем – 2,25 уч. изд. л. Тираж – 20. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0679 -2020. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru