

А.А. ҒАЙБИЕВ

УДК: 616.379-008.64.833/571.27.053-07-08

**БОЛАЛАРДА ДИАБЕТИК НЕЙРОПАТИЯЛАР
РИВОЖЛАНИШИНИНГ ИММУНО-ПАТОГЕНЕТИК
ХУСУСИЯТЛАРИ, ЭРТА ДИАГНОСТИКАСИ ВА
ДАВОЛАШ ТАКТИКАСИ**

САМАРКАНД - 2025

Гайбиев Акмалжон Ахмаджонович

Болаларда диабетик нейропатиялар ривожланишининг иммуно-патогенетик хусусиятлари, эрта диагностикаси ва даволаш тактикаси. Монография.
Самарканд, 2025. - 170 б.

Тақризчилар:

Н.Н.Эргашева – ТошПТИ Неврология, болалар неврологияси ва тиббий генетика кафедраси доценти, т.ф.д.

Нийёзов Ш.Т. – СамДТУ Неврология кафедраси доценти, т.ф.д.

Аннотация

Данная монография содержит современное представление о поражении периферической нервной системы, о его клинико-неврологических последствиях, а также включает действие врача по диагностике, лечению и профилактике данной патологии.

Работая над данной монографией, мы стремились по возможности наиболее полно и систематично отразить всю современную информацию и этиопатогенетической структуре и вопросах лечения. Особое внимание было уделено подробному описанию клинического течения, психомоторному развитию, нейровизуализационным методам исследования, эффективности своевременного комплексного лечения, правильная интеграция которых является залогом не только успешного лечения, но и лучшей реабилитации детей

Annotation

This monograph contains a modern understanding of the production of peripheral nervous sistem, its clinical and neurological consequences, and also includes the action of a doctor in diagnosing, treating and preventing this pathology.

While working on this monograph, we strove to reflect as fully and systematically as possible all modern information and the etiopathogenetic structure and treatment issues. Particular attention was paid to a detailed description of the clinical course, psychomotor development, neuroimaging research methods, the effectiveness of timely comprehensive treatment, the correct integration of which is the key to not only successful treatment, but also better rehabilitation of children.

Annotatsiya

Ushbu monografiyada periferik nerv sistemasining shikastlanishi, uning klinik va nevrologik oqibatlari to'g'risida zamonaviy tushuncha, shuningdek, ushbu patologiyani tashxislash, davolash va oldini olishda shifokorning harakatlari mavjud.

Ushbu monografiya ustida ishlayotganda, biz barcha zamonaviy ma'lumotlarni va etiopatogenetik tuzilish va davolash masalalarini imkon qadar to'liq va tizimli ravishda aks ettirishga harakat qildik. Klinik kursning batafsil tavsifiga, psixomotor rivojlanish, neyrovizualizatsion tadqiqot usullari, o'z vaqtida kompleks davolashning samaradorligi, to'g'ri integratsiya nafaqat muvaffaqiyatli davolanish, balki bolalarni sog'lomlashtirishning muhim omili bo'lgan.

Ушбу монография неврологлар, умумий амалиёт врачлари, иммуногенетиклар, тиббиёт йўналиши бўйича магистрлар, клиник ординаторлар ва талабалар учун мўлжалланган.

ШАРТЛИ БЕЛГИЛАР, БИРЛИКЛАР, СИМВОЛЛАР ВА АТАМАЛАР РЎЙХАТИ

АГ-Асосий гуруҳ

Б ва Ў-болалар ва ўсмирлар

BDNF-мия нейротрофик фактор

ДН-диабетик нейропатия

ДНК- диабетик нейропатия клиник шакли

ДНС- диабетик нейропатия субклиник шакли

CNTF-цилиар фактор

ЭНМГ-электронеуромиография

ЭхоКГ-Эхокардиография

HbA1c-гликирланган гемоглобин

ИЎТ-импульс ўтказувчанлик тезлиги

MNSI- Мичиган сўровномаси (Michigan Neuropath Screening Instrument)

NSS-Neuropathy Symptom Score

NIS-Нейропатик бузилиш шкаласи

ПМ-периферик мононевропатия

П-плексопатия

Р-радикулопатия

SDS-стандарт оғиш коэффиценти

СМП-сенсоримотор полиневропатия

ШКМ-шоҳ парда комфокал микроскопияси

ҚД-қандли диабет

ҚТТ- қўзғалишнинг тарқалиш тезлиги

ТГ таққослаш гуруҳи

НГ-назорат гуруҳи

КИРИШ

Монографиянинг долзарблиги ва зарурати. Қандли диабет ва диабетик нейропатиялар замонавий тиббиётнинг глобал муаммоларидан бири бўлиб, ўлим ва ногиронликнинг юқори кўрсаткичлари билан ажралиб туради. Бугунги кунда дунёдаги 100 000 дан ортиқ болалар ва ўсмирлар қандли диабет билан касалланган. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) маълумотларига кўра «...диабетик нейропатия (ДН) 100 минг аҳолидан 1,2 нафарига тўғри келиб, ривожланган мамлакатларда 15 ёшгача бўлган болаларда 100 минг аҳолидан 1,4 тасида кузатилади ва ўлим кўрсаткичи ҳам етарлича юқори (1% дан 2,5% гача), ногиронлик 3–7%, вақтинчалик меҳнат қобилиятини юқотиш эса 7% дан 22% гача кўрсаткичларга етади. Йил давомида 100 минг аҳолидан 1,5 нафар бола касалланади¹». Болаларда ушбу касалликнинг тиббий ва ижтимоий аҳамияти нафақат кенг тарқалганлиги, балки касалликнинг асоратлари ва оқибатлари юқорилиги муаммолардан бири ҳисобланади. Жаҳон микёсида болаларда ДНларни иммуногенетик ва иммунологик жараёнларнинг хусусиятларини аниқлаш, неврологик кўринишларини замонавий ташхислаш, асоратларни ҳисобга олган ҳолда ДН билан касалланган бемор болаларни парвариш қилиш алгоритминини ишлаб чиқиш ҳамда даволашда юқори самарадорлиликка эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада аҳоли орасида ДН билан касалланган болаларни эрта аниқлаш, учраш даражаси ва ривожланиш омилларини аниқлаш, касаллик заминидида иммун тизимининг аҳамиятини ва касаллик келиб чиқишида генетик мойилликни асослаш, клиник-неврологик кечиш хусусиятларини таҳлил қилиш, даволашга замонавий ёндашиш ҳамда беморларда ривожланиши мумкин бўлган асоратларнинг олдини олиш чораларини белгилаш долзарб масалалардан ҳисобланади. Болаларда учрайдиган ДН нинг иммуногенетик хусусиятлари аниқланиши, объектив

усуллари ва диагностикаси оптималлаштирилиб, даволашни такомиллаштириш, ҳамда асоратларни олдини олиш чораларини белгилаш кабилар ўзига хос аҳамият касб этмокда.

Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини тубдан яхшилаш ва соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантиришга қаратилган кенг қамровли ишлар амалга оширилмокда. Бу борада «...ирсий, генетик бирламчи иммунитет танқислиги, туғма ва ортирилган касалликларга чалинган болаларга ташхис қўйиш уларни даволаш ва реабилитация қилиш тизимини, шу жумладан туғма сурункали касалликларга чалинган ва ногиронлиги бўлган болаларни реабилитация қилиш марказларини ташкил этиш орқали такомиллаштириш...»² каби вазифалар белгиланган. Курсатилган вазифаларни амалга оширишда аҳоли орасида неврологик касалликларни тарқалиши хавф омилларини эрта аниқлаш ва асоратларининг олдини олишга қаратилган тадбирларни амалга ошириш, кейинчалик аҳолига тиббий ижтимоий ёрдам тўлақонлигини ошириш ва ногиронлик кўрсаткичларини пасайтириш, ҳаёт сифатини ошириш муҳим аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”, 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2018 йил 30 августдаги ПҚ-3925-сон «Аҳолига неврологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 25 январдаги ПҚ-3494-сон «Шошилиш тиббий ёрдам тизимини жадал такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2021 йил 25

2

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисидаги Фармони

майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

1-БОБ.

БОЛАЛАР ЎРТАСИДА ДИАБЕТИК НЕЙРОПАТИЯ МУАММОСИНИНГ ҲОЗИРГИ ҲОЛАТИ

Қандли диабет ва диабетик нейропатиялар замонавий тиббиётнинг глобал муаммоларидан бири бўлиб, ўлим ва ногиронликнинг юқори кўрсаткичлари билан ажралиб туради. Бугунги кунда дунёдаги 100 000 дан ортиқ болалар ва ўсмирлар қандли диабет билан касалланган. Касалликнинг энг юқори даражаси эрта ўсмирлик даврига тўғри келади. Бундан ташқари бу касалликнинг патогенетик хусусияти 90% ҳолатларда ўзига хос асоратларни келтириб чиқаради. Болаларда қандли диабетнинг энг кўп учрайдиган ва айни пайтда тўлиқ ўрганилмаган асоратлари диабетик нейропатиялар (ДН) ҳисобланади. Кўзга ташланмаслиги билан, секин, прогрессив ўсиши, асоратлар акс эттирувчи хавф тарқалишининг аниқ рақамларини аниқлашни қийинлаштириши билан хавфлидир. Болалар ва ўсмирларда диабетик нейропатияларнинг иммунопатогенетик хусусиятларини ўрганиб эрта ташхислаш усулларини такомиллаштириш ва самарали даво чора тадбирларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб етмоқда [1, 5].

1.1. Болаларда кузатиладиган диабетик нейропатияларнинг этиопатогенезининг замонавий талқини.

Бугунги кунда неврологик асоратларнинг ривожланиш механизми учун жуда кўп фаразлар мавжуд бўлиб, бу қандли диабет асорати эмас балки неврологик тизим касаллигининг намоён бўлишидир атамасини ишлатишга имкон беради [4, 6, 18]. Шубҳасиз, метаболик бузилишнинг асосий компоненти диабетик нейропатия шаклида тақдим этилади. Патогенезда кўриб чиқилишича, глюкозанинг сорбитолга 10% гача ўтишининг бузилиши бўлиб, бу ерда алдозредуктоза фосфорланмаган глюкоза билан сорбитолга айланади ва ўз вақтида сорбитол эса фруктоза даражасига айланади [7, 25, 46]. Бу бутун ажратиш йўли қонда глюкоза миқдорининг тўпланиши ва ошишига олиб келади. Глюкоза фосфатидилипоцитознинг айланишини оғирлаштиради ва аксонал фаолликни чеклайди, ўтказувчанлик тезлиги кескин пасаяди ва

аксонопатия пайдо бўлади [17, 97, 62]. Алдозредуктоза фаоллашиб, NADF ни бостиради ва глутатион (антиоксидант) ҳосил бўлишини қисқартиради, параллел равишда эркин радикаллар сони камаяди ва оксидловчи стрессга айланади [2, 81, 104]. Бир қатор муаллифлар 100 йил давомида диабетик нейропатияларда гистологик нақшларни батафсил ўрганиб, касалликнинг дастлабки босқичларида миелин қобиғида дегенератсия бошланиши ҳақида ишонч билан гапиришади. Худди шу ҳалокат жараёнлари Шванн хужайраларида содир бўлиб, нерв толаларининг демиелинизациясига олиб келади [11, 75, 56]. Патологоанатомлар ҚД билан касалланиб вафот этган беморларда Шванн хужайраларини турли даражада (мотор, ҳиссий) текшириб Шванн хужайралари цитоплазмаси даражасида, шунингдек, миелинсиз толаларда сезиларли ўзгаришларни аниқладилар [9, 69, 180].

Бузилиш механизмининг муҳим элементи бўлиб, азот оксидининг эндотелиал фаоллигининг пасайиши ҳисобига қонни қуюқлашиши, простагландин Е даражасининг пасайиши ва простоциклин ҳосил бўлишининг камайиши ҳисобланади. Инсулин таъсирида артериал оқим камаяди, эндоневрал чақирилган гипоксия қон томирлар деворининг қаршилигини оширади, липид пероксидациясини кучайтиради ва яна томирлар тонусини оширади - бу эса нотўғри доира ҳосил бўлганини англатади. [12, 54, 145] Буларнинг барчаси асаб тўқималарига зарар етказади ва нейропатиялар ҳосил бўлади [28, 80]. Сўнги йилларда аутоиммун касалликлар механизмида диабетик нейропатиялар концепцияси таклиф қилинди ва кўриб чиқилди [19, 41, 113]. Юқорида таърифланганидек, простагландин Е даражасининг пасайиши деворни бўшаштиради ва уни эндотелияга боғлиқ қилади. Простагландин I ва тромбоксан А нинг аралаш пасайиши тромбоцитлар агрегациясига олиб келади ва шу билан микромирларнинг ишемиясини оширади [16, 91, 129], бундан ташқари, иккала простагландин Е ҳам, I ҳам оғриқ чегарасини камайтиради [16, 73, 167].

Нерв хужайралари катта энергия потенциалидан фойдаланади. Шу туфайли углеводлар оксидланиши ва азот тезлиги тиаминни етарли миқдорда

талаб қилади. Яъни нейропатиялар ривожланиши диабетик характерга эга деган назарияларидан яна биридир [36, 171, 88].

Нейропатиялар механизмида томир омили кўплаб илмий жиҳатдан исботланган, шунинг учун периферик нервларни тўлиқ таъминламайдиган микроангиопатиялар ҚД да неврологик бузилишларни сабабли асосидир [20, 48, 126]. Эндоневрал томирлар капиллярларининг базал мембранаси деворининг характерли қалинлашуви ташқи томонлардаги капиллярларга қараганда юқори [29, 56, 141]. Бу ерда шуни таъкидлашни истардимки, ферментатив бўлмаган оксилнинг гликозилланиши, хусусан тубулин аксоннинг асосини ташкил этувчи микронайчалар таркибига киради. Аксон транспортининг аста-секин, сурункали пасайиши нейротрофик бузилишларга олиб келади, бу эса автоматик равишда асабнинг ўзи ўсиши омилини камайтиради, шунингдек бу механизм диабетик нейропатия ролида илғор ҳисобланади [98, 154, 197].

Болаларда 1-тоифа диабетнинг патогенезига алоҳида эътибор қаратмоқчиман, бу ерда касалликка мойиллик генофонди аниқланади. Сўнгги тадқиқотлар тахминан 42 турнинг геномик лаколизацияси билан боғлиқлигини исботланди. Энг кучли боғлиқлик HLA гени билан ҳам соф шаклда, ҳам аллел локусларнинг ҳимояланган турлари ва мойиллиги билан биргаликда кузатилади [49, 86, 148]. Бу омил ҚД билан боғлиқ аутоантитаначаларни аниқлашда ҳал қилувчи аҳамиятга эга, бу ерда генетик белгилар таҳлили ва глюкозага бардошлик тести ҳал қилувчи аҳамиятга эга [33, 59, 172]. Болалик даври учун атроф-муҳит (вируслар, дорилар билан заҳарланиш) тўғридан-тўғри ошқозон ости безига таъсир қилувчи қўзғатувчи омил бўлиб хизмат қилиши мумкин, бета ҳужайралар ошқозон ости бези деструкциясини бошлайди [30, 67, 123].

ҚД нинг энг кам учрайдиган тури неонатал ҳисобланади, у 400 000 туғилишдан 1 тасида учрайди, перинатал ривожланиш кечикиши билан бирга, 6 хромосома нуқсонлари билан боғлиқ ёки онанинг изодисомияси фонида. Ушбу тур панкреатик аплазиянинг доимий шаклнинг эпизодик пайдо бўлиши

билан характерланади, яни IPeX синдроми - иммун дисрегуляцияси, полиэндокринопатия, бу ерда ген мутатсияси фаоллашади (RSNJ 11; KiP 6.2; FOXP3 гени) [10, 81, 173].

Кўпинча болалар неврологлари прогрессияланувси аутоиммун характерга эга бўлмаган сенсор кулоқ оғирлигига дуч келади. Айнан шу болаларда митохондриал қандли диабет - 3243 позиция ўрнига tPНК (Leu /UUR) гени митохондрияларида исботланган мутация факторига эга бўлган туғма диабет аниқланади [38, 77, 158].

Муковисцидоз туфайли бўлган ҚД кечроқ, яъни ўсмирлик даврига яқинроқ ривожланади ва агар жигар циррози билан комбинация бўлса, у ҳолда бу инсулинга чидамли шакл бўлиб, бола учун прогнози ёмон; вирусли респиратор инфекция қўшилса ўлимга олиб келади [64, 106, 173].

ҚД нинг транзитор шакллари болалар ва ўсмирлардаги кортикостероидларнинг юқори дозалари, ёки глюкокортикоидлар, онкологик ҳолатларда, такролимуснинг юқори дозалари олганликлари билан боғлиқ. Семизлик мавжудлиги билан хавф ортиши мумкин. Адабиётларда антипсихиатрик препаратларни қўллаш билан боғлиқ бўлган ҚД ривожланиши ҳақида далиллар мавжуд. [50, 109, 181]. Соматик касаллик туфайли зудлик билан касалхонага ётқизилган болаларнинг 4 фоизда, кўпинча тана ҳарорати 39 дан юқори бўлганда гипергликемия аниқланган - булар стрессли гипергликемия, тасодифан аниқланган гипергликемия сифатида такидланган, фақат ҚД га мойил бўлган болалар учун аҳамиятли (ота-оналарнинг анамнезида) [42, 67, 139].

1.2. Болалар ва ўсмирларда диабетик нейропатиянинг клиник ва патогенетик хусусиятлари

Узоқ давом этадиган гипергликемия ҚД асоратларининг юзага келишига асосий сабаб бўлади, унинг патогенези жуда мураккаб ва клиник белгилари хилма-хил бўлиб, уларнинг баъзилари ўзига хосдир. Диабетик нейропатия бундан мустасно эмас, периферик нерв толаларининг клиник диффуз бузилиши синдромокомплекси бўлиб, узоқ вақт давомида

симптомсиз, секин ривожланиб, беморларнинг ногиронлиги билан якунланади.

Диабетик нейропатияларнинг таснифи маълум бир даврий кўриб чиқилиб, томографик тамойилларга мувофиқ кенгайтириш учун ўз тузатишларини киритади ва бу йўналишдаги замонавий илмий тадқиқот маълумотларини ҳисобга олади [42, 104, 178]. Этиологик хусусиятларига кўра ишлатиладиган ҚД учун асосий тасниф - ISPAD, 2018; ЖССТ 1999 йилга қабул қилинган аввалги таснифи (қўшимчалар билан) болаларда ҚДнинг ўзига хос хусусиятларини очиб беради. 1984 йилда Н.М. Мажидов ва ҳаммуаллифлар фойдаланиш учун кўп нервлар сонининг зарарланганлиги тамойилларига асосланиб таснифлашни таклиф қилган [82, 124, 180]. Бутун дунёда кенг тарқалган П. Томас ва Д. Томлинсон (1993) ва 1997 йилда қўшимчалари билан (П. Ваткинс ва П.Томас) таснифи бўлиб, бу ерда неврологик белгиларнинг клиникаси, морфологияси ва патофизиологияси тўлиқ очиб берилган [44, 193]. 1999 йилда П.С.Дюк диабетик полинейропатияларни ўрганган. С.В Котов ҳаммуаллифлар билан олдинги барча таснифларни тўлиқроқ версияга бирлаштиришга ҳаракат қилди. Клиник ҳолатларни тўлиқроқ аниқлаш учун уларнинг хилма-хиллиги ва ёш гуруҳини ҳисобга олган ҳолда, кўпгина муаллифларнинг фикрига кўра периферик нейропатия жараённинг босқичларини (субклиник, клиник) акс эттирувчи таснифи 1995 йилда диабетик нейропатияни амбулатор юритиш бўйича қўлланмада кўрсатилган (1-илова).

Периферик диффуз нейропатияларнинг таснифига кўра, энг кенг тарқалган шакли: сенсо-мотор полиневропатия [71, 137, 153]. Касалликнинг белгилари субъектив ҳислар шаклида намоён бўла бошлайди: оғрик, дистал қисмда тортишишлар, баъзан проксимал зонага кўтарилади. Табиийки, маълум белгиларнинг оғирлиги асаб толаларининг шикастланиш турига боғлиқ. Статистик маълумотларга кўра, диабетик полинейропатиянинг ўртача намоён бўлиш вақти касалликнинг бошланишидан тахминан 10 йилни ташкил

килади, яни болалик даврида шифокорга борадиган (кеч болалик ёки ўсмирлик даври) ҳисобланади.

Катта беморлар ўз кечинмаларини кенг ифодалашлари мумкин, лекин болаларда ягона шикоят оёқларда оғриқ ёки юриш пайтида ҳолсизлик бўлиши мумкин. Мускул ҳолсизлиги, ўз навбатида салбий белги ҳисобланади. Юзаки оғриқлар ёки болдирни босгандаги оғриқ ҳисси; ижобий аломатларга ишора қилади. Г.Н. Светлованинг маълумотларига кўра (2008) болалар ва ўсмирларда диабетик полиневропатия 61% да ташхис қилинади, бу фоиздан 51% субклиник белгилар, 49% клиник белгиларга ажратилади. Адабиёт маълумотлари касалликнинг давомийлиги ва компенсация даражасига қараб, 90% ҳолларда оғриқ шикояти устун эканлигини тасдиқлайди, яъни полиневропатия босқичи гликемия даражасига тўғридан-тўғри пропорционалдир, бу эса болалар ва ўсмирларда асорат сифатида диабетик полиневропатиянинг концептуал моделини яратишга имкон беради [20,73, 144,159,188]. Фақат ўсмирлик даврида, нейропатиянинг ошгани сайин, сезгирликнинг дисфункцияси ва рефлексларнинг (Ахиллов) йўқолишини аниқлаш мумкин [82, 134]. Кўплаб хорижий тадқиқотларга кўра диабетик полиневропатиянинг диагностика усуллари ва клиник ташхиснинг қийинлигига қараб эпидемиологик частотаси 5 дан 70% гача [96, 128, 176].

Болалар ва ўсмирларда диабетик полиневропатияни аниқлашнинг олтин стандарти электронейромиография бўлиб қолмоқда, бу 100% ҳолларда ҚД манефестация даврида намоён бўлишидаги белгиларни аниқлайди [96, 152, 176]. Шунга кўра, клиникагача бўлган ташхислаш профилактика ва эрта терапия (Окоролов А.Н. 2000), айниқса симптомсиз кечадиган беморларда жуда аҳамиятлидир. Болалардаги диабетик радикулопатия мунозарали масала бўлиб қолмоқда. Илмий дунёнинг кўпчилиги бу белгилар болалик патологияси структурасида йўқ деган фикрда, аммо ҚД (1 ва 2 турдаги) бўлган болаларда ривожланишни тасдиқловчи тарафдорлари бор. Касалликнинг бошланиши одатда ўткир аломатлар билан кузатилади ва фақат ўсмирлик ёки кеч ўсмирлик даврида характерлидир, чунки касалликнинг шаклланиши 10

йилдан ортиқ етарлича узоқ вақтни талаб қилади [60, 185, 199]. Диабетик полиневропатиянинг етакчи симптоми оғриқдир. Оғриқлар симилловчи (педиатрлар томонидан ревматизм белгилари сифатида қабул қилинади); кам ҳолларда отувчи ва куйдирувчи характерли бўлади [31, 59, 182]. Болаларда диабетик радикулопатиянинг ўзига хос хусусияти шундаки, беморлар оғриқ соҳасини аниқлай олмайдилар, оғриқ уларнинг тушунишига кура диффуз, ўраб олувчи, баъзан икки томонлама [64, 99, 158].

Кечаси оғриқ синдромлари кучаяди, болалар оғриқ терининг оғриқли майдонини пайпаслашга қўймайди, бу гиперестезияни кўрсатади. Бундай вазиятда электронейромиография зарур диагностик омил бўлиб, қовурғалараро мушакларда, денервацион характеридаги паравертебрал мушаклардаги фаолликни аниқлайди [71, 167, 180]. Ушбу шаклда вегетатив нерв тизимининг қисмларининг зарарланиши муҳим рол ўйнайди, бу касалликнинг кечишини, шу жумладан сийдик ажратиш, жинсий аъзолар тизимининг бузилишини ёки чиқарув функциясининг бузилишини (ич қотиши, ич кетиши) аниқлай олади [25, 65, 149].

Ҳозирги тадқиқот даражаси болаларда диабетик невропатиянинг тарқалиши ва шакли ҳақидаги билимларни кенгайтириш имконини беради. Диабетик мононевропатия - бу алоҳида нервларнинг, краниал нервларнинг, периферик нервларнинг шикастланиши (баъзи манбаларда туннел синдроми сифатида кўриб чиқилади) [86, 107, 129], Толос-Хунт синдроми (осуломотор нервларнинг биргаликда шикастланиши) эса кам учрамайдиган кўриниши ҳисобланади [47, 59].

Катта ёшдагиларни алоҳида бош мия нервларнинг ҳолати ўрганилганда, бу ёшдаги характерли хусусият ҳиднинг пасайиши ёки тўлиқ йўқолишидир (1-тип). Катта ёшдаги аҳолида, айниқса (50+) ушбу белгилар аниқланса, шикастланиш омили шубҳа туғдиради - дистал полиневропатия ёки мия томирлари патологияси (паркинсонизм) ёки яллиғланиш (COVID) [108, 180]. Болаликда, эрта ёшда, ҳиднинг ўзини аниқлашни иложи юк (болалар фарқни аниқлай олмайди, бузилиш ҳақидаги саволга жавоб бера

олмайди), адабиётларда айтилишича, ўсмирлик даврида камдан кам ҳолатларда қайд қилинган, у ҳам бўлса исботланмаган [61, 175]. ва туғма патология ёки ирсий касаллик билан боғлиқ [7, 184].

Қандли диабетнинг асоратлари ҳақида жуда катта маълумот оқими кўриш муаммоси, кўришнинг ўзи ва кўрув нервлар, окуломотор нервларга тегишли. Биринчи марта тавсиф Т. Фрасер, А. Брусе томонидан 100 йил олдин (1895) амалга оширилди, бугунги статистик маълумотлар диабетнинг барча асоратларининг 0,1 дан 16% атрофидалигини кўрсатади [36, 49, 157]. Кўриш кескинлиги аста-секин пасаяди, кейин кўриш майдонининг бузилиши кўшилади, бу яна фақат катта ёшдаги болаларда аниқланиши мумкин [9, 128], хорижий манбаларга кўра, курув толаларнинг дегенератсияси, кўтарилувчи характерга, иккиламчи зарарланиш механизмига эга [78, 193].

Ҳозиргача адабиётлардан кўзни ҳаракатлантирувчи нервларнинг фалажиниши узоқ вақт давомида ҚД касаллиги бўлган кекса беморларда қайд қилингани маълум, бундай чегара ҚД бор барча беморларнинг 40% гача, амалий соғлиқни сақлашда, салбий кўрсаткич сифатида резонансга олиб келади [62, 90,142]. Дастлаб, 1905 йилда Диенлафой диабет билан оғриган беморларда кўзни ҳаракатлантирувчи нервларнинг шикастланишини аниқлаб, узоқлаштирувчи нерви тез-тез зарарланишини ва блокли нерв жуда камдан-кам ҳолларда зарарланишини таъкидлади. Бундан ташқари, бошқа муаллифлар ўзларининг тузатишларини киритиб, ушбу тадқиқотларни тасдиқлайдилар. Шундай қилиб, масалан, улар иккита кўриш, птоз (ярим птоз), мидриаз ва, энг муҳими, ҳар икки томонда кузатилиши батафсил тавсифланади [83, 119,157].

Болалар патологиясида кўзни ҳаракатлантирувчи нервларнинг шикастланиши катталарга қараганда камроқ учрайди, бу ерда мигрен характерли бош оғриғи кўшилади [33, 90]. Яна бир фарқи, болалар ва ўсмирларда, қарияларга Нисбатан прогнози яхши, тез ремиссия билан [48, 141]. Кўз қорачиғи реакциялари бузилишларининг тавсифи жуда кўп эмас, ҳар ҳолда, ёруғликка реакциянинг изоляция қилинган бузилиши, аккомодацияга

реаксия (болаларда бу белгиларни аниқлаш қийинлигини ҳисобга олган ҳолда) жуда кам учрайдиган ҳодиса [118, 154]. Қандли диабет фонида бош мия нервларнинг шикастланиш частотаси бўйича иккинчи ўринни VII жуфтлик - юз нерви эгаллайди [78, 186].

Табиийки фалажнинг бошланиши касалликнинг узок давом этиши билан содир бўлади. Ёши катталар орасидаги диабетли беморларда артериал гипертензия ва мия атеросклерози юзага келса, болалар ва ўсмирларда эса интраневрал томирларнинг микроангиопатияси кузатилади, баъзи муаллифларнинг фикрига кўра фақат электронейрофизиологик текширувлар буни тасдиқлайди, латент даврнинг кўпайиши ёки йўқлиги прогностик жиҳатдан ёмондир [68, 149]. Шунингдек, юз нерви бўйлаб қўзғалишнинг тарқалиш тезлигининг пасайиши, бу соҳада демиелинизация жараёнини кўрсатади.

Мавжуд адабиётларда бош мия нервларнинг хусусан, ютқин нерви ва тил ости нервининг зарарланиши билан боғлиқ бўлган бир нечта шубҳали маълумотлар мавжуд.

Қандли диабет билан оғриган беморларда туннел мононевропатияларининг характерли шаклланиши периферик асаб тизимининг нафақат катталар популяциясида, балки болалар ва ўсмирларда ҳам доимий бузилишдир [113, 170]. Хорижий манбаларда ёзилишича энг кўп учрайдиган синдромлардан ўрта ва тирсак нервларнинг шикастланишидир [94, 158]. Туннел синдромига кечалари кучаядиган оғриқ компоненти ва зарарланган нерв иннерватсияси зонасида гиперестезия бўлиши хос. Касалликнинг давомийлигини ҳисобга оладиган бўлсак атрофия белгилари, мушакларда заифлик (брахиоплексалгия) [117, 148, 196] кўриш мумкин, қандли диабетнинг ўртача оғирликдаги кечишида қовурғалараро невралгияни тавсифловчи бир нечта хабарлар топилган [81, 114. 129].

1.3. Болалар ва ўсмирларда диабетик нейропатия диагностикасининг замонавий усуллари

Болалардаги қандли диабет ҳар қандай ёшда ривожланиши мумкин, ўсиш хавфи бир ёшдан ортиқ ёшда, аста-секин ўсиб боради. Касалликни ташхислаш жуда қийин, чунки чанқоқлик ёки полиурия сезилмаслиги мумкин. Патогномик момент бўлиб - вазн ортишининг йўқлиги, метеоризм, қорин бўшлиғининг катталаниши, полифекалия (тўхтовсиз нажас ажралиши), ошқозон ости беши етишмовчилиги ҳисобланади. Бола қанчалик ёш бўлса, диабетнинг кечиши шунчалик беқарор бўлади. Гипогликемия клиникаси атипик бўлиб, бола овқатланишдан бош тортиш, қусиш, назоратсиз хатти-ҳаракатлар, гиперактивлик синдроми, ёмон уйқу (5 ёшгача, юқори гипогликемия кечалари) билан тавсифланади. Ўсмирлик даврида касалликнинг секин ривожланиши ҳам ўзига хос шикоятлар, ҳолсизлик, чарчоқ, мактабда ёмон ўқиш, асабийланиш кузатилади. Дикқатга муҳтож бўлган махсус аломатлар қичима, тез-тез кўзда чиқадиган жаралар, ҳайз даврининг бузилиши (ўсмирлик даврида) [16, 57, 97, 157, 200], ўсишни таъминлайдиган соматотроп гормонига таъсир этувчи сурункали инсулин етишмовчилигига боғлиқликдир. ҚД (ISPAD.2018) ташхисини қўйиш мезонлари, В-ҳужайра антигенларига антитаначаларни албатта аниқлаш билан, уларнинг йўқлиги болаларда молекуляр генетик тадқиқот ўтказиш учун асос бўлади [41, 83, 140]. С-пептид даражасини аниқлаш шубҳали ҳолатларда ҚД турини баҳолашга имкон беради [55]. 60% болаларда қандли диабет кетоацидоз ҳолатида ташхис қилинади [1, 29].

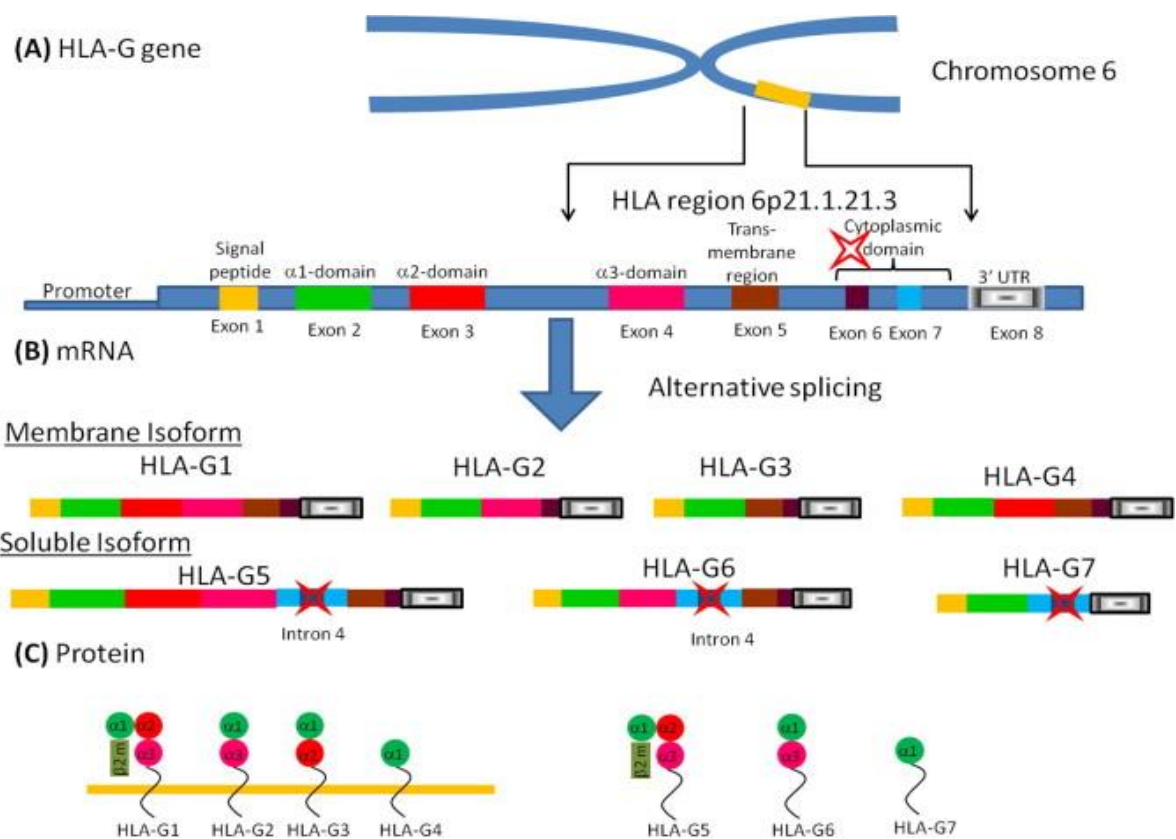
Ганглиозидларга қарши антитаналар - бу ўз танаси томонидан ўз нейронларини йўқ қилиш учун йўналтирилган аутотаначалар бўлиб, улар нейропатиялар учун ўзига хос маркер ҳисобланади. Ганглиозиднинг ўзи сиал кислотани ўз ичига олади, аниқроғи унинг қолдиғи, нейронларнинг мембрасида кўп миқдорда бўлади, нерв импульсига бўлган эҳтиёж иммун реакцияси шаклида юзага келади [75, 92, 135]. Болаларга хос бўлган синдромнинг бир вариантыни кўрсатмоқчиман - ўткир моторли аксонал нейропатия, бунда ҳаракатлантирувчи аксонал толаларнинг шикастланиши миелиннинг бош мия нервларнинг функцияси учун сақланишини аниқлайди.

Ганглиозид GM1 га қарши аутоантитаналар калций каналларини блоклайди, бу ҳолатнинг клиник хусусият гиперрефлексия бўлиб, бундай беморларнинг 80% да GM1га антитаналар аниқланади.

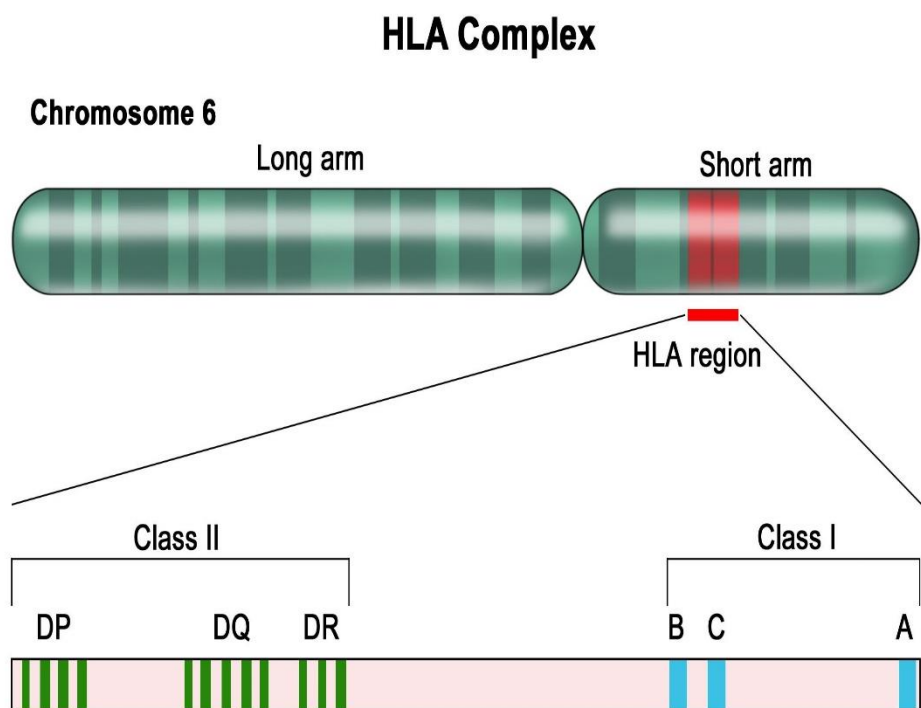
Ўз навбатида, ганглиозид GD1b нинг энг юқори контцентрацияси кўз олмасининг мушакларини иннерватсия қилувчи краниал нервларнинг миелинида ва катта нервлар танасида (ствол) қайд этилган. Бундан ташқари, илмий дунёда, "Гийена-Баррэ синдроми" ни тасдиқлашда, дифференциал ташхис қўйиш учун қўшимча тадқиқот ўтказиш тавсия этилади - диабетик нейропатия, витамин B12 етишмовчилиги билан [18, 47, 186, 197]. GM1га қарши аутоантитаналарнинг доимий аниқланиши касалликнинг узоқ давом этиши (жараённинг хронизацияси) билан боғлиқ [54, 69, 170]. Ҳозирги вақтда GM1 ганглиозид орқа мия илдизларида мавжудлиги аниқланган ва шунинг учун сенсор бузилишларни ўз ичига олмайди [6, 86, 175]. Аксинча, GD1b антитаналари сенсор нейропатия билан ассоциаланган. GQ1s ганглиозидлари фақат кўзни ҳаракатлантирувчи нервларнинг Ранве тугунларида жойлашган бўлиб, Миллер-Фишер, Гийена-Барре синдромларида асосий симптомлариди [74, 144]. Анти GD1a - изолятсияланган моторли аксонал нейропатия [29, 164] билан боғлиқ бўлиб, олдинги илдизларнинг аксонларига ҳужум қилади. 2008 йилда Е. Нобиле - Оразио ва бошқалар катта тадқиқот ўтказди, 539 беморда IgM антитаналарини (GM1, GD1a, GD1b) таҳлил қилди, айниқса, беморларнинг бир гуруҳи иммун табиатли нейропатиялардан азият чеккан, иккинчи гуруҳ иммун табиатга эга бўлмаган беморлар. Муаллифлар шуни аниқладиларки, анти-MAG антитаналари IgM моноклонал гамманатиялари билан асосацияланган, анти-GM1эса IgM мултифокал мотор нейропатияси билан боғлиқ, яъни ганглиозид антитаналарини аниқлаш аутоиммун нейропатия эҳтимолини 35% гача оширади [32, 71, 84, 159]. Клиник, нейрофизиологик текширишнинг маълумотларига қўшимча равишда ганглиозидларга антитаналар кўрсаткичи борлиги, периферик нейропатияларнинг аутоиммун хусусиятини тасдиқлайди, бу даволаш,

хусусан, иммуносупрессив терапия масаласига ёрдам беради ва бемор болалар ва ўсмирлар соғлиғини яхшилайти [14, 63, 192].

Human Leucocyte Antigen (HLA) - бу иммунитетга жавоб берадиган инсон генлари оиласидир. Энг кўп ўрганилган HLA 6-хромосоманинг калта елкасида жойлашган ва полиморфизмга эга 25 ген таркибидаги 4 жуфт нуклиодларни ўз ичига олади. Иммун жавобда учта синф асосий рол ўйнайди. II синфга касаллик клиникасининг муҳим компонентлари бўлган генлар (DQB, DQA, DRB) киради. Шундай қилиб, DRB1 локусуда ген мутатсиясига эга бўлган беморларда ҚД ёки тарқоқ склероз [58, 96, 172, 199] ривожланиш хавфи юқори. В7 аллелининг ташувчилари диабет билан 15 барабар камроқ касалланади, аммо HLA DR4, DQB * 0302/ ёки DR3 DRB * 0201 аниқланса, касаллик хавфи кўп марта ортади (Фиорилло ва бошқ. 2017). Касалликнинг энгил кечишига ҳисса қўшадиган "ҳимоя" генотиплари мавжуд, агарда, диабет (DQB * 0602) ривожланган бўлса. Шу муносабат билан адабиётларда муаллифлар ташхис қўйиш, прогнози учун HLA типлаш мажбурийдир, айниқса, болалик даврда ва диабетик нейропатияга шубҳа қилинганида (миелин шикастланиши иштирок этади) [78, 117, 186]. Лебедев Н.Б. ва бошқалар. (2019) 5 йил давомида ҚД билан касалланган 95 бола ва ўсмирда HLA ни 67 маркер бўйича ўрганиб кеч ҚД муносабатларини скрининг қилди. ҚД давомийлиги ва ретинопатия ривожланиши ўртасидаги боғлиқлик аниқланди, шу билан бирга бўғимларда ҳаракатчанликнинг чекланиши HLA антигенлари билан боғлиқ эмас [21, 80, 193].



HLA генларининг ўзаро ёки бошқа генлар билан боғлиқлигини, генларнинг ирсий узатилиш характери, ота-онадан фарзандларга генларни узатилишини ўрганади. Касалликка бўлган ирсий мойиллик касалликнинг оила ва авлодда кўплаб тарқалиши, яъни генетик маркерни тарқалганлиги бўйича хулоса қилинади.



© 2012 Terese Winslow LLC
U.S. Govt. has certain rights

L.Lamm HLA нинг касалликлар билан боғлиқлигининг икки турини генетик детерминланганлик ва генетик ассоциацияни аниқлайди. Биринчи ҳолатда патологик ген HLA комплекси билан чин бириккан, яъни HLA комплекси генлари жойлашган хромосомада жойлашади. HLAнинг касалликлар билан боғлиқлиги ассоциациялар кўринишида, кучли, яққол, кучсиз, ўта кучсиз кўринишида баҳоланади. Бундай ҳолатда патологияга мойиллик тўғрисида гапириш мумкин. Бирор бир ген маълум бир касаллик билан кучли боғланса, бошқаси билан кучсиз боғланишга эга. Хулоса қилиб айтганда патоиммун реакциялар юзага чиқишида 3 та асосий жихатга алоҳида тўхталиб ўтишни лозим топдик: 1) айнан миелинда яққол аутоантигенлик хусусиятининг бўлиши (Балмасова И.П.,2010); 2) гематоневрал барьер ўтказувчанлигининг ортиши натижасида иммун система миелинни антиген сифатида қабул қилади (Пирадов М.А., 1990; McMillan H.J,2011), 3) Т-супрессорлар танқислиги туфайли келиб чиқадиган иммунодефицит ҳолати натижасида иммун реакцияларнинг суниши келиб чиқади.

Болаларда периферик етишмовчиликни бартараф этишни ўрганадиган йўналиш, айниқса метаболик муаммолар билан боғлиқ бўлса, устувор ҳисобланади. Ёш омилини ҳисобга олган ҳолда ташҳис қўйиш мураккаблиги белгиланган аломатларни яхши тушунмаслик билан боғлиқ бўлганда, илм-фан дунёси ташҳис қўйишга кафолат берадиган, мақбул, оғриқсиз бўлиши мумкин бўлган эрта ташҳис белгиларини изламоқда.

Адабиётлар танлови таҳлил қилиниб, диабетик нейропатия патогенезининг асосий назариялари аниқланди, метаболик назария, унда глюкозанинг юқори даражаси асаб тизимига бевосита зарар етказди ҳамда қон томир назарияси, унда қон томирлар ишемияси содир бўлади.

Биринчи назария полиол йулининг фаоллигини кўриб чиқади, бу ерда сорбитол тўпланади ва миоинозитол камаяди. Ушбу механизм миелин шишиши ва узоқ давом этган сурункали шиш пайдо бўлиши билан тугайди, натижада нерв толалари дегенератсияга айланади. Микроциркуляциянинг бузилиши ўз навбатида гликозилланган оқсил маҳсулотига ва қоннинг ҳаракат тезлигига ва ёпишқоқлигига боғлиқ. Аниқроқ қилиб айтганда, кўплаб олимлар ушбу йуналишга амал қилишади, лекин бу муаммони нейротроп нуқтаи назаридан чуқурроқ кўриб чиқишади. Айнан нейротрофинлар эпителийни, глиал хужайраларни, лимфани тизимли равишда назорат қилади. Цилиар ва мия нейротроф омиллари ҳақидаги маълумотлар биринчи марта 90-йилларнинг охирида пайдо бўлган (Ҳендерсон Ж.Т., 1995), ноёб омил (СФ) 2006 йилда Ито Й. томонидан сичқонларнинг қуймич нервида, Шванн хужайраларида кашф этилган. Инсон СФ 2002 йилда Станкофф Б. томонидан ўрганилган ва бу полипептид нейропатиянинг яшаши учун медиатор сифатида тақдим этган. Олимлар асаб шикастлангандан кейин цилиар омил ортиб боришини ва унинг таъсирчанлиги мушакнинг ўзида кучайишини исботладилар. Цилиар омилдан фарқли улароқ мия нейротрофик омил (BF) фибробластлар, тромбоцитлар ва силлиқ мушакларда наслдан наслга ўтади, асосан катта ёшда. Бу омил ўз хусусиятларига кўра тирозинкиназа рецепторига жуда ўхшайди. Шунинг учун юқоридагилардан периферик асаб

тизими билан тўғридан-тўғри боғлиқлик кўринади ва бу диабетик нейропатия ташхисда кўрсаткичлардан бири бўлиб хизмат қилиши мумкин. 2004 йилда Леиннингер П. бу ходисани учта назария билан тасдиқлади ҳамда цилиар ва мия нейротрофик омиллари нейроннинг тўлиқ ҳаётини тартибга солишда иштирок этишини исботлади, периферик касаллик сурункаланишида, хусусан, қандли диабет туфайли ҳатто энг эрта босқичларда ҳам тез ўзгариш хусусиятига эга. Нейронлардаги ўзгаришлар морфологик тадқиқот шуни кўрсатдики, диабетик нейропатияда нейротрофик омиллар нейронларнинг тикланишига ёрдам беради, цилиар ва мия омиллари мотор нейронларининг синаптик мотор нейронларини узатишда ва нерв-мушак бирикмаларида ацетилхолиннинг чиқарилишида (озод этилишида) иштирок этадиган, оғриқ реакциясида иштирок этадиган холинергик синапсларни ҳосил қилади (Обата К., 2004). Мия нейротрофик омили йўқолиши аксонларнинг миелин шикастланиши тикланишининг дисфункциясига олиб келади (Йех Х., 2005). 2008 йилда Тсучида тери остига мия омили киритилганда инсулиннинг кескин ўсишини ва диабетик нейропатиянинг ривожланишини аниқлади (сичқонларда ўтказилган тажриба). Бундан ташқари, тажрибадаги сичқонлар аллақачон қандли диабет билан касалланган ва диабетсиз сичқонларда бундай таъсир кузатилмаган, шунинг учун мия нейротрофик омили учун асос керак, яни мавжуд касаллик. Кейинги йилларда цилиар нейротрофик омилни ўрганиш шуни кўрсатдики, унинг пасайиши билан нерв импульси тезлигининг пасайиши ва глюкозанинг сорбидолга ўтишининг кечикиши цилиар омилни нормаллаштиради ва шу билан периферик нервларни шикастламайди [18, 56, 99, 115, 192].

Илм дунёсида олиб борилган ушбу тадқиқот натижаларининг барчаси болалар ва ўсмирларда диабетик нейропатия диагностикасида цилиар ва мия нейротрофик омили кўрсаткичларидан фойдаланишга асос беради. Бу фикрнинг яна бир далили экзоген ролнинг таъсирини ўрганиш эди. Шундай қилиб қандли диабет билан касалланган сичқонларга цилиар омилни киритиш

билан нерв йўллари бўйлаб ўтказувчанлик тезлиги ошди, лекин фақат жуда ёш сичқонларда.

Шундай қилиб, болалар ва ўсмирларда диабетик нейропатиянинг патомеханизмини баҳолаш учун цилиар ва мия нейротрофик омилларини ўрганиш табиий равишда истиқболли ҳисобланади.

Буни қўплаб маълумотлар тасдиқлайди, шунинг учун муаллифлар DR4 аллели DQA1 * 0301 билан бирлаштирилганда инсулинга боғлиқ диабетик беморларда муҳим эканлигини тасдиқлайдилар, аммо барча ирқларда эмас. Хитойда аллел диабетга мойилликни нейролизация қилади, японларда эса аксинча [8, 74, 98, 111]. Бундан ташқари, ошқозон ости бези β -хужайраларининг патогенези жуда мураккаб ва учта моделга эга (Копенгаген (1989), Лондон (1986), Стенфорд (1987)). Мс Девитт ва бошқалар аспаргин кислота соғлом одамларда 57-позисияда эканлигини ва диабет билан оғриган беморларда бошқа аминокислоталар (аланин, серин) билан алмаштирилганлигини кўрсатди [31, 70, 154]. Молекуляр генетик типлаш клиникагача диагностикалаш ва индивидуал прогнозни ишлаб чиқиш истиқболларини очади [28, 77, 182]. Айнан шунинг учун бугунги кунда аутоиммун реакция инфекция қўзғатувчининг мавжудлигини кўрсатади ва ҚДнинг эрта шаклида диабет асорати ривожланишининг индивидуал хавфини ва мустақил равишда диабетга мойилликнинг иммуногенетик белгиси деб қаралади [75, 112, 189]. Вирусли инфекциялар ва ҚД алоқадорлиги, масалан, қизилча вируси ЛО (Лангерганс ороллари) да тўпланиш хусусиятига эга ва инфекция фонида ҳар 5 болани бирида ҚД ва диабетнинг асоратлари бўлиши хавфини оширади (Хётй Х., 2002; Вискари Л., 2005). TEDDY консорсиумининг маълумотларига кўра HLA нинг роли атроф-муҳит омиллари таъсири туфайли болаларда юқори хавф сифатидаги тасдиқланган [47, 92, 173]. Амалдаги адабиётларда диабетик нейропатияси бўлган болалар ва ўсмирларда периферик нейропатиянинг индивидуал клиник шакллари бўлган HLA генли - антитаналарни аниқлаш бўйича деярли ҳеч қандай маълумот йўқ.

Сўнгги 10 йил ичида ўтказилган кўп тадқиқотлар шуни кўрсатдики, беморларда диабетик нейропатия бемор ёши, қандли диабет туридан қатъи назар фақат касалликнинг давомийлиги муҳим фактдир [36, 88, 179]. Америка Диабетологлар Уюшмаси стандарт диагностика усулларида бошлаб, экспериментал усулларгача диабетик нейропатия диагностикаси ва даволашнинг энг сўнгги усуллари доимий равишда излайди [14, 50, 86, 181]. Барча турлар орасида энг хавфли ва энг кенг тарқалган тури, юқорида айтиб ўтилганидек, сенсомотор полиневропатия бўлиб, трофик ўзгаришларга сезиларли таъсир кўрсатади ва ўлим сабабларидан биридир.

KORA лойиҳасига кўра (соғлиқни сақлаш соҳасида тадқиқотлар учун платформа, 2005) баҳолаш шкаласи бўйича юқори глюкоза даражасини сезишга мойил бўлган одамларда ДН оғирлик даражасини аниқлаш тахмин қилинаётган периферик асаб тизими бузилиши мойиллигининг юқори фоизини кўрсатди [45, 76, 101, 183].

Қандли диабетда асаб тизимининг зарарланиши жараёнида деярли ҳамма структуралар, бош мия нервлари, орқа мия нервлари, сезги ва вегетатив нервлар, нейро-гландулар, синапслар иштирок этади. Касалликнинг хавф омиллари орасида ортиқча вазнли беморлар, касалланиш муддатининг узоклиги муҳим, 2016 йилда Испанияда қандли диабетнинг давомийлигига қараб ДНнинг юқори ўсишини исботловчи тадқиқот ўтказилди [15, 80, 147, 198]. ДН патогенезида метаболик бузилиш билан асаб толасини қон билан таъминлашидаги ўзгаришларнинг алоқаси ва аҳамияти ҳақида кўп гапирилади. Эндоневрал томирда базал мембрананинг қалинлашиши (шишиши) содир бўлади ва шу билан парциал кислород босими камаяди [10, 51, 107].

Нерв ҳужайрасида липид пероксидациясининг фаоллашувининг бузилиши туфайли Шванн ва глиал ҳужайраларнинг апоптози (нейронларнинг ўлими) содир бўлади [19, 48, 159]. Азот оксиди (оксидланиш стресси сифатида) камайиши туфайли томирларнинг тотал зарарланишидан нерв ишемияси ва ортиқча гликирланиш бўлади, бу аксон транспорти ва нейрон

алоқалари бузилишига олиб келади. Периферик нервлар кенгроқ ва ингичкароққа бўлинади. Кенгроқ толалар сезгирлик учун жавобгар бўлса, ўрта Ўлчамдаги толалар мушакларнинг иннервацияси учун жавобгардир. Энг тор толалар терини иннервация қилади (оғриқ сезувчанлиги), ушбу "ингичка" толалар орасида миелинизацияланмаган толалар учрайди [60, 88, 140].

Аниқланишича ҳар иккала турдаги толалар ҳам ДН давомида дастлабки ҳолатини ўзгартиради. Клиник тадқиқотлар ҳисобга олинса, дастлабки босқичларда оғриқ мушаклар етишмовчилигидан устун туради, бу эса патологик жараённинг кетма-кетлигини, бошида миелинизацияланмаган толалар, яъни кенглиги кичик ҳажмда бўлишини кўрсатади [63, 150, 184]. Шунинг учун эрта ташхис қўйиш учун ушбу турдаги "ингичка" толаларни текшириш керак.

Офтальмоскоп ёрдамида диабетик асоратларни ўрганиш 1856 йилда бошланган, Ўша пайтда биринчи марта австриялик олим Жаегер Е диабет ва кўздаги ўзгаришлар ўртасидаги характерли муносабатларга эътибор қаратди. Фақат 80-йилларнинг бошларида бу масала - шох пардани (тўр пардаси, кўз туби) лазерли таҳлил қилиш орқали диабетнинг ривожланиши ва асоратлари жараёнини ўрганишга илмий ишлар, симпозиумлар, конгресслар бағишланган эди.

Хорижий манбаларда такидлашича қандли диабет фонида шох парданинг ўзгариши, биринчи навбатда, шох парданинг иннервациясининг бузилиши ва пасайиши, базал мембрана ва эндотелийнинг дисфункцияси туфайли юзага келади. Керопатияни шакллантириш омили (шох парда қатламларининг яхлитлигини бузиш) сурункали гипергликемия фонида оксилларни чиқаришдир [24, 51, 99, 106]. Бунинг оқибати миелинизацияланмаган ва кичик калибрли миелизацияланган толаларнинг шикастланиши содир бўлади. Давоми сифатида нерв толасининг стромаси ўзгаради, кейинчалик чизилган ҳалқага ўхшаш шаклга айланади [11, 56]. Кўпгина муаллифлар доимий гликемиянинг кучайиши шароитида шох парданинг меъёридан кўп зарарланиши механизмларини тасвирлайдилар.

Диабетик нейропатия билан асоратланган беморларда шох пардада Лангерганс хужайралари аниқланиши алоҳида эътибор берилади. Шох парданинг сифати ва миқдорини сақлаб қолиш учун тўлиқ соғлом субназал нерв чигаллари бўлиш керак. Бундай ҳолларда шох пардадаги нервларни тиклашга айнан цилияр нейророфик омил (CF) ёрдам беради. Аммо узок муддатли гипергликемия нейропептидлар секретсиясини чиқаришга имкон бермайди [70, 168, 170]. Оғриқ импулсларининг марказий асаб тизимида узатилиши Р моддаси (тахикинин) туфайли, бундан ташқари у шох парда эпителия хужайраларининг миграсиясига ёрдам беради. Айнан шу модданинг камайиши, кўз юзасида аниқ кўринадиган ўзгаришларга олиб келади. Лакримал суюқликдаги модданинг миқдори (Р моддаси) даражаси ва диабетик нейропатия даражаси ўртасидаги боғлиқлик исботланган. Шох парданинг ўзи дастлаб лимбуснинг илдиз хужайраларидан ҳосил бўлиб, ёруғлик оптик микроскопияси тасвирида (конфокал) сезиларли контрастли ва ёруғлик тарқалишининг чекланганлиги фонида хоначалар (ячейка) шаклига ўхшайди, одатда қиррали, баъзи юзлари уч ёки тўрт бурчакли, агар диабет узок давом этадиган сурункали бўлса шаклсиз, олдинги шох парда стромасининг бир хил булмаган шакллари аниқланади ёки бу кенгайтирилган хужайра чегаралари ёки деворнинг ўзи жуда зич, 2018 йилда Сато томонидан тасвирланганидек [13, 59, 91, 175]. Микроскопнинг ихтироси ўз-ўзидан инсониятга инсон кўзига куринмайдиган бошқа олам ҳақидаги билимларни олиб келди. Бу йуналишдаги такомиллаштириш, айниқса, диагностика жиҳатларида бебаҳодир. Бугунги кунда шох пардани электрон микроскоп ёрдамида ўрганиш одатий ҳолдир, бу тиббиётнинг кўплаб махсус фанларига ҳисса қушади.

Шу сабабли, конфокал тасвирларда кўзнинг шох пардасидаги ўзгаришларни визуализатсия қилиш, диабетик нейропатияларнинг даражаси ва оғирлигини, унинг прогнозини аниқлаш ва даволашни янада оптималлаштириш, диагностиканинг янги тенденцияларидан биридир. Кўзнинг шох пардасини лазерли конфокал микроскопия қилиш усули (ЛКМ)

морфологик кўрсаткичларга яқиндир [52, 102 , 189]. ЛКМ маълумотларига кўра ҚД билан оғриган беморларда нерв толасининг кенглиги ва узунлиги ўртасида коррелятсия аниқланди [65, 163, 188]. Олимларнинг таъкидлашича, энг кичик калибрдаги нерв толалари бир вақтнинг ўзида эмас, балки анатомик фаолият соҳасига қараб пайдо бўлади. Шу сабабли, сўнгги йилларда ЛКМ ёрдамида диабетик нейропатия ташхиси учун нерв толаларини баҳолаш алгоритмининг жорий этиш долзарб бўлиб қолди. Бунинг учун нерв толасининг хусусиятлари, унинг қалинлиги, узунлиги, шохланиш мураккаблиги, йуналиш хусусияти, симметрия ва бошқалар қўлланилади [32, 71, 176].

Болалар ва ўсмирларда диабетик нейропатияни ташхислашнинг қийинлиги диабет асоратларининг зарарланиш белгиларини эрта аниқлашга ёрдам берадиган усулларни яхшилаш ва такомиллаштириш учун янги вазифалар белгилайди. Аветисов С.З. ва бошқалар (2020) диабетик полинейропатияларда юпқа шох парда нерв толаларини (НВР) интравитал ноинвазив ўрганишдан фойдаланишни таклиф қилдилар ва шох парданинг лазерли конфокал микроскопияси (ЛКМ) усулини жорий қилдилар. терининг нерв толаларининг интраэпидермал зичлигини таҳлил қилиш билан таққосланган (пунч - биопсия) [69, 91, 148]. Ушбу ЛКМ усули диабетик нейропатияни ташхислашда юқори сезувчанлик (92%) ва ўзига хослик билан ажралиб туради [41, 155, 163]. ЛКМ ёрдамида ҚД билан касалланган болалар ва ўсмирлар текширилди ва электромиографик кўрсаткичлар билан коррелятсион таҳлили қилиниб диабетик полиневропатия ташхисида хулоса чиқаришга имкон берди [25, 87, 123]. Басантсова Н.Ю. ва бошқалар. (2018) кичик толали нейропатия белгиларини тавсифлайди, бу ерда бузилишлар асосий сабаблари глюкозага бардошлилиг ва 2-тип ҚД, кузатувларнинг 56% дан кўпроғи кичик диаметрли толалар - миелинли А - делта ва миелинли бўлмаган С нинг шикастланишига асосланган оғриқ, ҳарорат, вегетатив дисфункция (тер, лакримал, сўлак) устунлик қилади.

Бугунги кунда кўпгина касалликларни даволашга замонавий ёндашув оқилона диагностик тадқиқотларни талаб қилади, сўнгги йилларда

касалликнинг маълум клиник белгиларига генетик ирсиятни ўрганишдан фойдаланиш жуда машхур бўлди. Айниқса, маҳсулот ёки ферментлари меъёрий ёки патологик жараён давомида ўзгаришига генотипларга таъсир қилса. Онкология ёки ирсий дегенератив касалликлар соҳасида бундай тадқиқотлар жуда кўп бўлиши табиий. Периферик асаб тизимининг шикастланиши, айниқса диабетик нейропатиялар (ДН) йуналиши бўйича генетик белгиларнинг ўзгариши ҳақида кам маълумот мавжуд. Асосан, илмий иш қандли диабет билан оғриган беморларда генларнинг ассоциациясини, уларнинг касалликнинг турига, ёшига, ретинопатия, нефропатия каби асоратларнинг табиатига боғлиқлигини ўрганишга бағишланган [19, 71, 89, 172]. Чет ел адабиётларида Аллел генининг полиморф белгиси фаол ўрганилган, чунки у тўғридан-тўғри миелин оксиленинг звеносига киради ва нерв ўтказувчанлиги учун барча шароитларни яратади.

Ушбу геннинг фаоллиги барқарор кўтарилган гликемия даврида кескин пасаяди. Мисол учун, худди шу тадқиқотларда, L- аллел ташувчиларга қараганда b+ аллелини ташувчиси бўлган беморларда диабетик нейропатияга мойиллик кўрсатилган [63, 171]. Россия Генетика институтида худди шундай тадқиқот ўтказилди, унда муаллифлар ALA аллели ва ANA / ALA гепотипини муҳимлиги тўғрисида бир хил фикрга келишди, чунки бу омил диабетнинг оғир асоратларидан диабетик полиневропатия ва оёқдаги диабетик трофик касалликлардан ҳимоя қилади. [27, 69, 160]. ҚД билан оғриган одамнинг ген фониди ARG аллелини ва ARG/ARG генотипини ташишни ўрганувчи яна бир тадқиқот, аксинча, диабетик нейропатия хавфи юқори эканлигини кўрсатади. [12, 110]. C ва T (-262) C полиморф маркерларини ўрганаётган муаллифлар фақат 1-тоифа диабет билан оғриган одамларда T (-262) C полиморф маркерининг кўпайиши билан сезиларли боғлиқликни аниқладилар ва C аллелининг ташувчиси бўлган одамларда, касалликнинг салбий прогнози хавфи юқори [34, 59, 161]. Енг қизиғи шундаки, барча тақдим етилган тадқиқотлар оксили қалқон бўлган ва оксидловчи стрессдан ҳимоя қилувчи генларни ўрганади, бу муҳим факт асоратларга, хусусан диабетик

нейропатияга олиб келади деб тахмин қилиш мумкин. Шундай қилиб, диабетик нейропатия муаммоси, айниқса ёш гуруҳда, болалар ва ўсмирларда эрта ташхис ва даволаш нуқтаи назаридан ҳам, прогноз нуқтаи назаридан ҳам махсус ўрганишни талаб қилади. Шунга кўра, диабет билан оғриган беморларда асоратлар хавфи ривожланишида генетик мойилликни излаш долзарб ва истиқболли ҳисобланади.

Сезгининг интенсивлигини баҳолаш учун муаллифлар валиолизатсияланган мактаблардан (сўровномалардан) фойдаланганлар - диабетик нейропатия белгиларининг оғирлигини аниқлаш учун Мичиган скрининг сўровномаси (MNSI), NIS, TSS, NDS шкаласи - диабетик нейропатия мавжудлигини ўз вақтида аниқлаш имконини берувчи ва шу билан бирга, қабул қилинган терапия даврида касаллик белгиларининг оғирлиги динамикасини кузатиш, жараённинг ривожланиш даражасини баҳолаш имконини беради [48, 93, 148, 190]. Ўз навбатида, Трегуб И.В. бошчилигидаги олимлар жамоаси (2020) ҚД билан оғриган 70 беморни ва аксонал-демиелинизация қилувчи сенсоримотор диабетик полинейропатия билан оғриган беморларни ўрганиб чиқиб кўплаб адабиёт манбаларда ДПН нинг микросиркулятсияга кучли таъсири борлиги ҳақидаги хулосаларига қарамай, шундай хулосага келди, кучли таъсир топилмади, коррелятсия коеффитсиенти 0,3 дан ошмади, дунда MNSI (Мичиган шкаласи) натижаси билан тўлиқ боғлиқлик аниқланади. Шу билан бирга, ҚД нафақат асаб тизимининг регулятсиясига, балки қон томир эндотелийси функциясига ҳам 47% таъсир қилади [76, 116, 198].

Британия олимлари сўнгги йилларда ҚД [35]. билан оғриган беморларда В12 витаминини аниқлаш ва баҳолашни талаб қилмоқдалар. Мунтазам равишда текширилган 150 беморнинг 52% дан ортиғида В12 кўрсаткичлари ўзгарган [38, 81, 155], демак, сурункали етишмовчилик диабетик периферик нейропатияга олиб келишини исботлайди. Мокхорт Т.В. (2019) Беларус давлат тиббиёт университетидан қандли диабет билан бирга келадиган коморбид ҳолатларни тавсифлайди, бу ерда витамин В12

етишмовчилиги ривожланишининг белгиловчи моменти бўлиб, натижада периферик полиневропатиянинг аниқ белгилари аниқланади. В12 витаминини аутоиммун синдром касалликларида (бирламчи иммунитет танқислиги ёки болаларда диабет фонида сурункали прогрессив нейропатиялар) биологик маркерлар сифатида педиатрия амалиётига қўллаш имкониятини Россиялик олимлар томонидан киритилган (2018) [81, 104, 176]. Кўпгина тадқиқотлар В12 даражаси паст бўлиши ва ҚД ривожланиш хавфи бўлган семиз ўсмирлар ўртасидаги боғлиқликни қайд этди, В12 потенсиал танқислиги инсулинга резистентликни кўрсатади, бу еса беморлар популяциясида қўшимча тадқиқотларни талаб қилади [11, 84, 110].

1.4. Болалар ва ўсмирларда диабетик нейропатияни даволашнинг хусусиятлари

Табиийки, терапиянинг самарадорлиги ҳар доим ҳар қандай касалликнинг патогенезини тўлиқ таҳлил қилишга боғлиқ, айниқса болалик даврида. Шунинг учун диабетнинг ҳар бир тури ташхисини тўғри белгилаш кўплаб мутахассис шифокорларини сергаклантиради ва неврологлар ҳам бундан мустасно эмас. Бироқ, даволаш ва олдини олиш учун асосий стратегия кўплаб тадқиқотларга кўра углевод алмашинувини, гликемик назоратни тузатишдир. Аммо прогрессив неврологик асоратлар, хусусан, диабетик нейропатия билан курашишга айниқса болалик даврида бағишланган манбалар жуда кам [48, 93, 127, 188].

Сўнгги пайтларда диабетик нейропатия [16, 49], ни даволаш ва олдини олишда алфа-липоик кислота препаратларини муваффақиятли қўллаш ҳақида кўплаб маълумотлар мавжуд. Алфа-липоик кислота сут кислотасини пироузум кислотага айлантириш орқали метаболик ацидозни йўқ қилади, шу билан бирга ўз навбатида коэнзим А ни ҳосил қилади, ацитарат ва ёғ кислоталарини цитозолдан митохондриал матрицага кейинги оксидланиш учун ўтказишни осонлаштиради [41, 68, 101]. Сўнгги йиллардаги кўплаб тадқиқотлар, масалан, Артаманова В.Г. (2011), Е. Баттисти ва бошқалар (2013), Пимонова И.И.

(2010), Аладин И.И. [69, 143, 186]. тадқиқотлари, Чуканова Е.И ва бошқалар (2014) нейропатияларни даволаш учун Тиогаммадан фойдаланишни тавсия қилади, бу ерда дистал оёқ-қўлларга оксидланиш жараёнини камайтириш таъсири ва нейропатиянинг бошқа шакллари кўрсатилган [80, 102, 199].

Афсуски, болаларда бундай даволанишни ўтказадиган тадқиқотлар йўқ, жуда кам ҳолларда 10-14 ёшдан ошган болаларда фойдаланишган (Алимова И.Л. ва бошқалар. (2009), Сивотсе Т.Г. ва бошқалар. (2002), Светлова Т.Н., ва бошқалар, (2008)). Бироқ кўплаб хорижий манбалар алфа-липид кислотадан фойдаланиш самарали ва қиммат, шунинг учун болаликни ҳисобга олган ҳолда диабетик нейропатиянинг дастлабки босқичларида қулайроқ ва зарур бўлган инвазив бўлмаган усулларни излаш муҳим бўлиб қолмоқда дейди, сурункали гипергликемия сегментал периферик нервларнинг демиелинациясига олиб келадиган бузилишларни келтириб чиқаради, бу эса бирламчи толалар бўйлаб қўзғалиш тезлигини кескин камайтиради [25, 57, 162].

Болотова Н.В. (2011) магнит майдон ёрдамида бирламчи мушак толаларига таъсир қилиш усулини қўллаш натижаларини тақдим этди. Магнит майдон нафақат тўқималарда қон айланишини яхшилайдди, балки оғриқ қолдирувчи таъсирга ҳам эга ва шу билан физиотерапияга хос бўлган таъсир динамикасини амалга оширади [40, 73, 185]. Худолина С.В. (2010), диабетик полиневропатия билан асоратланган ҚД билан оғриган болаларни комплекс даволаш натижаларини баҳолаш, магнит терапия курсларини ўтказиш, назорат гуруҳлари билан солиштирганда импульс ўтказувчанлигининг 1,3 баравар яхшиланиш тезлигини ишончли тарзда тасвирлаб берган [87, 95, 146].

Диабетик нейропатияни даволашда транскраниал магнит терапия усули, ҚД билан оғриган болаларда оғир вегетатив бузилишлар билан 62% га яхшиланишни кўрсатди ва диабетик вегетатив нейропатия ривожланиш хавфи 10 баравар камайди (Манукян А.Ю., 2010). 2007 йилда Россиялик олимлар ўртача ёши 12 ёш бўлган 100 нафар беморни ўз ичига олган тадқиқот ўтказдилар, бу ерда текширилган гуруҳлардан бири магнетотерапия ва

Милгамма композитсиясини бирлаштирган даволанишни олди, натижалар 1,5 ойдан кейин баҳоланди. Ушбу комбинация фонида қон зардобиди NO метаболити 3 марта камайди ва ўтказувчанлик даражаси 1,4 мартага ошди [36, 88, 122]. Муаллифларнинг фикрига кўра, диабет билан оғриган болалар ва ўсмирларда диабетик полиневропатияда Милгамма композитидан фойдаланишнинг сифат самарадорлиги тасдиқланган деб ҳисобланиши мумкин [17, 35, 148, 196]. Чистикова В.Р. (2003) Милгамма композит препаратини қўллаш, шунингдек, нейросенсор карлик бўлган болаларни даволашда ҳам ижобий натижани аниқлади [56, 79, 100]. Мавжуд қоидаларга кўра, педиатрия амалиётида ҳам препаратни қўллаш стандарт клиник ва фармакологик мақолага мувофиқ кузатилиши керак ва дори воситаларининг ярмидан кўпида қаршиликлар бор, қатъий эмас, тадқиқот маълумотларининг етишмаслиги туфайли. Аммо болаларда Милгамма композитсиясидан фойдаланган ҳолда тадқиқот сўзсиз ижобий қарорга эга [79, 107, 152]. Сивоус Г.И. (2005) диабетик полиневропатия белгилари бўлган болалар ва ўсмирларда Милгамма композитсияси билан назорат остида тадқиқот ўтказди, бу ҳолатда инсулин дозасининг пасайишини кўрсатди [65, 140, 186].

Физиотерапиянинг усулларида магнитотерапия неврологик касалликларни даволаш учун клиникада Ленобл томонидан тақлиф қилинган. Узоқ муддатли давом этган сукунатдан сўнг, 60-йилларнинг охирида магнитотерапия яна жонлана бошлади. Магнитотерапия таъсирининг патогенези ҳали тўлиқ ўрганилмаган, бугунги кунда сиз таъсир механизмининг қисқача тавсифига эга бўлган илмий адабиётларга эътибор қаратишингиз мумкин. Тўқималар диамагнит бирикмалар ҳисобланган макромолекулалардан иборат ва шунинг учун магнит майдон макромолекулалар (оксиллар, нуклеин кислоталар, турли ферментлар) ўзгариши учун концентрациялаш ва аниқ йўналиш беришга қодир [15, 47, 98, 200]. Эркин радикалда ташқи магнит майдон билан ўзаро таъсир қилувчи жуфтланмаган электронлар мавжуд. Бу ўз навбатида реакция тезлигини ўзгартиради [70, 93, 172]. Магнит майдон хужайрадаги суяк кристалларни

кайта тиклайди, чунки бу кристаллар магнитланиш хусусиятига эга ва осон юналтирилади ва улар учун мўлжалланган вазифани бажара бошлайди. Мембрана ва митохондрия суяқ кристалл тузилишга эга. Бундан ташқари, аллақачон металл компонентга (витаминлар, гемоглобин) эга бўлган алоҳида оксиллар мавжуд, улар темирни ўз ичига олади. Магнит майдон ҳаракат қила бошлагач тебраниш ҳаракати ҳисобига уларнинг фаоллиги ортади [5, 26, 104]. Чет эллик муаллифлар мушак тўқималари ва нерв магистралларига (ствол) нисбатан пондермотор таъсирга катта аҳамият беришади. Бундан ташқари, тўқималарда магнит майдон таъсирида эркин зарядлар электр токини ҳосил қилади, бу даволовчи бўлиб, ҳар хил турдаги магнит майдондан фойдаланиш мумкин [42, 95, 109].

Миелин мембранасининг шикастланиш даражаси кўп жиҳатдан иммунитет тизимига ва тизимли комплиментнинг фаоллигига боғлиқ. Иммуногенетик мойиллик асаб ўтказувчанлиги блокланган аутоиммун жараёнга олиб келадиган зиддиятли омилларни ўз ичига олади. Шунинг эсдан чиқармаслик керакки, демиелинизация жараёнлари билан параллел равишда миелин синтези даврида Шванн хужайраларининг ёрдами туфайли тикланиш механизми ишга туширилади [21, 59, 124]. Бугунги кунга келиб полинейропатияларни даволашнинг энг муваффақиятли усуллари G синфидаги иммуноглобулин препаратларини қўллаш. Биовен, бу препаратнинг асосий механизми аутоантитаналарнинг синтезини камайтиришдир; IgM, IgG аутоантитаналарини нейтраллаш; ортиқча фаоллаштирилган комплемент омиллари C3b, C4b ни нейтраллаш орқали комплемент тизимининг фаолиятини назорат қилиш, нерв толаларининг демиелинизация жараёнини бостириш ва ремиелинизацияни билвосита қўллаб-қувватлаш, аутоантителалар яримпарчаланиш даврининг қисқартириш [33, 49, 127, 158]. Босенко В.И. ва бошқалар (2011) даволашнинг самараси бир неча кун ичида эришилишини исботлади, аммо симптомларнинг тўлиқ йўқолиши учун бир неча ҳафта даволаш керак. Биовен юлдош касалликларда

плазмаферез терапиясининг таъсирини оширади, айниқса бу касалликлар иккиламчи иммунитет танқислигини чуқурлаштиради [29, 51, 170, 184].

Полиневропатиялар учун иккинчи даражали терапия иммуносупрессив даволашдир [23, 47, 159]. Адабиётларни қидирганда Стандарт даволашда Россия Соғлиқни сақлаш вазирлигининг буйруғи билан узоқ вақтдан бери қўлланилган (терапиянинг далилларга асосланган самарадорлиги тўғрисида хулоса чиқариш учун) [58, 149, 200]. Иккинчи қатор иммуносупрессантлар орасида асосан азатиоприн қўлланилади (ўсмирлар учун доза кунига 150 мг гача бўлиши мумкин) [41, 66, 172, 181]. Ушбу сериянинг бошқа препаратлари билан солиштирганда камроқ токсик фаоллик билан аниқроқ иммуносупрессив таъсирга ега [12, 76, 101]. Азатиоприн Т-лимфоцитларнинг пастки синфларида, хусусан, биринчи ва иккинчи турдаги Т-хелперларда ишлайди.

У нафақат интерлейкин-2, балки интерлейкин-4 ва 10 синтезини ҳам блоклайди. Препаратнинг муҳим камчиликлари секин бошланган терапевтик таъсир [69, 127, 139]. 2017 йилда азатиоприн Қўшма Штатларда энг кўп буюриладиган дорилардан бири эди (800 000 та рец.) [21, 152]. 2010 йилда Смирнова О.М. ва бошқалар ҚД да аутоиммун жараённинг секинлаштириш учун азатиоприн препаратини қўллаган, бу ҚД асоратларини даволаш ва олдини олишда циклоспоринлардан фойдаланишнинг шубҳасизлигини исботлади. Шамхалова М.Ш. (2009) азатиоприннинг инсулинга боғлиқ ҚД беморларнинг иммунологик параметрларига таъсирини тавсифлайди. Препарат ремиссияни узайтиради, β -хужайралари функциясини рағбатлантиради, ҳатто янги ташхис қўйилган инсулинга боғлиқ ҚД билан оғриган беморларда ҳам хужайра иммунитетини оширади, бу дастлабки босқичларида азатиоприн препаратини қўллаш самарадорлик кўрсатади [82, 100, 193].

Шуни таъкидлаш керакки, ҳозирги кунга қадар ДН ни аниқ ишлаб чиқилган даволаш схемаси мавжуд эмас, эҳтимол бу касалликнинг аниқ диагностик мезонлари ва прогнози йўқлиги сабаблидир. Шунга кўра,

тадқиқотнинг мақсадларидан бири оқилона патогенетик даволашни ишлаб чиқишдир.

Шундай қилиб, ушбу бобда келтирилган адабиётларни ўрганиш натижалари болалар ва ўсмирлардаги диабетик нейропатияларни эрта ташхислаш ва прогноз қилиш учун турли хил хусусиятларни топдик. Шу билан бирга бу белгиларнинг барчаси болалар ва ўсмирлардаги диабетик нейропатиянинг чуқур ва мураккаб муаммосини кўрсатади, бу касалликнинг субклиник ва клиник босқичларида, кейинчалик даволашни оптималлаштириш учун синчковлик билан ўрганилиши керак.

Шванн хужайралари ва аксонлар ўртасидаги алоқа миелин томонидан таъминланиши узок вақтдан бери маълум бўлиб, бир нечта Шванн хужайралари битта аксон синтезини ишлаб чиқаради [17, 65, 108, 153]. Сўнгги йилларда замонавий олимлар кўп далиллардан фойдаланиб, миелин ишлаб чиқариш билан боғлиқ ҳолда махсус молекулалар - ганглиозидлар мавжудлигига мисоллар келтирмоқда. Буларнинг барчаси таъсирланган периферик асаб тизимини даволашда марказий асаб тизимининг ганглиозидларини қўллаш билан бошланди. Ганглиозидлар синаптик мембраналарда бўлганлиги сабабли, уларнинг кўрсаткичлари касалликнинг динамикасига ташхис қўйиш ва таъсир қилишда муҳим воситачидир [70, 96, 108]. (шев. б. 17). Ҳатто функционал ўзгаришлар фонида ганглиозидларнинг ўзгариши ҳақида назария мавжуд [41, 78, 154]. (шев. б. 17). Адабиёт маълумотларида юз нейропатиясини ганглиозидлар билан даволаш ёки ганглиозидларни профилактик мақсадларда қўллаш, периферик асаб тизимининг шикастланишини олдини олиш, рефлексли мушакларнинг қисқаришини тиклаш учун даволаш тавсифлари мавжуд [19, 77, 180]. Буларнинг барчаси ганглиозидларнинг синаптик мембрананинг ташқи юзасида жойлашиши, хусусан, ганглиозид GM1 билан боғлиқ. Агар GM1 ганглиозид синаптик мембрана комплексининг бир қисми бўлса, табиийки у ҳам синаптик узатишда иштирок этади [1, 74, 147], яъни улар нейронал

мембраналарнинг асосий ҳаётий таъминотидир, албатта агар улар тўлиқ мавжуд бўлса, шикастланган ёки қисман шикастланган бўлмаса [25, 96, 170].

2-БОБ. КЛИНИК МАТЕРИАЛ ВА ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИНИНГ УМУМИЙ ТАВСИФИ

2.1. Умумий хусусиятлар

Самарқанд вилояти эндокринология диспансерида ҳозирги вақтда 443 нафар 18 ёшгача бўлган бола қандли диабет билан руйхатда туради. Буларнинг 411таси (92,8%) 1-тип қандли диабет билан, 32 таси (7,2%) 2-тип қандли диабет билан касалланган. Иш натижалари 1 ва 2 турдаги қандли диабет билан

касаланган болалар ва ўсмирларни ҳар томонлама текширишга асосланган бўлиб, умумий кўриқдан ўтган беморлар сони 290 нафарни ташкил этди. Бу болалар ва ўсмирлар 2018-2022-йилларда Самарқанд, Жиззах, Қарши шаҳарларидаги эндокринология клиникаларида стационар даволанган. Текширувдан ўтган болалар ва ўсмирларнинг умумий сонидан диабетик нейропатиянинг турли шакллари бўлган беморлардан 1 ёшдан 18 ёшгача бўлган 130та, таққослаш гуруҳи сифатида яллиғланишли полирадикулоневрит билан оғриган (касалликнинг бир нечта турлари, олдинги диссертациядан олинган, ўз тадқиқотимиз натижалари, 2019 йил ҳимояси) 100 та бола олинди. Назорат гуруҳи сифатида 40та соғлом болалар ва ўсмирлар ўрганилди. Назорат гуруҳи педиатр билан биргаликда (фақат ота-оналарнинг рухсати билан) болаларнинг режали амбулатор текширувидан олинади. Асосий гуруҳ ва таққослаш гуруҳининг беморлари ота-оналарнинг розилиги ва уларнинг иштироки билан текширишнинг барча босқичларидан ўтди.

Болалар ва ўсмирларнинг асосий гуруҳи диабетик нейропатия билан оғриган 130 беморни таснифлаш асосида танланган ва кичик гуруҳларга бўлинган:

1 кичик гуруҳ - диабетик полинейропатияси бўлган беморлар, 58 та бемор (44,6 %),

2-кичик гуруҳ - мононевропатия билан оғриган беморлар (краниал нервларнинг бузилиши ҳам) 34 та болалар ва ўсмирлар (26,2%),

3-кичик гуруҳ - радикулопатия билан оғриган 38 та болалар ва ўсмирлар (29,2%).

Бундан ташқари, асосий гуруҳнинг болалари ЖССТ таснифига кўра, ёш тоифалари бўйича ва қандли диабетнинг пайдо бўлиш частотаси ва давомийлиги ва шунга мос равишда асоратларни аниқлаш бўйича бўлинган.

1- кичик гуруҳ - 1 ёшдан 5 ёшгача бўлган болалар 30 бола (23%)

2- кичик гуруҳ - 5 ёшдан 10 ёшгача бўлган болалар 39 бола (30%)

3-кичик гуруҳ - 10 ёшдан 18 ёшгача бўлган болалар ва ўсмирлар 61 бола (47%). Кўриниб турибдики, диабетик нейропатия билан оғриган болалар ва

Ўсмирларнинг асосий контингентидан энг кўп фоизи 3- кичик гуруҳига тўғри келади, 10 ёшдан 18 ёшгача бўлган болалар кўпроқ зарарланади.

Жинси бўйича кўрганимизда асосий гуруҳида ўғил болалар 69 та (53%), қизлар 61 та (47%) ни ташкил қилди.

Асосий гуруҳ (АГ-130), қиёсий гуруҳ (ҚГ-100) ва назорат гуруҳи (НГ-40) барча текширилган болалар тор мутахассислар (педиатр, эндокринолог, офталмолог, ЛОР, стоматолог, травматолог) томонидан тўлиқ, кенг қамровли текширувдан ўтказилди. Барча болалар стандарт умумий клиник лаборатория текширувидан (қон, сийдик, нажас) ўтказилди. Барча болалар юрак ва ички органларнинг ултратовуш текширувидан ўтказилди. Батафсил клиник диагностика таҳлили кейинги тадқиқот жараёни учун киритиш ва чиқариш мезонлари ўртасида аниқ чегара имконини берди. Асосий гуруҳга киритиш мезонлари: 1 ёшдан 18 ёшгача бўлган болалар ва ўсмирлар, қандли диабетнинг мавжудлиги тўғрисида далиллар (клиник ва лаборатория маълумотлари, гликирланган гемоглобин- HbA1s).

Асосий гуруҳ учун чиқариш мезонлари: 1 ёшгача бўлган болалар, қандли диабет фонида оғир нефропатия билан оғирган болалар, юрак туғма нуқсонлари бўлган болалар, сурункали ўпка етишмовчилиги бўлган болалар.

ҚД нинг тури ва оғирлигига кўра, АГ болалари 1 тур ҚД (118 та (90,7%)), 2 тур ҚД (12 та (9,3%)). Текширув вақтида болалар ва ўсмирлар компенсация босқичида 32 та (24,6%), субкомпенсация босқичида 36 та (27,7%) ва декомпенсация 62 та (47,7%) (энг катта фоизни ташкил этди). Оғирлик даражасига кўра АГ нинг – 16 та (12,3%) бемор нисбатан қониқарли, 53 та (40,8%) да бемор ўртача оғирликда ва 61 та (46,9%) бемор оғрлиги аниқланди, болаларда текшириш даврида ўта оғир даража деярли кузатилмаган.

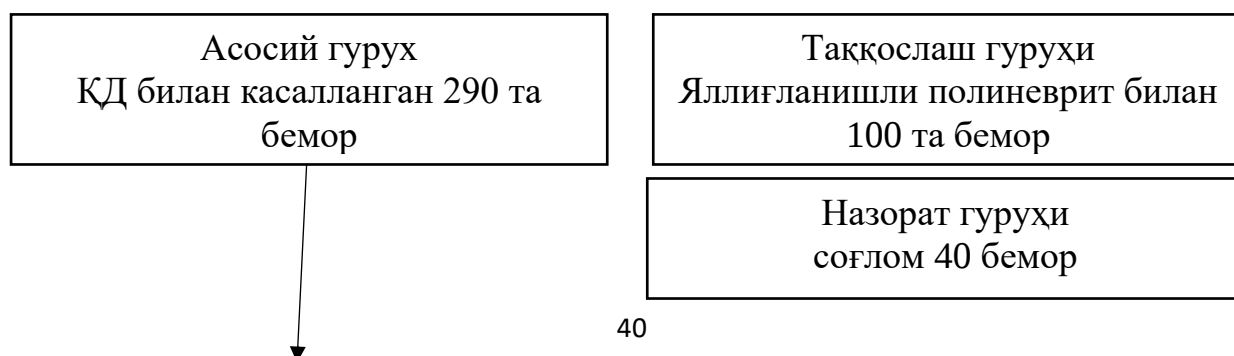
ҚГ да (яллиғланишли полирадикулоневритлар) бўлган болалар ёш бўйича 2та гуруҳга бўлинган. 5 ёшдан 10 ёшгача, 10 ёшдан 18 ёшгача бўлган болалар (алоҳида кичик гуруҳларда номаълум этиологияли полирадикулоневрити бўлган болалар бундан мустасно эди; истисно

мезонлари периферик нейропатияларнинг клиник белгилари бўлган ирсий касалликлари бўлган болаларга ҳам таълуқли эди; болалар мия фалажли болалар; оғир сурункали соматик касалликлари бўлган болалар). Касалликнинг оғирлиги даражаси бўйича, енгил 16 та (16%), ўртача оғирликда 44 та (44%) болалар ва оғир даражадаги 40 та (40%) болалар бўлган. Текширув СамМИ 1- клиникаси болалар неврологияси бўлимида ўтказилди.

Тадқиқот учун АГ даги барча болалар динамикада кузатилди (қонда глюкоза миқдори), гипергликемия ва гликирланган гемоглобин (HbA1s), ўрнатилган ташхис мезонларига (ISPAD, 2018) мувофиқ ишончлилик даражаси назорат қилинди (далилларнинг аниқлик даражаси). Дифференциал ташхис ва аниқ ишончлилик мақсадида атипик клиник белгилари бўлган 1-тур қандли диабетнинг болаларда ошқозон ости бези Лангерганс орол хужайралари антигенларига қарши қонда GADA; IA-2; ZnT8 антителалар аниқланди (баъзи ҳолларда). Шунингдек, баъзи ҳолларда қон ва сийдикдаги кетонларнинг даражасини текшириш ўтказилди. Қон зардобиди ёки сийдикда С - пептид даражаси текширилди, бу ташхис қўйиш қийин бўлган ҳолатларда β-хужайраларининг функционал ҳолатини баҳолашга имкон беради (Соғлом болаларда С-пептиднинг базал даражаси 0,28-1,32 нг/мл оралиғида). Болаларда кучайиб боровчи қандли диабетга шубҳа бўлган ҳолларда ва диабетик нейропатия кўринишидаги асоратларда сийдикдаги протеин миқдорини аниқлаш учун таҳлил ўтказилди (нормоалбуминурия болаларда 30 мг/суб).

Диабетик нейропатия билан оғирган болалар ва ўсмирларда текшириш дизайни

Биринчи қадам



Иккинчи босқич Кичик гуруҳлар

Тасниф бўйича диабетик
нейропатияли 130 нафар болалар
ва ўсмирлар

1. Диабетик полиневропатия (ДПН) 58 бемор
2. Радикулопатия (Р) 38 бемор
3. Мононевропатия 34 бемор

Ёши бўйича

1 ёшдан 5 ёшгача 30 нафар бемор
5 ёшдан 10 ёшгача 39 бемор
10 ёшдан 18 ёшгача 61 бемор

Касалликнинг босқичлар бўйича шакли

Субклиник ДН 55 бемор
А - 29 бемор
Б - 26 бемор
Клиник ДН 75 бемор
А - 75 бемор

Учинчи босқич

Клиник ва неврологик текширув
Педиатр, эндокринолог, офталмолог, травматолог, ЛОР мутахассиси,
стоматологнинг кўриги

Қон биокимёси (умумий стандарт кўрсаткичлар), қонда Д витамини, В12 витамини, цилияр нейротрофик омил-CNTF, мия нейротрофик омили-BDNF, гликирланган гемоглобин-HbA1s, қонда қанд миқдори.
Сийдикнинг умумий таҳлили, сийдикдаги оксил,
Иммунологик (GM1 ва GD1b антигенлари) ва Иммуногенетик (HLA) ва генетик (TP53 ва POLG1) текширувлар.

ЭКГ, ЭНМГ, МРТ (баъзи ҳолларда), ШКМ



3 ойдан кейин кузатув динамикаси

2.2. Текширув усуллари

2.2.1. Клиник ва неврологик текширувлар

АГ, ТГ ва НГ беморлар тўлиқ неврологик текширувдан ўтказилди, мақсадли равишда анамнезида ҚД борлигига, турига, декомпенсация ва компенсация босқичига, оғирлик даражасига, касалликнинг давомийлигига (ташхис қўйилганидан бери) эътибор берилди. Периферик бузилишларнинг клиник ва неврологик белгиларини қидиришга алоҳида эътибор қаратилди. Диабетик нейропатия шакллари ва асосий касалликнинг хусусиятлари ўртасидаги боғлиқлик курилди. Обьектив текширувга стандарт курик ёки ҳаракат соҳасидаги нервлар киритилган. Координатцион тестлар даражаси ва вегетатив нерв тизимининг ўзгаришлари баъзи ҳолларда ёшга боғлиқ хусусиятлар туфайли Обьективлаштиришда қийинчилик туғдиради. Сенсомотор бузилишларнинг аниқлиги фақат 10 ёшдан ошган болаларда қўлланилган, бу учун сезгирликнинг барча турлари (оғрик, ҳарорат, тебраниш, тактил) текширилган.

2.2.2. Клиник тадқиқот усуллари

Жисмоний ривожланиш центил жадваллари усули ёрдамида баҳоланди (А.В.Мазурин, И.М. Воронцов, 2001), шунингдек, ўсиш диаграммаси ва

стандарт оғиш коэффицентини (SDC) ҳисобга олган ҳолда ўрганилди (Ж.М.Таннер, Р.Уайтхаус (1976); Е.П.Сушко (1996); В.Л.Лисс ва бошқалар (2003)).

ДНнинг оғирлигини аниқлаш учун П.Ж.Дюк ва Р.К.Томас (1999) томонидан таклиф қилинган таснифдан фойдаланилган (1-жадвал).

1-жадвал

П.Ж.Дюк ва Р.К.Томас бўйича диабетик полиневропатиянинг таснифи (1999)

ДН босқичи	Хусусияти
0-босқич	ДН симптом ва белгилари йўқ, автоном тестлар манфий, мотор ва сенсор периферик нервларнинг электромиографик (ЕМГ) текширувда (бир томондан камида 2 та) патология аниқланмайди.
1-босқич субклиник (1А, 1Б)	1А. ДНнинг аломатлари ёки объектив неврологик белгилари йўқ. ЭНМГ текширувида ҳар қандай 2 ўзгаришларнинг комбинацияси, мотор ва сенсор нервларнинг, ёки мусбат автоном тестлар (Валсалва, чуқур нафас олиш тести) мусбат. 1Б. Ҳеч қандай аломатлар йўқ. Юқорида санаб ўтилган ўзгаришларга қўшимча равишда, ўз ичига бир томондан ДНнинг 2 ёки ундан ортиқ объектив неврологик белгиларини олади.
2 босқич клиник (2А, 2Б)	2А. ДН учун характерли шикоятлар. Сезги, ҳаракат, вегетатив ўзгаришлар аниқланади, оёқни букувчи белгиларда кучсизлик йўқ (бемор товонида туриши мумкин). 2Б. Юқоридагилардан ташқари оёқни букувчи белгиларда заифлик бор (бемор товонида туролмайди).
3-босқич	Оғир асоратли бузилиши билан.

Сезувчанликни ўрганиш. Болалардаги шикоятлар ҳар доим ҳам ДПНнинг оғирлигини аниқ акс еттирмаслигини ҳисобга олиб, биз клиник неврологик текширув ўтказдик, шу жумладан ҳарорат, тактил, оғриқ ва тебраниш сезгирлигининг бузилишини ўрганиш, шунингдек пай рефлексларини умум қабул қилинган усулларга мувофиқ баҳолаш (Ахилов, тизза).

Тактил сезувчанликни текшириш. 10 г монофиламент ёрдамида амалга оширилди. Тадқиқот беморнинг тинч ва хотиржам ҳолатида ўтказилди. Аввал қўлларнинг терисига (ёки тирсак ёки билак) монофиламент билан тегиб туриш керак, шунда бемор қандай ҳис-туйғуларни кутишини билади. Бемор монофиламентни қачон ва қайерда тегаётганини кўрмаслиги керак. Тегилганда монофиламент эгилиши керак. Монофиламент тери юзасига перпендикуляр жойлаштирилиши керак. Жараённинг умумий давомийлиги, шу жумладан тери билан алоқа қилиш ва монофиламентни олиб ташлаш тахминан 2 сония бўлиши керак. Бир нуқтада тегиниш икки марта такрорланади, тегинишлардан бири сохта бўлиши керак, бунда текширувчи монофиламентга тегмайди (бир нуқтада фақат учта савол). Агар бемор учта тегинишдан иккитасини ҳис қилса, тактил сезгирлик бузилмаган, агар бемор иккита тегинишни ҳис қилмаса, тактил сезувчанлик бузилган бўлади.

Ҳарорат сезгирлигини текшириш. Ҳар хил ҳароратли предметлар ёрдамида баҳоланади. Кичик миелинсиз толалар ҳолати иссиқлик таъсири билан, майда миелинли толалар ҳолати совуқ билан баҳоланади.

Бемор ҳарорат фарқини сезиши учун аввал билак териси ҳудудига болғачанинг металл (совуқ) ва резинали (иссиқ) қисмлари навбат билан тегизилиши керак. Навбати билан болғачанинг металл ва резинали қисмларини бош бармоғининг орқа юзасининг терисига, оёқнинг орқа қисмига, ички тўпиқга, болдир ва тизза ички юзасига текизилади.

Вибрацияга сезгирликни текширишни 128 Гц частотада тебранадиған градиацияланған неврологик камертон ёрдамида баҳоланади. Енгил зарба билан текширадиған киши камертонни тебраниш ҳолатига

келтиради. Тебраниш мосламасининг асоси суяк ўсимталари сохаларига жойлаштирилади. Қурилма доимий босим билан текширилаётган сохага перпендикуляр жойлаштирилиши керак.

Аввал камертон билакка (ёки тирсагига, умров суягига) қўйиш керак, шунда бемор қандай ҳис-туйғуларни кутишини билади, бемордан еса тебранишни ҳис қилаётганини ёки йўқлигини сўраш керак.

Текширув бош бармоғининг дистал фалангасининг дорсал юзасининг суяк қисмида ва ички тупиғида ўтказилиши керак.

Бемор текширувчи камертон билан қачон ва қайерда тегаётганини кўрмаслиги керак.

Бемордан Вибрацияни ҳис қилдими ёки йўқлигини сўраш керак. Бемор тебранишларни ҳис қилишни тўхтатган пайтдаги камертон шкаласидаги қиймат текшириш даражасида тебраниш сезгирлигининг чегараси ҳисобланади.

Агар бемор тебранишларни ҳис қилишни тўхтатадиган шкаланинг қиймати 7 шартли бирлик ва ундан юқори бўлса, тебраниш сезгирлиги бузилмаган деб ҳисобланади. Агар бемор тебраниш ҳис қилишни тўхтатадиган камертон шкаласи қиймати 5 ёки 6 шартли бирликка тўғри келса, тебраниш сезгирлиги ўртача даражада пасайган деб ҳисобланади. Агар бемор вибрацияни ҳис қилишни тўхтатадиган камертон шкаласи кўрсаткичлари 4 шартли бирликдан паст бўлса, тебраниш сезгирлиги сезиларли даражада пасайган деб ҳисобланади.

Оғриқ синдромининг оғирлигига, нейропатия белгиларининг оғирлигига эътибор қаратилди.

Шу билан бирга, оғриқ синдромининг интенсивлиги беморларнинг ўзлари томонидан тўлдирилган ўн балли визуал аналог шкала (ВАШ) бўйича ўрганилди. Ўлчов қоғозга чизилган 10 см узунликдаги чизик бўлиб, унда беморлар оғриқ синдромининг интенсивлигига мос келадиган белги қўйишлари керак еди. Шу билан бирга, 0 нуқтаси оғриқ йўқлигини, 10 жуда кучли чидаб бўлмас оғриқни англатади.

2.2.3. Диабетик нейропатия белгиларини шкалаларда баҳолаш

Нейропатия скрининги учун Мичиган сўровномаси (**Michigan Neuropath Screening Instrument - MNSI**) биринчи марта 1994 йилда таклиф қилинган. Сўровнома икки қисмда борат. Шу билан бирга нейропатик оғриқнинг юқори хавфи 4 балл ёки ундан кўпига тўғри келади. Иккинчи қисм кўпроқ маълумотга эга бўлиб, 2,5 балл бўлса ДН диагностикаси шубҳасиз исботланган деб ҳисобланади.

Нейропатия скрининги учун Мичиган сўровномаси (**Michigan Neuropath Screening Instrument, MNSI**)

А. Анамнез		
Қуйидаги саволларга одатдаги ҳис-туйғуларингиз асосида "ҳа = 1" ёки "йўқ = 0" ни белгилаб жавоб беринг.		
1. Оёқларингизда увишиш ҳисси борми?	Ҳа	Йўқ
2. Оёқларингизда қаттиқ оғриқни бошдан кечирганмисиз?	Ҳа	Йўқ
3. Оёқларингиз тегинганда жуда сезгирми?	Ҳа	Йўқ
4. Оёқларингиздаги мушакларнинг тортилиши бўлганми?	Ҳа	Йўқ
5. Оёқларингизда санчиш ҳисси борми?	Ҳа	Йўқ
6. Тўшак ёки одёл терингизга тегса оғриқ сезасизми?	Ҳа	Йўқ
7. Ҳаммом ёки душга кирганингизда совуқ сув ёки иссиқ эканлигини аниқлай оласизми?	Ҳа	Йўқ

8. Оёғингиз терисида ҳеч қачон битмайдиган яра бўлганми?		Ҳа	Йўқ
9. Шифокорингиз ҳеч қачон диабетик нейропатиянгиз борлигини айтганми?		Ҳа	Йўқ
10. Кўпинча умумий ҳолсизликни ҳис қиласизми?		Ҳа	Йўқ
11. Симптомларингиз кечаси ёмонлашадими?		Ҳа	Йўқ
12. Юриш пайтида оёқларингиз оғрияптими?		Ҳа	Йўқ
13. Юриш пайтида оёқларингизни ҳис қиласизми?		Ҳа	Йўқ
14. Оёғингиздаги тери шунчалик қуруқки, ёрилиб кетадими?		Ҳа	Йўқ
15. Тана пастки қисми ампутатсияси бўлганми?		Ҳа	Йўқ
Баллар миқдори:			
Б. Физикал текшириш			
1. Оёқни ташқи кўриниши			
Ўнг		Чап	
а) Нормда Ҳа = 0 Йўқ = 1		а) Нормда Ҳа = 0 Йўқ = 1	
б) Агар бўлмаса, беморда мавжуд бўлган барча бузилишларни белгиланг		б) Агар бўлмаса, беморда мавжуд бўлган барча бузилишларни белгиланг	
Деформациялар	Ҳа Йўқ	Деформациялар	Ҳа Йўқ
Қуруқ тери	Ҳа Йўқ	Қуруқ тери	Ҳа Йўқ
Мозоллар	Ҳа Йўқ	Мозоллар	Ҳа Йўқ
Инфекция	Ҳа	Инфекция	Ҳа Йўқ

	Йўқ		
Ёриқлар	Ҳа Йўқ	Ёриқлар	Ҳа Йўқ
Бошқалар		Бошқалар	
	Ўнг		Чап
2. Яралар	Йўқ = 0 Бор = 1	Йўқ = 0 Бор = 1	
3. Ахилов рефлекси	Чақирди = 0 Йўқ = 1	Чақирилади = 0 Йўқ = 1	
4. 1-бармоқ тагида тебраниш сезувчанлиги	Оддий = 0 Камаяди = 0,5 Йўқолган = 1	Оддий = 0 Камаяди = 0,5 Йўқолган = 1	
5. Тактил сезувчанлик	Оддий = 0 Камаяди = 0,5 Йўқолган = 1	Оддий = 0 Камаяди = 0,5 Йўқолган = 1	
Баллар йиғиндиси:			

TSS шкаласи (Total Symptom Score) неврологик белгиларнинг умумий баҳоси, симптомларни интенсивлиги ва частотаси бўйича баҳолаш имконини беради. Ушбу шкалада аломатлар 4 даражасига бўлинади ва 0 дан 3,66 балгача бўлган кўрсаткичлар бўйича маълум бир қийматга эга (якуний баҳолаш 0 дан 14,64 балгача (илова № 3). Неврологик белгиларини баҳолаш учун NSS шкаласи (Neuropath Symptom Score) диабетик нейропатия (полинейропатия) даражасини биров аниқ, ўрта даражада аниқ ва оғир деб белгилаш имконини беради.

Д. Зиёглер (1995) томонидан субъектив ҳиссиётларга асосланган ДН нинг миқдорий тавсифи учун умумий шкала бўйича неврологик симптомлар Total Symptom Score (TSS) баҳоланди ва нейропатиянинг мавжудлигини акс

этирувчи тўртта асосий симптомни ҳисобга олади: оғриқ, ёниш ҳисси, парестезия, оёқларда увишиш. Ҳар бир аломат интенсивлиги ва частота бўйича баҳоланди. Аломатнинг йўқлиги 0 баллга тўғри келди. Доимий ва оғир аломатлар 3,66 баллга баҳоланди.

Умумий неврологик симптомлар шкаласи (NSS)

Симптомлар частотаси	Симптомнинг интенсивлиги			
	Йўқ	Осон	Ўртача	Қаттиқ
Камдан-кам ҳолларда	0	1,00	2,00	3,00
Кўпинча	0	1,33	2,33	3,33
Доимий	0	1,66	2,66	3,66

Таҳлил қилинган аломатларнинг ҳар бирининг кўрсаткичларини умумлаштириб, невропатиянинг клиник кўринишларининг тўлиқ ифодаловчи NSS индекси қабул қилинди. Ушбу индекс 0 (аломатлар тўлиқ бўлмаса) дан 14,64 гача ўзгариши мумкин (барча аломатлар максимал даражада аниқланади). NSS шкаласи бўйича балларни ҳисоблаш сўров олдидан сўнгги 24 соат ичида кузатилган белгиларни ҳисобга олган ҳолда амалга оширилди.

Нейропатик дисфункционал ҳисоб шкаласи NDS

Бошқалардан фарқли ўлароқ, бу шкала ДНнинг субъектив кўринишларига эмас, балки Объектив белгиларнинг миқдорий баҳолашга асосланади: рефлекслар ҳолати ва турли хил сезувчанлик турларининг бузилишлари 0 дан 5 гача бўлган балларда. Клиник маълумотларни NDS шкаласи бўйича нуқталарга айлантириш методикаси

Рефлексларни текшириш			Барча рефлекслар учун баллар йиғиндиси
Рефлекс	Ўнг томон	Чап томон,	

	Баллар	баллар	
Biceps			
Triceps			
Carporadial			
Тизза			
Ахилов			
Рефлексларни баҳолаш мезонлари: Норма -0 балл, заифлашган -1 балл, йўқ - 2 балл.			
Сезувчанликни текшириш			Ўртача балл 2
Сезувчанлик	ўнг, балл	Чап, балл	
Ҳарорат			
Оғриқ			
Тактил			
Баҳолаш мезони - Зарарланишнинг тарқалиш даражаси: Норма - 0 балл; бармоқлар асосида - 1 балл; оёқ панжаси ўртасига қадар-2 балл; тўпиқларнинг ўртасига - 3 балл; болдир ўртасига қадар-4 балл; тиззагача - 5 балл.			
Сезувчанлик	Ўнг	Чап	Ўртача балл 2 оёқ устида
Вибрацияли			

Нормада, NDS индекси 0-4 баллни ташкил қилади, 5-13 балл ўртача оғир, 14-28 балл оғир нейропатия ҳисобланади.

**Тебраниш сезгирлиги чегараларининг шартли бирликларини
NDS индекс балларда ўтказиш**

Баллар	Вибрацияли сезгирлик чегараси, шартли бирликлари	
	1 бармоқнинг тагида	Медиал маллеолада

0	6 и >	6 и >
1	5	6 и >
2	4 и <	5
3	4 и <	4 и <
4	0	4 и <
X	0	x

Нейропатик бузилиш шкаласи (NIS)

Мушаклар кучи қуйидагича баҳоланади: 0 - норма, 1 - 25% га камайиши, 2 - 50% га камайиши, 3 - 75% га камайиши (3,25 - ҳаракат ривожланиши кучайиши билан, 3,5 - ҳаракат ривожланиши кучаймаган ҳолда, 3,75 - ҳаракатсиз мушаклар қисқариши), 4 - фалаж.

		Ўнг томон	Чап томон	Миқдори
Краниал нервлар	1. III нерв			
	2. VI нерв			
	3. Юз мушакларининг заифлиги			
	4. Танглай мушакларининг заифлиги			
	5. Тил мушакларининг заифлиги			
Мушак кучи	6. Нафас олиш мушаклари			
	7. Бўйин егилиши			
	8. Елканинг узоқлаштириш			
	9. Тирсак бўғимида букилиш			
	10. Тирсак бўғими пронасия ҳолатида букилиш			
	11. Тирсак бўғимини ёзиш			
	12. Билакнинг букилиши			

	13. Билакни ёзиш			
	14. қўл панжасини сиқиш			
	15. Бармоқларнинг очиш			
	16. Бош бармоғини узоқлаштириш			
	17. Соннинг букилиши			
	18. Соннинг очиши			
	19. Тизза бўғимида букилиши			
	20. Тизза бўғимида очиш			
	21. Болдир оёқ буғимини букилиши			
	22. Болдир оёқ буғимини очиш			
	23. Оёқ бармоқларининг очиш			
	24. Оёқ бармоқларининг букилиши			

Тадқиқот давомида бемор ҳарорат фарқини сезадими ёки йўқлигини сўраш ва тегинганда қайси бири иссиқ, қайси бири совик бўлганини аниқлаш керак.

Ҳарорат сезгирлиги, агар бемор текширилган барча нуқталарда ҳарорат фарқини сезса, бузилмаган ҳисобланади. Ҳарорат сезгирлигининг чегараси - бемор ҳарорат фарқини ҳис қила бошлаган даража. Масалан, бемор тизза даражасида совуқ ва иссиқ ҳис қилишини кўрсатади, демак ҳарорат сезувчанлиги тизза даражасига пасайган.

2.2.4. Электрофизиологик тадқиқот усуллари

Электронейромиография (ЭНМГ)

Электронейромиография АГ да 95 нафар беморда; ТГ дан 36 нафар бола, НГ- 30 нафар болада "Медикор" (Венгрия) фирмасининг стандарт электрод тўпламига эга бўлган Емгст - 01 иккита каналли электронейромографида ўтказилди. Тадқиқот мушакларнинг электрогенезини ўрганишни билак ва болдир нервларининг эфферент толалари бўйлаб импулс

ўтказувчанлик тезлигини (ИЎТ) (СПИ) аниқлашни, яширин давр параметрларини, давомийлигини, мушакларнинг қўзғатилган потенциалларининг амплитудасини (М-жавоб) ўлчашни ўз ичига олади, ишлайдиган ҳаракат бирликлар (ХБ) сонини формула бўйича ҳисоблаш:

$$\Pi = \frac{A}{a}$$

Бу ерда Π - мушакдаги ХБ сони, A - М-жавобнинг максимал амплитудаси, a - М-жавобнинг минимал амплитудаси.

Рағбатлантирувчи электродлар одатда қўзғатиладиган асаб соҳасида жойлаштирилади. Электродларнинг узунлама жойлашишда катод анодга нисбатан дисталда жойлашган бўлиши керак. М-жавоб одатда тери электродлари ёрдамида қайд этилади, чунки улар биполяр ва монополяр узатиш усулларида мушакларнинг фаоллигини яхшироқ акс эттиради. Узатувчи электродлар тўғридан-тўғри мос мушакнинг ҳаракат нуктасига қўйилади. Клиник электронейромиографияда қоида бўйича периферик асабни ташкил этувчи барча нерв толаларини қўзғатиш натижасида олинган М-жавоб текширилади. Бу супрамаксимал ҳажмдаги электр қўзғалиш қўллаш орқали таъминланади. Периферик нерв 0,5-1 мс давом этадиган тўғри бурчак импульслар билан қўзғатилади. Аста секин қўзғатувчи ток кучини ошириш билан (нолдан) аниқ белгиланган М-жавоб олинади. М-жавобни ўрганишда қўзғалиш чегарасининг интенсивлигига, қўзғатилган потенциалнинг яширин даврига, унинг шакли, амплитудаси, давомийлиги ва бу кўрсаткичларнинг ўзаро боғлиқлигига эътибор берилади. М-жавоб амплитудаси милливольт ёки микроволтда ўлчанади, М-жавобнинг давомийлиги (максимал амплитуда) - миллисекундларда ўлчанади. Яширин давр- бу М-жавоб бошланишидан то мушак потенциалининг бошланишигача бўлган масофа ва миллисекундларда ўлчанади. (ИЎТ) (СПИ) бу нерв стимуляциясининг икки нуктаси (миллисекундларда) орасидаги масофани нерв импульсининг нукталар орасидаги ўтиш вақтига (миллиметрда) ажратиш билан аниқланади, яъни таъсир потенциалининг яширин даврлари орасидаги фарқ, бу нукталарнинг

нерв стволи стимулятсия қилиш натижасида юзага келади ва қуйидаги формула билан ҳисоблаб чиқилади:

$$\text{СПИееф} = \frac{P}{L_{\text{п}} - L_{\text{д}}}$$

Бу ерда СПИееф ҳаракатлантирувчи $L_{\text{п}}$ - $L_{\text{д}}$ толалари бўйлаб (1 миллисекундда миллиметрда ёки 1 сонияда 1 метрда), P - нерв стимулятсияси проксимал ва дистал нуқталари орасидаги масофа (миллиметрда), $L_{\text{д}}$ - дистал нуқтада асабни стимулятсия қилишда M - жавобни латент даври, $L_{\text{п}}$ - проксимал нуқтада асабни стимулятсия қилишда M -жавобнинг латент даври (миллисекундларда).

Қўлланиладиган даволаниш фонида ҳар бир кўрсаткични динамикасини ўрганиш учун "коэффициент динамикаси" (дастлабки кўрсаткични оғиш коэффициенти) аниқланди: қуйидаги формула билан ҳисобланади

$$A_2 - A_1 * 100\%$$

A_1 - даволанишдан олдинги кўрсаткич, A_2 -даволанишдан кейинги кўрсаткич.

2.2.5. Шох пардани лазерли конфокал микроскопияси ёрдамида текшириш (ЛКМ)

Оптик микроскопия усули, фоннинг тарқоқ ёруғлик оқимини кесишнинг ўзига хос қобиляти, тасвирнинг ҳаракатини сканерлаш орқали объектнинг тасвирини рўйхатга олиш билан тасвир олинади. Линзанинг орқасида кичик диаграмма мавжуд, шунинг учун чиқиш нуқтасидан келадиган ёруғлик диафрагма орқали ўтади, ёзиб олинади, ёруғлик оқими диафрагма томонидан ушлаб турилади. Шох парда эндотелийсининг конфокал микроскопиясидан фойдаланиш (ХРТЗ-РСМ) шох парданинг гистологик тузилишини инвазив бўлмаган ҳолда ин виво баҳолаш имконини беради. Усул нафақат диагностик мақсадларда, балки жараённи кузатишда ҳам қўлланилиши мумкин, касаллик ва даволаш самарадорлигини баҳолаш, бу айниқса болалар ёшида долзарб, диабетик нейропатияни эрта босқичларида асаб толалари ҳолатини таҳлил қилади.

Барча беморларда стандарт офталмологик текширув ўтказилди, анамнез йиғиш, рефрактометрия, висометрия, пневмотонометрия, периметрия, биомикроскопик текширув ва кўз тубини офталмоскопик текшируви.

Махсус офталмологик текшириш усули лазерли конфокал микроскопия ХРТ III аппаратида махсус Росток Сорнеа қўшимчаси билан тақдим етилди. Лазерли конфокал микроскопия ёрдамида олинган конфокал тасвирлар муаллифнинг Линер 1.2 С НВР - анизотропия коэфцентларини (КДЛ) ва симметриялиги (Ксйм) автоматлаштирилган ҳисоблаш билан қайта ишланди. 15 ёшдан катта бўлганлар учун КДЛ қиймати 2,8 дан кам ва 15 ёшдан кичиклар учун 3,0 дан кам бўлса нейропатик ўзгаришлардан дарак беради. Шох парда сезгирлиги индексининг информативлигини баҳолаш учун Хааг-Стреигхт БҚ900 (Хааг-Стреит Берн, Швесия) фото-ёриқ чироқ базасида стационар параболик таскоп билан таминланган, Санон 750Д (Санон сорп. Япония) рақамли камера, калибрланган пневматик инжекторли оригинал қурилма яратилди. Пневматик оқим шох парданинг юзасига тегилган пайтда тактил ҳиссиётлари босими қайд етилди. Кўз ёши плёнкаси ёрилишигача босимни оширишни давом еттириб, кўз ёши плёнкаси ёрилиши индукция босими қайд етилди, шундан сўнг синов тугатилди.

2.2.6. Лаборатория тадқиқот усуллари.

2.2.6.1. Гликемия даражасини аниқлаш

ҚД компенсатсия даражасини аниқлаш учун умум клиник лаборатория тадқиқот усуллари билан бир қаторда:

- оч қоринга гликемия ва кун давомида депротеинизатсия билан ферментатив колориметрик усул (Олвех Диагностикасум, Россия) (стандарт кўрсаткичлар - 3,9 - 5,6 ммол / л);
- гликозилланган гемоглобин (HbA1s) даражаси микроколоннали ион алмашинуви усули билан («Хуман», Германия) аниқланди.

Сонсенсус Гуиделинес 2000 ISPADга биноан, HbA1s бўйича ДМ 1 компенсациясининг оптимал назорати 7,6% дан кам, субоптимал - 7,6 - 9,0% ва юқори хавф - 9,0% дан ортиқ.

2.2.6.2. Цилиар ва мия нейротрофик омилларини аниқлаш

Болалар ва ўсмирларда ДН патогенезининг метаболик жиҳатларини ўрганиш учун биз беморларнинг қон зардобида R&D Сейстемс диагностик тўпламларидан фойдаланган ҳолда фермент билан боғланган иммуносорбент таҳлил усули билан цилияр нейротрофик омил (ciliary neurotrophic factor - CNTF) таркибини аниқладик, мия нейротрофик омилни - (brain derived neurotrophic factor - BDNF) DCL (АҚШ) фирма тўпламлари билан аниқланди.

2.2.6.3. HLA титрлаш ва ганглизидларга қарши аутоантителаларни аниқлаш

HLA II генларининг титрлаш – Lonsdale DRB1 копинпенс гистомувофиқлиги (Human encocyte antigens) ҚД ривожланиш хавфининг ошиши билан боғлиқ. HLA нинг энг кўп ўрганилган ҳудуди 6-хромосоманинг қисқа елкасида жойлашган бўлиб, 4 миллион нуклеотидларни ўз ичига олади, 25 гendan иборат бўлиб, уларнинг ҳар бири 7 конусдан иборат ва структуравий ўзгаришларга дучор бўлади. DRB1 генининг вариантлари (alleles) аутоиммун касалликларнинг ривожланиши билан боғлиқ ва диабет каби касалликларга қарши курашда маркерлар бўлиши мумкин.

HLA нинг DRB1, DQA1, DQB1 синфга кирувчи аллел полиморфизм генларини текшириш тижорат тўпламларидан фойдаланиб HLA генларини типлаш учун мултипраймер полимераза занжир реакцияси усулида Генетика лабораториясида ўтказилди.

ҚДнинг 1-типида HLA ривожланишининг энг юқори хавфи DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302 (DQ8) ва DRB1*17-DQA1*0501-DQB1*0201 (DQ2).

ҚД нинг 2-типи билан оғриган беморларда ривожланиш хавфини аниқлайдиган гаплотипларнинг (генотипларнинг) частотаси таҳлил қилинди.

Юқори хавф 2та гаплотипларнинг комбинацияси мавжудлигида аниқланди: DRB1*17-DQA1*0501-DQB1*0201(DQ2), DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302 (DQ8) 2 та DQ2/DQ8, DQ2/DQ2, DQ8/DQ8. Ўртача хавф - юқори хавфли гаплотиплардан бирининг бошқалар билан комбинацияси.

Генетик хавф гуруҳлари

Юқори хавф	Ўртача хавф	Кам хавф
DQ2/DQ8; DQ2/DQ2; DQ8/DQ8	DQ2/X; DQ8/X; Бу ерда Х бошқа гаплотип,	X/X, бу ерда Х бошқа гаплотип, бундан мустасно DQ8, DQ2

Иммунологик тадқиқот цитоплазматик тузилмаларга қарши антитаналарни (β -хужайраларга қарши (ISA), глутамат декарбоксилазага қарши (GADA) антитаналар, тирозин фосфатаза (IA-2) га қарши антитаналар ва инсулинга қарши антитаналар (IAA)) аниқлашни ўз ичига олган. Текширилаётган болаларнинг қон зардобида ISA, GADA ва IAA миқдорини аниқлаш «Биомериса» компаниясининг ишлаб чиқарувчи усули бўйича "Isletect-ICA, GADA, IAA" иммунофермент тўплamlари ёрдамида аниқланди. Қон зардобида IA-2 миқдорини иммунофермент аниқлаш «Medipan MGBH» компаниясининг «Medizym» тўплamlари ёрдамида амалга оширилди.

2.2.6.4. Генларни аниқлаш.

Молекуляр генетик оʻрганиш молекуляр диагностика лабораториясида оʻтказилди. TP53 ва POLG1 генларининг полиморф маркерларининг генотиплари геномик ДНК ёрдамида аниқланган. Овқатдан қатъи назар эрталаб томиридан қон олиш ўтказилди. Қон намуналари музлатилган ҳолатда-20С ҳароратида сақланган. Бемор гуруҳлари бир-бирига мос келмайдиган ("Полар") фенотиплар принципига мувофиқ шакллантирилган. 1 гуруҳ- 5 йилдан ортиқ ҚД билан оғриган клиник белгиларга ега бўлган ва диабетик нейропатия мавжудлиги бўлган беморларни ўз ичига олади. 2 гуруҳи - ҚД билан 5 йилдан ортиқ оғриган беморлар -ДН клиник ташхиси қўйилмаган.

Геномик ДНК протеиназ К билан инкубатсиядан сўнг - хлороформ билан фенол экстракция қилишнинг стандарт усули бўйича беморларнинг бутун қонидан ажратилган.

TP53 генининг C (-594)CC полиморф генотиплари маркерларини идентификациялаш

Полимераза занжири реакцияси (ПЦР) термосиклда амалга оширилди. 68 мМ Трис-ХС1 (pH = 8,7), 17,7 мМ аммоний сульфат, 2,2 мМ натрий хлорид, 0,01% Tween 20, ҳар бир дНТП 0,2 мМ ни ўз ичига олган 26 мкл муҳитга ҳар бир примердан 24 нг, 20-50 геномли ДНК ва 0,5 бирлик ДНК Тақ полимераза солинди. Агар керак бўлса, реакция аралашмасига 12% якуний концентратсиягача ДМСО қўшилди. ПСРнинг дастлабки босқичида ДНК 95°C да 8 минут денатуратсия қилинган, охириги босқичда эса занжир 75°C да 6 дақиқа давомида синтез қилинган. Ушбу босқичлар орасидаги интервалда уч босқичли дастурга мувофиқ 38 та ПСР цикли ўтказилди, жумладан: 1) ДНК денатуратсияси (95°C/30 с); 2) TP53 полиморф маркерида 58°C да 50 сония давомида праймерни юмшатиш, C (-594)CC полиморфик маркерда 56°C да 40 сонияда; 3) 72°C да 36⁰С да еллонгасия (чўзилиси, узун булиши)

TP53 полиморфик маркерини ўз ичига олган ДНК амплификасияси (кучайтириш, кучайтириш) учун TP53-Ф+72 (5'-агаатгсаагагсссагас-3') ва TP53-Р+72 (5'-ггатгаттггатгстгтссс-3') праймерлари ишлатилган, полиморфик маркер C(-594)CC ўз ичига олган ДНК учун TP53-Ф-594(5-аагсстггагаатгагатгс-3') ва TP53-Р-594 (5-гттгтагтстгаасгсттстатстт) праймерлари ишлатилган.

TP53 генининг Про72Арг полиморфик маркерини амплификасияси (кучайтириш) натижасида узунлиги 229 ж.н. (жуфт нуклеоид) ДНК фрагменти олинди. Аллелларни кучайтирувчи маҳсулотларни аниқлаш учун Фаул рестриктазаси (Sib Enzyme) билан қайта ишланди, Про аллелига узунлиги 230 ж.н (жуфт нуклеоид) фрагменти, Арг аллелига эса узунлиги 125 ва 105 ж.н (жуфт нуклеоид) фрагменти тўғри келди.

TP53 генининг C(-594)CC полиморфик маркерини ўз ичига олган ҳудудни кучайтириш натижасида 155 ж.н ДНК фрагментлари олинди. Аллеллар кучайтирилган бўлакларни БсеХЗИ (Sib Enzyme) рестриктазаси билан парчалашидан кейин аниқланди. CC аллелига 155 ж.н, C аллелига 96 ва 55 ж.н бўлган фрагментлари тўғри келди.

Ушбу TP53 генининг полиморфик ҳудудларининг аллеллари ва генотиплари 10-12% полиакриламид гелида, сўнгра кумуш нитрат билан бўялиб, рестриктаза билан парчаланган маҳсулотларини электрофоретик ажратишдан сўнг идентификацияланди, молекуляр оғирлик маркери сифатида MspI ректиразаси билан парчаланган puc19 плазмиди ДНК си ишлатилган.

POLG1 генининг T (-365)C полиморф маркерининг генотипларини аниқлаш

Полимераза занжири реакцияси (ПЦР) 68 mM Трис-HCl (pH = 8,7), 17,7 mM аммоний сульфат, 2,2 mM натрий хлорид, 0,01% твеен 20, 0,2 дП дан ўз ичига олган 26 мкл муҳитда термосиклерда амалга оширилди, праймерларнинг ҳар бирига 24 нг, 20 - 50 нг геномик ДНК ва 0,5 бирлик ДНК полимераза қўшилди. ПЦР нинг дастлабки босқичида ДНК 95°C да 8 минут денатуратсия қилинган, охириги босқичда эса занжир 72°C да 6 дақиқа давомида синтез қилинган. Ушбу босқичлар орасида ПЦР нинг 35 цикли уч босқичли дастурга мувофиқ амалга оширилди, жумладан: 1) ДНК денатуратсияси (95 ° C / 25 с); 2) 60°C да 35 сония давомида праймерни юмшатиш; 3) 75°C 25 с. да чўзилиш,

T (-365) C полиморф маркерини ўз ичига олган ДНК ҳудудини кучайтириш учун POLG-F праймерлари ишлатилган: (5'-аас гсг сга асе ааа ггс са - 3') ва POLG-P: (5-ате ггс ггс гас тас гтг са-3').

POLG1 фитан генининг T (-365) C полиморф маркерини ўз ичига олган қисми кучайтириш натижасида узунлиги 275 ж.н. ДНК фрагменти олинди. Аллелларни аниқлаш учун кучайтирувчи маҳсулотлар Тру9И рестриктаза

(СибЕнзиме) билан ишланди, Т аллели 208 ва 68 ж.н. фрагментга, С аллели еса 275 ж.н. фрагментга тўғри келди. POLG1 генининг полиморф қисмининг аллеллари ва генотиплари 10-12% полиакриламид гелда рестриктаза парчалаган маҳсулотларини электрофоретик ажратиб, кумуш нитрат билан бўяшдан сўнг аниқланди. Молекуляр оғирлик маркери сифатида Мспл рестриктаза билан парчалаган пУС19 плазмид ДНК ишлатилган.

2.2.6.5. Антиганглиозид аутоантитаналарини аниқлаш

Ганглиозидларга қарши антитаналарни аниқлаш ўткир аутоиммун нейропатияларнинг ўзига хос белгисидир, лекин бундан ташқари турли хил келиб чиқадиган нейропатияларни ташхислаш ва прогноз қилишда фойдаланиш мумкин. GM1 ва GD1b ганглиозидларига нисбатан аутоантитаналар тез-тез аниқланган. Ҳозирги даражада кўп сонли юқори сифатли лабораториялар ганглиозидларга аутоантитаналарни аниқлаш учун энзиматик кучайтирилган иммунофермент таҳлил (ELISA) усулидан фойдаланади, GM1 антитаналарига анти-MAG аутоантитаналарини аниқлаш учун тўпламлар мавжуд; GD1b фақат тадқиқот мақсадларида текширилмоқда (мавжуд тижорат тўпламлар ёрдамида). Периферик асаб тизимининг у ёки бу тузилишида ганглиозидларнинг жойлашиши ҳақида олинган информацион билимлар нейропатиялар ва клиник полиморфизмнинг патогенезини тушунишга бўлган жавобдир. Тадқиқот Самарқанд шаҳридаги “Амирбек шифо” хусусий клиникасининг лабораториясида ўтказилди. GM1 ва GD1b синфидаги ганглиозидларга қарши қаратилган аутоантитаналарни текшириш учун махсус олинган иммунофермент усули (BUHLAMAN усул бўйича) дан фойдаланилди. Таҳлил қилиш учун назорат гуруҳи беморларнинг 3 мл зардоб ишлатилган. Зардоб хона ҳароратида қонни Центрифугалаш билан тахминан 1000 x г да 15 дақиқа давомида тайёрланган. Кейин барча зардоб намуналари 1:50 нисбатида инкубация буфер билан суюлтирилади, ундан кейин вертоксда яхшилаб аралаштирилади ва пипетлашдан олдин музда 25 дақиқага жойлаштирилади. Таҳлил қилишдан олдин, микропланшетнинг барча

тешиклари ҳар бир тешик учун 300 мкл совутилган ювиш тампонида буфери фойдаланиб, 1 марта ювилган. Тегишли тешикларга 100 мкл юқори даражадаги назорат, 100 мл салбий назорат ва 100 мкл беморларнинг зардоб намуналари қўшилган. Беморларнинг назорати ва зардоб 2- соат давомида 3-7°C ҳароратда микропланшет тешикларида инкубацияланди ва намуналар ёки назоратда бўлган ганглиозидларга аутоантитаналар, тешикларидаги иммобилизация қилинган ганглиозидлар билан боғланган. Кейин тешиклардан суюқлик чиқарилди ва улар ҳар бир тешик учун 300 мкл совутилган ювиш буфери фойдаланиб, 3 марта ювилди. Ювишда барча боғлиқ бўлмаган таркибий қисмлар олиб ташланди. Шундан сўнг, ҳар бир тешикка 100 мкл конюгат (пероксидаза билан конюгерланган IgG ва IgM антитаналари аралашмаси) киритилди ва 2 соат давомида 3-7°C ҳароратда инкубацияланди. Иккинчи ювишда, 5 марта ҳар бир тешик учун 300 мкл совутилган ювиш буфери фойдаланиб, барча боғлиқ конюгатлар олиб ташланди, кейин тетраметилбензидин (ТМВ) ўз ичига олган субстрат эритмаси ҳар бир тешик 100 мкл қўшилади ва 25 дақиқа 20-25°C да инкубация қилинди. Ривожланаётган кўк рангли буялиш интенсивлиги дастлабки босқичда боғланган ганглиозидларга аутоантитаналар сонига пропорционалдир. Бўёқнинг ривожланиши барча тешикларда сульфат эритмаси (H₂SO₄) қўшилиши билан тўхтатилди, натижада кўк ранг сариқ рангга айланди. Абсорбциянинг интенсивлиги 450 нм тўлқин узунлигли микропланшет фотометр ёрдамида ўлчанди. Ўлчаган абсорбция, ўрганилаётган намуналарда ганглиозидларга аутоантитаналарнинг концентратсиясига бевосита пропорционалдир. Аутоантитаналарнинг титри инсон зардобидан ташкил топган реферанс назорати (юқори сифатли назорат) билан боғлиқ бўлиб, анти-GM1 аутоантитаналари билан ижобий номоёнланди.

IgG ва IgM ферментлар билан белгиланган махсус реагентлар ёрдамида аутоантитаналарнинг турларини спектрофотик аниқлаш ўтказилди

2.2.6.6. MassSTAR Hamilton станциясида Д витаминининг mass спектрометрия усули билан аниқлаш

MassSTAR автоматлаштирилган дозаш станцияси Hamilton ва Chromsystems компанияси билан ҳамкорликда витамин Д3/Д2 ни концентратсиясини ва иммунодепрессантларни миқдорини таҳлил қилиш учун суюқлик хроматографияси ва mass спектрометрияси ёрдамида ишлаб чиқилган.

Д витамини концентратсиясини баҳолашнинг иммунометрик усуллари юқори бўлмаган ўзига хосликка эга, аниқ натижа бермайди. Шу сабабли Д витаминининг кичик молекулаларини аниқлаш имконини берувчи суюқ хроматографияга асосланган mass спектрометриясидан фойдаланиш тадқиқотчилар орасида тез оммалашмоқда.

MassSTAR станцияси билан намуна тайёрлашни автоматлаштириш

Гамилтоннинг робот тизими масс-спектрометрия ёрдамида кейинги таҳлил қилиш учун намуналарни тайёрлашни автоматлаштиришга имкон беради, бу эса лабораторияни тадқиқотда ҳатоликларни бартараф этиш ва беморларнинг оқимини оширишга имкон беради.

MassSTAR Гамилтон робот станциясининг ишлаши Chromsystems компаниясининг MassChrom Витамин Д3/Д2 реагентлари ёрдамида тасдиқланган. Олинган натижаларни MassSTAR робот станцияси ва қўлда текшириш усуллари билан таққослаш учун ҳақиқий беморларнинг қон намуналари синовдан ўтказилди. Шуниси эътиборга лойиқки, MassSTAR ёрдамида намуналарни тайёрлаш натижалари қўлда тадқиқот усуллари билан таққосланади. Бу факт MassSTAR робот станциясининг Д витамини концентрациясини баҳолаш учун идеал ечим бўлишини исботлайди.

Д витамини етишмовчилиги рахит, остеопороз, остеомалация каби патологик касалликлар ва ҳолатларнинг ривожланишига таъсир қилиши исботланган. Д витамини нафас олиш тизими учун ҳам муҳимдир. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, Д витамини етишмаслиги саратон, иммун ва юрак-қон томир касалликларининг айрим турларини ривожланиш хавфини ошириши мумкин.

Д витаминининг иккита асосий шакли мавжуд: 25-гидроксикалциферол ва 1,25-дигидроксивитамин Д. 25-ОХ Д витамини фаол 1,25- Д витаминининг олдинги авлодидир. Д витамини миқдорини баҳолаш 25-гидроксикалциферолнинг организмдаги концентратсиясини аниқлаш орқали амалга оширилади.

Д витамини гиповитаминозини даволаш Д2 (эргокалциферол) ва Д3 (холекалциферол) ва паратгормони (Д2 витаминини Д3 га айлантириш учун) препаратларини буюришдан иборат. Қонда Д2 ва Д3 витаминлари концентратсиясини назорат қилиш танадаги Д витамини мувозанатини баҳолашга имкон беради, шунингдек, Д витамини препаратлари билан оғриган беморларни даволашни назорат қилишни осонлаштиради. Д2 ва Д3 витаминлари концентратсиясини аниқлаш суяк тўқималарининг патологияларини комплекс диагностика қилишда, калций алмашинуви бузилишида ҳам долзарбдир.

Д витаминининг турли касалликларнинг ривожланишига таъсири билан боғлиқ тадқиқотларга қизиқиш табиий равишда ортиб бормоқда. Д витаминига бўлган қизиқиш ортиб бораётганлиги сабабли, намуналарни тайёрлашни осонлаштирадиган, хатоларни бартараф этадиган ва лаборатория самарадорлигини оширадиган MassSTAR роботли ечими бугунги кунда жуда долзарб бўлиб қолди.

2.2.6.7. В-12 витаминини аниқлаш

Витамин В-12 сувда эрийдиган витамин бўлиб, асаб тизимининг нормал ишлаши ва қон ҳужайраларининг шаклланишида муҳим рол ўйнайди. Унинг етишмаслиги танадаги жиддий ўзгаришларга олиб келиши мумкин.

Тадқиқот усули - immunochemiluminesans таҳлили. **Улчов бирликлар** - пг/мл (миллилитр учун пикограмлар). Веноз қон. Тадқиқотдан олдин бемор 2-3 соат давомида овқатланмайди, тоза газсиз сув ичиш мумкин. Жисмоний ва ҳиссий ортиқча кучланишни йўқ қилиш ва тадқиқотдан 30 дақиқа олдин чекмаслик керак.

2.2.7. Статистик таҳлил усуллари

Клиник маълумотлар компютер дастурлари ёрдамида стандарт статистик ишлов бериш усуллари ёрдамида таҳлил қилинди: Мисрософт Ехсел ва Статистиса 6.0. [62].

Олинган маълумотларни тақдим етиш учун тавсифловчи статистика усуллари ишлатилган. Миқдорий кўрсаткичлар ўрта ва стандарт квадрат оғишлар шаклида тақдим етилади ва сифат кўрсаткичлари уланган жадвалларига бўлинади.

Гурухлардаги миқдорий маълумотлар Шапиро-Уилкнинг W-тести (Шапиро-Уилкс W-тест) ёрдамида нормал тақсимот учун синовдан ўтказилди, сўнгра В нинг ҳақиқийлигини тасдиқлаган ҳолда Левен тести ёрдамида дисперсияларнинг тенглиги гипотезаси текширилди.

Бу икки гипотезадан маълумотлар параметрик статистик усуллар ёрдамида таҳлил қилинган ва тескари ҳолатларда уларнинг параметрик бўлмаган аналоглари ҳам ишлатилган.

Статистик гипотезаларни текшириш учун қуйидаги параметрик бўлмаган мезонлар қўлланилди: Пирсон хи-квадрат мезони (Пирсон чи-скуаре), Фишер мезон (Фишер ехаст п) Манн-Уитни (Манн-Уитней) мезони ва Спирман даражали коррелятсия коэффитсиенти.

Миқдорий хусусиятларни таҳлил қилиш учун параметрик бўлмаган даражали таҳлил ишлатилган: Манн-Уитней мезони. Сифатли хусусиятларни таҳлил қилиш учун - хи-квадрат мезони ва Фишернинг аниқ мезони ишлатилган.

Параметрлар орасидаги чизикли боғлиқликни аниқлаш Спирманнинг даражали коррелятсия коэффитсиенти ёрдамида амалга оширилди. Уилсоxon мезони даволашдан олдин ва кейин кузатувларни солиштириш учун ишлатилган.

Барча мезонлар ва тестлар учун критик аҳамиятга егалик даражаси (агар бошқача кўрсатилмаган бўлса) 5% деб қабул қилинди, яъни. $p < 0.05$ да нулл гипотеза рад етилади.

Таққосланган гуруҳларда ўрганилаётган генлар ва полиморф маркерларнинг аллеллари ва генотиплари частоталаридаги фарқларнинг аҳамияти Фишернинг аниқ мезонлари ёрдамида аниқланди. Фарқлар $p < 0.05$ да муҳим деб ҳисобланди. 1-тип диабет касаллигида ДН ривожланишида генетик маркернинг (алел ёки генотип) ролини баҳолаш учун ИН-имкониятлар NISбати қийматлари ҳисоблаб чиқилган. $ИН = 1$ ассоциация йўқ, $ИН > 1$ хавф омили катта ва $ИН < 1$ патология ривожланишига тўсқинлик қилувчи омил сифатида қабул қилинди.

3-БОБ. БОЛАЛАРДА УЧРАЙДИГАН ДИАБЕТИК НЕЙРОПАТИЯЛАРНИ КЛИНИКАСИ ВА КЕЧИШИНИНГ ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАРИ

3.1. Болалар ва ўсмирлардаги диабетик нейропатияларнинг клиник хусусиятлари.

Болаларда периферик нерв системаси касалликлари энг оғир ҳолатлардан бири бўлиб, унинг асоратлари беморнинг ногиронлигига ва ўлимга сабаб бўлади. Шунга кўра ўз вақтида қилинган ташҳис, даво ва реабилитатсия болаларда ногиронликни олдини олади, беморларни фаол ҳаёт жараёнига қайтаради. Жамиятда соғлом авлодни кўпайишига олиб келади ва ушбу муаммони долзарблигини белгилаб беради. Болалар ва ўсмирлардаги диабетик нейропатияни (ДН) таҳлил қилиш учун Дюк таснифи (1999) ва кўшимча ISPAD таснифи (2018) ДНнинг батафсил тасвири учун ишлатилган. Намуна Самарқанд, Қарши ва Жиззах шаҳарларидаги эндокринологик шифохоналари болалар бўлимида ва СамМУ кўп тармоқли клиникасида стационар даволанаётган 1- ва 2- турдаги қандли диабет ва диабетик

нейропатия билан оғриган 130 нафар болалардан иборат бўлди. Мақсад ва вазифаларга мувофиқ тадқиқотнинг биринчи босқичида илгари мурожар қилган беморлар шикоятлари, диабетнинг давомийлиги, ирсий мойиллик ҳисобга олинган ҳолда танланган (ҳатто бу болаларнинг шикоятлари бўлмаса ҳам). Беморларнинг ёши 1 ёшдан 18 ёшгача, касалланган болалар ва ўсмирлар 1 ёшдан 5 ёшгача (30 бола), 5 ёшдан 10 ёшгача (39 бола), 10 ёшдан 18 ёшгача (61) бўлган гуруҳларга бўлинди. Шунга кўра касаллик давомийлиги ҳам катта интервал билан ўзгарди. 1 ёшдан 5 ёшгача бўлган болалар энг кичик сонни ташкил этди ва бу болалар контингенти мавжудлигининг асосий моменти диабетнинг асоратини эрта ташхислаш учун иммунологик ва иммуногенетик параметрларни ўрганишни баҳолашдир. Асосий клиник-соматик, клиник-неврологик текширувдан ташқари ташхис лаборатория кўрсаткичи билан тасдиқланган, гликирланган гемоглобин (HbA_{1c}) кузатиш даврида динамикада ўртача $10,7 \pm 2,5\%$ ни ташкил этди. Жинси бўйича 69 та ўғил, 61 та қизнинг деярли бир хил бўлинишини ташкил этди, бу қондаги глюкоза қийматлари ва диабетик нейропатия кўринишидаги асоратларнинг мавжудлиги учун муҳим эмас.

Шкала ва инструментал текширув бўйича асосий текширув болалар ва ўсмирлар томонидан умумий кўрсаткичлар ва таққослаш гуруҳлари (ТГ) бўйича яллиғланишли полирадикулоневрит (ПРН) ва соғлом назорат гуруҳи (НГ) билан ўтказилди.

100 нафар яллиғланишли полирадикулоневрит билан оғриган болалар ва ўсмирлар олинб, СамМИ болалар неврологияси бўлимининг 1-клиникаси ва Самарқанд шаҳридаги кўп тармоқли болалар шифохонаси негизида кўрикдан ўтказилди. Болаларнинг ёш тоифаси 5 ёшдан 18 ёшгача бўлган ва ДН билан касалланган болалар ва ўсмирларнинг асосий гуруҳи 5-10 ёш, 10 ёшдан 18 ёшгача бўлган ёшга бўлинган. Ушбу таққослаш гуруҳида 5 дан 10 гача, 10 дан 18 ёшгача бир хил тартибда урнатилди. 40 та боладан иборат соғлом болаларнинг назорат гуруҳи ушбу ёш тоифасига мос эди. ПРН (ТГ) билан оғриган болалар ва ўсмирлар гендер фарқи бўйича, 54 ўғил, 46 қиз бор

эди. ПРН билан оғриган болалар ва ўсмирлар стандарт неврологик, соматик статус, ички органларнинг ултратовуш текшируви, лаборатория таҳлилларидан, ЭКГ текширувидан ўтказилди.

3.1-жадвал

ДН билан оғриган болалар ва ўсмирлар тақсимланиши (оғирлик даражаси таснифи бўйича)

Текшириш параметрлари	(ДНС) ДН n=55 (42,3%) субклиник босқич		(ДНК) ДН n=75 (57,7%) клиник босқич
	A n=29	B n=26	n=75
Ёш			
1-5 ёш n=30	7	7	16
5-10 ёш n=39	9	8	22
10-18 ёш n=61	13	11	37
диабетнинг давомийлиги			
<5	6	6	13
5-10 йил	9	8	24
>10	14	12	38
HbA1s даражаси (%)			
<7,5%	8	7	26
7,5-9,0%	15	14	28
>9,0%	6	5	21

Жадвалдан кўриниб турибдики, болалар ва ўсмирларда ДН нинг субклиник босқичи 55та (42,3%) болада аниқланган, таснифга кўра А ва Б кичик гуруҳларига бўлинган, ДНС А-кичик гуруҳдаги беморлар аниқ неврологик аломатлар кўрсатилмаган, лекин HbA1s кўрсаткичлари бўйича барқарор гликемия белгилари ва электронейромиография ўзгаришлар бор эди.

ДНС Б-кичик гуруҳида неврологик белгилар аниқланган, аммо баъзи ҳолларда иккитадан кам, баъзан чўзилган, кўриниб турганидек, бу болаларда HbA1s нинг барқарор белгилари мавжуд, нейропатия намоёнлигининг катта фоизи диабетнинг давомийлиги 5 йилдан ортиқ оғриган болалар учун хосдир. ЭНМГ кўрсаткичлари ташхисни тасдиқлади.

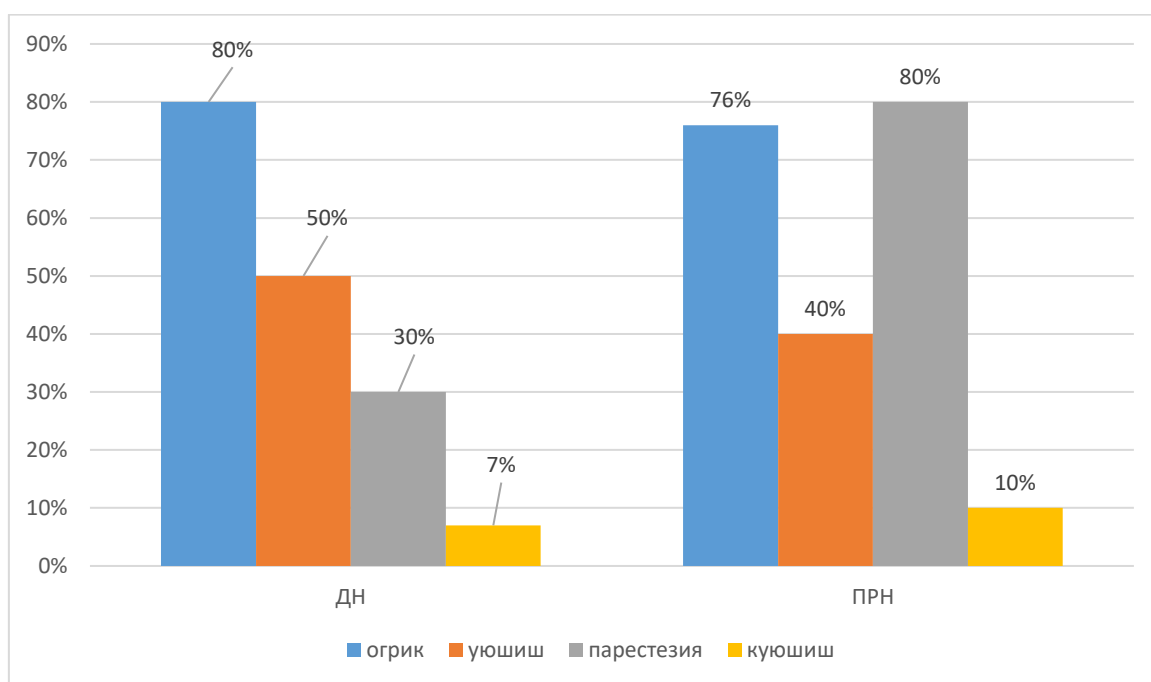
Клиник босқич (ДНК) гуруҳидаги болалар ва ўсмирларда ҳаракат, сезги ва вегетатив ўзгаришлари энг ёрқин намоён бўлди. Ушбу босқичда HbA1s

кўрсаткичлари юқори (динамикага кўра 3 ҳолатда иммунитетга чидамли). Неврологик бузилишлар текширув вақтида аниқланган белгиларни ўз ичига олади, бундан ташқари, ЭНМГ диагностикаси зарарланган томонидаги мотор ва сенсор нервларда ўзгаришларни кўрсатди. Тадқиқот учун беморларни танлашда оғир бузилишли (трофик бузилишлар, диабетик оёқ) ДН бўлган болалар ва ўсмирлар олинмади. Ёш гуруҳига кўра, 10 ёшдан ошган болалар устунлик қилади ва бу табиийдир, нейропатияларнинг намоён бўлиши учун касалликнинг давомийлиги зарур, неврологик белгиларнинг оғирлигини ошириши билан, беморларнинг ёши ҳам ошади. Шундай қилиб 10 йиллик касаллик тажрибаси билан ДН билан касалланган беморларнинг сони 30 тани ташкил қилди. Глюкоза даражасининг ва ДН касаллигининг оғирлиги боғлиқлигига келсак, шуни айтиш мумкинки, узок давом этган ҚД да қондаги шакарнинг декомпенсация даражаси болаларнинг субклиник босқичдан клиник босқичга олиб келади.

Стационарда даволанаётган барча беморларимизнинг асосий шикоятлари, яъни субъектив неврологик белгиларини таҳлил қилганимизда беморларимизнинг асосий ва дастлабки шикоятлари кичик ёш болаларда қўл-оёқ мушаклари кучсизлиги ва умумий холсизлик етакчи шикоят бўлиб ҳисобланди. Катта ёшли болаларнинг дастлабки шикоятлари нейропатик оғриқлар, оёқ панжаларида парестезиялар ва вегетатив бузилишлар эди (акроцианоз, гипергидроз).

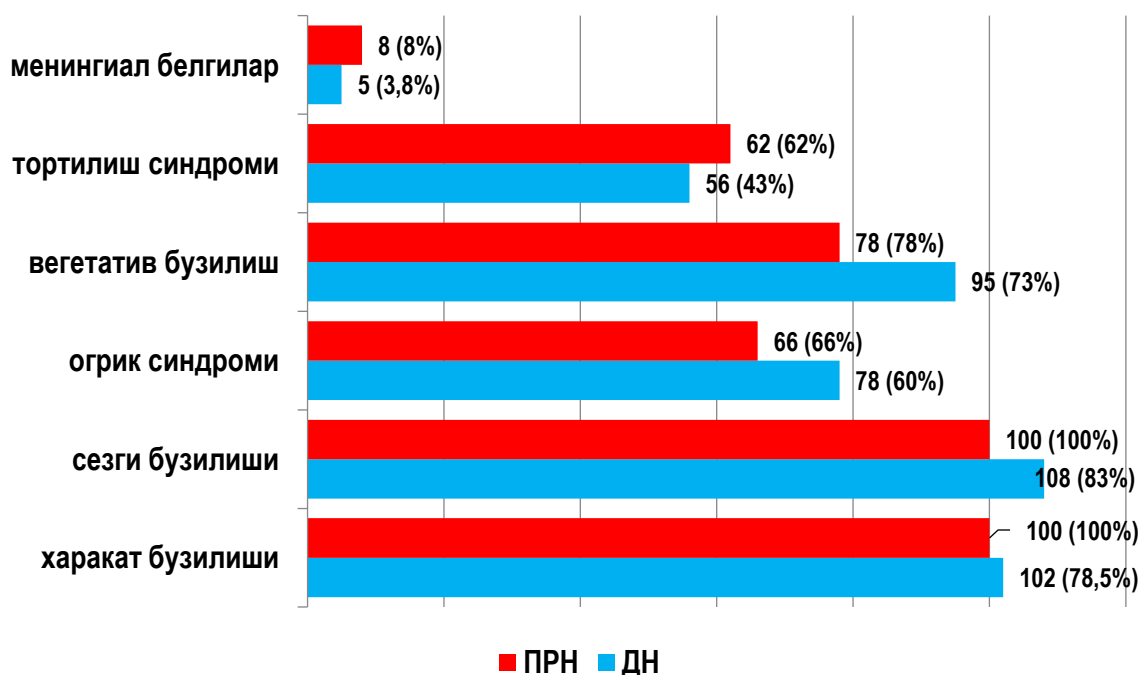
Болалардаги диабетик генезли нейропатияни фарқи сундаки шикоятлар бир хиллик билан белгиланмаган. 10 ёшдан катта болаларда 80% да асосий шикояти оғриқ, уларнинг ёши ва оғриқнинг табиатини тақдим этиш қобилиятини ҳисобга олган ҳолда. 5 ёшдан 10 ёшгача бўлган болаларда оғриқ шикоятлари болалар томонидан бир хил сезувчанликда номоён қилинган ва фақат 35% ни ташкил қилади. Катта ёшдаги болалар контингенти баъзи ҳолларда куйиш (ёниш) ҳисси ёки увишиш ёки парестезия шаклида шикоятларни тасвирлайди. Агар ўсмирларнинг атиги 70% и ёниш ҳисси ҳақида шикоят қилган бўлса, у ҳолда увишиш ҳисси деярли 50% ни ташкил

қилади. 10 ёшдан ошган болаларда оғриқ ва увишиш шикоятлари сезиларли даражада юқори ($p < 0,05$). Гликемиянинг табиати ва даражаси ўртасида фарк аниқланмади. Барча беморларимизда неврологик клиник симптоматиканинг ривожланиши маълум бир кетма-кетликда, дастлаб вегетатив бузилишлар, кейинчалик сезги бузилишлари, сўнгра ҳаракат бузилишлари, яъни нерв толалари демиелинизатсиясининг турли даражада кечиши билан боғлиқ.



3.1.-расм. Ўрганилган ДН ва ПРН ли беморларнинг шикоятлари

ҚД га ирсий мойилликни баҳолаш батафсил анамнез йиғиш орқали аниқланди. Анамнез ДН билан касалланган болаларнинг барча кичик гуруҳларида оғирлашган ирсиятни кўрсатди, аммо субклиник билан солиштирганда клиник босқичдаги ўсмирларда кўпроқ (47%).



3.2.-расм. ДН ва ПРН ларда учрайдиган асосий синдромлар

Ҳаракат ва сезги бузилишлари барча беморларда кузатилди, 1-5 ёшли болаларда оғриқ синдроми - 25 тасида, вегетатив бузилишлар - 25та беморда, тортилиш синдроми - 15 та ва менингиал синдромлар - 1 та беморда кузатилди. 5-10 ёшли болаларда оғриқ синдроми-33та беморда, вегетатив бузилишлар - 26та беморда, тортилиш синдроми - 16 та ва менингиал синдромлар - 1 та беморда аниқланди. 10-18 ёшли болаларда оғриқ синдроми-53та беморда, вегетатив бузилишлар - 49та беморда, тортилиш синдроми - 30 та ва менингиал синдромлар - 3 та беморда аниқланди. ПРН билан касалланган болаларнинг барчасида ҳаракат ва сезги бузилишлари аниқланди. Тортилиш синдромлари ҳам ДН ларга нисбатан ПРН билан касалланганларда кўпроқ кузатилди.

Камроқ вегетатив ва сезги тоаларида, мотор нерв тоаларида бу ўзгаришлар яққолроқ бўлиб ҳисобланади. Неврологик статус ташҳис қўйиш ва беморлар аҳволининг оғир ҳамда енгиллигини аниқлаш учун хизмат қилди. Клиник симптоматика ривожланишининг ўзига ҳослиги оёқ панжаси ва бармоқларида, тоғонда парестезиялар бўлиши, совқотиш, оёқ панжаси

бармоқларида кучсизлик ва ҳаракатнинг чегараланиши кузатилди. Касалликнинг 2-3-кунларига келиб оғриқ ва проприотсептив сезгиларнинг пасайиши кузатилди. Сезги бузилишлари юқорига кўтарилувчи типда тиззага қараб ўсиб борди. Сезги бузилишлари болдирнинг юқори учдан бир қисми ва тизза бўғими соҳасига келганда қўлларда ҳам парестезиялар ва қўл бармоқлари учидан жонсизланиш юзага келди.

Катта ёшли болалар ўртасида еса оғриқ синдроми мушаклардаги оғриқ, умуртка погонасидаги оғриқ, нерв стволлари йуналиши бўйлаб оғриқлар кузатилди. Барча кузатувимиздаги беморларимизда интенсив оғриқлар 3-5 кун давомида асосий етакчи ўринни эгаллаб, кейинги кунларда оғриқ интенсивлиги камайиб борди. Касалликнинг дастлабки кунлариданоқ айрим беморларда тортилиш симптомларидан Нери, Лассег, Вассерман белгилари мусбат эди. Сезги бузилишлари билан бир вақтда ҳаракат бузилишларидан оёқларда лоқайд паралич, қўлларда чуқур лоқайд парез кузатилди. Вегетатив бузилишлардан қўл-оёқлар учининг музлаши, гиперсекреция, тери қуруқлиги кузатилди.

Хулоса қилиб айтганда катта ёшли болаларда субъектив клиник симптоматика оғриқ, қўл-оёқ мушакларидаги кучсизлик билан биргаликда вегетатив белгилар ҳам яққол ўз ифодасини топган.

ДН билан касалланган болалар клиник ва неврологик белгилар бўйича ўрганилди (3.2-жадвал).

3.2-жадвал

Болалар ва ўсмирларда ДН нинг клиник кўринишлари, ёши ва касалликнинг босқичи бўйича тақсимланиши (n=130)

Клиник вариантлар	ДНС n=55та				ДНК n=75та	
	А n=29		Б n=26		А n=75	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Диабетик полиневропатия (58)						
1-5 ёш	3	5,5	4	7,2	9	12
5-10 ёш	3	5,5	4	7,2	10	13,3
10-18 ёш	5	9,1	5	9,1	15	20
Радикулопатия n=38						

1-5 ёш	2	3,6	1	1,8	3	4
5-10 ёш	2	3,6	2	3,6	8	10,7
10-18 ёш	4	7,2	2	3,6	14	18,7
Мононевропатия n=34						
1-5 ёш	2	3,6	2	3,6	4	5,3
5-10 ёш	3	5,5	2	3,6	5	6,7
10-18 ёш	5	7,2	4	7,2	7	9,3

Улардан энг кўп учрайдиган диабетик полинейропатия 58 та (44,6%) болалар ва ўсмирларда клиник ва субклиник босқичларида аниқланган. Диабетик полинейропатия (ДПН) - ДН нинг махсус шакли бўлиб, нерв толалари аксонларининг шикастланиши, заиф бўғини уларнинг узунлигидир. Дастлаб бузилишнинг бутун жараёни дистал бўлимларда тўпланган. Клиник кўринишда (илгари муҳокама қилинганидек) асосан сезгида ўзгаришлар: оғриқ, уйишиш, парестезия бўлади. 5 ёшгача бўлган болаларда оғриқ йиғлаш билан бирга бўлади, болалар текширишга имкон бермаган. 10 ёшдан катта болаларда оғриқ белгилари болалар томонидан куйиш, кесиш, кечаси кучайиши, улар тегинишга дош беролмайдилар, оёқ-қўлларини яланғочлашга ҳаракат қилишади. Санчилиш ёки совуқ кўринишидаги парестезия белгилари ўз-ўзидан пайдо бўлади, ёки тегиниш пайтида. Аммо қанчалик қийин ёки ноқулай бўлмасин оғриқ кўринишидаги белгилар яхши прогностик кўрсаткичдир.

Оғриқнинг регрессияси патологик жараённинг ривожланишини кўрсатади, ҳаракат бузилишлари Ахилов ва тизза рефлексларининг заифлашиши ёки тўлиқ йўқлиги биринчи ўринга чиқади. Прогрессияланиш ва юқорига қараб ўсишини кўрсатади ва кейинги босқичларда рефлекслар йўқолади. Диабетик сенсо-мотор полиневропатия учун болалик ва ўсмирлик даврида ўзига хослик қўл ва оёқларда бузилишлар ассиметрик бўлади, оёқларда патологик жараён янада аниқроқ. Жуда камдан-кам ҳолларда, 10 ёшдан катта бўлган кичик гуруҳда 10та (29,4%) болада мушакларининг атрофияси, оёқ мушакларининг озғинлиги аниқланган (3.3-жадвал).

3.3-жадвал

**ДН ва ПРН ли болалар ва ўсмирлардаги сезги ва ҳаракат
бузилишлари кўрсаткичи**

Текшириш параметрлари	ДПН n=130		ПРН n=100	
	абс.	%	абс.	%
Оғрик	78	60	66	66
Парестезия	108	83	100	100
Рефлексларнинг пасайиши				
Ахилл	118	90,7	100	100
Тизза	106	81,5	98	98
Оёқ мушакларидаги атрофия	34	26,1	28	28
Сезги бузилиши	108	83	100	100

3-жадвалдан кўриниб турибдики сезги бузилишлар барча кичик гуруҳларга хосдир, частотаси бўйича субклиник босқичнинг диабетик нейропатия кичик гуруҳларда юқори. Оёқларда оғрик сезувчанлиги ДН да 78та (60%) болалар ва ўсмирларда ПРНда 66та (66%) болада кузатилди, клиник босқичда пай рефлексларининг пасайиши деярли барча кичик гуруҳда кузатилади, сезги ўзгаришлар клиник босқичдаги болаларнинг барчасида аниқланди. Яралар шаклидаги трофик бузилишлар аниқланмаган. Болалар ва ўсмирларда диабетнинг клиник белгилари минимал кўрсаткичларга камайганлиги сабабли, симптомларни шкалаларда баҳолаш зарурати туғилади.

Сезги белгиларни акс эттирувчи умумий симптомлар интенсивлиги ва частотаси бўйича TSS шкаласи ёрдамида баҳоланди. TSS шкаласига кўра (бу ерда максимал балл 14,64 балл), ДПН билан текширилган болалар ва ўсмирларда оғрикнинг интенсивлигига кўра, субклиник босқичда 62,2% юқори бўлиб, $7,04 \pm 1,05$ баллга тенг. ДПН беморлари ва соғлом гуруҳни солиштирганда, оғишлар 90,9% ни ташкил этди. Яллиғланиш генезиси ПРН (таққослаш гуруҳи) бўлган бир гуруҳ болалар билан сезги бузилишларни текшириш ва баҳолашда фарқдаги оғишлар аҳамиятсиз эди, чунки юқори оғрикли қиёсий гуруҳда кўрсаткичлар $6,69 \pm 1,02$ га тенг, улар деярли бир хил.

3.2. Ўрганилаётган болаларда касалликнинг клиник белгиларини NDS ва NIS шкалаларидан фойдаланган ҳолди статусни баҳолаш

Болаларда касалликнинг клиник белгиларининг юзага чиқиши таҳлил қилинганда, беморлардаги дастлабки қўл-оёқ мушакларидаги кучсизлик, парезлар, нейропатик оғриқлар, сезги бузилишлари ва БМН томонидан бўладиган ўзгаришлар NDS ва NIS шкалалари ёрдамида баҳоланди ва беморларнинг умумий ахволи ва касалликнинг оғирлик даражаси таҳлил қилинди. Касалликнинг оғирлик даражасига кўра барча текширилган беморлар 3 гуруҳга бўлинди (3.4-жадвал).

3.4-жадвал

NDS ва NIS шкалалари бўйича ДНларни оғирлик даражасига кўра тақсимланиши

Оғирлик даражаси	Ёши	NDS шкаласи	NIS шкаласи
Нисбатан қоникарли (n=16)	1-5 (n=2)	42,23±0,24	41,16±0,26
	5-10 (n=6)	43,42±0,22	43,11±0,18
	10-18 (n=8)	44,88±0,28	44,12±0,43
Ўрта оғир (n=53)	1-5 (n=12)	52,24±0,33	51,92±0,14
	5-10 (n=16)	53,74±0,16	53,11±0,35
	10-18 (n=25)	52,62±0,52	52,13±0,12
Оғир (n=61)	1-5 (n=16)	73,6±0,11	72,7±0,19
	5-10 (n=17)	74,4±0,54	72,8±0,36
	10-18 (n=28)	74,88±0,21	72,38±0,62

Изоҳ: * - давогача бўлган кўрсаткичларга нисбатан фарқланишнинг ишончлилиқ даражаси $p<0,05$; **-ишончлилиқ даражаси $p<0,001$.

Умумий ахволи нисбатан қоникарли деб баҳоланган беморлар ДНларда 1-5 ёшда 2 та, 5-10 ёшда 6 та, 10-18 ёшда 8 та ҳисобга олиниб, уларнинг умумий ҳолати NDS шкаласи бўйича 42,23±0,24; 43,42±0,22; 44,88±0,28 баллни, NIS шкаласи бўйича 41,16±0,26; 43,11±0,18; 44,12±0,43 баллни ташкил этди.

Касалликнинг ўрта оғирлик даражаси билан 1-5 ёшда 12та, 5-10 ёшда 16та, 10-18 ёшда 25та беморни ташкил қилди. NDS шкаласи бўйича умумий клиник балл 1-5 ёшда $52,24 \pm 0,33$ балл, 5-10 ёшда $53,74 \pm 0,16$ балл, 10-18 ёшда - $52,62 \pm 0,52$ баллни ташкил қилган, NIS шкаласи бўйича бу кўрсаткич, 1-5 ёшда $51,92 \pm 0,14$; $53,11 \pm 0,35$; 10-18 ёшда $52,13 \pm 0,12$ ни ташкил қилди. Оғир ахволда деб баҳоланган беморлар сони 61 тани ташкил қилиб, 1-5 ёшдаги беморлар сони 16 та бўлиб, NDS шкаласи бўйича $73,6 \pm 0,11$; NIS шкаласи $72,7 \pm 0,19$ ни ташкил қилди. 5-10 ёшдаги (n=17) беморларда бу кўрсаткич қуйидагича тақсимланди: NDS шкаласи бўйича $74,4 \pm 0,54$; NIS шкаласи $72,8 \pm 0,36$ ни ташкил қилди. 10-18 ёшда 28 та бемор, NDS шкаласи бўйича $74,88 \pm 0,21$; NIS шкаласи $72,38 \pm 0,62$ балл билан баҳоланди.

**NDS ва NIS шкалалари бўйича ПРНларни оғирлик
даражасига кўра тақсимланиши**

Оғирлик даражаси	Ёши	NDS шкаласи	NIS шкаласи
Нисбатан қоникарли (n=16)	5-10 (n=6)	$47,13 \pm 0,36^*$	$46,31 \pm 1,22^{**}$
	10-18 (n=10)	$48,14 \pm 0,14$	$47,32 \pm 0,25$
Ўрта оғир (n=44)	5-10 (n=18)	$59,24 \pm 0,26^*$	$58,26 \pm 0,48$
	10-18 (n=26)	$58,22 \pm 0,42^{**}$	$57,38 \pm 0,24^*$
Оғир (n=40)	5-10 (n=13)	$77,3 \pm 0,24^*$	$76,28 \pm 0,22$
	10-18 (n=27)	$79,65 \pm 0,34$	$78,58 \pm 0,42^{**}$

Изоҳ: * - давогача бўлган кўрсаткичларга нисбатан фарқланишнинг ишонч-
лилиқ даражаси $p < 0,05$; ** - ишончлилиқ даражаси $p < 0,001$.

Умумий ахволи нисбатан қоникарли деб баҳоланган беморлар ПРН
ларда 5-10 ёшда 6 та, 10-18 ёшда 10 та ҳисобга олиниб, уларнинг умумий

ҳолати NDS шкаласи бўйича $47,13 \pm 0,36$; $48,14 \pm 0,14$ баллни, NIS шкаласи бўйича $46,31 \pm 1,22$; $47,32 \pm 0,25$ баллни ташкил этди.

Касалликнинг ўрта оғирлик даражаси билан 5-10 ёшда 18та, 10-18 ёшда 26та беморни ташкил қилди. NDS шкаласи бўйича умумий клиник балл 5-10 ёшда $59,24 \pm 0,26$ балл, 10-18 ёшда $58,22 \pm 0,42$ баллни ташкил қилган, NIS шкаласи бўйича бу кўрсаткич $58,26 \pm 0,48$; ва $57,38 \pm 0,24$ балл ни ташкил қилди. Оғир ахволда деб баҳоланган беморлар сони 40 тани ташкил қилиб, 5-10 ёшдаги ($n=13$) беморларда бу кўрсаткич қуйидагича тақсимланди: NDS шкаласи бўйича $77,3 \pm 0,24$; NIS шкаласи $76,28 \pm 0,22$ ни ташкил қилди. 10-18 ёшда 27 та бемор, NDS шкаласи бўйича $79,65 \pm 0,34$; NIS шкаласи $78,58 \pm 0,42$ балл билан баҳоланди.

Нейропатияларни скрининг қилиш учун 95% ўзига хосликни, 80% сезгирликни ҳисобга олган ҳолда Мичиган сўровномасидан (MNSI) фойдаланилган, бунда умумий балл 2 дан ортиқ бўлса, диабетик нейропатия мавжудлиги ҳақида гапиришга имкон беради. Шунини айтиш керакки ёш болалар учун бу истиснодир, бунда ушбу контингент учун саволлар соддалаштирилган ва тушунарли берилган ва баъзи саволлар бутунлай чиқариб ташланган, яъни сўровноманинг ўзгартирилган версияси таклиф қилинган.

Анкетанинг иккинчи қисмидан фойдаланган ҳолда беморнинг аҳолини баҳолашда тўғри ташхис қўйиш эҳтимоли ортади. Педиатрик ёш тоифасида касалликнинг клиник ва неврологик белгилари жуда кам бўлганлиги сабабли, MNSI яхши диагностика воситасидир. Ушбу анкета ёрдамида текширилган болалар ва ўсмирларда ўзига хослик эҳтимоли 99% га етди, бу субклиник босқичда ва клиник босқичда 10 ёшдан ошган болалар кичик гуруҳида 2,3 дан 2,5 баллга тўғри келди.

Кўпгина муаллифларнинг фикрига кўра радикулопатия орқа мия нервлари илдизларнинг мултифокал зарарланишлари кўпроқ бел-думғуза соҳасида бузилишлар билан ҳарактерланади. Диабетик радикулопатиянинг (Р) варианты 38 нафар болада ва фақат қондаги глюкоза миқдори нисбатан

барқарор бўлган болаларда кузатилди. ДН нинг олдинги шаклида бўлгани каби, оғриқ касаллик белгисининг аниқ намоён бўлиши эди. Оғриқ синдроми оғриқ кучида маълум фарқ билан бир неча ҳафта давом этади ва маълум вақтдан кейин (2-3 ойдан сўнг) кучсизлик ривожланади, кейин сон, тос соҳаси мушакларида атрофия пайдо бўлади.

Барча сезувчанлик тестлари сезиларли бўлмаган етишмовчиликни аниқлайди. Радикулопатия (Р) билан оғриган болаларнинг умумий сонидан фақат 3 тасида (3%) клиникаси жуда оғир ўтди, болалар касаллик даврида мустақил равишда ўзини ўзи парвариш қилиш, юриш қобилятини йўқотди. Оғриқ синдромининг давомийлиги баъзи ўсмирларда узок вақт давомида, баъзан 6 ойгача давом етди, 8 та беморда куйишишдан парастезияга ёки уюсишга ўтди. Атрофия 6 та беморда аниқланган, уларнинг 4 тасида кучли оғриқлар намоён бўлмаган, фақат кечаси оғриқлар кузатилган. 8 та ўсмирда парезлар рефлексларнинг юқолиши билан аниқланди. Ўртача TSS буйича балл $7,8 \pm 0,08$ бўлди. Субклиник босқичда радикулопатия (Р) бўлган беморлар, Б шаклида 30 боладан, фақат 6 киши, MNSI сўровномаси бўйича скрининг натижаси 2,7 баллни ташкил етди (норма 2 балл). Текширилган беморлар орасида 2 кишида бўйин радикулопатияси аниқланди. Барча кўрсаткичлар ишончли ҳисобланди, чунки биринчидан, улар ўз ҳолатини адекват таҳлил қиладиган ва саволларга аниқ жавоб берадиган ўсмирларда намоён бўлган, иккинчидан, ёши бир хил соғлом болалар билан солиштирганда мос равишда $p < 0,05$ аҳамиятлилиқ даражаси еди. Беморларнинг текширилган гуруҳида курак қисми радикулопатияси аниқланмади.

Сўнгги йилларда тўпланган маълумотлар радикулоплексопатияни аутоиммун микроваскулит, сегментларда дегенератсия ва демиелинизатсия ривожланиши билан кўрсатади. ЖССТ стандарт статистик маълумотларига кўра радикулопатиянинг тарқалиши жуда кам учрайдиган касаллик бўлиб, ўсмирлик даврида диабет билан оғриган беморларнинг 12% учради. TSS баллари аниқ ва юқори балл билан белгиланди-9,1 балл. Мичиган анкетаси (MNSI) 2,5 баллни кўрсатди.

Қандли диабет билан оғриган беморлар учун периферик ДН орасида энг кўп учрайдиган асоратлардан бири моноейропатиялардир (Ямагато С. 2002). Бизнинг текширувимизда 34 нафар бола ва ўсмирда моноевропатия аниқланган бўлиб, шундан 5 нафар беморда ўрта нервни билак канали соҳасидаги компрессияси ва 2 та беморнинг оёқларида сон нервини зарарланиши қайд этилган. Уларнинг барчаси ўсмирлик даврида эди, фақат биттаси 2-тур қандли диабет, қолганлари 1-тур диабет билан касалланган. Панжа соҳасидаги сезувчанликни ўзгариши ва атрофияси кафт туннел синдромининг оқибатида бўлди, болалар кучли оғриқ, оғриқ доимий, оғриқ қолдирувчи воситалар тасир қилмаслигига шикоят қилган. Углевод алмашинувини яхшилаш ва барқарорлаштириш билан ҳам оғриқ 9 ойдан ортиқ давом этди. TSS шкаласи бўйича ўртача балл 3,1 баллни, MNSI сўровномасида еса 2,9 баллни ташкил етди. Сон нерви зарарланишига келсак, 2 та беморнинг оғриғи ўртача, кўпинча увисиш кузатилган. Ушбу беморларда энг қийин нарсаси касалликнинг ушбу вариантыни бошқа этиологиянинг радикулопатиялари вариантыдан ажратиш эди. Объектив текширув мушак кучининг пасайишини, нерв проекцияси бўйлаб гипоестезияни кўрсатди. TSS шкаласида ўртача балл 5,5 баллни, MNSIнинг ўртача балли 2,1 баллни ташкил етди, кўриниб турибдики, оёқларда диабетнинг асоратини сезиш одатий ҳолдир.

Моноейропатиялар ёки кўп адабиёт манбалари краниал нейропатиялар қандли диабетда кўп учрайдиган асорат бўлиб, биринчи навбатда кўзни ҳаракатлантирувчи нервларни (III, VII камдан-кам ҳолларда IV ва VI БМН) зарарланади ва агар катталарда одатда ишемик табиатда бўлса, болалар ва ўсмирларда фокал ва мултифокал табиати билан изоҳланади. Кечишига қараб краниал вариант ўткир шаклга эга бўлади ва ҚДнинг ҳар қандай босқичида ривожланади ва ҚД турига боғлиқ бўлмайди. У жинсий фарқларга эга эмас ва гипергликемия даражаси билан яхши боғлиқ эмас. 2 та ўсмирда (клиник босқич) қонда глюкоза даражасининг ўртача миқдори фонида юз нервининг оғир парези ривожланди, касаллик ўткир бошланади (буни юз нервининг яллиғланишининг нейропатиясидан ажратиш керак);

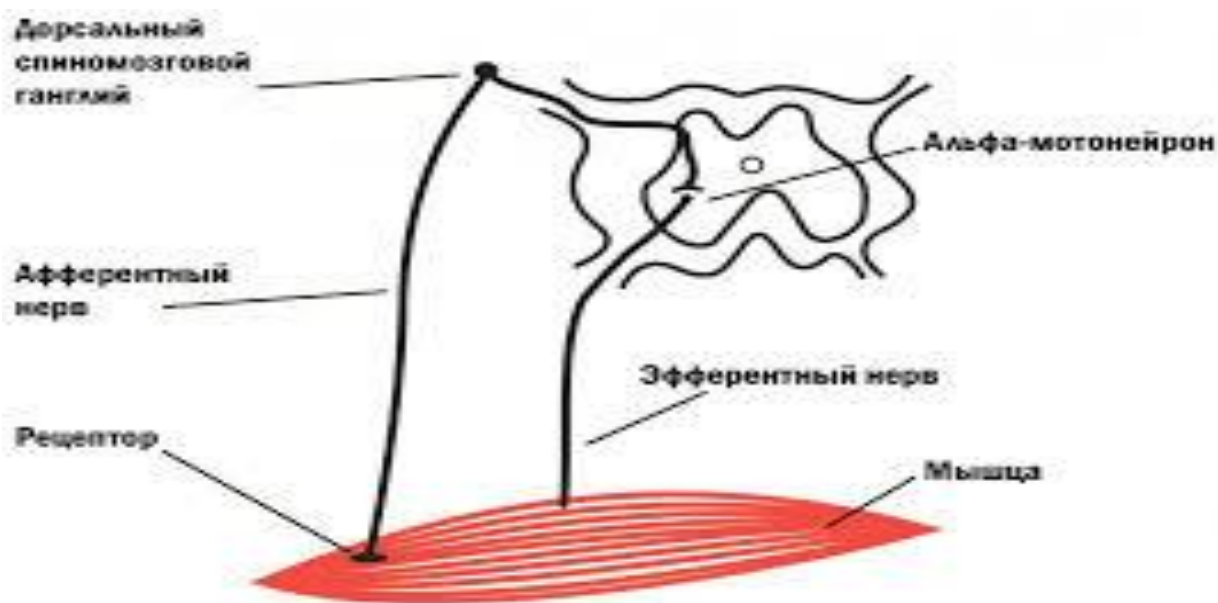
кучли ва чидаб бўлмас оғриқлар билан. Учинчи жуфт нервнинг зарарланиши периорбитал соҳада кучли оғриқдир. Оғриқ камайиши биланоқ кўз олмасининг ҳаракатчанлигида чекловлар пайдо бўлди, қорачикнинг ёруғликка реакцияси, аккомодация сақланиб қолди. Қайта тикланиш секин кечди, касалликнинг ўртача давомийлиги 2-3 ойни ташкил қилди, бир беморда кузатув даврида рецидив бўлди. TSS шкаласи бўйича оғриқ синдромининг интенсивлиги 4,2 баллга тенг бўлиб, бу оғриқнинг кўтарилган даражасини акс эттиради.

Шундай қилиб, болалар ва ўсмирларда ДН нинг аниқланган белгилари эрта диагностика ва прогностик кўрсаткичлар учун мезон бўлиб хизмат қилиши мумкин. ҚДда периферик асаб тизимининг энг тез-тез учрайдиган ва кўп сонли асоратлари сенсормотор полиневропатия ҳисобланади. Болалар ва ўсмирлардаги барча ҚД учун характерли клиник белги оғриқ синдромининг аниқлиги бўлиб, бўшашган парезлар, кучсизлик ва атрофия каби бузилишларининг интенсивлигининг пасайиши ҳисобланади. ДН нинг энг кам учрайдиган турлари диабетик плексопатия, мононевропатия вариантларидан сон нервларнинг шикастланиши ва краниал нервлардан блоксимон нервлар эди. Болалар ва ўсмирлардаги ДН патологик жараён ва ҚД турига ва гликемия даражасига боғлиқ эмас. Аммо бу диабетнинг давомийлигига, ирсий мойилликка, қушилган вирусли инфекцияга боғлиқ. Болалар ва ўсмирларда ДН мавжудлигини объектив акс эттирувчи асосий ва дастлабки симптомлар оғриқ белгилари бўлганлиги сабабли асаб тизимининг шикастланиш интенсивлигини баҳолаш учун TSS, MNSI, NDS ва NIS каби шкалалардан фойдаланиш муҳимдир.

3.3. Диабетик нейропатия билан оғриган беморларни электронеуромеографик текшириш.

Клиник ва субклиник босқичларда ДН нерв-мушак ўтказувчанлиги бузилишларини аниқлаш учун ЭНМГ алоҳида аҳамиятга ега. Периферик асаб тизимидаги патологик ўзгаришларни тан олишдаги аҳамияти ЭНМГни "олтин стандарт" даражасига олиб келди. Бундан ташқари, яқинда ўтказилган

тадқиқотлар диабетик полиневропатияларда аниқланган бузилишларнинг кўп сонли тавсифларини беради, бу ерда ўтказувчанлик бузилишининг табиати аксонал-демилинатсия сифатида аниқланади. Кўпгина муаллифлар диабетик полиневропатия билан оғриган болалар ва ўспиринларда ЭНМГни камроқ, аммо жуда маълумотли, ёшига, диабетнинг давомийлигига, диабет турига боғлиқ ҳолда тақдим этадилар; аммо шу билан бирга диабетик нейропатиянинг бошқа турлари (мононевропатия, плексопатия, радикулопатия) ҳақида жуда кам маълумотлар мавжуд ва энг муҳими бошқа периферик бузилишлар билан таққослашда муҳим.



Болалар ва ўсмирларда ДНда периферик нервларнинг шикастланиш даражаси ЭНМГ тадқиқоти билан таҳлил қилинди. Бунинг учун биз М-жавоб амплитудасининг параметрларини, самарали ва афферент толалар бўйлаб ўтказиш тезлигини ўрганиб чиқдик. Беморларда текширув ДН турига қараб ўтказилди.

Диабетик нейропатия билан оғриган беморлар 95 тасида ЭНМГ текшируви ўтказилди, улардан ҳар бир кичик гуруҳдан танлаб олинган, субклиник давридан 1-босқич 30 та бола, 2-босқич 30та ва клиник босқичдан 35 та бола. Яллиғланиш генезли полирадикулоневрити (ПРН) билан беморлар гуруҳида параллел равишда ЭНМГ нинг қиёсий таҳлили ўтказилди, нормал вариант сифатида соғлом бир хил ёшдаги назорат гуруҳининг маълумотлари

кабул қилинди. Катталарда ишлаётган ҳаракат бирликларининг сонини ўрганиш одатий ҳол бўлса, беморлар фарқли ўлароқ сенсор ўтказувчанлик ҳаракат потенциал параметрини (ХПП) баҳолаш асосида ўрганилди. ДПН гуруҳида 4, 5-жадвалларда келтирилган олинган маълумотлардан импульс ўтказувчанлиги тезлигининг (ИЎТ) аниқ пасайиши ва меёрий ХПП кўрсаткичларидан четга чиқишни кўриш мумкин. Олдинги периферик бузилишларнинг таҳлилини ҳисобга олган ҳолда (TSS, NDS, NIS ва MNSI) шкаласи бўйича, бир вақтнинг ўзида ЭНМГ шкала бўйича аниқланган баллар ва кўрсаткичлари ўртасидаги коррелятсияни амалга ошириш тўғри бўлди. Коррелятсия боғлиқлиги TSS, NDS, NIS, MNSI ва СПИ, ХПП $P=0,53$ $p=0,000002$ ва $P=0,45$, $p=0,000078$ ни кўрсатди, бу диагностика учун TSS, NDS ва NIS шкаласи, MNSI дан фойдаланишнинг методологик асослилигида ДН ва ДПН диагностикасида фойдаланиш мумкин, касалликнинг оғирлигини аниқлашда ЭНМГ дан фойдаланмаса ҳам булади. Ушбу тоифадаги М-жавобнинг амплитудаси субклиник босқичда бир оз пасайиш ва клиник босқичда бироз кўпроқ пасайиш билан белгиланди. Шундай қилиб, диабетик полинейропатия билан беморларда ушбу гуруҳдаги 3 та (30%) беморда дистал аксонопатия ва 12 та (22%) беморда демиелинатсия жараёни аниқланди. Яллиғланиш генезли ПРН болалар ва ўсмирлар гуруҳида (қиёсий гуруҳ) ЭНМГ иккала оёқ-қўлда ҳам сезиларли фарқларни кўрсатмади, бу зарарланишнинг симметриясини кўрсатади. TSS шкаласи ($P=0,251$; $p=0,003$) ва NIS шкаласи ($P=0,263$; $p=0,004$) бўйича, СМП бўлган гуруҳга қараганда юқори клиник симптомлар аниқланди. Агар СМП билан асосий гуруҳдаги М-жавоб кўрсаткичлари унчалик информатив бўлмаса, у ҳолда ПРН билан таққослаш гуруҳида М-жавобнинг кўзғалишнинг тарқалиш тезлиги билан тескари коррелятсияси олинган ($I=-0,282$). $p=0,011$; мос равишда $I=-0,258$, $p=-0,001$). MNSI сўровномаси туфайли нейропатия белгилари аниқланди, бу ерда ўртача балл $5,5 \pm 2,5$ ни ташкил этди, бу асосий гуруҳ кўрсаткичларидан юқори ($I=2,235$, $p=0,025$ таб. 5, 6).

3.5-жадвал

Асосий ва қиёсий гуруҳларнинг шкала кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	ДПН n=35	Қиёсий гуруҳ ПРН n=36	Соғлом назорат гуруҳи n=30
5-18 ёш			
TSS	2,9±2,6	5,7±3,0	0
NDS	71,2±1,1	74,4±1,5	0
MNSI	3,3±2,0	5,5±2,55	0

3.6-жадвал

ДПН, ПРН ва назорат гуруҳларида ЭНМГ кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	ДПН n=35	Қиёсий гуруҳ ПРН n=36	Назорат гуруҳи n=30
Афф. импульс ўтказувчанлик тезлиги, м/с	35,2±1,62**	31,1±1,23*	56,6±1,3*
Ефф. импульс ўтказувчанлик тезлиги, м/с	34,1±2,23	30,6±1,82	58,24±2,4
Максимал М-жавоб амплитудаси	4,8±0,32	4,1±0,21	8,3±0,52
Минимал М-жавоб амплитудаси	0,037±0,001	0,031±0,001	0,46±0,001
М-жавоб давомийлиги	8,8±0,38*	7,2±0,44*	19,1±0,33*
Сақланган ҳаракат бирлиги	155±6,3*	132±4,4*	254±6,8*

Изоҳ: * - кўрсаткичларга нисбатан фарқланишнинг ишончлилик даражаси $p<0,05$; **-ишончлилик даражаси $p<0,001$.

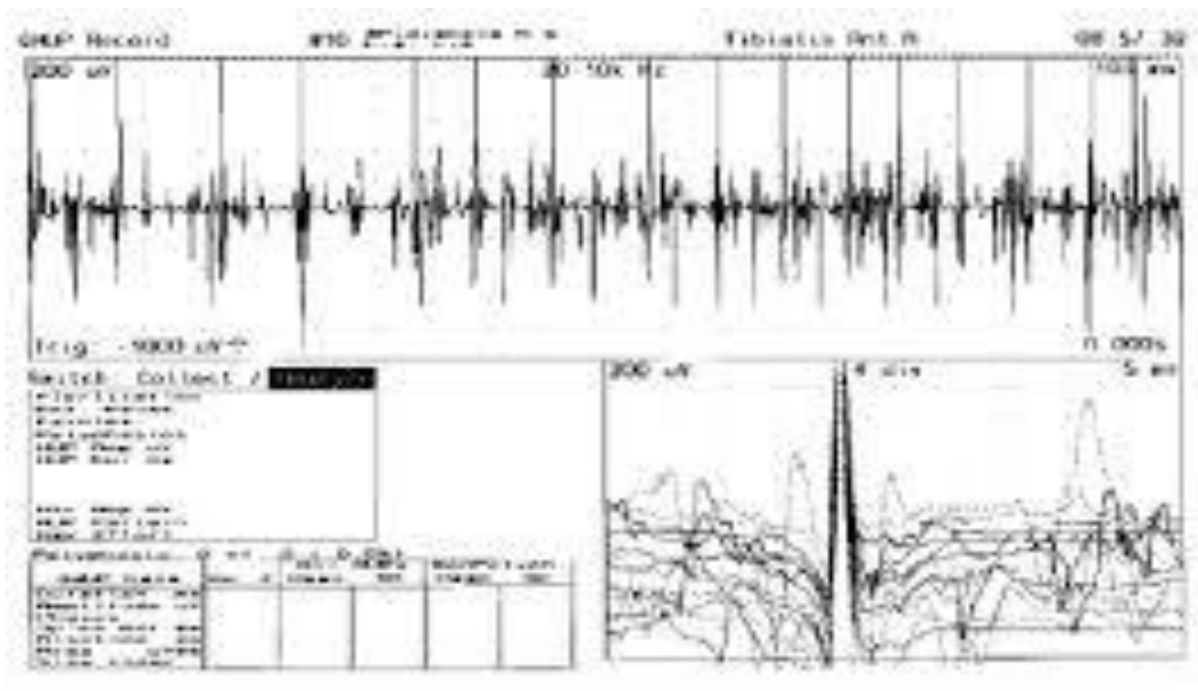


Рисунок 3. Игольчатая ЭМГ при исследовании мышц *m.tibialis anterior* D

Диабетик полинейропатия босқичлари учун ЭНМГ кўрсаткичи клиник босқичда кўрсаткичларнинг ошишини аниқлади, лекин энг муҳими, аниқ неврологик белгилар мавжуд бўлмаган субклиник босқичда болалар ва ўсмирларда меъёрий кўрсаткичларнинг бузилиши аниқланди. Оғриқ аломати устунлик қилади ва субклиник босқичда иккиламчи демиелинизация, сенсор, мотор жавоб кечикиши далил омили сифатида болади, соғлом гуруҳдан фарқли ўлароқ. Таққослаганда клиник босқичда латентлик статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошади, бу юқори демиелинизация жараёнини кўрсатади. Шундай қилиб, асаб толасининг шикастланиши КД жараёнининг давомийлигига боғлиқ.

Қиёсий жиҳатдан ЭНМГ радикулопатия бўлган 38 та болалар ва ўсмир беморлардан 30 тасида ўтказилди (3.7-жадвал). Асосий гуруҳда кичик болдир нервнинг М жавобининг ўртача қиймати пастки қисмда $1,01 \pm 0,91$ м/с, тизза ости соҳасида $1,01 \pm 0,89$ м/с ва бу кўрсаткичлар беморларда клиник босқичда, субклиник босқичда эса кичик болдир нерви $2,23 \pm 1,39$ м/с пастки қисмда ва тизза остида $2,22 \pm 1,13$ м/с ни кўрсатади ва бу кўрсаткичлар бўйича бир неча баравар юқори. Шунингдек, субклиник босқичда кичик болдир нервнинг

яширин қолдиғи ўртача $4,23 \pm 0,98$ м/с, клиник босқичда еса $3,83 \pm 1,30$ м/с ни ташкил этди. Бундан ташқари, кўзғалишнинг катта болдир нерви бўйлаб тарқалишининг секинлашиши аниқланди, латентлик субклиник босқичда ўртача $53,33 \pm 64,46$ м/с ни ташкил этди, клиник босқичда $44,29 \pm 19,71$ м/с.

3.7-жадвал

Радикулопатия, ПРН ва назорат гуруҳларида ЭНМГ кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	ДН нинг радикулопатия тури n=30	Қиёсий гуруҳ ПРН n=36	Назорат гуруҳи n=30
Афф. импульс ўтказувчанлик тезлиги, м/с	$36,4 \pm 1,2^{**}$	$31,1 \pm 1,23^*$	$56,6 \pm 1,3$ *
Ефф. импульс ўтказувчанлик тезлиги, м/с	$35,3 \pm 1,34^*$	$30,6 \pm 1,82$	$58,24 \pm 2,4$
Максимал М- жавоб амплитудаси	$5,1 \pm 0,44$	$4,1 \pm 0,21$	$8,3 \pm 0,52$
Минимал М- жавоб амплитудаси	$0,043 \pm 0,001$	$0,031 \pm 0,001$	$0,46 \pm 0,001$
М-жавоб давомийлиги	$7,9 \pm 0,45^*$	$7,2 \pm 0,44^*$	$19,1 \pm 0,33^*$
Сақланган ҳаракат бирлиги	$142 \pm 6,3^*$	$132 \pm 4,4^*$	$254 \pm 6,8^*$
TSS балл	$4,09 \pm 2,31$	$5,7 \pm 3,0$	0
NDS балл	$6,38 \pm 2,06$	$11,9 \pm 3,5$	0
MNSI балл	$3,62 \pm 1,56$	$5,5 \pm 2,55$	0

Изоҳ: * - кўрсаткичларга Нисбатан фарқланишнинг ишонч-лилиқ даражаси $p < 0,05$; ** - ишончлилиқ даражаси $p < 0,001$.

Беморларни ҳар хил ДН турларига бўлишда асосий гуруҳдан мононевропатиялар, краниал нервларнинг шикастланиши билан аниқланган болалар ва ўсмирлар ажратиб олинган, улардан фақат III ва VII жуфт нервларда шикастланишлар бўлган беморлар топилган. Шундай қилиб ўрганилаётган беморларда юз нервининг ЭНМГ таҳлилини баҳолашда М-жавобдаги ўзгаришлар ўртача $2,2 \pm 0,1$ мВ ва ИЎТ бўйича рақамларнинг

ўртача позицияси $35,6 \pm 1,7$ м/с гача аниқланди, бу соғлом болалар билан солиштирганда тезликнинг аниқ пасайишини кўрсатади (3.8-жадвал).

3.8-жадвал

Юз нервнинг нейропатияси ва кўзни ҳаракатлантирувчи нервнинг шикастланиши бўлган болалар ва ўсмирларда ЭНМГ натижалари

Кўрсаткичлар	ДН нинг моновевропатия тури n=30	Қиёсий гуруҳ ПРН n=36	Назорат гуруҳи n=30
Афф. импульс ўтказувчанлик тезлиги, м/с	$38,7 \pm 2,3^{**}$	$31,1 \pm 1,23^{*}$	$56,6 \pm 1,3^{*}$
Ефф. импульс ўтказувчанлик тезлиги, м/с	$37,8 \pm 2,4^{*}$	$30,6 \pm 1,82$	$58,24 \pm 2,4$
Максимал М- жавоб амплитудаси	$5,8 \pm 0,61$	$4,1 \pm 0,21$	$8,3 \pm 0,52^{*}$
Минимал М- жавоб амплитудаси	$0,042 \pm 0,001$	$0,031 \pm 0,001^{*}$	$0,46 \pm 0,001$
М-жавоб давомийлиги	$6,3 \pm 0,74^{*}$	$7,2 \pm 0,44^{*}$	$19,1 \pm 0,33^{*}$
Сақланган ҳаракат бирлиги	$158 \pm 5,3^{*}$	$132 \pm 4,4^{*}$	$254 \pm 6,8^{*}$
TSS балл	$3,66 \pm 1,14$	$5,7 \pm 3,0$	0
NDS балл	$9,6 \pm 4,1^{*}$	$11,9 \pm 3,5$	0
MNSI балл	$3,3 \pm 2,42$	$5,5 \pm 2,55^{*}$	0

Изоҳ: * - кўрсаткичларга Нисбатан фарқланишнинг ишонч-лилиқ даражаси $p < 0,05$; **-ишончлилиқ даражаси $p < 0,001$.

Шундай қилиб қандли диабетнинг етарлича узоқ кечиши бўлган болалар ва ўсмирларда миелин толалари етишмовчилиги аниқланди, бу нерв импульсини ўтказиш учун патомеханик жиҳатдан етарли эмас, натижада диабетик нейропатияга ва жараённинг ривожланишига олиб келади. Параметрларни клиник, электромиографик бўйича таҳлилини баҳолагандан сўнг сўровномаларга умумий балл қўшилган ҳолда TSS ва М-жавобнинг амплитудаси ўртасидаги салбий чизиқли муносабатлар тасвирланади, шунингдек NDS индекси ва ҚТТ (қузғалиш тарқалиш тезлиги) кўрсаткичлари

диабетик нейропатия белгиларининг кучайиши фонида аксонларнинг ҳолати ёмонлашишини кўрсатади. Буларнинг барчаси диабетик демиелинизатсия, яъни иккиламчи генезис жараёнини тасдиқлайди. Албатта ЭНМГ техникаси диабетик нейропатияни ташхислашда, айниқса субклиник босқичда афзалликларга эга. Аммо болаларнинг ёши, скалаларда тестлаш каби усулнинг кўп босқичларини чеклайди. Шунини таъкидлаш керакки, ташхис қўйиш учун асос бўлган асосий симптом оғриқ бўлиб у ўз-ўзидан текширувлар учун боланинг психо-эмоционал кайфиятини процедура фойдасига эмас, процедуранинг давомийлиги ярим соатдан кўпроқ вақтни ташкил этади, талабларга риоя қилиш, ҳарорат режими, бу диагностика усулини амалга оширишни сезиларли даражада чеклайди. Шунга кўра болалар ва ўсмирларда диабетик нейропатиянинг эрта янги диагностика усуллари излаш зарур ва ўринлидир.

4-БОБ

ДН ларда шох парданинг лазерли конфокал микроскопи ёрдамида текшириш натижалари

Қуйидаги тадқиқот усули Санкт-Петербург шаҳри Суворовский мавзейидаги “EUROMED” кўп тармоқли тиббиёт марказида ДН билан касалланган 18 та беморда ўтказилди. Бунда илгари кўз жароҳати бўлган болалар ва ўсмирлар ёки кўз соҳасига жарроҳлик аралашуви бўлганлар, кўзининг туғма нуқсони борлар, текширувдан бош тортган беморлар (уларнинг ота-оналари) олинмади. Лазер Комфокал микроскоп усули билан текширишдан олдин беморлар стандарт офталмологик текширув босқичларидан (кўз туби, периметрия, микроскопик текширув) ўтдилар. Олинган маълумотларни таҳлил қилиш лазерли Комфокал микроскоп усули шкала кўрсаткичлари (3-бобдаги маълумотлар) ва перифериядаги асаб толаларини миқдорий ва сифат кўрсаткичларини қайд этиш учун миқдорий сенсор тестлаш билан таққосланган. Муҳим жиҳати ДН нинг клиник ва

субклиник босқичини ажратиш эди, чунки бу жараённинг вазифаси лазерли Комфокал микроскоп усули ДНларни эрта аниқлашнинг маркери эканлиги исботланди. Шу билан бирга периферик нервларда бузилиш бўлмаса шох пардадаги ўзгаришлар субклиник босқичнинг асосий мезонидир. Текширувни ўзига хослиги ҳисобга олган ҳолда мезонларга 10 ёшдан катта болалар, қонда канд миқдори ортиши исботланган ва ўрганиш хусусиятларига кўра беморларнинг кўпчилиги сенсо-мотор полиневропатия бўлган беморлар киритилган.

4.1. Лазерли конфокал корнеал микроскопига кўра ДПН беморларининг хусусиятлари

Лазерли Конфокал микроскоп касаллик босқичларини (субклиник ва клиник босқичлар) ҳисобга олган ҳолда 10 ёшдан катта (18 ёшгача) бўлган беморларда қўлланилган, ушбу тадқиқотни тўлиқ объективлаштириш учун ҚД турини, касалликнинг давомийлигини ҳисобга олган ҳолда коррелятсия мониторинги ўтказилди. Шу билан бир қаторда, электронейромиография ўртача қиймати ва оғриқ синдромига сезувчанлик даражасини аниқлаш учун TSS, NDS ва NIS шкалаларидан фойдаланилди.

Комфокал микроскопда текшириш учун 10 ёшдан катта булган 18 та бемор олинган, улардан субклиник босқичда 10та ва клиник босқичидаги 8 тани ташкил қилди. Текширилаётган беморларда HbA1s маълумотларига кўра, қонда глюкоза миқдори ўртача $8,2 \pm 1,5$.

4.1-Жадвал

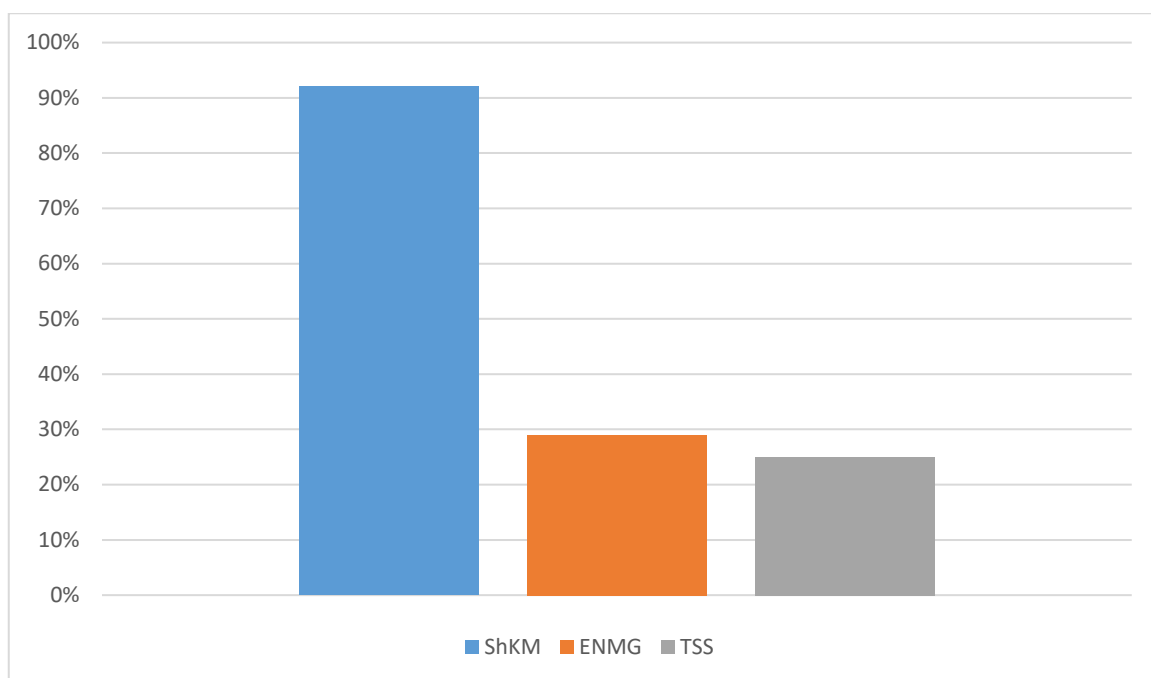
ДН билан касалланган беморларда ШКМ, TSS тест шкаласи ва электронейромиёграфия кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	ДН n=18			
	Ўғил болалар		Қиз болалар	
	Субклиник босқич n=5	Клиник босқич n=4	Субклиник босқич n=5	Клиник босқич n=4

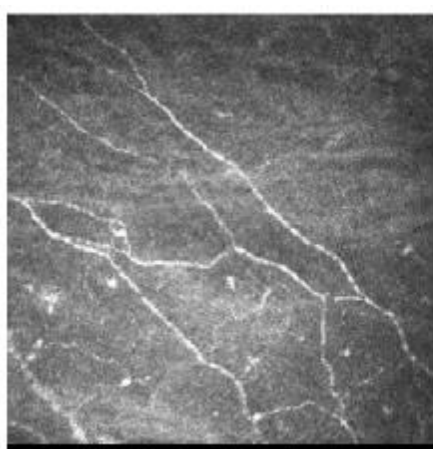
Кс (симметрия)				
Ўнг кўз (ПГ)	0,92±0,05	0,88±0,09*	0,95±0,04	0,94±0,05
Чап кўз (ЛХ)	0,87±0,03**	0,93±0,05	0,89±0,06**	0,95±0,04
Ка (ангиотрогия)	0,92±0,04	0,86±0,02	0,94±0,07	0,87±0,05*
Ўнг кўз (ПГ)	0,95±0,03	0,86±0,03*	0,97±0,035	0,92±0,05
Чап кўз (ЛХ)	0,9±0,06	0,86±0,09	0,92±0,03**	0,97±0,04
М-жавоб МВ	4,17±1,78*	4,7±1,63	5,98±1,82	4,53±1,33
ҚТТ м/с	47,6±6,5	52,1±4,6*	47,9±6,1	52,8±5,3
TSS	4,2±1,1*	5,6±1,24	4,6±1,23*	5,8±1,41
NIS	66,1±2,3*	78,6±2,11	67,2±1,15	77,8±2,25*

КМ маълумотларига кўра баҳолаш Кс симметрияси йуналиши ва Ка нинг анизотропияси йуналиши бўйича қийматларнинг сезиларли даражада пасайиши аниқланди, беморларда Ка йуналиши бўйича маълумотлар 1 -типли ҚД да ДН нинг субклиник босқичда бу тадқиқот усулининг юқори намунавийлигини кўрсатади.

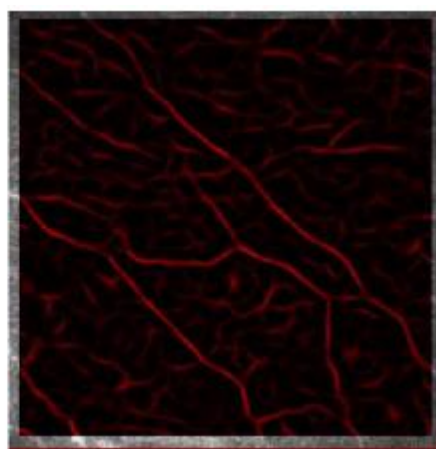
Ушбу тадқиқотнинг долзарблиги ДН ни эрта ташхислаш билан боғлиқ, болалик даврида тест шкаласи маълумотлари ва ЭНМГ инструментал маълумотлари кўп ҳолларда (амалий соғлиқни сақлашда) тўлиқ маълумот бермайди, айрим ҳолатлардан болалар кўрқиб кетган ҳолларда улар саволларга ҳар доим ҳам тўғри жавоб бермайди. ЭНМГ ҳолатларида бўлгани каби тестдан ўтказишда ҳам ҚД нинг дастлабки босқичларида тадқиқот шубҳали бўлади. Кўриниб турибдики ШКМ туфайли патологик бузилишлар босланғич (субклиник) босқичда деярли 100% аниқланади, бу босқичда ЭНМГ фақат 30% ҳолларда сезиларли даражада ўзгаради.



4.1-расм. ДН нинг субклиник босқичидаги беморлар гуруҳида шох парда нервларида КМ (лазер ШКМ бўйича) ва периферик нервларда (ЭНМГ, ТСС бўйича) патологик ўзгаришлар ҳолатлари (%).

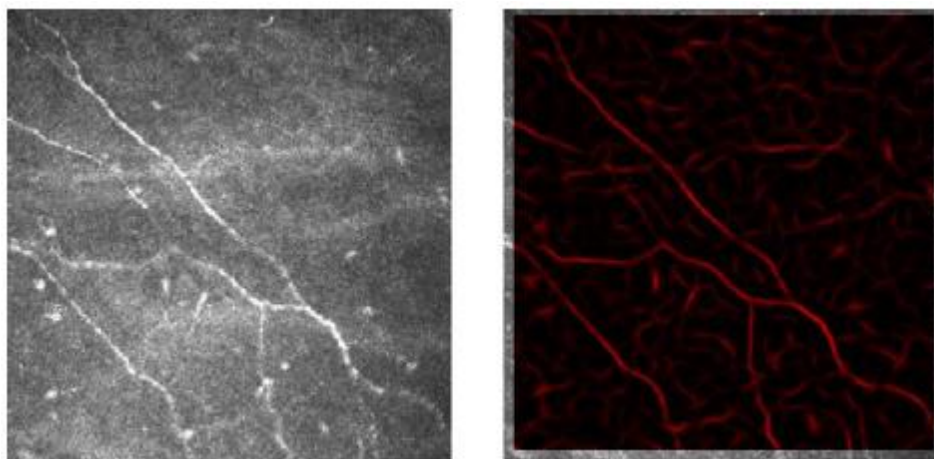


a)



б)

4.2-расм. OD нинг конфокал тасвири (а), (б) - автоматлаштирилган таҳлил алгоритми ёрдамида нервларнинг жойлашуви харитаси, бу ерда $K_a = 3,1$; $K_c = 0,86$.



. а)

б)

4.3.-расм. OS нинг конфокал тасвири (а), (б) - автоматлаштирилган таҳлил алгоритми ёрдамида нервларнинг жойлашуви харитаси, бу ерда $K_a = 2,47$; $K_c=0,94$. K_a учун ПА 22% ни ташкил етди; K_c учун ПА 8,8% бўлиб чиқди.

Текширув давридаги буралиш (илон изи кўринишида) кўрсаткичларидаги олинган ўзгаришлар адабиёт маълумотлари билан тасдиқланган (Черненкова 2021). ЭНМГ параметрларининг K_a йуналиши билан корреляция коэффициенти субклиник босқичда 1-тур ҚД бўлган беморларда М-жавобда, кичик болдир нерв ҚТТ (қўзғалиш тарқалиш тезлиги) $p=0,479$, $p\leq 0,03$, $p=-0,471$, $p\leq 0,04$, $p=-0,652$, $p\leq 0,002$ аниқланди. Катта болдир нерв худди шу кўрсаткичларга кўра, $p=-0,483$, $p\leq 0,03$. М-жавобнинг қийматларига кўра K_c йуналиши билан корреляция коэффициенти ҚТТ $p=-0,52$, $p\leq 0,01$, $p=-0,478$, $p\leq 0,03$ (4.2, 4.3-жадваллар).

4.2-жадвал

1-турли ҚД ли ДН нинг субклиник босқичда текширилаётган болаларда ЭНМГ кўрсаткичларнинг ШКМ (шоҳ парда конфокал микроскопияси)

билан корреляция коэффциенти

			Каниз ОД	Каниз ОС	Каниз мин	Ксйм ОД	Ксйм ОС	Ксйм мах
		г	0,486	0,056	179	0,622	0,540	112

Ro Спирман	Кичик болдир нервининг М- жавоби	P	0,030*	0,815	449	0,003*	0,014*	640
		n	10	10	10	10	10	10
	Кичик болдир нервининг ҚТТ	г	0,649	0,380	226	0,405	0,389	437
		P	0,002*	0,098	0,337	0,076	0,090	0,054
		n	10	10	10	10	10	10
	Кичик болдир нервининг РЛ и	г	0,469	0,135	0,016	0,091	0,149	0,036
		P	0,037	0,570	946	0,703	0,531	881
		n	10	10	10	10	10	10
	Катта болдир нервининг М- жавоби	г	0,254	0,497	0,310	0,403	0,114	0,092
		P	0,280	0,026*	184	0,078	0,634	700
		n	10	10	10	10	10	10
	Катта болдир нервининг ҚТТ	г	0,038	0,233	0,030	0,368	0,097	0,087
		P	0,873	0,324	900	0,111	0,683	715
		n	10	10	10	10	10	10
	Катта болдир нервининг РЛ	г	0,155	0,367	0,409	0,190	0,013	0,235
		P	0,513	0,111	173	0,423	0,956	318
		n	10	10	10	10	10	10
	Болдир нервининг С- жавоби	г	0,313	0,070	0,264	0,032	0,247	0,170
		P	0,179	0,769	261	0,895	0,294	473
		n	10	10	10	10	10	10
	Болдир нервининг ҚТТ	г	0,114	0,1	0,235	0,482	0,283	0,060
		P	0,633	0,675	318	0,031*	0,227	801
		n	10	10	10	10	10	10
	Иссиқлик сезгирлик чегараси	г	0,313	0,334	0,027	0,678	0,001	0,328
		P	0,179	0,150	910	0,001*	0,997	158
		n	10	10	10	10	10	10
	Совуққа сезгирлик чегараси	г	0,274	0,439	0,200	0,114	0,475	0,404
		P	0,242	0,053	397	0,632	0,034*	277
		n	10	10	10	10	10	10

	HbA1c	г	0,038	0,123	0,177	0,013	0,277	0,175
		P	0,872	0,606	455	0,958	0,238	461
		n	10	10	10	10	10	10

Изоҳ: * - кўрсаткичларга нисбатан фарқланишнинг ишончлилиқ даражаси $p < 0,05$.

ҚД билан оғриган беморларда ШКМ ва ЭНМГ кўрсаткичлари бўйича корреляция коэффциенти баҳолаш, аниқ клиник белгилар бўлмаса, Ка ва Кс йуналишидаги дастлабки босқичдаги ўзгаришларни кўриш имконини берди.

1 -тур ҚД да ДН билан оғриган беморларнинг клиник босқичида ШКМ ва ЭНМГ кўрсаткичлари ҳақидаги маълумотлар катта қизиқиш уйғотади.

1-тур диабетга чалинган болалар ва ўсмирларда ДПН нинг клиник босқичида корреляция таҳлили коэффциенти болдир нервнинг С-жавоби билан Ка йуналиши бўйича сезиларли ўзгаришларни кўрсатди $r = -0,526$, $p \leq 0,017$, бунда минимал қиймати $r = -0,468$, $p \leq 0,032$, шу билан бирга, Кс йуналишидаги максимал қиймат $r = -0,558$, $p \leq 0,01$ (4.4-жадвал).

4.4-жадвал

1-тур ҚД да ДН нинг клиник босқичида бўлган беморларда ШКМ ва ЭНМГ маълумотларига кўра корреляция коэффциенти

			Каниз ОД	Каниз ОС	Каниз Мин	Ксйм ОД	Ксйм ОС	Ксйм мах
Ро Спирман	Кичик болдир нervининг М- жавоби	г	0,402	0,077	0,294	0,182	0,274	0,127
		P	0,077	0,757	0,204	0,447	0,242	0,594
		n	8	8	8	8	8	8
	Кичик болдир нervининг ҚТТ	г	0,054	0,062	0,024	0,197	0,357	0,027
		P	0,804	0,787	0,932	0,424	0,147	0,944
		n	8	8	8	8	8	8
	Кичик болдир нervининг РЛ	г	0,214	0,134	0,202	0,117	0,112	0,042
		P	0,362	0,574	0,394	0,622	0,647	0,834
		n	8	8	8	8	8	8
	Катта болдир	г	0,274	0,384	0,437	0,147	0,094	0,192
		P	0,242	0,097	0,054	0,534	0,687	0,422

	нервининг М- жавоби	n	8	8	8	8	8	8
	Катта болдир нервининг ҚТТ	г	0,022	0,247	0,142	0,067	0,314	0,022
		P	0,907	0,287	0,557	0,784	0,172	0,932
	Катта болдир нервининг РЛ	n	8	8	8	8	8	8
		г	0,367	0,297	0,377	0,407	0,187	0,247
		P	0,104	0,204	0,104	0,074	0,434	0,294
	Болдир нервининг С- жавоби	n	8	8	8	8	8	8
		г	0,524	0,264	0,464	0,404	0,032	0,272
		P	0,014*	0,262	0,037*	0,077	0,902	0,247
	Болдир нервининг ҚТТ	n	8	8	8	8	8	8
		г	0,252	0,212	0,124	0,384	0,207	0,152
		P	0,277	0,364	0,612	0,097	0,382	0,517
	Иссиқликка сезгирлик чегараси	n	18	18	18	18	18	18
		г	0,287	0,124	0,277	0,054	0,242	0,047
		P	0,217	0,597	0,234	0,814	0,307	0,852
	Совуққа сезгирлик чегараси	n	8	8	8	8	8	8
		г	0,022	0,112	0,024	0,562	0,377	0,567
		P	0,934	0,637	0,914	0,012*	0,102	0,007*
	HbAls	n	8	8	8	8	8	8
		г	0,252	0,342	0,084	0,752	0,272	0,802
		P	0,284	0,137	0,714	0,000	0,242	0,000
		n	8	8	8	8	8	8
		г	0,252	0,342	0,084	0,752	0,272	0,802
		P	0,284	0,137	0,714	0,000	0,242	0,000

Изоҳ: * - кўрсаткичларга нисбатан фарқланишнинг ишончлилик даражаси $p < 0,05$.

Шундай қилиб периферик зарарланишнинг неврологик белгилари мавжуд бўлган клиник босқичда етарлича юқори ЭНМГ кўрсаткичи қайд этилган, Ка ва Кс йўналиши бўйича кўрсаткичлар ишончлиликнинг энг юқори даражаси қайд этилган, буралиш белгилари сенсоримотор толаларда пасайиши ва М-жавобнинг ортиши кузатилади, бу эса ушбу тоифадаги беморларнинг ташхислашда маркер бўлиб хизмат қилиши мумкин .

Яллиғланш генезли ПРН билан оғриган болалар ва ўсмирларда ШКМ, ЭНМГ таҳлиллари натижалари 100 нафар бемордан 15 нафар болада

ўтказилди, ДН билан оғриган болалар ва усмирларда касаллик белгиларни ва Ка ва Кс йуналишларидаги хусусиятларни қиёсий аниқлаш учун. Улар жараённинг ўткир босқичига кирган бўлсалар ҳам, периферик нервларнинг аниқ клиник неврологик шикастланишлари, нейрофизиологик белгилар учун далил базаси ва шкалалар билан тасдиқланиш учун диагностика жараёнига ШКМ усулини киритиш керак, чунки бу касалликнинг прогнози ва олинган натижаларнинг ишончлилиги ҳақида тўлиқ маълумот беради Шундай қилиб Ка ва ЭНМГ йуналиши бўйича корреляция коэффциенти кўрсаткичлари 3,1 ни, Кс йуналиши бўйича ва М-жавоб кўрсаткичлари 0,86 ни кўрсатди. Ка ва Кс йуналиши бўйича ДПН ва ПРН билан оғриган беморлар ўртасидаги қиёсий жиҳатдан (сенсомотор диабетик полиневропатия, фақат икки турдаги диабет билан касалланган клиник босқичдаги болалар олинган) кўрсаткичлар 3,3 эди, бу иккала қиёсий гуруҳларда ҳам демиелинизасия жараёни кўрсатди.

Шундай қилиб, ЭНМГ субклиник босқичда диабетик нейропатияларни текширишга ёрдам беради, лекин фақат катта миелинли толаларнинг афзаллиги билан ва суровнома бўйича тест натижалари миелинсиз толаларнинг шикастланиш даражасини аниқлаш учун мос келади, бу етарли эмас ва шунга кура лазер ШКМ усули диагностикада кўплаб муаммоларни ҳал қилиши мумкин. Усул ўзига хос ноёб ва морфологик жиҳатдан яқин деб ҳисобланганлиги сабабли унинг аҳамияти жиҳатидан бебаҳодир. ШКМ патологик жараёнга микроструктура таҳлили даражасида Объектив баҳо беришга, асаб толалари бўйлаб зарарланиш даражасини аниқлашга имкон беради. Барча шубҳаларни йўқ қилиш учун лазерли ШКМ тадқиқотлари клиник, электронейромиёграфик ва функционал тестлар натижаларини таҳлил қилиш билан параллел равишда амалга оширилди. Бу ерда ЭНМГ ва йўналиш анизотропия коэффциенти билан аниқ боғлиқлик мавжудлиги кузатиб борилади. Нерв импулсини ўтказиши бузилиши табиатига кўра, йўналиш анизотропия коэффциенти аҳамиятининг прогрессив пасайиши қайд этилган. Диабетик нейропатия билан оғриган болалар ва ўсмирларда лазерли ШКМ нинг олинган натижалари 3-бобда қўлланилган тадқиқот натижаларига зид эмас, балки ҚД

асоратлар хавфини прогнозлаш ва аниқлаш сифатида юқори диагностик аҳамиятга эга эканлигини кўрсатди.

5 БОБ. ДИАБЕТИК НЕЙРОПАТИЯЛИ БОЛАЛАР ВА ЎСМИРЛАРНИНГ КЛИНИК ВА ЛАБОРАТОРИЯ ХУСУСИЯТЛАРИ

5.1. Текширувдаги болалар ва ўсмирларда нейротрофик ва цилиар омили ҳолати

Диабетик полинейропатия периферик нервларда томирларининг бузилиши билан бевосита боғлиқ ва албатта, қондаги глюкоза даражаси билан ҳам параллел боғлиқдир. Ҳаммага маълум факт - глюкоза метаболизми етишмовчилиги сорбитолнинг кўпайишига олиб келади, шунинг учун болалар ва ўсмирлардаги полинейропатиянинг характериға алдозоредуктаза ва сорбитолдегидрогеназа таъсирини таҳлил қилиш жуда муҳимдир.

Тадқиқот қандли диабет туридан қатъи назар ДН билан оғриган 95 та беморда ўтказилди. Назорат гуруҳига ҚД сиз соғлом болалар (30та) ва

яллиғланиш генезли полинейропатияси бўлган болалар (30та) олинди. Назорат таҳлилида алдозоредуктаза (АД) фаоллиги ҳар уч гуруҳда ҳам унчалик фарқ қилмади ва ўртача 0,2 ТБ ни ташкил этди. Шу билан бирга, ДПН билан оғриган болаларда сорбитолдегидрогеназа (СД) бир хил гуруҳларга нисбатан сезиларли даражада ошди; ДПН билан оғриган болалар ва ўсмирларда ўртача $35,2 \pm 1,46$ нмол/мл ни ташкил этди; яллиғланиш генезли полирадикулоневрит (ПРН) бўлган болалар ва ўсмирларда ўртача кўрсаткичи $7,3 \pm 1,1$ нмол/мл тенг келди. 1-тур қандли диабет бўлган болаларда СД ўртача $56,5 \pm 2,32$ нмол/мл ни ташкил этган бўлса, 2-тур ҚД бўлган болаларда максимал кўрсаткичи $19,9 \pm 1,42$ нмол/мл ни ташкил этди. Яна бир муҳим жиҳати босқичлар ўртасидаги фарқ эди, клиник босқичда СД $50,8 \pm 2,44$ нмол/мл ва субклиник босқичдаги болаларда $24,2 \pm 2,36$ нмол/мл, бу ерда $p = 0,03$. Шундай қилиб, тадқиқот натижаларини баҳолаб, ҚД турига ва касалликнинг давомийлигига қараб болалар ва ўсмирларда диабетик полинейропатиянинг ривожланишида СД (полиол йўлининг ферменти) нинг бевосита иштирокини ишонч билан қайд этишимиз мумкин.

5.1-Жадвал

Текширилган болалар ва ўсмирларда СД (сорбитолдегидрогеназа) фаоллиги (нмол/мл)

Касаллик турлари ва босқичлари	СД
ДП субклиник босқич	$24,2 \pm 2,36$
ДП клиник босқич	$50,8 \pm 2,44$
ДП ўртача	$35,2 \pm 1,46$
ПРН	$7,3 \pm 1,1$
1-тур ҚД	$56,5 \pm 2,32$
2-тур ҚД	$19,9 \pm 1,42$
Соғлом болалар	9,1 гача

Кўпгина илмий тадқиқотчилар нейротрофик омил периферик асаб тизимини ҳимоя қилиш ва қўллаб-қувватлашда муҳим рол ўйнашини, шунингдек, миелинни Шванн хужайралари билан мустаҳкамлашга ёрдам беришини аниқладилар.

Шванн хужайралари аксонларга кучли таъсир кўрсатиши сабабли, айнан нейротрофик омил дефицити даражаси, қандли диабет фонида периферик нервларнинг шикастланишининг ёмонлашиши ва ривожланишига олиб келади деган гумон бор. Бунинг учун илгари тавсифланган гуруҳларда цилиар (CNTF) ва нейротрофик (BDNF) омиллар ўрганилди. Натижаларга кўра, болалар ва ўсмирларда CNTF (цилиар) омил ўртача $21,0 \pm 1,41$ нг/мл ни кўрсатди, соғлом болаларда бу кўрсаткич $10,9 \pm 0,32$ нг / мл ни ташкил этди, аммо ПРН (яллиғланиш генезли полирадикулоневрит) бўлган болаларда $19,5 \pm 1,24$ нг/мл га тўғри келди, бу ерда $p=0,001$. Шу билан бирга, ДПН билан оғриган болалар ва ўсмирларда мия нейротрофик омили (BDNF) ўртача $9578 \pm 1,22$ пг/мл ни ташкил қилади, соғлом болаларда натижалар $6233 \pm 0,84$ мкг/мл нормага яқин ва энг қизиғи шундаки, ПРН билан оғриган болаларда улар ўзгартирилди ва $9379 \pm 1,16$ пг/мл га тўғри келди, бу муҳимлиги $p=0,0001$ ни ташкил қилади.

ҚД турига қараб болалар ва ўсмирларнинг нейротрофик омилларини таҳлил қилганда, ҚД 2-тур бўлган болалар ва ўсмирларда бу омил сезиларли даражада юқори эканлиги маълум бўлди. Шундай қилиб, 1-тур диабет ДПН билан оғриган болалар ва ўсмирларда BDNF ўртача $9652 \pm 0,26$ пг/мл, 2-турда эса ўртача $9074 \pm 0,88$ пг/мл ни ташкил қилади, бу ерда $p=0,001$. Шу билан бирга, субклиник босқичда ўртача BDNF кўрсаткичлари $8778 \pm 0,68$ пг/мл, клиник босқичда эса $9640 \pm 1,53$ пг/мл, бу ерда $p=0,0001$.

Касалликнинг давомийлигига қараб мия нейротрофик омилнинг ўзгаришига келсак, 10 йилдан ортиқ вақт давомида биров пасайиши кузатилди ва $8282 \pm 2,12$ пг/мл га тенг, эҳтимол бу факт анча узоқ давом этган касалликга мослашув билан боғлиқ.

Аммо цилиар омил ҳақида бундай дейиш мумкин эмас, бу ерда CNTF касалликнинг узоқ даврига кўрсаткичларнинг ошиши билан жавоб беради, бу ўртача $30,9 \pm 2,23$ нг / мл, $p=0,0001$.

5.2-жадвал

Текширилаётган гуруҳларда цилиар (CNTF) ва мия нейротрофик (BDNF) омиллар таҳлили

Касаллик турлари ва босқичлари	CNTF (нг/мл)	BDNF (пг/мл)
ДПН ўртача	$21,0 \pm 1,41$	$9578 \pm 1,22$
ПРН	$19,5 \pm 1,24$	$9379 \pm 1,16^*$
1-тур ҚД ли ДН	$22,6 \pm 1,62$	$9652 \pm 0,26$
2-тур ҚД ли ДН	$19,8 \pm 2,21^*$	$9074 \pm 0,88^*$
Соғлом болалар	$10,9 \pm 0,32$	$6233 \pm 0,84$
ДН субклиник босқич	$18,8 \pm 2,41^*$	$8778 \pm 0,68$
ДН клиник босқич	$22,7 \pm 1,64$	$9640 \pm 1,53^*$
10 йилдан кўп ДН	$30,9 \pm 2,23$	$8282 \pm 2,12^*$

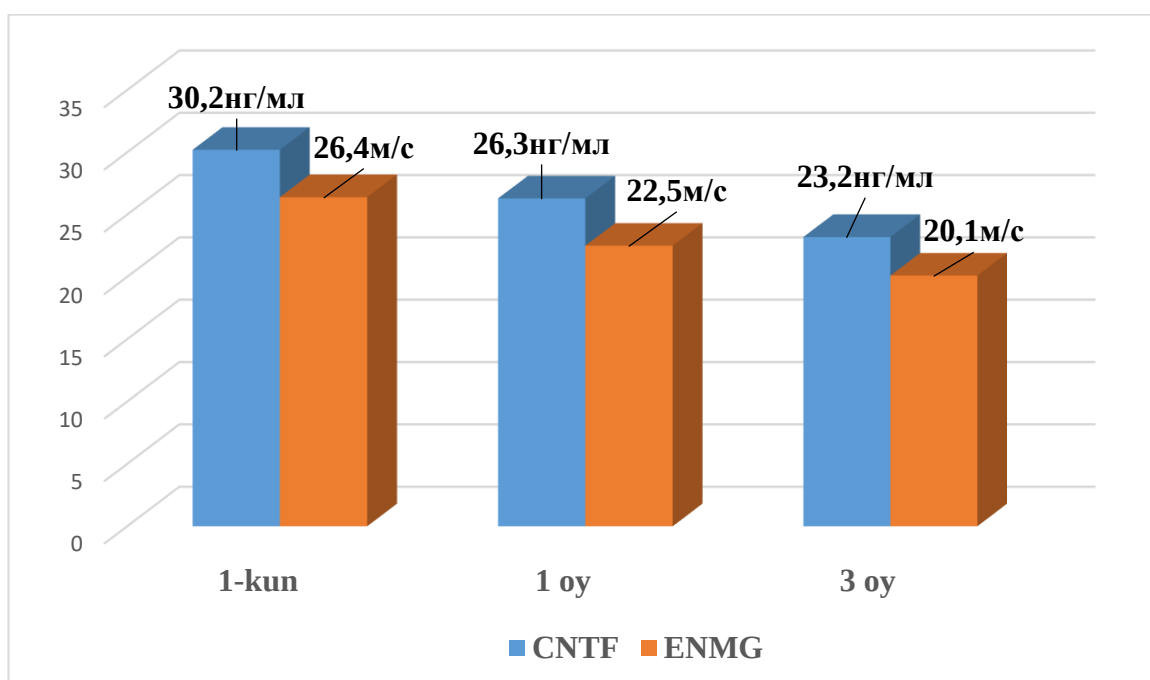
Изоҳ: * - фарқланишнинг ишончлилиқ даражаси $p < 0,05$

Субклиник босқичда электромиография кўрсаткичлари билан корреляция таҳлили BDNF кўрсаткичларининг юқорилигини ва ЭНМГ кўрсаткичларининг ўзгармаслигини кўрсатади, яъни мия нейротрофик омил даражаси диабетик сенсоримотор полинейропатиянинг дастлабки белгиси бўлиб хизмат қилиши мумкин. Субклиник босқичда ЭНМГ кўрсаткичлари билан солиштирганда цилиар нейротрофик омил даражаси бир хил эди, миографик кўрсаткичлар ўзгармаган ҳолда CNTF кўтарилди, бу сенсоримотор полинейропатиянинг эрта шакллари ташхислаш учун ҚД билан оғриган болалар ва ўсмирларда ушбу таҳлилларни ўтказиш учун асосдир. Ўзаро боғланган цилиар ва мия нейротрофик омилнинг концентрацияси корреляция тўғридан-тўғри кўрсаткичи доирасида бўлса, $p=0,0002$ периферик асаб тизимининг тахминий бузилишини кўрсатади.

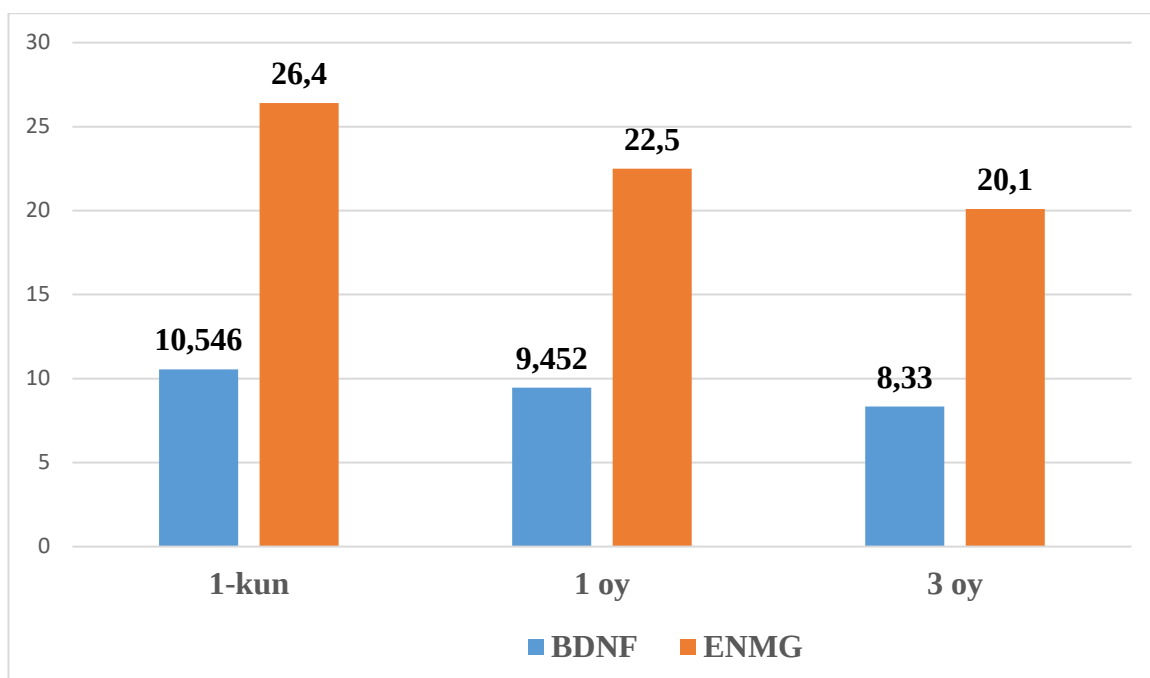
Қандли диабетнинг давомийлиги CNTF (цилиар) ва BDNF (мия нейротрофик) омиллар ўртасидаги корреляцияни таҳлил қилиш тўғридан-тўғри боғлиқлик аниқланди, бу ерда $p=0,30$, $p=0,003$.

Асосий клиник белги, оғриқ синдроми ва нейротрофик омил ўртасидаги коррелятсия таҳлили натижасида тўғридан-тўғри боғлиқлик аниқланди, бу ерда $p = 0,40$, $p = 0,001$.

Мия нейротрофик ва цилиар омилларнинг статистик корреляция таҳлили билан солиштирганда электронейромиография параметрлари ижобий муносабатни ва М-жавобнинг катталиги ва қон зардобида топилган омиллар билан бевосита боғлиқлигини кўрсатди, бу ерда $P = 0,25$, $p = 0,001$



5.1.-расм. CNTF кўрсаткичи ва ЭНМГ.



5.2-расм. BDNF кўрсаткичи ва ЭНМГ

Эришганларда тўхтамасдан, ROC усулидан фойдаланиб прогноз кўрсаткичи сифатида клиник босқич оғирлиги ривожланишини аниқлаш учун цилиар ва нейротрофик омил ўзгариши эгри чизиғини чизиш керак. Маълум бўлишича, CNTF қанчалик паст бўлса, диабетик полинейропатиянинг клиник белгиларининг кўрсаткичи шунчалик ёмон бўлади, бундай ҳолларда нейротрофик омил 6000 пг/мл дан ошмаслиги керак, бу ЭНМГ корреляцион таҳлили клиник босқичда нанунали кўрсаткич ҳисобланади. Ҳозирги вақтда цилиар ва нейротрофик омилни ўрганиш ташхисни тасдиқлаш учунгина эмас, балки узоқ муддатли прогнозни ва шунга мос равишда даволаш тактикасини аниқлаш учун керакдир.

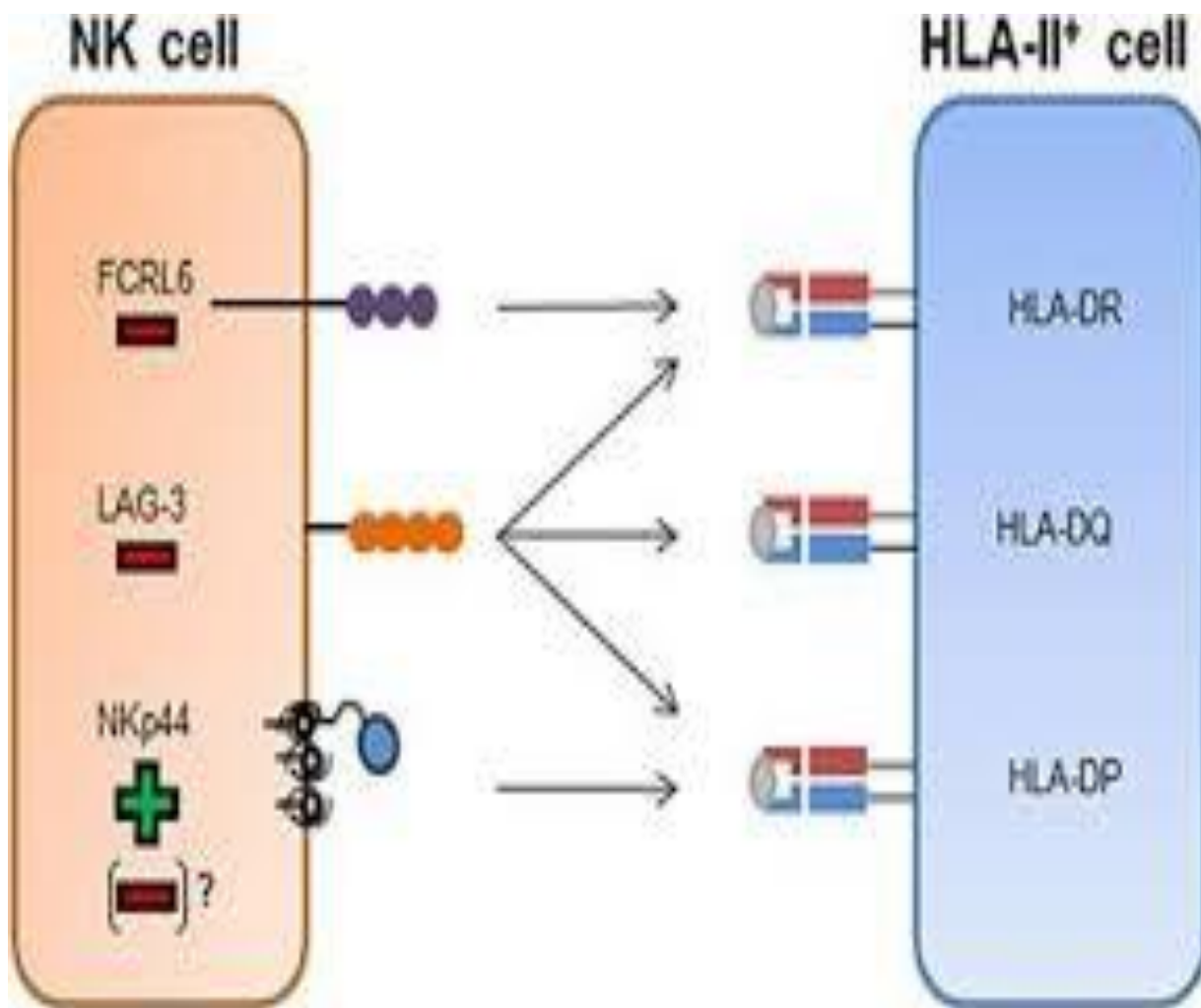
Нейротрофик омилларнинг касалликнинг шаклига қараб бошқа кўрсаткичлар натижалари билан ўзаро таъсирининг янада тўлиқ моделини олиш учун шкала бўйича тестлаш билан боғлаш қарори қабул қилинди. TSS шкаласи (неврологик симптомларнинг умумий шкаласи) бўйича корреляция таҳлили натижалари, бунда кўрсаткичлар 3,5 дан 7,5 баллгача (ўртача 5,5), нейротрофик омил кўрсаткичлари билан ДПНнинг субклиник шаклида прогноз даражасига кўра ўзаро боғлиқлик, яъни лаборатория тестларидан

фойдаланиш имконияти бўлмаган тақдирда шкаладаги кўрсаткичлар ташхис қўйишда самарали прогноз бўлиб хизмат қилиши мумкин. Аммо фақат бир нечта шкалалар кўрсаткичларини умумий ўрганишда, масалан, илгари қўлланилган NDS шкаласи (нейропатик дисфункционал балл), бу касалликнинг оғирлигидан сенсомотор бузилишларнинг ишончилигини кўрсатди ва 10 дан 14 баллгача бўлган. NDS шкаласи бўйича диабетик полинейропатиянинг оғирлиги нейротрофик омиллар билан статистик жиҳатдан муҳим коррелятсияга эга эди, бу беморларнинг ушбу тоифасида исботланган кўрсаткич сифатида ҳам фойдаланиш мумкин. Олинган натижаларнинг ишончилигини баҳолашда ягона заиф бўғин бу болаларнинг ёши бўлиб, бемор ҳар доим зарар даражасини тўғри ва аниқ баҳолай олмайди, шунинг учун шкала бўйича сўровномалар ва электронейромиографик текширув ташхис қўйишда, унинг шакллари ва оғирлик даражаларини аниқлашда яқуний бўла олмайди, шундай қилиб, таниб олишнинг лаборатория усули энг кўп маълумот берувчи ҳисобланади.

5.2. Текширилиётган болалар ва ўсмирларда HLA миқдорининг кўрсаткичлари ва ёш, хавф омиллари ва касалликнинг давомийлиги билан ўзаро боғлиқлиги.

HLA тўқималарига мос келадиган антиген тизими иммунитет реакциясини назорат қилиш, бегона ҳужайраларни таниб олиш учун зарур. HLA куриқчи сифатида ўз антенналари билан "ўзиники" ва "бегонани" бошқаради, шу билан бирга у "бегоналар" га қарши организмни кераксиз бегона ҳужайралардан тозалайдиган антителалар шаклида иммунитет реакциясини келтириб чиқаради. Ҳар бир инсон учун ҳужайралар юзасида жойлашган фақат унинг танаси учун хос бўлган HLA тўплами мавжуд. Фиорилло 2017 йилда қандли диабет билан оғриган беморларда 98% HLA антигени мавжудлигини исботлади. Ушбу ҳақиқатни ҳисобга олган ҳолда диабетик нейропатия билан оғриган болалар ва ўсмирларда яллиғланишли

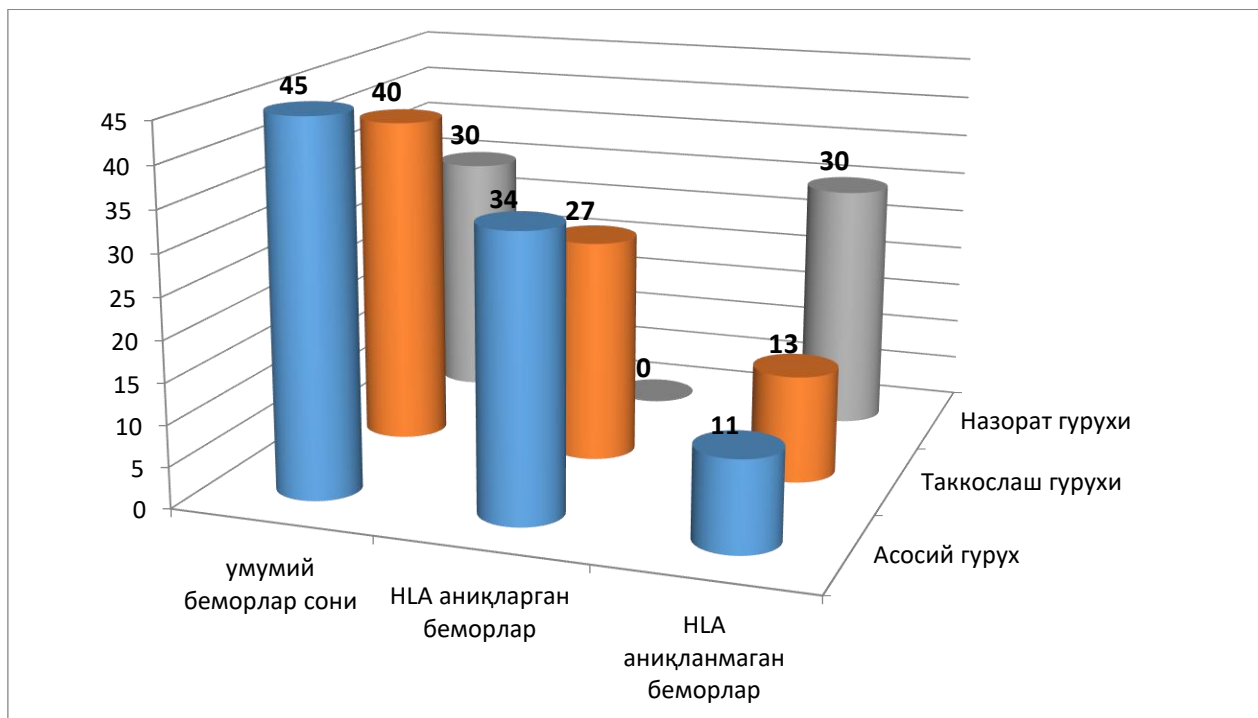
полинейропатияли болалар гуруҳи билан таққослаб параллел равишда HLA типлаш амалга оширилди.



HLA синфи генларининг аллел полиморфизми хилма-хил бўлганлиги сабабли уни диабет касаллиги бўлган болаларда тури, ёши ва ривожланиш хавфига қараб ва фақат кейинги босқичда диабетик нейропатия асорати фонида аниқлаш керак эди.

Генетик текширув ўтказиш мақсадида асосий гуруҳдаги диабетик нейропатия билан касалланган 45 та бемордан, таққослаш гуруҳидаги ўткир ПРН билан касалланган 40та бемор ва солиштириш мақсадида назорат гуруҳидаги 30 та соғлом болаладан қон олиниб текширилди ва бу система антигенларини аниқлаш учун молекуляр генетик усул-ПЦР диагностикадан фойдаланилди. Қон плазмаси таркибидаги патологик HLA антигенлар йиғиндисини текширганимизда текширилган асосий гуруҳдаги 45та беморнинг 75,6% (34та)ида патоген HLA 2-тип антигенлари аниқланди, 24,4%

(11та) беморда эса патоген HLA антигенлари аниқланмади. Ўткир яллигланишли ПРН ли болаларнинг 40 нафаридан 27 таси (67,5%) да патоген HLA 2-типи аниқланди, 13 таси (32,5%) да патоген HLA аниқланмади. Соғлом болалар қони таркибида патоген HLA антигенлар йиғиндиси аниқланмади (5.3-расм).



5.3. расм: Патоген HLA антигенлар йиғиндиси кўрсаткичлари

Патоген HLA антигенлар йиғиндиси 6-хромасоманинг калта елкасида жойлашган бўлиб, бу антигенлар аниқланган беморнинг иммун тизимида камчиликлар бўлади. Патоген HLA антигенлар йиғиндиси аниқланган беморларда нормал иммун жавоб реакцияси бузилиб аутоиммун реакциялар бошланади ва организмга қарши аутоантителалар ишлаб чиқарилиши кўпаяди.

Антиген-органик табиатли биополимер бўлиб, макроорганизм учун генетик ёт бўлиб ҳисобланади, макроорганизмга тушганда уни бартараф қилиш мақсадида иммун реакциялар занжири юзага келади. Антигенлар келиб чиқишига кўра экзоген ва эндоген, химиявий табиатига кўра-оқсилли, липидли, полисахаридли, молекуляр структурасига кўра-глобуляр ва фибриляр, иммуногенлик даражасига кўра-гаптенлар ва полугаптенлар, организмга ёт бўлганлик даражасига кўра-гетеро, алло-ва изоантигенлар,

активатсия йуналишига кўра-иммуногенлар, толерогенлар ва аллергенлар фарқланади.

Соғлом болалар қонида патоген HLA антигенлар йиғиндиси нормада бўлмайди. Кузатувларимиздаги беморларнинг 34 тасида патоген HLA антигенлар йиғиндиси мусбат бўлди. Биз патоген HLA антигенлар йиғиндиси касалликка боғлиқлигини ўрганиш учун алтернатив вариацияга эга бўлган гуруҳлар орасидаги алоқадорликни ассоциатция коэффциентини аниқлаш орқали баҳолаймиз. Алтернатив вариацияга эга бўлган гуруҳлар деб, икки хил кўринишдангина иборат бўлган ҳодисалар мажмуасига айтилади (бемор ва соғлом).

Ассоциатция коэффциентини ҳисоблаш формуласи:

$$K = \frac{ad - bc}{ad + bc}$$

бу ерда: K - ассоциатция коэффциенти

a, b, c, d - жадвалдаги тўрт катакнинг ҳар бири

HLA кўрсаткичи	Назорат гуруҳи	Асосий гуруҳ	Жами
HLA мусбат	a	b	a+b
HLA манфий	c	d	c+d
Жами	a+c	b+d	

HLA кўрсаткичининг касаллик ривожланишига боғлиқлигини ҳисоблаймиз (жадвал).

HLA кўрсаткичи	Назорат гуруҳи	Асосий гуруҳ	Жами
HLA мусбат	0	34	34
HLA манфий	30	11	41
Ҳаммаси	30	45	75

$$K = \frac{0 \cdot 11 - 34 \cdot 30}{0 \cdot 11 + 34 \cdot 30} = \frac{-1020}{1020} = -1$$

Ассоциация қийматининг олдидаги белги (-) ходисалар орасидаги боғлиқликни тескари йўналганлигини кўрсатади. Корреляция юқори кучга эга (-1). Демак, HLA кўрсаткичи билан касаллик ривожланиши ўртасида кучли корреляцион боғлиқлик бор.

HLA тадқиқотининг натижаси, тури бўйича ҚД ривожланиш хавфини аниқлашни ҳисобга олган ҳолда, турлар ўртасида сезиларли даражада юқори фарқни кўрсатди, чунки 1-тур ҚД бўлган болаларда HLA генотиплари кўпроқ (деярли 2 марта) аниқланган. Бу ерда 2-тур ҚД бўлган болаларда 42,8%, 1-тур қандли диабет билан касалланган болаларда мос равишда 74% га тенг. 7% ҳолларда юқори хавфли генотипларнинг қўшилганлиги аниқланган, генотипнинг ўртача хавфи эса 2-тур қандли диабет аниқланганларнинг атиги 28,6% ни ташкил этган.

5.3-жадвал

Қандли диабет билан текширилган болаларда HLA кўрсаткичлари (%)

Кўрсаткичлар	1 тоифадаги ҚД (n=27)	2 тоифадаги ҚД (n=7)	p
HLA генотипи			
- юқори хавф	74% (20 та)	42,8% (3 та)	<0,01
- ўртача хавф	18,6% (5 та)	28,6% (2 та)	>0,05
- кам хавф	7,4% (2 та)	28,6% (2 та)	<0,01

1-тур қандли диабетга чалинган болалар ва ўсмирларда юқори хавфли HLA кўрсаткичлари DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302 (DQ8) ва 2-тур диабетли болалар ва ўсмирларда DRB1*17-DQA1*0501-DQB*0201 (DQ2), DRB1*17-DQA1*0501-DQB1*0201(DQ2), DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302(DQ8) генлари аниқланди. HLA типлашда ген бирикмасининг юқори хавфи DQ8/DQ8 ёки DQ2/DQ8 аниқланди, камроғи эса DQ2/DQ2да аниқланди.

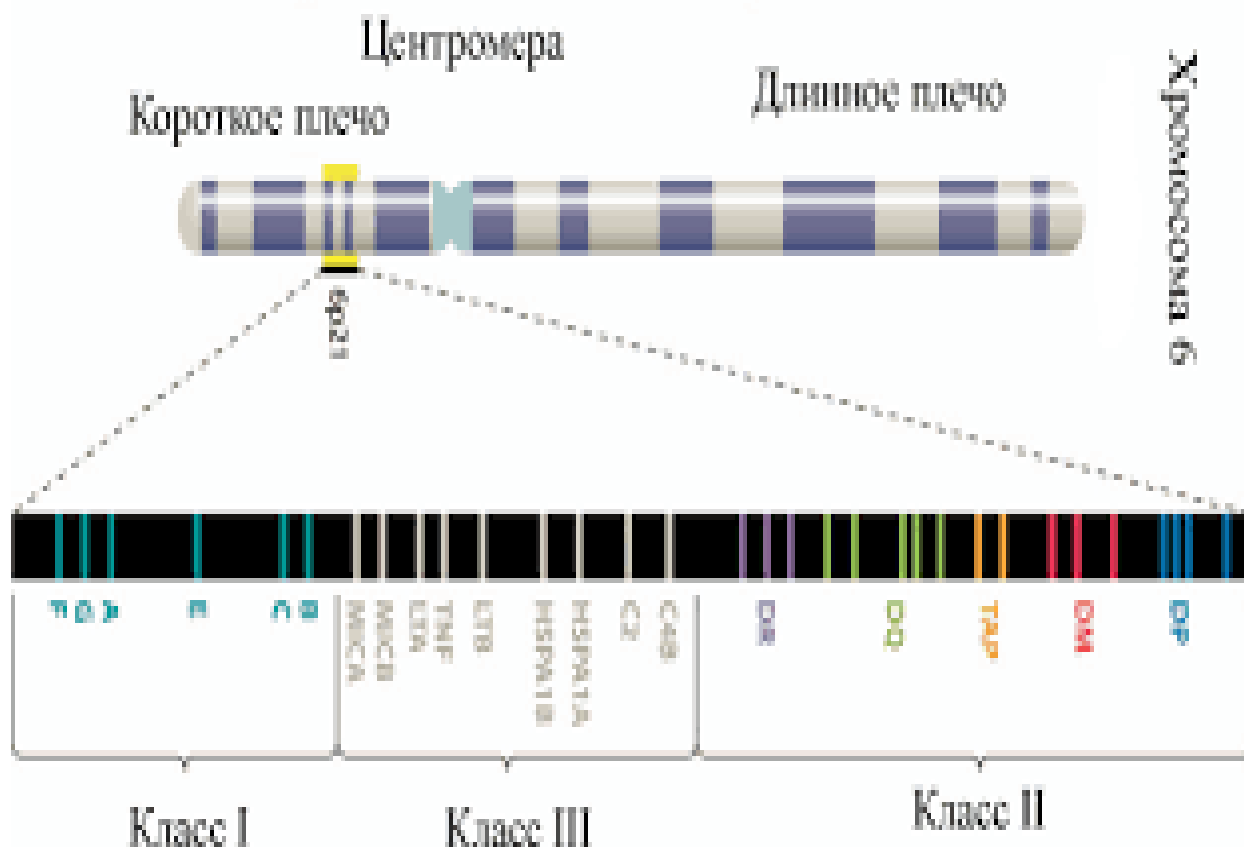
Текширилаётган беморларда ҳавфлилик даражасини кўрганимизда ДН ли болаларда ўртача хавф 7та болада, юқори хавф 23та болада аниқланди. ПРН эса ўртача хавф 9та болада, юқори хавф 18 та болада кузатилди (5.4.-жадвал).

5.4.-жадвал

ДН ва ПРНли болаларда HLA аллеллари кўрсаткичи

HLA аллеллари	ДН	ПРН
---------------	----	-----

	Беморлар сони (n=45)	Беморлар сони (n=40)
DQ2/X	3 (6,7%)	4 (12,5%)
DQ8/X	4 (8,9%)	3 (10%)
DQ2/DQ2	3 (6,7%)	2 (5%)
DQ8/DQ8	12 (26,7%)	7 (22,5%)
DQ2/DQ8	8 (17,8%)	7 (17,5%)
X/X	4 (24,4%)	4 (32,5%)



ДН билан оғриган беморларда HLA турини ўрганганимизда ҚД нинг узокроқ давом этган шаклларида юқори хавфни кўрсатди. Белгиланган вазифаларни ҳисобга олган ҳолда, HLA генотипини баҳолаш таҳлили яллиғланишли полинейропатияси бўлган болалар гуруҳларида, ҳар бир касалликнинг ўзига хос хусусиятлилигини, аутоиммунлигини ва HLA кўрсаткичи қанчалик аниқланганлигини ўрганиш мақсадида ўтказилди ва аниқланган HLA кўрсаткичи муайян ҳолатда маркер бўлиб хизмат қилиши мумкин. Тадқиқот ДН бўлган болалар ва ўсмирларда қизиқарли фарқни аниқлади; HLA асосан 2 синфда, бунда юқори хавф DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302; ўртача хавф -DRB1*17-DQA1*0501-DQB1*0201 бошқа

гаплотипнинг Х билан биргаликда, паст хавф бошқа гаплотипнинг фақат Х даражасида. Яллиғланишли полинейропатияси бўлган болалар ва ўсмирларда HLA типлаш аниқланди. Шундай қилиб, ҳар бир касалликнинг генотип вариантлари, комбинацияси, ривожланиш хавфи, HLA типланиши бўйича ўзига хос хусусият мавжуд бўлиб, булар ташхисда исботланган маркер сифатида ва даволаш вақтида эътиборга олинishi керак.

Асосий гуруҳдаги болаларни тақсимлашда биз 1 ёшдан 5 ёшгача бўлган, 1-тип диабет билан касалланган болаларнинг ёш гуруҳини ҳисобга олдик. Ушбу болалар қандли диабет ривожланишининг мумкин бўлган сабаблари туфайли алоҳида қизиқиш уйғотди. 30 та боладан фақат 17% ида ирсий мойиллик билан боғлиқ бўлмаган омилларни аниқланди.

Вирусли инфекциялар ошқозон ости беzi ҳужайраларининг аутоиммун нобуд бўлишининг мумкин бўлган сабаби сифатида биринчи ўринни эгаллайди. Вирусли инфекциялар орасида бачадон ичида онадан тарқалиши бўлган, Covid инфекцияси ҳолатлари кузатилган, чунки 11та она ҳомиладорлик пайтида касалликка дучор бўлган; 2 та ҳолатда бир ёшгача сувчечак ўтказган. Текширув таҳлиллари шуни курсатдики, 1-тур диабетда диабетик нейропатиянинг клиник босқичида биринчи белгиларини аниқлаш 2-тур диабетга чалинган болаларда субклиник босқичга қараганда анча олдин аниқлаш имконини берганлиги сабабли ДН шаклланиши учун хавф омили сифатида инфекцияни ҳисобга олган ҳолда қандли диабет турига қараб эрта болалик даврида, ўз вақтида асоратларни ташхислашни амалга оширилиши керак. Айниқса, ёш болалар органлар ва тизимларнинг нотекис ривожланиши билан ажралиб туради. Левин Л.И.нинг фикрича қандли диабет фонида оёқ-қўлларнинг тез ўсиши ДНнинг эрта шаклланиши учун фон ҳисобланади.

5.3. ДН ва ПРНли болалар ва ўсмирларда витамин В12

миқдорининг кўрсаткичлари

Адабиёт маълумотларига кўра хавф ривожланиш учун яна бир омили бу болалик давридаги беморларнинг организмида В12 витаминининг

етишмовчилиги. В12 витамини - бу пурин ва пуримидин асосида метионин синтези учун бир углеродли фрагментни ташийдиган коэнзимдир. Кўпгина тадқиқотларга кўра В12 витамини етишмовчилиги ДНКни шикастлайди ва уни тиклашни имконсиз қилади (Ф.О.Леарй 2010). В12 витамини оксидловчи стресс билан бевосита боғлиқ бўлганлиги сабабли, унинг етишмаслиги диабетда асоратлар, хусусан, диабетик нейропатия хавфини оширади.

Ушбу хавф омилини ўрганиш учун субклиник ва клиник шаклга эга 50 та боладан қон олинди. Текширилган беморларнинг 44 тасида В12 витамини етишмовчилиги аниқланди, фақат 6 тасида нормал ҳолат кузатилди. Бу гуруҳдан ортиқча вазнли болалар ажратилган (21та), қолганлари гавдасига кўра нормостеник ҳисобланган. В12 витамини таҳлили, унинг референт аҳамияти 10 ёшгача бўлган болаларда, пастки чегараси 55 пг/мл, 16 ёшдан ошганларда пастки чегараси 80 пг/мл, демак пастки кўрсаткичлар вит В12 етишмовчилигини кўрсатади. Шундай қилиб, семизлик (ортиқча вазн) бўлган болаларда В12 витамини ва нормостеникларда В12 витамин миқдори ҳар хил. HLA типлаш натижаларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, юқори хавф ривожланиши ортиқча вазнли болаларда сезиларли даражада юқори (71%: 36,8% га тенг). Олинган маълумотлар метаболик касалликлар ва В12 етишмовчилигининг барча белгиларига эга бўлган болаларда юқори хавфни кўрсатади.

5.5-жадвал

ДН бўлган болалар ва ўсмирларда HLA ва Вит В12 кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Ортиқча вазнли болаларда ДН	нормостеникли ДН	р
HLA генотипи			
- юқори хавф	71%	36,8%	
- ўртача хавф	14,5%	11,2%	

- юқори хавфнинг комбинацияси	14,5%	11,2%	
B12 витамини	12±1,36 пг/мл	106,3±2,22пг/мл	>0,05

Асосий гуруҳдаги болаларда витамин B12 миқдорини ўртача кўрсаткичи 89,3±1,14 пг/мл эди, ўткир ПРН да 98,7±1,81 пг/мл, назорат гуруҳидаги болаларда эса 394,6±2,44 пг/мл га тенг (5.6-жадвал).

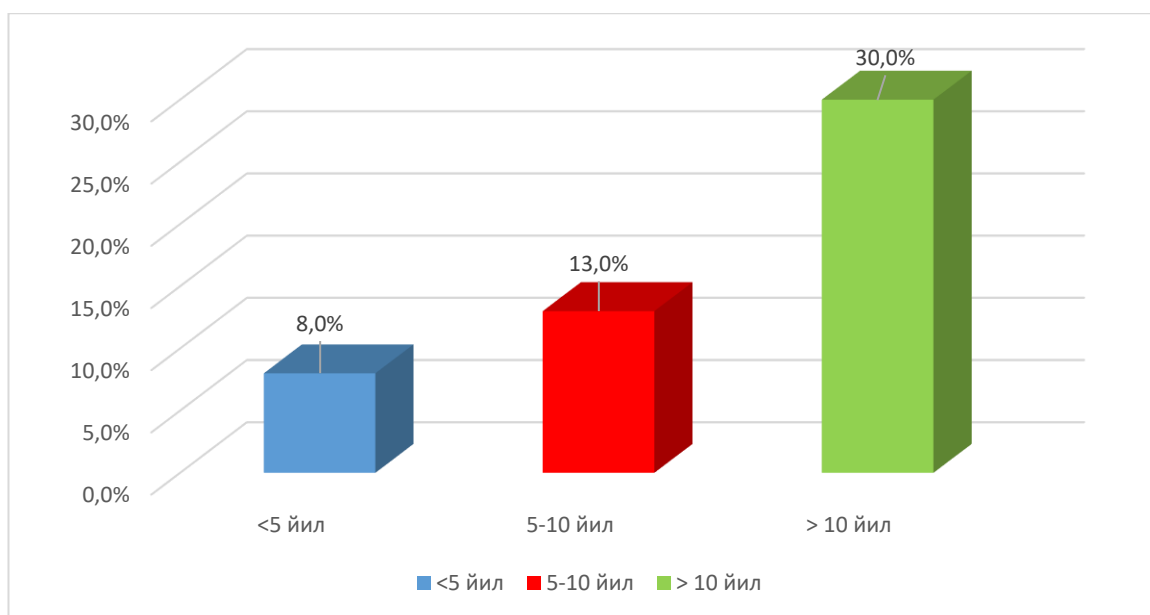
5.6-жадвал

Текширувдаги болаларда витамин B12 миқдори кўрсаткичлари (пг/мл)

Асосий гуруҳ (ДН) n=50	Таққослаш гуруҳи (ПРН) n=40	Назорат гуруҳи (соғлом) n=30
89,3±1,14	98,7±1,81	394,6±2,44

Шундай қилиб, B12 танқислиги бўлган ортиқча вазнли болалар ва ўсмирларда диабетик нейропатиянинг ривожланиши HLA генотип кўрсаткичларининг юқори хавфига олиб келади. Ўз навбатида олинган маълумотлар ҚД билан оғриган болалар ва ўсмирларни ўрганишда асоратларнинг, хусусан диабетик нейропатиянинг прогнози бўйича тахминий ва B12 витамини етишмовчилиги бўлган беморларда ортиқча вазннинг бўлиши хавф омили ва қайсидир даражада болалар ва ўсмирлардаги диабетнинг асоратлари диагностикаси маркери бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Сенсо-мотор диабетик полинейропатия ҚД бирламчи ташхиси қўйилгандан бир йил ўтгач 3-8% ҳолатда кузатилди ва бу қандли диабет турига, гликирланган гемоглобин даражасига, ортиқча вазнга қарамасдан кучли зарарланиш аниқланди. Касалликнинг давомийлиги муҳим эди, давомийлик қанчалик баланд бўлса, периферик бузилишларнинг намоён бўлиши шунчалик ёрқинроқ бўлади.



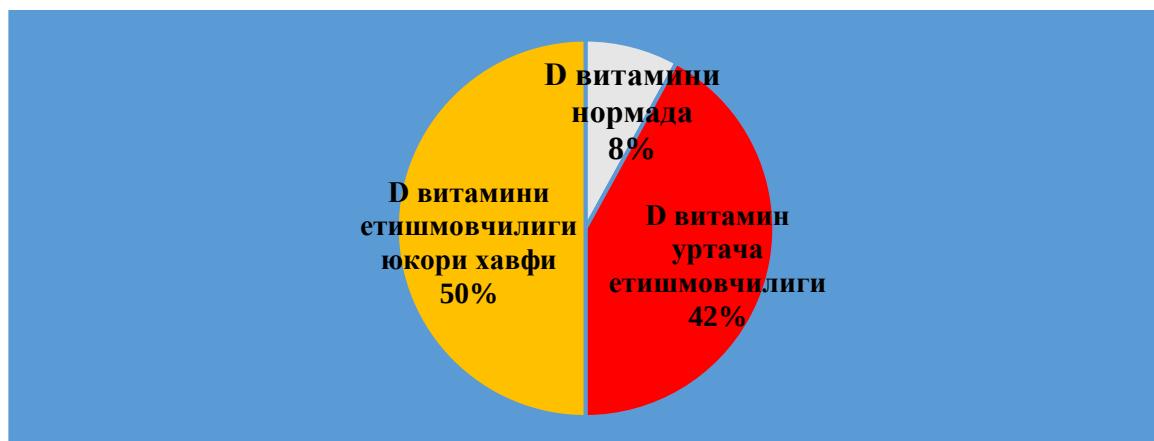
5.4-расм. Касалликнинг давомийлигига қараб болалар ва ўсмирлардаги ДН ларнинг частотаси.

5.4. Текширилаётган болалар ва ўсмирларда витамин D миқдорининг кўрсаткичлари

Ўтказилган тадқиқотлар диабетик нейропатия ва қандли диабет D витамини етишмовчилиги бўлган ёш болаларда тўғридан-тўғри боғлиқликни кўрсатди, бу етишмовчилик болаларнинг ўзида, хусусан, онадан ҳам ўтган бўлиши мумкин. Ушбу тадқиқотдан фойдаланиб, беморларнинг умумий сонидан 50 нафари эрта ёшда бўлган, HLA типлари мавжудлигини аниқлаш учун тадқиқот ўтказилди ва параллел равишда болаларда D витамини даражаси ўрганилди.

2010 йилда АҚШ институти танадаги D витаминининг адекватлигини аниқлаш учун қон зардобидида 25 (ХО) D - 25 гидроксин - холекалсиферон даражасини норма деб олишни тавсия қилди; етишмовчилик хавфи <30; >100 даражаси қабул қилиб бўлмайдиган даражада юқори ҳисобланади. 50 нафар боланинг қон зардобидидаги D витамини миқдори текширилди. 21 та болада 20 дан 30 нг/мл гача бўлган паст даражалар мавжуд бўлиб, бу танадаги D витаминининг ўртача етишмаслигига тўғри келади. 25 та болада кўрсаткичлар 20 нг/мл дан паст бўлган, бу D витамини етишмовчилигининг юқори хавфини

кўрсатади, фақат 4 та болада бу кўрсаткич нормал чегарада эди. Анамнезда фақат 8 та она ҳомиладорлик даврида витамин комплексини қабул қилган, улар кўпроқ фолат кислотаси қабул қилишган; бир нечта аёллар "қўшимча вазн" (семизликдан қўрқиш) туфайли витаминларни қабул қилмайдилар, бир нечта аёллар ҳомиладорлик пайтида Д витамини қабул қилиш янги туғилган чақалоқдаги лиққилдоқларнинг эрта ёпилишини тезлаштиради, деб ҳисоблашди.

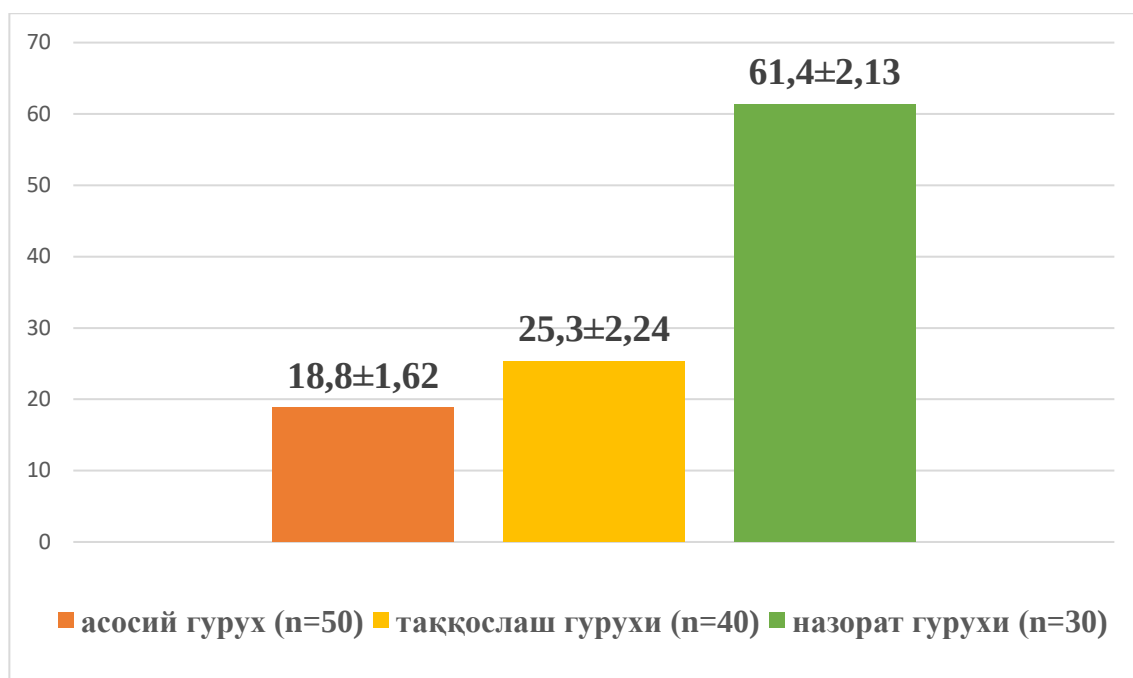


5.5-расм. Витамин D таҳлили.

Асосий гуруҳдаги болаларда витамин D микдорини ўртача кўрсаткичи $18,8 \pm 1,62$ нг/мл эди, ўткир ПРН да $25,3 \pm 2,24$ нг/мл, назорат гуруҳидаги болаларда эса $61,4 \pm 2,13$ нг/мл га тенг (5.7-жадвал).

5.7-жадвал

**Текширувдаги болаларда витамин D микдори кўрсаткичлари
(нг/мл)**



ДН ли болаларда HLA типлашни текширганимизда бир хил частотада қандли диабет хавфи юқорилиги аниқланди. Болаларнинг 15,9 фоизида у комбинацияланган тип (DQ2/DQ2; DQ8/DQ8) бўлиб чиқди, 43,9 фоизида HLA генотипининг ўртача хавфи борлиги аниқланди.

5.7-жадвал

Диабетик нейропатия билан оғриган 1 ёшдан 5 ёшгача бўлган болаларда HLA кўрсаткичлари (%) ва Д витамини даражаси

Кўрсаткичлар	n	ДН
HLA генотиби		
- юқори хавф		15,9
- ўртача хавф		43,9
Д витамини		
	21	20-30 нг/мл
	25	<20 нг/мл
	4	>30 нг/мл

Шундай қилиб, болаларда (оналарда) Д витамини етишмовчилиги қандли диабетнинг ҳамда диабетик нейропатия кўринишидаги асоратларининг ривожланиш хавфи ҳисобланади. Ёш болаларда, шунингдек,

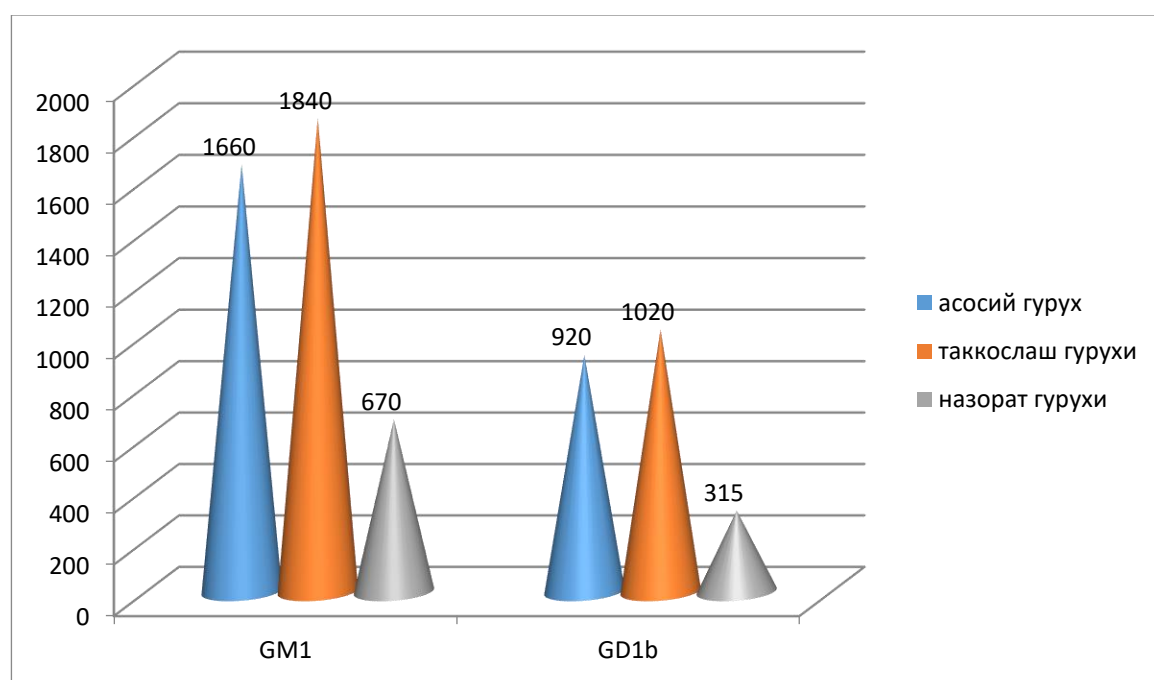
хомиладорлик даврида аёлларда қон зардобиди Д витаминини баҳолаш таҳлили, 25 (ҲО) Д нинг 30 нг/мл дан кам бўлиши қандли диабет ва унинг асоратлари учун алоҳида хавф омили сифатида кўриб чиқилиши ҳамда диагностикада, диабетик нейропатияда маркер сифатида ишлатилиши мумкин.

5.5. Ўрганилаётган болалар ва ўсмирларда антиганглиозид антителаларни таҳлил қилиш

Иммунологик текширувлар антиген ва антителаларнинг ўзаро специфик таъсири натижасида келиб чиқадиган асосланган диагностика усули ҳисобланади. Ҳар қандай яллиғланиш жараёнида касаллик патогенезида аллергик ва аутоиммун компонентлар муҳимдир. Инсон организмида доимо ҳар қандай ҳужайра антигенига нисбатан табиий ауто-антителалар мавжуд бўлади. Табиий аутоантителалар инсон танасининг молекуляр таркибини шакллантиради.

Асаб тўқимаси бутунлай гликофинголипидлардан иборатдир. Улар мураккаб тузилишга ва сиал кислота-ганглиозидларнинг бир нечта молекуласига ега бўлиб, уларнинг асосий вазифаси ретсептор функцияларини бажаришдир. Сахаровнинг фикрича, ганглиозидлар ва углевод антигенлари ўртасидаги махсус молекуляр ўхшашлик клиник диагностикада катта аҳамиятга ега. Улардан энг оддийи GM бўлиб, бу ерда G - ганглиозид, M - сиал кислота молекуласи, лекин GQ1b бизнинг танамизга "дўстона" эмас, атроф-муҳит шароитлари билан ўзгариб туради, оддий биологик ритмни осонгина бузади. Нейронларда учрайдиган оддий ганглиозид GM1 бўлиб ҳисобланади. GD1b-периферик ва марказий нерв системасидаги ганглиозидларнинг минор компоненти бўлиб ҳисобланади. Бундан ташқари, IgM, IgG синфлари мавжуд бўлиб, уларни ўрганиш нейропатиянинг тўғри турини аниқлашга имкон беради. Бундан ташқари, IgMни аниқлаш асосий касалликнинг қўзғалганини кўрсатади, даволанишдан кейин унинг йўқлиги эса терапиянинг тўғрилигини тасдиқлайди.

Иммунологик текширувда қон плазмаси таркибидаги GM1 ва GD1b ганглиозидларига қарши аутоантителалар титри ўрганилганда уларнинг миқдори асосий гуруҳ беморларида ошганлиги аниқланди. Антителалар–қон зардобии оксиллари бўлиб, маълум бир антигенларга қарши организмда ишлаб чиқарилиб, кўпгина иммунологик реакцияларда иштирок этади ва В-лимфоцитлар томонидан синтезланади. Текширилган асосий гуруҳдаги 100 нафар беморнинг қон зардобиида GM1 миқдори 810 BUT дан 2250 BUT гача эканлиги аниқланди, ўртача $1660 \pm 220 \text{ BUT}$ ($N=800 \text{ BUT}$), GD1b миқдори эса 350 BUT дан 1230 BUT гача етди ва ўртача $920 \pm 120 \text{ BUT}$ ($N=350 \text{ BUT}$) ни ташкил қилди. Таккослаш гуруҳдаги 40 нафар ўткир яллиғланишли ПРН ли беморнинг қон зардобиида GM1 миқдори 895 BUT дан 2470 BUT гача эканлиги аниқланди, ўртача $1840 \pm 260 \text{ BUT}$ ($N=800 \text{ BUT}$), GD1b миқдори эса 390 BUT дан 1470 BUT гача етди ва ўртача $1020 \pm 180 \text{ BUT}$ ($N=350 \text{ BUT}$) ни ташкил қилди. Назорат гуруҳидаги 30 нафар беморда GM1 миқдори 450 BUT дан 800 BUT гача эканлиги аниқланди, ўртача $670 \pm 140 \text{ BUT}$, GD1b миқдори эса 120 BUT дан 360 BUT гача етди ва ўртача $315 \pm 110 \text{ BUT}$ ни ташкил қилди. Бу текширишлар аутоантителалар титри юқорилигини кўрсатади, яни GM1 миқдори нормага нисбатан 2,3 баробар, GD1b миқдори эса 2,8 баробар кўтарилган (5.6-расм.).



5.6-расм. Аутоантителалар кўрсаткичи

Жадвалдан кўриниб турибдики назорат гуруҳидаги болаларда GM1 ва GD1d миқдори деярли ўзганмаган. Аутоантителалар миқдорининг кўпайиши аутоиммун жараённинг кучайишига сабаб бўлади.

Юқоридагилардан олинган натижалар таҳлили шуни кўрсатдики, диабетик нейропатиялар ва ўткир бирламчи полирадикулоневритлар ирсий хусусиятга эга бўлиб, қон плазмаси таркибидаги GM1 ва GD1b ганглиозидларига қарши аутоантителалар титри юқори бўлиши, патоген HLA II-тип антигенларининг ҳам аниқланиши ушбу касаллик генезида аутоиммун жараён муҳим ўрин тутиши аниқланди.

Қонидаги GM1 ганглиозидларига қарши аутоантителалар кўрсаткичи 800 BUT гача бўлганда норма ҳисобланади. Кузатувларимиздаги асосий гуруҳ беморларининг 6 тасида бу кўрсаткич 800-900 BUT оралиғида бўлди, бироқ кўрсаткичнинг 900 BUT дан ортган ҳолатлари соғлом беморларда ҳам аниқланди, яъни назорат гуруҳидаги 4 сида. Бундай ҳолларда биз GM1 кўрсаткич ва касалликнинг боғлиқлигини ўрганиш учун алтернатив вариатсияга эга бўлган гуруҳлар орасидаги алоқадорликни Ассоциатсия коэффициентини аниқлаш орқали баҳолаймиз.

Ассоциатсия коэффициентини ҳисоблаш формуласи:

$$K = \frac{ad - bc}{ad + bc}$$

бу ерда: K - ассоциация коэффициенти

а, б, с, д - жадвалдаги тўрт катаннинг ҳар бири

GM1 кўрсаткичи	Назорат гуруҳи	Асосий гуруҳ	Жами
900 BUT дан юқори	а	б	а+б
900 BUT гача	с	д	с+д
Жами	а+с	б+д	

GM1 кўрсаткичининг касаллик ривожланишига боғлиқлигини ҳисоблаймиз.
(5.9-жадвал)

5.9-жадвал

GM1 кўрсаткичи	Назорат гуруҳи	Асосий гуруҳ	Жами
900 BUT дан юқори	4	87	91
900 BUT гача	26	13	39
Ҳаммаси	30	100	130

$$4 \cdot 13 - 87 \cdot 26 = -2210$$

$$K = \frac{-2210}{4 \cdot 13 + 87 \cdot 26} = \frac{-2210}{2314} = -0,96$$

Ассоциация қийматининг олдидаги белги (-) ҳодисалар орасидаги боғлиқликни тескари йўналганлигини кўрсатади. Корреляция юқори кучга эга (- 0,07). Демак, GM1 кўрсаткичи билан касаллик ривожланиши ўртасида кучли корреляцион боғлиқлик бор.

GD1b кўрсаткичини ҳам касаллик билан боғлиқлигини ҳисоблаш мумкин (5.10-жадвал).

5.10-жадвал

GD1b кўрсаткичи	Назорат гуруҳи	Асосий гуруҳ	Жами
400 BUT дан юқори	3	84	87
400 BUT гача	27	16	43
Ҳаммаси	30	100	130

$$3 \cdot 16 - 84 \cdot 27 = -2220$$

$$K = \frac{-2220}{3 \cdot 16 + 84 \cdot 27} = \frac{-2220}{2316} = -0,96$$

Ассоциация қийматининг олдидаги белги (-) ҳодисалар орасидаги боғлиқликни тескари юналганлигини кўрсатади. Корреляция юқори кучга эга

(- 0,96). Демак, GD1b кўрсаткичи билан касаллик ривожланиши ўртасида кучли корреляцион боғлиқлик бор.

Антиганглиозид аутоантителаларининг натижаси диабетик нейропатия билан 1-гурухда ва яллиғланишли полинейропатия билан болалар ва ўсмирларда кўрсаткичлар даражасининг ошишини кўрсатди, фақат фарқ сезиларли эди, ДН билан оғриган беморларда фарқ қилмади ва иммуноглобулинлар IgG ва IgM меъёрига яқинлашди, аммо яллиғланишли полинейропатияси бўлган гуруҳда, аксинча, IgG ва IgM иммуноглобулинларида, айниқса ўткир даврда ижобий ўзгаришлар бўлди. Яна бир фарқ ДН билан оғриган беморларда IgG даражасининг ортиши бўлиб, таққослаш гуруҳи билан солиштирганда, бу ерда $p < 0,05$.

5.11-жадвал

Тадқиқот гуруҳларида антигликозид антителалари (%)

Кўрсаткичлар	Таҳлил жавоби	ДН	ПРН
GM1			
IgG	-	50	30
	+	50	70
IgM	-	50	30
	+	50	70
GD1b			
IgG	-	80	90
	+	20	10
IgM	-	80	90
	+	20	10

Шундай қилиб, қандли диабет фонида нейропатия лаборатория кўрсаткичларига кўра биринчи гуруҳдаги дисметаболик ўзгаришлар билан, иккинчи гуруҳда аниқ ўзгаришлар зарарланишнинг яллиғланиш хусусияти билан боғлиқ.

Тадқиқотнинг частотаси учун қандли диабет турига қараб бир гуруҳ болалар ва ўсмирлар ўртасида аналитик тадқиқот ўтказилди. Маълум бўлишича, 1-тур қандли диабетга чалинган болалар ва ўсмирлар гуруҳида 2-

тур қандли диабетга чалинган болалар ва ўсмирлар гуруҳига нисбатан GD1b синфларининг антиганглиозид антителалари даражаси сезиларли даражада юқори бўлган. Бундан ташқари, GM1 даражаси яллиғланишли полинейропатияли беморлар гуруҳига нисбатан сезиларли даражада ошган, бу ерда $p < 0,05$.

5.12-жадвал

Қандли диабет турига қараб беморларда антиганглиозид аутоантителалари

Кўрсаткичлар	Таҳлил жавоби	1-тур ҚД	2-тур ҚД	ПРН
GM1				
IgG	+	70	50	75
	-	30	50	25
IgM	+	65	40	70
	-	35	60	30
GD1b				
IgG	-	60	50	90
	+	40	50	10
IgM	-	80	60	90
	+	20	40	10

Шундай қилиб, жадвалдан кўриниб турибдики, қандли диабет турига қараб беморлар гуруҳлари ўртасида антиганглиозид аутоантителаларида ГД1 синфида сезиларли фарқ аниқланди, бу ерда $p < 0,05$; ва полинейропатиянинг яллиғланиш генези бўлган беморларда Ig M даражаси фарқи ижобий тарафга йўналган.

Лаборатория иммунологик тадқиқоти натижасида қизиқиш уйғотадиган саволлардан бири қандли диабетга ирсий мойиллик ва шунга мос равишда периферик асаб тизимининг бузилиши турининг асоратлари билан боғлиқ. Бунинг учун таҳлилда тўғридан-тўғри ёки билвосита қариндошлари бўлган қандли диабетли беморлар алоҳида гуруҳда аниқланди ва натижалар антиганглиозид антителалари учун таққосланди.

**Қандли диабетга ирсий мойиллигига қараб беморларда антиганглиозид
аутоантителалари**

Кўрсаткичлар	Таҳлил жавоби	Қандли диабетга ирсий мойил болалар ва ўсмирлар	Қандли диабетга ирсий мойил бўлмаган болалар ва ўсмирлар
GM1			
IgG	-	20	60
	+	80	40
IgM	-	30	70
	+	70	30
GD1b			
IgG	-	20	80
	+	80	20
IgM	-	25	75
	+	75	25

Шундай қилиб, ирсий мойиллиги бўлган ва ирсий мойиллиги бўлмаган қандли диабет билан оғриган беморларда антиганглиозид аутоантителалар ўрганиш натижаларига кўра, қиёсий гуруҳлардаги кўрсаткичлар бўйича сезиларли фарқлар аниқланди, бу периферик асаб тизимининг касалликлари туридаги диабетик асоратларни ривожланишида бу фактнинг аҳамиятсизлигини кўрсатади. Бу периферик асаб тизимининг бузилиши тури бўйича диабетик асоратларнинг ривожланиши билан боғлиқ.

Текширилган беморларда диабетик нейропатияси бўлган гуруҳда ҳам, яллиғланишли полирадикулоневрити бўлган гуруҳда ҳам антиганглиозид аутоантителаларнинг юқори даражаси аниқланди ва статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлиб, бу касалликларнинг патогенезини аутоиммун жавоб омили билан тасдиқлайди.

**5.6. Болалар ва ўсмирларда диабетик нейропатия ген полиморф
маркерларининг боғлиқлиги таҳлили.**

Сурункали диабет касаллиги жараёни глюкозанинг ортиб бораётган ва барқарор концентратсияси туфайли ДНКдаги митохондрияларнинг

шикастланишини тезлаштиради. ДНКдаги ўзгаришлар фонида болалар ва ўсмирларда ДН қанчалик тез ривожланишини ўрганиш керак. Бунинг учун тадқиқотга митохондриял оксилнинг ишини назорат қилувчи генотип киритилган. Адабиёт манбаларда ҳайвонлар устида тажриба усули билан диабетик нейропатия механизмида муҳим рол ўйнайдиган TP53 оксили эканлиги ҳақида фактлар берилган.

Экспериментал моделда гипергликемия TP53 оксилнинг ўлимига олиб келиши аниқланди. Шу билан бирга, соғлом ҳайвонлар билан солиштирганда (экспериментда) TP53 оксили ва Bc 12 оксили билан параллел равишда ДН ҳосил бўлиш тезлигига таъсир қилувчи бузилиш аниқланди. Қандли диабет билан оғриган беморларни ўрганаётган чет еллик олимларнинг тадқиқотларида TP53 генини ўрганиш ирсий мойилликни исботлади, шунинг учун бу ген ДН ташҳисига қизиқиш уйғотди. Геннинг ўзи 17-хромосомада, битта нуклеотид G/C полиморфизмига эга бўлган ҳудудда жойлашган бўлиб, Pro/Az аминокислота полиморфизмига мувофиқ, 72- полипептид занжирининг позитсиясига тўғри келади. Олинган натижаларни таҳлил қилганда TP53 полиморф гени субклиник ва клиник шаклларга эга бўлган гуруҳларда аллелларнинг частотасини аниқлади. Шундай қилиб, ДН нинг субклиник шаклида С аллели 0,850, клиник кўринишида эса 0,890; СС аллеллар учун мос равишда 0,100 ва 0,140 га тенг (5.14-жадвал)

5.14-жадвал

Касаллик шаклига кўра ДНни болалар ва ўсмирларда TP53 генининг полиморф маркерларини таҳлил қилиш

Кўрсаткичлар	Субклиник шакл n=30	Клиник шакл n=30
Аллел		
С	0,850±0,12*	0,890±0,14
СС	0,100±0,22	0,140±0,01
Генотип		
С/С	0,700±0,022*	0,790±0,013*
С/СС	0,200±0,014	0,290±0,011
СС/СС	0,100±0,022	0,360±0,022*

Изоҳ: * - фарқланишнинг ишончлилиқ даражаси $p < 0,05$

С ва СС полиморф маркерлари ген экспрессион синтезини бошқаришга таъсир қилади. Гурухларни касалликнинг шакли (ёки даражаси) бўйича таққослашда ўтказилган таҳлил қийматлари ишончли кўрсаткичларни таъминламайди, бу ДН билан боғлиқ бўлмаган ген сифатида талқин қилиниши мумкин.

Олдин тасвирланган маълумотларга қайтадиган бўлсак, турли хил популяцияларда Pro полиморф маркерини ўрганувчи адабиётларда унинг ўртача даражаси 0,240 дан 0,340 оралиғида кўрсатилган. Диабетик нейропатия билан асоратланган қандли диабетли болалар ва ўсмирларда тадқиқот маълумотлари қуйидагича эди, субклиник босқичда Pro 0,400, клиник босқичда эса 0,320; шу билан бирга, субклиник шаклда Pro/Pro генотипининг частотаси 0,300, клиник шаклда эса 0,170 ни ташкил қилади, бу популяцион хорижий тадқиқотлардаги маркер кўрсаткичларига яқинлашади (5.15-жадвал).

5.15-жадвал

Касаллик шаклига кўра ДНни болалар ва ўсмирларда TP53 генининг полиморф маркерларини таҳлил қилиш

Кўрсаткичлар	Субклиник шакл n=30	Клиник шакл n=30
Алел Pro	0,400±0,031	0,320±0,022
Генотип		
Pro/ Pro	0,300±0,012	0,170±0,014

Arg полиморф маркерини таҳлил қилишда қиёсий гурухларда аллел частотаси субклиник шаклда 0,500, клиник шаклда эса 0,650; Буларнинг барчаси касалликнинг шакли бўйича текширилган гурухлардаги аллеллар ва генотипларнинг частотаси бўйича олинган натижаларнинг ишончилигини кўрсатади. Arg аллелининг кўрсаткичлари қандли диабетнинг мураккаб шаклига, хусусан, диабетик нейропатияга аниқ мойиллик учун муҳимдир.

Шу билан бирга, Pro аллелларининг ташувчилари, аксинча, диабетик нейропатия ривожланишига мойилликнинг пасайиши билан боғлиқ. Буларнинг барчаси имконият нисбати (ИН) қиймати билан математик тарзда ҳисобланади, агар нисбат бирга тенг бўлса, у ҳолда бу мойилликнинг юқлиги,

бирдан юқори бўлса, мойиллик хавфи сифатида ҳисобланади. ИН ни солиштириш ва айириш кўрсаткичлари Arg ИН=1,99, генотип Arg/Arg ИН =2,16; Pro аллелида ИН = 0,50. Шундай қилиб, қандли диабет билан оғриган болаларда TP53 генининг Pro ва Arg полиморф маркерларининг ўрганган ассоциацияси ҚД, хусусан, диабетик нейропатия асоратларини прогнозлаш учун T53 ген параметрларидан фойдаланиш муҳимлигини кўрсатади.

ДНК молекулаларида хромосомаларнинг кўпайишининг муҳим жараёни бўлган тикланиш тизимининг митохондрияларини йўқ қилиш ва камайтиришда роли POLG генига тегишли, бу ген мутация кўрсаткичи сифатида ҳам танилган. POLG1 гени суббирликни кодлашга қодир: ДНК - гамма1 полимераза, айнан шу суббирлик хромосомаларнинг кўпайиши механизмида иштирок этади, полиморф белгилар сони бўйича хилма-хил бўлиб, 100 дан ортиқ турни ифодалайди, бу геннинг энг кўзга кўринганлари Т, С. Полиморф маркерлар A/G геннинг транскрипсияланган ҳудудида жойлашган, кодонларни ўз ичига олмайди Мутациялар орасида энг кўп ўрганилган полиморф маркер G 1399A бўлиб, аминокислоталарни алмаштиришга мувофиқ (Алперс синдромида - ирсий касаллик бўлиб, болаларда прогрессив ақл заифлиги) келади. Шунга кўра POLG1 гени диабетик нейропатияга мойиллигини кўрсатиши мумкин ва полиморф маркер Т, С ҳужайрадаги жараённинг умумийлигига таъсир кўрсатади, ДНК синтезини бошқаради ва генлар кетма-кетлигида бўлади, таҳлил учун асосан Т (-365) С полиморф маркерининг кўрсаткичи олинади. Таҳлил натижаси болалар ва ўсмирларда ДН нинг субклиник ва клиник шакли бўлган гуруҳлар ўртасида қуйидаги фарқни аниқлади; субклиник босқичда аллел Т-0,550, клиник босқичда 0,460; аллел С субклиник босқичда 0,430, клиник босқичда 0,540. Субклиник босқичда турли хил клиник омиллар гуруҳларида генотипнинг частотаси кўрсаткичлари: субклиник босқичда СС- 0,380; СТ- 0,300; ТТ-0,420; клиник босқичда: СС-0,400, СТ-0,292; ТТ-0,370 (5.13-жадвал).

Баҳолаш кўрсаткичлардан кўриниб турибдики, сезиларли фарқлар ривожланиш хавфи С аллели билан боғлиқ, бу ерда ШН = 1,65, аммо Т аллел

диабетик нейропатия ривожланиш хавфининг камайиши кўрсаткичи сифатида намоён бўлади, бу ерда ШН = 0,60.

5.16-жадвал

Болалар ва ўсмирларда ДН ни текширилган гуруҳларда полиморф маркер POLG генларининг частотасини таҳлил қилиш

Кўрсаткичлар	Субклиник шакл n=30	Клиник шакл n=30
Алел		
Т	0,550	0,460
С	0,430	0,540
Генотип		
СС	0,380	0,400
СТ	0,300	0,292
ТТ	0,420	0,370

Изоҳ: * - фарқланишнинг ишончилилик даражаси $p < 0,05$

Шундай қилиб, тадқиқот натижаларига кўра, қандли диабет ва унинг диабетик нейропатия каби асоратлари натижасида бузилган ДНКнинг табиий тузилишини тиклашга POLG1 генининг таъсири исботланган. Т, С полиморф маркерини ўрганиш диабетнинг асоратлари, унинг мойиллиги ва энг муҳими, беморларни даволаш пайтида шкала сифатида самарадорлик учун прогноз бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Тадқиқотнинг барча босқичларида қандли диабетнинг асоратлари учун асосий хавф омили касалликнинг давомийлиги ҳақида савол туғдиради, бунда митохондриал мембраналар айниқса сезгир бўлган. ҚД касаллигининг давомийлиги қанчалик юқори бўлса, ҳужайра апоптози дастури фаолроқ бўлади.

Шундай қилиб, диабетик нейропатиянинг патомеханизмини ҳисобга олган ҳолда, сурункали қандли диабетнинг асорати сифатида, касалликнинг давомийлигига қараб, митохондриал ДНКнинг тезлаштирилган шикастланишига қараб, оксил бўлиниши ва кодлашда иштирок этадиган генларнинг бир нечта полиморф маркерлари ўрганилди. Таҳлил натижасида POLG1 генининг Т, С полиморф маркери ва Pro 72 Arg гени учун полиморф TP53 гени прогноз ва асосий касалликнинг асоратланишига мойиллик

сифатида энг ёрқини бўлиб чиқди. Генетик прогнозни ташхислашда ва даволашни оптималлаштиришнинг кейинги босқичларида бунни эътиборга олиш керак.

6 БОБ.

БОЛАЛАР ВА ЎСМИРЛАРДА ДИАБЕТИК НЕЙРОПАТИЯЛАРНИ ДАВОЛАШ ВА НАТИЖАЛАРНИ ТАҚҚОСЛАШ

Текширишлар шуни кўрсатадики, касалликнинг клиник кечиши, беморнинг умумий аҳволи, шифохонага мурожаат қилган муддатдан келиб чиққан ҳолда ҳар бир беморга индивидуал ёндашилди. Неврологик бузилишлардан ҳаракат бузилишлари, сезги бузилишлари, рефлекс тизимдаги ўзгаришлар, бош миёна нервлари фаолиятининг ўзгаришлари ҳам кузатилди. Клиник манзарани турличалиги ва турли даражадаги неврологик нуқсон ушбу беморларда периферик нервларда ялтиғланиш жараёни турли даражада эканлиги ҳақида ҳулоса чиқаришга ёрдам беради. Бу ўз навбатида неврологик нуқсонни тикланиш даражасини, бундан ташқари текширилган беморларда ўтказилган ва таклиф қилинган даво муолажаларидан сўнг ҳаракат тизимини ўзгариш динамикасини барча неврологик нуқсонларнинг тикланишини ўрганишга қизиқиш уйғотди.

6.1. Анаънавий ва таклиф қилинаётган даволаш усули заминида неврологик симптомларнинг динамикаси

Диабетик нейропатия билан тадқиқотга киритилган болалар ва ўсмирларнинг умумий сони 130 киши. Тадқиқотнинг таснифи ва дизайнига мувофиқ барча тадқиқ қилинганлар бўлинганлар, 5 ёшгача бўлган 30 нафар болаларда фақат юқорида таклиф қилинган схема бўйича тадқиқот ўтказилган; 100 нафар 5 ёшдан 18 ёшгача бўлган болалар таклиф этилган даволаш жараёнига киритилган. Улардан 41 нафари касалликнинг субклиник шакли (ДНС) бўлган болалар, мос равишда 59 нафари клиник шакли (ДНК). 20 нафари 5 ёшдан 10 ёшгача бўлган ДНСли болалар, 21 нафари 10 ёшдан 18 ёшгача бўлган ДНСли болалардир; субклиник шаклда А типига бўлинишда - 22 бола, Б типда - 19 бола. Клиник кўринишида: 5-10 ёшдан 20 нафар бола, 10 ёшдан 18 ёшгача бўлган 39 нафар болалар ташкил қилади. Бундан ташқари, 5 ёшдан ошган 100 нафар боланинг клиник белгилари бўйича бўлиниш кузатилди: диабетик полиневропатия (ДПН) 42 та бола, радикулопатия (Р) 33 та бола, периферик мононевропатия (ПМ) 25 та бола. Барча тадқиқ

килинаётган болалар 5 ёшдан ошган, 100 киши, батафсил комплекс текширув асосида таклиф қилинган патогенетик даволаш самарадорлигини баҳолашни ўрганиш учун гуруҳларга бўлинган. Даволашнинг самарадорлигини назорат қилиш жараёни 3 ойни ташкил этди, яъни баъзи диагностик параметрларнинг такрорий комплекс таҳлили ярим йилдан кейин амалга оширилди, чунки кўплаб муолажалар узоқ муддатли босқичма-босқич ёндашувни талаб қилади ва диабетик нейропатия жараёнининг ўзи ҳам асосий касалликнинг давомийлигига боғлиқ.

Текширувдан ўтган беморларни даволаш ота-оналарнинг розилиги билан, даволаш усуллариининг маъноси ҳақида ота-оналар билан кўшимча суҳбат ўтказишни ҳисобга олган ҳолда амалга оширилди, ота-оналарга тавсия этилган терапияни танлаш имконияти берилди. Натижада 3та гуруҳ шаклланди, улардан бири кўшимча даволанишсиз қолди ва амбулатор беморлар учун баённомада (1-илова) кўрсатилган кўрсаткичлар бўйича назорат қилинди, бундай болалар ва ўсмирлар тадқиқ этилган 100 кишидан 23 та (-%) ни ташкил этди. Қолган болалар ва ўсмирлар диабетик нейропатия туридан ва шаклидан қатъий назар ўзларининг асосий даволанишларига кўшимча равишда даво олдилар (даволаш стандартига киритилган; шунингдек баённомада тавсифланган), иккита гуруҳга бўлиндилар, жами 77 киши. Шундай қилиб, учта гуруҳ шаклланди, улардан иккитаси асосий гуруҳ бўлиб, улар кўшимча даволанишни олишади ва битта назорат гуруҳи кўшимча даволанмайди. 1 гуруҳ (37) анъанавий даво билан биргаликда магнитотерапия олди (БТЛ 5000 2014 йил, Германия) ҳар 1 ойда 10 та сеанс, жами 3 курс. 2-гуруҳ (40) 1-гуруҳдаги болалар билан бир хил схема бўйича магнетотерапия олди, танлаган дори-дармон препаратлар билан, яъни Биовен препарати билан даволанди. Биовен моно Иммуноглобулин G синфига кириб, кунига 0,4 г/кг 3-5 кун (ДНС ёки ДНК касаллиги шаклидан келиб чиққан ҳолда), ҳар 3 ойда жами 2 та курс ((Босенко В.И. ва Одесса Миллий Тиббиёт Университети муаллифлигида илгари олиб борилган тадқиқотларни ҳисобга олган ҳолда) ушбу препаратнинг самарадорлиги ва механизми ишнинг 2-бобдаги адабиёт

ШАРХИда батафсил тавсифланган). Препарат томир ичига - томчилатиб, секин юборилди.. Гликемия даражаси назорати хар куни (алохида глюкометрларда, олинган натижани қайд қилган ҳолда) олиб борилади. 3-гурух (53та) беморлар эса факат анъанавий (базис) даво олдилар.

Кузатиш даврининг охирида (3 ой) беморлар функционал сўровномалар, NIS ва NDS шкалалари (энг юқори кўрсаткичли сифатида) ёрдамида неврологик клиник текширувни ўз ичига олган такрорий текширувдан ўтказилди.

Айнан тадқиқотимизнинг кейинги босқичида биз касалликнинг асосий клиник кўринишини ташкил этувчи, беморларимизнинг умумий объектив ҳолати, оғриқ кўринишидаги сенсор бузилишлар, парез-параличлар, сезги бузилишлари, рефлексор тизимдаги ўзгаришларни таҳлил қилиб чиқдик. Бу таҳлил бемор стационарга ётқизилгач, яъни даводан олдин, 12-15 кунларга келиб ва касаллик ўтказилгандан сўнг беморларимизда катамнестик текширувлар ўтказилди.

Базис терапияни 2013 йилда Шомансуров Ш.Ш. ва ҳаммуаллифлар томонидан таклиф қилиниб Соғлиқни Сақлаш Вазирлигига тақдим қилинган даволаш стандарти бўйича ўтказилди, яъни «В» гурух витаминлари, антихолинестеразлар, томир кенгайтирувчилар, алфа мой кислотаси, биостимуляторлар, нуклеоидлар, антиконвулсантлар (кўрсатма бўлса), физиотерапевтик муолажалар ва ҳакозолар ташкил қилди. Ўтказилган даво асосида беморларини умумий ҳолатининг динамикада яхшиланганлиги аниқланди. Беморлар аҳволи оғирлик даражасининг асосий кўрсаткичи ҳаракат сезги тизимидаги бузилишлар ҳисобланди. Шунга кўра, тадқиқотимизнинг асосини NDS ва NIS шкалалари бўйича ўрганиш ташкил қилинди.

Тадқиқ этилган гурухлардан электронейромиография ҳамда лазерли шоҳ парданинг конфокал микроскопияси усули билан инструментал тадқиқот учун танлов ўтказилди; худди шу танлов ганглиозидларга қарши антителаларни аниқлаш учун ишлатилган (таҳлил асосан ушбу кўрсаткичлар

бўйича илгари тадқиқ этилган беморларда такрорланган), бир неча беморларда такрорий цилиар ва мия нейротрофик омиллар текширилди. Асосий гуруҳлардаги болалар ва ўсмирларни даволаш жараёнида танланган дорилар билан боғлиқ ножўя таъсирлар кузатилмади. Аммо шунга қарамай, ҳар 1,5 ойда болаларда қон биокимёси назорат қилинди (даволаш жараёнига салбий таъсир кўрсатиши мумкин бўлган асосий қийматларнинг батафсил тасвири, масалан, тромбоцитлар, жигар тестлари ва бошқалар).

Дастлабки тадқиқот маълумотлари болалар ва ўсмирлардаги диабетик нейропатиянинг асосий белгиси оғриқ эканлигини аниқланди. Оғриқ ўзининг сифат ва миқдор жиҳатидан турли хил аломатларга эга эди, шу билан бирга, беморлар такрорланиш фарқи билан увишиш, парестезия ва ачишиш каби ҳисларни қайд этдилар.

6.2. Даволаш динамикасида субъектив ва объектив неврологик симптомларни баҳолаш

Ўтказилган даволаш натижалари фонида БМН функцияси текширилганда, БМН дан III, IV, VII ва VIII жуфт нервларнинг функцияси бузилиши 1-гуруҳдаги 7та беморда (9,3%), 2- гуруҳимиздаги 9та (13%) беморда, 3-гуруҳдаги 4та беморда кузатилди. БМН функциясининг бузилиши ўтказилган даводан кейин неврологик ўчоқли белгиларнинг тўлиқ регресси 1- ва 2-гуруҳларда 8-10-кунларга келиб, 3-гуруҳ беморларида эса 18-20-кунларга келиб кузатилди. (жадвал 6.1).

6.1 жадвал

Гуруҳлардаги беморларда БМН кўрсаткичи

БМН	1 гуруҳ (n=37)				2 гуруҳ (n=40)				3 гуруҳ (n=53)			
	давогача		даводан сўнг		давогача		даводан сўнг		давогача		даводан сўнг	
	абс.	%	абс.	%	абс.			%	абс.	%	абс.	%
III жуфт БМН	2	5,4	-	-	1	2,5	-	-	1	1,9	-	-
IV жуфт БМН	-	-	-	-	1	2,5	-	-	1	1,9	-	-

VII жуфт БМН	2	5,4	-	-	3	7,5	-	-	3	5,7	-	-
VIII жуфт БМН	2	5,4	-	-	2	5	-	-	2	3,8	-	-

Шуни такидлаш лозимки, ДН ни оғир асоратларидан бири фалажликлар бўлиб, узоқ вақт даволашни талаб қилади, ачинарли томони шуки, ногиронликкача олиб келади. Шунинг учун беморларда ҳаракат фаоллигини бузилишлари ўрганилди. ДНли беморларда мушаклар кучини ўрганиш 6.2 жадвалда кўрсатилган.

6.2 жадвал

ДН да мушаклар кучи ва ҳаракат фаолияти бузилишлари

Мушаклар кучи ва фаолияти	1 гуруҳ (n=37)				2 гуруҳ (n=40)				3 гуруҳ (n=53)			
	давогача		даводан сўнг		давогача		даводан сўнг		давогача		даводан сўнг	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс с	%	Абс	%	абс	%
Бузилишлар йўқ	-	-	13	35,1	-	-	18	45	-	-	5	9,4
Енгил бузилишлар	6	16,2	13	35,1	2	5,0	12	30	7	13,2	21	39,6
Сезиларли бузилишлар	20	54,0	11	29,7	25	62,5	10	25	31	58,5	19	35,8
Яққол бузилишлар	11	29,7	-	-	13	32,5	-	-	15	28,3	8	15
Умумий балл	6,9±0,178		2,11±0,14*		6,62±0,17 9		2,01±0,2 3*		6,83±0,12		4,55±0,13 2*	

Изоҳ: * - давогача бўлган кўрсаткичларга нисбатан фарқланишнинг ишончлилик даражаси $p < 0,05$.

Мушаклар кучининг енгил чегараланиши 1-гуруҳда фақатгина бта беморда (16,2 %), иккинчи гуруҳда 2та бемор (5%) да, 3-гуруҳда 7та беморда мушаклар кучининг енгил бузилишлари кузатилди ва ушбу мушак тонусининг енгил бузилишлари ўтказилган анъанавий даводан сўнг, 1- ва 2-гуруҳларда

касалликнинг 8-кунига келиб, 3-гурухда эса 16-кунга келиб мушаклар тонусининг ўзгаришлари кузатилди.

Қўл мушаклари бармоқларни бир-бирига қарама-қарши қўйиш, икки бошли, уч бошли мушаклар кучини текшириш сезиларли бузилишлари 2-3 балл билан баҳоланиб, 1-гурухда бундай беморлар сони 20 кишини (54%), 2-гурухда эса 25та беморда, 3-гурухда 31 та беморда кузатилди, ўтказилган даво муолажалалари натижасида мушаклар кучининг сезиларли ўзгаришлари 1- ва 2-гурухдаги барча беморларда 12-кунга келиб тўлиқ мушаклар кучининг тикланиши кузатилди. 3-гурухдаги беморларда эса олинган натижа 19та беморда (23,9%) касалликнинг 9-10 кунларига келиб яққол натижага эришдик. Бу гурухда 12та беморда сезиларли натижа кузатилмади.

Яққол бузилишлар эса 1-гурухдаги 11та беморда (29,7%), иккинчи гурухдаги 13та беморда, 3-гурухда 15та беморда аниқланди (28,3%), даволашнинг 22-кунида ҳам 3-гурухдаги беморлардан 8тасида тўлиқ мушак кучининг нормал ҳолатга қайтмаслиги кузатилди (15%). Ўтказилган комплекс даволаш натижалари фонида 1- ва 2-гурухларда мушаклар кучининг тикланиши касалликнинг 10-12-кунида эришилди, 3-гурухда яъни қўшимча даво муолажалари олмаган беморларда бу муддат 1-2 ойга узайди.

6.3 жадвал

ДН ларда рефлексор фаолияти кўрсаткичлари

Рефлексор фаолият	1 гуруҳ (n=37)				2 гуруҳ (n=40)				3 гуруҳ (n=53)			
	давогача		даводан сўнг		давогача		даводан сўнг		давогача		даводан сўнг	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	Абс	%	абс	%
Бузилишлар йўқ	-	-	11	29,7	-	-	17	42,5	-	-	9	16,9

Енгил бузилишлар	5	13,5	15	40,5	5	12,5	13	32,5	8	15,0	20	37,7
Сезиларли бузилишлар	22	59,4	11	29,7	24	60,0	10	25	32	60,3	19	35,8
Яққол бузилишлар	10	27,0	-	-	11	27,5	-		13	24,5	5	9,4
Умумий балл	8,62±0,25		2,64±0,21*		8,4±0,35		2,31±0,12*		8,5±0,34		5,35±0,16*	

Изоҳ: * - давогача бўлган кўрсаткичларга нисбатан фарқланишнинг ишончлилик даражаси $p < 0,05$.

Рефлектор системанинг енгил бузилиши 1-гурухда фақатгина 5та беморда (13,5 %), иккинчи гуруҳда 5та бемор (12,5%) да, 3-гурухда 8та беморда енгил бузилишлари кузатилди ва ушбу енгил бузилишлар ўтказилган даводан сўнг, 1- ва 2-гурухларда касалликнинг 8-кунига келиб, 3-гурухда эса 18-кунга келиб ўзгаришлар кузатилди.

Рефлектор тизимдаги сезиларли бузилишлари 2-3 балл билан баҳоланиб, 1-гурухда бундай беморлар сони 22 кишини (59,4%), 2-гурухда эса 24та беморда, 3-гурухда 32 та беморда кузатилди, ўтказилган даво муолажалалари натижасида сезиларли ўзгаришлари 1- ва 2-гурухдаги барча беморларда 12-кунга келиб тўлиқ тикланиш кузатилди. 3-гурухдаги беморларда эса олинган натижа 20та беморда (23,9%) касалликнинг 19-20 кунларига келиб яққол натижага эришдик. Бу гуруҳда 12та беморда сезиларли натижа кузатилмади.

Яққол бузилишлар эса 1-гурухдаги 10та беморда (27%), иккинчи гуруҳдаги 11та беморда, 3-гурухда 13та беморда аниқланди (24,5%), даволашнинг 15-кунида ҳам 3-гурухдаги беморлардан 9 тасида яққол бузилишлар нормал ҳолатга қайтмаслиги кузатилди (16,9%). Ўтказилган комплекс даволаш натижалари фонида 1- ва 2-гурухларда рефлектор фаолиятнинг тикланиши касалликнинг 10-12-кунида эришилди, 3-гурухда яъни қўшимча даво муолажалари олмаган беморларда бу муддат 1-2 ойга узайди.

6.4 жадвал

ДН да сезги фаолияти кўрсаткичлари

Сезги фаолияти	1 гуруҳ (n=37)				2 гуруҳ (n=40)				3 гуруҳ (n=53)			
	давогача		даводан сўнг		давогача		даводан сўнг		давогача		даводан сўнг	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс с	%	Абс	%	абс	%
Бузилишлар йўқ	-	-	20	54	-	-	24	60	-	-	7	13,2
Енгил бузилишлар	3	8,1	10	27	4	12,5	11	27,5	6	11,3	16	30,1
Сезиларли бузилишлар	17	46	5	13,5	19	60,0	4	10	25	47,1	16	30,1
Яққол бузилишлар	10	27	2	5,4	9	27,5	1	2,5	12	22,6	9	17
Сезги йўқ	7	18,9	-	-	8	20,0	-	-	10	18,9	5	9,4
Умумий балл	12,8±0,4 1		1,91±0,28 8*		12,6±0,2 6		1,6±0,1 42*		12,5±0,42		5,7±0,23 *	

Изоҳ: * - давогача бўлган кўрсаткичларга нисбатан фарқланишнинг ишонччилик даражаси $p < 0,05$.

ДН ларда юзаки ва чуқур сезги текширилгандан 1-гуруҳдан 3та беморда, 2-гуруҳдан 4та беморда ва 3-гуруҳдан 7та беморда енгил бузилишлар кузатилди, сезиларли бузилишлар эса 1-гуруҳдан 17та, 2-гуруҳдан 19 та беморда ва 3-гуруҳдан 25та беморда аниқланди. Яққол бузилишлар 1-гуруҳда 10 та беморда, 2-гуруҳда 9 та беморда ва 3-гуруҳдан 12та беморда, сезгининг оғир бузилишлари эса 1-гуруҳдан 7 та беморда, 2-гуруҳдан 8 та беморда ва 3-гуруҳдан 10та беморда аниқланди. Даво-муолажаларидан сўнг оғир бузилишлар 1- ва 2-гуруҳлардада кузатилмади, 2-гуруҳга 5та беморда кузатилди (6.5 жадвал).

6.5 жадвал

ДН ларни NDS шкаласи бўйича асосий

кўрсаткичлар умумий балли

Кўрсаткич лари	1-гурух (n=37)		2-гурух (n=40)		3-гурух (n=53)	
	Давогача	даводан сўнг	давогача	даводан сўнг	давогача	даводан сўнг
БМН	0,148±0,07 1	0	0,217±0,08	0	0,223±0,0 5	0
Нафас мушаклар фаолияти	0,13±0,046 5	0	0,152±0,05	0	0,143±0,0 3	0
Қўл мушаклар кучи ва харакат фаолияти	18,03±0,86	0	18,1±0,71	0	18,1±0,71	12,15±0,4
Оёқ мушаклар кучи ва харакат фаолияти	20,05±0,55	3,71±0,44*	19,13±0,5	3,63±0,44*	18,22±0,5	13,1±0,56*
Қўллардаг и рефлексла р	7,38±0,22	2,1±0,15	7,1±0,29	1,9±0,12	7,2±0,21	4,3±0,11
Оёқлардаг и рефлексла р	8,2±0,3	2,75±0,2	7,7±0,3	2,36±0,3	7,6±0,4	5,5±0,3
Сезги	13,06±0,44	1,8±0,288*	12,6±0,48	1,5±0,244*	12,8±0,35	6,5±0,329
Умумий балл	66,98±2,1 8	13,76±1,428 *	65,09±2,2 6	12,84±1,342 *	65,42±2, 4	37,63±1,26 *

Изоҳ: * - давогача бўлган кўрсаткичларга нисбатан фарқланишнинг ишончлилик даражаси $p < 0,05$.

ДН билан касалланган беморларни даволашнинг таққосий таҳлили шуни кўрсатадики, 1-гурухда NDS шкаласи бўйича умумий балл 66.98 ± 2.18 дан

13.76±1,42 гача, 2-гурухда умумий балл 65,09±2,26 дан 12,84±1,342 гача яхшиланди. 3-гурухдаги беморларда анъанавий терапиядан сўнг юқорида кўрсатилган кўрсаткичлар балл шкаласи бўйича ўзгариш камроқ намоён бўлди (6.5 жадвал).

6.6 жадвал

**ДН ларни NIS шкаласи бўйича асосий
кўрсаткичлар умумий балли**

Кўрсаткич лари	1-гурух (n=37)		2-гурух (n=40)		3-гурух (n=53)	
	Давогача	даводан сўнг	давогача	даводан сўнг	давогача	даводан сўнг
БМН	0,13±0,05 2	0	0,18±0,08	0	0,15±0,05	0
Нафас мушаклар фаолияти	0,13±0,03 8	0	0,145±0,0 4	0	0,136±0,02	0
Қўл мушаклар кучи ва харакат фаолияти	25,03±0,7 2	0	26,1±0,44	0	25,8±0,6	13,22±0,3
Оёқ мушаклар кучи ва харакат фаолияти	21,11±0,2 1	3,42±0,32*	20,15±0,3	3,02±0,38*	20,66±0,5	14,2±0,28*
Қўллардаг и рефлекслар	5,32±0,31	2,2±0,22	5,2±0,32	2,1±0,33	5,8±0,44	4,1±0,13
Оёқлардаг и рефлекслар	6,4±0,2	2,14±0,3	6,7±0,2	2,02±0,2	6,8±0,0	4,3±0,2
Сезги	14,12±0,3 2	1,9±0,16*	13,4±0,24	1,6±0,33*	13,8±0,12	7,6±0,42
Умумий балл	73,92±2,2	14,72±1,32 *	75,01±2,1	12,77±1,24 *	75,42±1,6 0	38,62±1,22 *

Изоҳ: * - давогача бўлган кўрсаткичларга нисбатан фарқланишнинг ишончлилик даражаси $p < 0,05$.

NIS шкаласи бўйича биринчи гуруҳда умумий балл $73,92 \pm 2,2$ дан $14,72 \pm 1,32$ гача ўзгарди. 2- гуруҳдаги беморларда умумий балл $75,01 \pm 2,1$ дан $12,77 \pm 1,24$ гача 3-гуруҳдаги беморларда анъанавий даводан сўнг бу кўрсаткичлар балл шкаласи бўйича ўзгариш камроқ намоён бўлди, яъни $75,42 \pm 1,60$ дан $38,62 \pm 1,22$ га ўзгарди (6.6жадвал).

Статистик ҳисоб-китобларга кўра даволанишдан олдин ва тавсия этилган даволанишдан кейин баллар бўйича сезиларли фарқ аниқланади. Шундай қилиб, шикоятлар бўйича даволанишдан олдин ва даволанишдан кейинги баллар хусусияти яхшиланиш томон сезиларли фарқ қилганини кўрсатди (6.7-жадвал).

6.7-жадвал

Шикоятлар, шкалалар, клиник белгилар бўйича ДНда даволашдан олдинги ва кейинги кўрсаткичлар

Кўрсаткич лари	1-гуруҳ (n=37)		2-гуруҳ (n=40)		3-гуруҳ (n=53)	
	Давогача	даводан сўнг	давогача	даводан сўнг	давогача	даводан сўнг
Шикоятлар: оғриқ, увишиш, ачишиш, парестезия	$2,7 \pm 2,2$	0	$2,6 \pm 1,4$	0	$2,68 \pm 1,4$	$0,9 \pm 1,7$
Сезувчанлик	$14,12 \pm 0,32$	$1,9 \pm 0,16^*$	$13,4 \pm 0,24$	$1,6 \pm 0,33^*$	$13,8 \pm 0,12$	$7,6 \pm 0,42$
TSS	$8,6 \pm 2,1$	$2,4 \pm 1,3$	$8,7 \pm 1,2$	$2,1 \pm 1,5$	$8,5 \pm 2,6$	$5,1 \pm 1,8$
NDS	$66,98 \pm 2,18$	$13,76 \pm 1,428^*$	$65,09 \pm 2,26$	$12,84 \pm 1,342^*$	$65,42 \pm 2,4$	$37,63 \pm 1,26^*$
NIS	$73,92 \pm 2,2$	$14,72 \pm 1,32^*$	$75,01 \pm 2,1$	$12,77 \pm 1,24^*$	$75,42 \pm 1,60$	$38,62 \pm 1,22^*$

Изоҳ: * - давогача бўлган кўрсаткичларга нисбатан фарқланишнинг ишончлилик даражаси $p < 0,05$.

ДН ли беморларни даволашни таққосий таҳлили шуни кўрсатадики, HLA мусбат бўлган беморларда NDS шкаласи бўйича умумий балл $69,37 \pm 2,42$ дан $14,62 \pm 2,74$ гача яхшиланди. HLA манфий беморларда эса бу кўрсаткич $64,32 \pm 2,16$ баллни, даводан сўнг эса $11,81 \pm 1,42$ баллга тенг бўлди (6.8 жадвал).

6.8 жадвал

HLA антигени текширилган беморларни NDS шкаласи бўйича асосий кўрсаткичлар умумий балли

Кўрсаткичлари	HLA мусбат		HLA манфий	
	давогача (n=34)	даводан сўнг (n=34)	давогача (n=11)	даводан сўнг (n=11)
БМН	$0,152 \pm 0,072$	0	$0,144 \pm 0,064$	0
Нафас мушаклар фаолияти	$0,14 \pm 0,033$	0	$0,12 \pm 0,022$	0
Мушаклар кучи ва харакат фаолияти	$21,52 \pm 0,42$	$3,43 \pm 0,51$	$19,14 \pm 0,64$	$3,22 \pm 0,33$
Рефлекслар	$8,8 \pm 0,064$	$3,42 \pm 0,032$	$7,42 \pm 0,44$	$2,42 \pm 0,14$
Сезги	$14,82 \pm 0,45$	$1,92 \pm 0,271$	$12,62 \pm 0,52$	$1,31 \pm 0,046$
Умумий балл	$69,37 \pm 2,42$	$14,62 \pm 2,74^*$	$64,32 \pm 2,16$	$11,81 \pm 1,42^*$

Изоҳ: * - давогача бўлган кўрсаткичларга нисбатан фарқланишнинг ишонч-лилик даражаси $p < 0,05$.

NIS шкаласи бўйича HLA мусбат бўлган беморларда умумий балл $75,28 \pm 1,12$ дан $14,86 \pm 0,66$ гача ўзгарди. HLA манфий беморларда бу кўрсаткичлар $68,34 \pm 1,46$ баллдан $11,14 \pm 0,46$ баллга ўзгарди (6.9 жадвал).

6.9 жадвал

HLA антигени текширилган беморларни NIS шкаласи бўйича асосий кўрсаткичлар умумий балли

Кўрсаткичлари	HLA мусбат		HLA манфий	
	давогача (n=34)	даводан сунг (n=34)	давогача (n=11)	даводан сунг (n=11)
БМН	0,23±0,05	0	0,12±0,04	0
Нафас мушаклар фаолияти	0,242±0,02	0	0,11±0,03	0
Мушаклар кучи ва ҳаракат фаолияти	29,1±0,52	6,7±0,074	26,5±0,73	5,9±0,081
Рефлекслар	5,6±0,05	1,21±0,14	4,33±0,05	0,77±0,16
Сезги	7,16±0,26	1,72±0,3	6,22±0,45	0,92±0,014
Умумий балл	74,11±1,14	15,46±0,62*	68,22±1,36	12,12±0,45*

Изоҳ: * - давогача бўлган кўрсаткичларга нисбатан фарқланишнинг ишонч-
лилиқ даражаси $P<0,05$.

Юқоридаги кўрсаткичлардан кўриниб турибдики HLA антигенлар йиғиндиси мусбат бўлган беморларнинг умумий ҳолати нисбатан оғирроқ кечиб, тузалиши даври ҳам узоқроқ давом этди ва текширув ўтказилган беморларнинг 3 тасида касаллик 6 ойнинг ичига яна такрорланди.

6.3. Даволаш динамикасида лаборатория кўрсаткичлари таҳлили

Текширувдан ўтган беморларда барча лаборатория параметрлари гуруҳлар ўртасида дастлабки рақамлардан статистик жиҳатдан аҳамиятлидир, ушбу иш учун лаборатория параметрларини таҳлил қилиш учун намуна олиш даврида биз ўртача гликерланган гемоглобиннинг бир хил кўрсаткичларига эътибор қаратишга ҳаракат қилдик. Лаборатория тадқиқотлари болалар ва ўсмирларда диабетик нейропатия аҳамияти ҳақида динамикада анча кенг тасвирни кўрсатди.

6.3.1. Цилиар нейротрофик омилнинг даволаш динамикасидаги таҳлили

Цилиар нейротрофик омилга албатта прогностик маркер сифатида караш керак. Цилиар нейротрофик омил (CNTF), унинг нормал миқдордан кўпайиб кетиши қандли диабет асоратининг оғир кечиши, яъни диабетик нейропатияни кўрсатади. Адабиётларда CNTF трофик омил сифатида холинергик нейронларни кўриб чиқиш учун ишлатилади. Асосий CNTF кўрсаткичлари юқорида айтиб ўтилганидек ДН нинг клиник белгиларини тасдиқловчи юқори рақамларга эга эди, ўртача $21,3 \pm 1,2$ нг/мл оралиғида, даволаш фонида цилиар нейротрофик омил даражаси статистик жиҳатдан сезиларли ўзгарди. Бундан ташқари, 2-гурухда кўрсаткичлар дастлабки кўрсаткичлардан икки баравар ўзгарди ва стандарт қийматларга яқинлашди, ўртача 13,8 нг/мл (нормада 12,2 нг/мл гача). 1-гурухда бу кўрсаткич бир ярим баравар (1,5) га ўзгарди ва 15,1 нг/мл га тенг. Қўшимча даволаш амалга оширилмаган 3-гурухдаги CNTF таҳлилида кўрсаткичлар деярли ўзгармай қолди, бу 19,7 нг/мл ($p = 0,01$) ни ташкил этди (6.10. жадвал).

6.10. жадвал

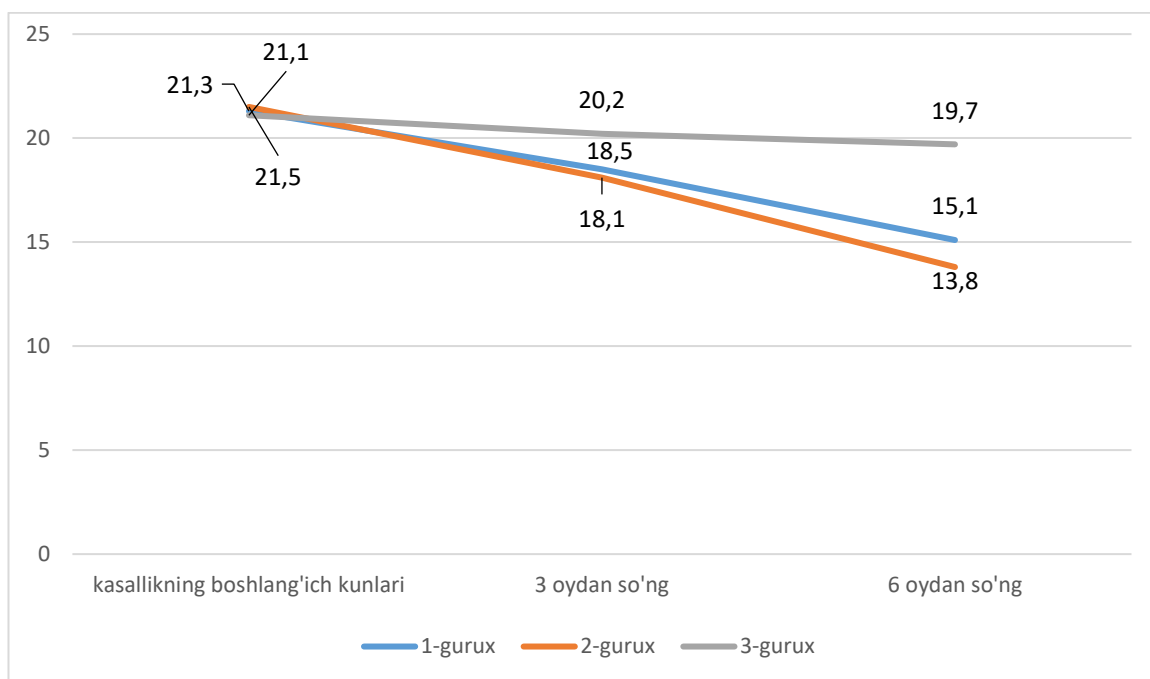
Кўрсаткичлар	АГ						НГ n=30
	1-групп (n=32)		2-групп (n=32)		3-групп (n=31)		
	даводан олдин	даводан кейин	даводан олдин	даводан кейин	даводан олдин	даводан кейин	
CNTF	21,3±1,2	15,1±1,42	21,5±1,1	13,8±1,21	21,1±1,43	19,7±0,92	11,3±0,7

Изоҳ: * - давогача бўлган кўрсаткичларга нисбатан фарқланишнинг ишончлилиқ даражаси $p < 0,05$; ** - ишончлилиқ даражаси $p < 0,001$.

Ушбу кўрсаткичлар қандли диабетнинг давомийлигидан, гликерланган гемоглобин даражасидан, субклиник ва клиник шаклидан қатъий назар ДН билан оғриган қўшимча магнитотерапия билан нейротроп механизм таъсиридан далолат берувчи биовен препаратларини қўллаш тўғри эканлиги ҳақидаги таклифни тасдиқлади, чунки қўшимча даволаш ўтказилмаган

беморларда цилиар омил контсентратсиясида бошланғич рақамлардан сезиларли ўзгаришлар аниқланмади.

Ўтказилган даволаш динамикаси фонида цилиар омилнинг баҳолаш графиги



6.1.-расм. CNTF натижалари

6.3.2. Мия нейротрофик омилининг даволаш динамикасидаги таҳлили

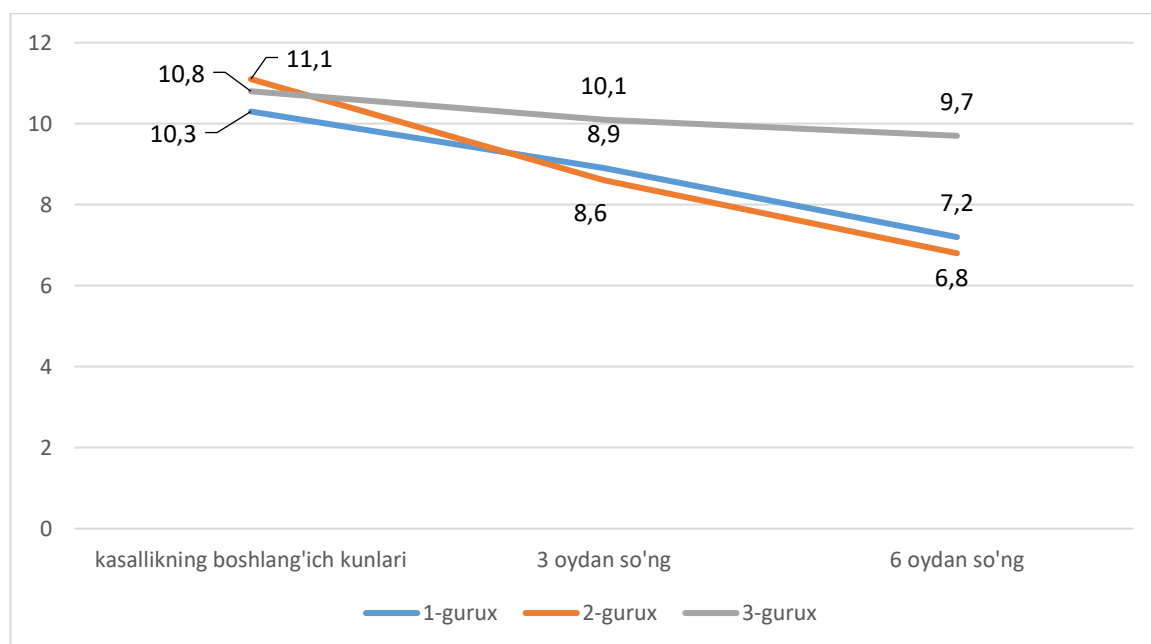
Мия нейротрофик омили (BDNF) цилиар омил каби прогностик маркер ҳисобланади. Мия нейротрофик омил (BDNF) нинг нормал миқдордан кўпайиб кетиши диабетик нейропатияни оғирлик даражасини кўрсатади. BDNF ДН билан касалланган беморларда даволанишдан олдин 1-гурухда ўртача 10,3 нг/мл, даводан кейин 7,2нг/мл, 2-гурухда 11,1 нг/мл, даводан сўнг 6,8нг/мл, 3-гурухда 10,8нг/мл, даводан кейин еса 9,7нг/мл ни ташкил қилди. (6.11. жадвал).

Кўрсат - кичлар	АГ						НГ
	1-гурух (n=32)		2-гурух (n=32)		3-гурух (n=31)		
	даводан олдин	даводан кейин	даводан олдин	даводан кейин	даводан олдин	даводан кейин	
BDNF	10,3±2,1 2	7,2±1, 4	11,1±2, 1	6,8±1,5 4	10,8±1,3 2	9,7±1, 1	5,8±0, 6

Изоҳ: * - давогача бўлган кўрсаткичларга нисбатан фарқланишнинг ишончлилик даражаси $p<0,05$; **-ишончлилик даражаси $p<0,001$.

Жадвалдан кўриниб турибдики 1- ва 2-гурух беморларида биз таклиф қилган даводан сўнг кўрсаткичлар нормага яқинлашди, фақат базис даво олган 3-гурух беморларида ўзгаришлар сезиларли ката бўлмади.

Ўтказилган даволаш динамикаси фонида BDNF нинг ўзгариш графиги



6.2.-расм. BDNF натижалари

6.3.3. Даволаш динамикасида иммунологик кўрсаткичлар таҳлили

Табиий аутоиммунитет—бу физиологик механизм бўлиб, унинг ёрдамида иммун система организм ҳолатини назорат қилади. Иммун системада гомеостатик функцияларни бажариш вазифасини табиий ауто-АТ ва аутореактив Т-лимфоцитлар бажаради. Ҳар қандай яллиғланиш жараёнида,

касаллик патогенезида аллергик ва аутоиммун компонентлар муҳимдир. Шундай қилиб инсон организмида доимо ҳар қандай хужайра антигенига нисбатан табиий ауто-антителалар мавжуд бўлади.

Организмда табиий ҳолатда GM1 ва GD1b ганглиозидларига қарши ҳам аутоантителалар бўлади. ДН ларда GM1 ва GD1b ганглиозидларига қарши аутоантителалар титри юқори даражада ошиб кетиши бизнинг тадқиқотимизда кузатилди.

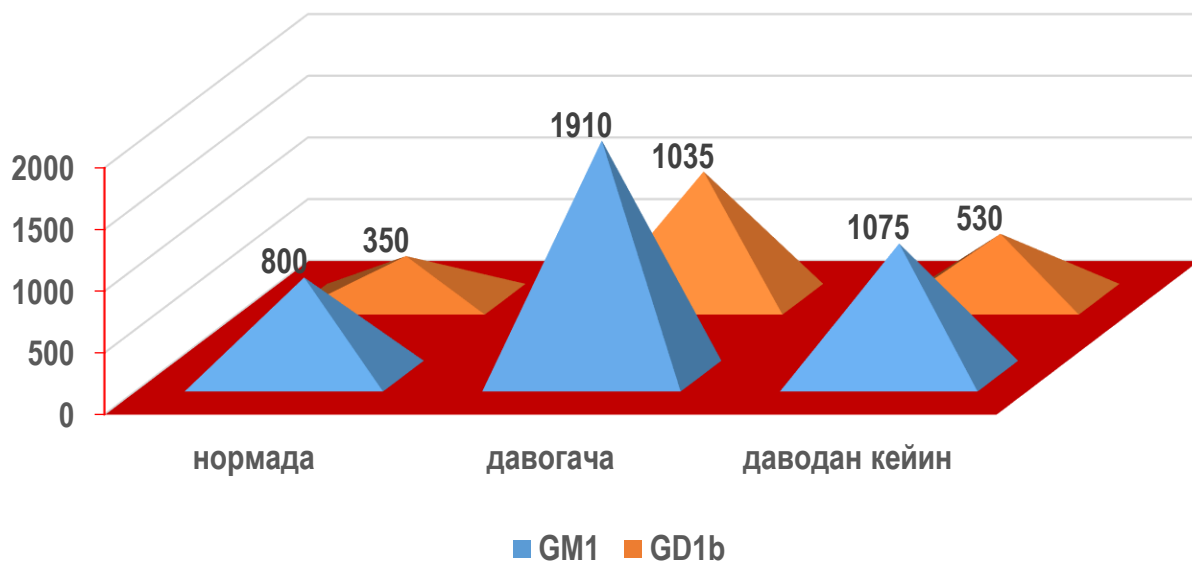
Иммунологик текшириш мақсадида қон олинган беморларида GM1 ва GD1b ганглиозидларига қарши аутоантителалар титри даводан олдин анча юқори эди. Даводан кейинги ҳолат текширилганда беморларга анъанавий даво билан биргаликда биз таклиф қилган биовен препарати қўлланилганда анча юқори натижага эришилди. Давогача бўлган даврда 1-гурухда GM1 миқдори 1910 ± 230 BUT, GD1b титри 1035 ± 180 BUT эди, 2-гурухда GM1 миқдори 1985 ± 210 BUT, GD1b титри 1010 ± 195 BUT, 3-гурух беморларида эса GM1 миқдори 1890 ± 215 BUT, GD1b титри 1025 ± 175 BUT эди. Даво-муолажаларидан сўнг 1-гурухда GM1 титри 1075 ± 205 BUT, GD1b титри эса 530 ± 140 BUT га, 2-гурухда GM1 титри 980 ± 175 BUT, GD1b титри эса 530 ± 140 BUT га, 3-гурухда эса GM1 титри 1480 ± 185 BUT, GD1b титри эса 940 ± 170 BUT га тенг бўлди (6.12.жадвал ва 6.3-расм).

6.12. жадвал

Гуруҳлардаги аутоантителалар кўрсаткичи

Кўрсаткичлар	1-гурух (n=35)		2-гурух (n=35)		3-гурух (n=30)	
	даволани шдан олдин	даволани шдан кейин	даволани шдан олдин	даволани шдан кейин	даволани шдан олдин	даволани шдан кейин
GM1	1910 ± 230 *	1075 ± 205 *	1985 ± 210	980 ± 175	1890 ± 215	1480 ± 185 **
GD1b	1035 ± 180	530 ± 140	1010 ± 195 **	530 ± 140 *	1025 ± 175	940 ± 170

Изоҳ: * - давогача бўлган кўрсаткичларга нисбатан фарқланишнинг ишонч-лилик даражаси $p < 0,05$; ** - ишончлилик даражаси $p < 0,001$.



6.3-расм GM1 ва GD1b ганглиозидларига қарши аутоантителалар титри кўрсаткичи

1- ва 2-гурух беморларда анъанавий даво билан биргаликда ситостатиклар қўлланилганлиги сабабли GM1 ва GD1b ганглиозидларига қарши аутоантителалар титри 15-17 - кунларга келиб нормага яқинлашди.

6.4. Даволаш динамикасида нейрофизиологик ва лазерли ШКМ натижаларини баҳолаш

Беморларда ўтказилган электромиография текшируви нерв толасининг зарарланиш даражасини ва зарарланиш микдорини курсатди. Даволаш замирида ЭНМГ текширув даволаш самарадорлигини курсатди. Касаллик динамикасини ўрганиш мақсадида ўтказилган қайта ЭНМГ текшируви дастлабки текширилган 95 та беморнинг барчасида даволашдан кейинги 3-ойида ўтказилди.

Электронейромиографиянинг динамик кўрсаткичлари натижалари учта гуруҳда ўзларининг хилма-хиллиги, нервларнинг турли клиник гуруҳлари сони билан тадқиқотда қийинчилик туғдирди. Текширув давомида маълум бўлдики ўрта нерв, катта болдир нерви ва кичик болдир нервларида зарарланиш энг кўп учради. Шунга асосланиб биз тадқиқотда ушбу нервларда ЭНМГ текширувини олиб бордик.

Даволашдан олдин 1-гурухда аффирент импульс ўтказувчанлик тезлиги $33,2 \pm 1,81$ м/с ни ташкил этди ва даволашдан кейин ўтказувчанлик $57,4 \pm 2,23$ м/с ни ташкил қилди, 2-гурухда даводан олдин $34,8 \pm 1,2$ м/с, даводан кейин $58,3 \pm 0,54$ м/с, 3-гурухда эса даводан олдин $35,3 \pm 1,2$ м/с, даводан кейин $41,5 \pm 0,34$ м/с га тенг бўлди. Эффирент импульс ўтказувчанлик тезлиги 1-гурухда даводан олдин $33,4 \pm 2,16$ м/с, даводан кейин $63,4 \pm 2,25$ м/с, 2-гурухда даводан олдин $32,8 \pm 2,4$ м/с, даводан кейин $67,5 \pm 0,54$ м/с, 3-гурухда даводан олдин $34,3 \pm 1,8$ м/с, даводан кейин $40,2 \pm 0,53$ м/с га тенг бўлди. Максимал М-жавоб амплитудаси 1-гурухда даводан олдин $4,3 \pm 0,21$ м/с, даводан кейин $6,5 \pm 0,25$ м/с, 2-гурухда даводан олдин $4,7 \pm 1,3$ м/с, даводан кейин $7,1 \pm 0,16$ м/с, 3-гурухда даводан олдин $4,4 \pm 0,45$ м/с, даводан кейин $4,8 \pm 0,17$ м/с га тенг бўлди. Минимал М-жавоб амплитудаси 1-гурухда даводан олдин $0,035 \pm 0,001$ м/с, даводан кейин $0,057 \pm 0,001$ м/с, 2-гурухда даводан олдин $0,035 \pm 0,002$ м/с, даводан кейин $0,068 \pm 0,001$ м/с, 3-гурухда даводан олдин $0,034 \pm 0,001$ м/с, даводан кейин $0,039 \pm 0,001$ м/с га тенг бўлди. М-жавоб давомийлиги 1-гурухда даводан олдин $8,3 \pm 0,42$ м/с, даводан кейин $16,2 \pm 0,3$ м/с, 2-гурухда даводан олдин $7,5 \pm 1,4$ м/с, даводан кейин $18,1 \pm 0,3$ м/с, 3-гурухда даводан олдин $7,7 \pm 0,72$ м/с, даводан кейин $9,4 \pm 0,37$ м/с га тенг бўлди. Сақланган ҳаракат бирлиги 1-гурухда даводан олдин $150 \pm 5,2$ м/с, даводан кейин $220,5 \pm 0,42$ м/с, 2-гурухда даводан олдин $148 \pm 6,8$ м/с, даводан кейин $239,7 \pm 0,96$ м/с, 3-гурухда даводан олдин $151 \pm 6,4$ м/с, даводан кейин $190,4 \pm 0,42$ м/с га тенг бўлди (6.13 жадвал).

6.13-жадвал.

Даволанишдан олдин ва кейин динамикада текширилаётган беморларда
электронеуромиография кўрсаткичлари

таҳлили (м/с)

Кўрсаткич-лар	1-гурух (n=32)		2-гурух (n=32)		3-гурух (n=31)	
	Даводан олдин	Даводан сўнг	Даводан олдин	Даводан сўнг	Даводан олдин	Даводан сўнг

Афф. импульс ўтказувчанлик тезлиги, м/с	33,2±1,8 1**	57,4±2,23	34,8±1,2 **	58,3±0,54	35,3±1,2**	41,5±0,34
Ефф. импульс ўтказувчанлик тезлиги, м/с	33,4±2,16	63,4±2,25	32,8±2,4	67,5±0,54	34,3±1,8	40,2±0,53
Максимал М-жавоб амплитудаси	4,3±0,21	6,5±0,25	4,7±1,3	7,1±0,16	4,4±0,45	4,8±0,17
Минимал М-жавоб амплитудаси	0,035±0,0 01	0,057±0,0 01	0,035±0, 002	0,068±0,00 1	0,034±0,00 1	0,039±0,0 01
М-жавоб давомийлиги	8,3±0,42*	16,2±0,3	7,5±1,4*	18,1±0,3**	7,7±0,72*	9,4±0,37
Сақланган ҳаракат бирлиги	150±5,2*	220,5±0,4 2	148±6, 8*	239,7±0,96	151±6,4*	190,4±0,4 2**

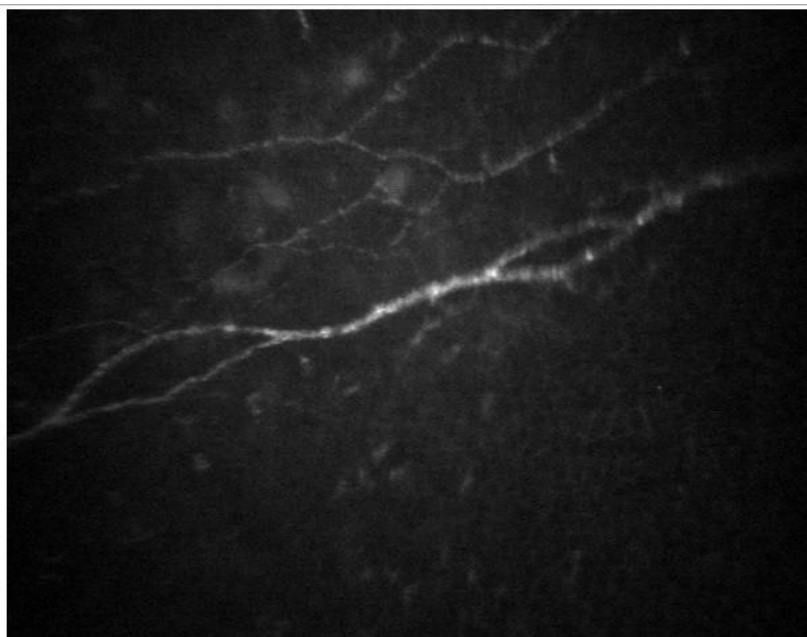
Изоҳ: * - давогача бўлган кўрсаткичларга нисбатан фарқланишнинг ишончлилиқ даражаси $p<0,05$; ** - ишончлилиқ даражаси $p<0,001$.

Юқоридагилардан кўриниб турибдики асосий гуруҳга биз таклиф қилган даводан сўнг динамикадаги ўзгаришлар нормал ҳолатга яқинлашди, фақат анъанавий усулда даволанган 3-гуруҳ беморларида динамик ўзгаришлар жуда суст ривожланди. Тадқиқотнинг ушбу босқичи натижалари шунки кўрсатадики, тавсия этилган терапия шикоятларнинг (оғриқ, увишиш, ачишиш, парестезия) пасайишига олиб келади, сезги омиллари (ҳарорат, тактил, вибрация) тикланиши жараёнига ижобий таъсир қилади, нерв ўтказувчанлигини оширади, буни ЭНМГ да кўриш мумкин. Бундан ташқари, энг яхши натижалар қисқа вақтга (3 ой) қарамай, стандарт терапия ва қўшимча комбинацияланган терапияни олган беморларда эришилди.

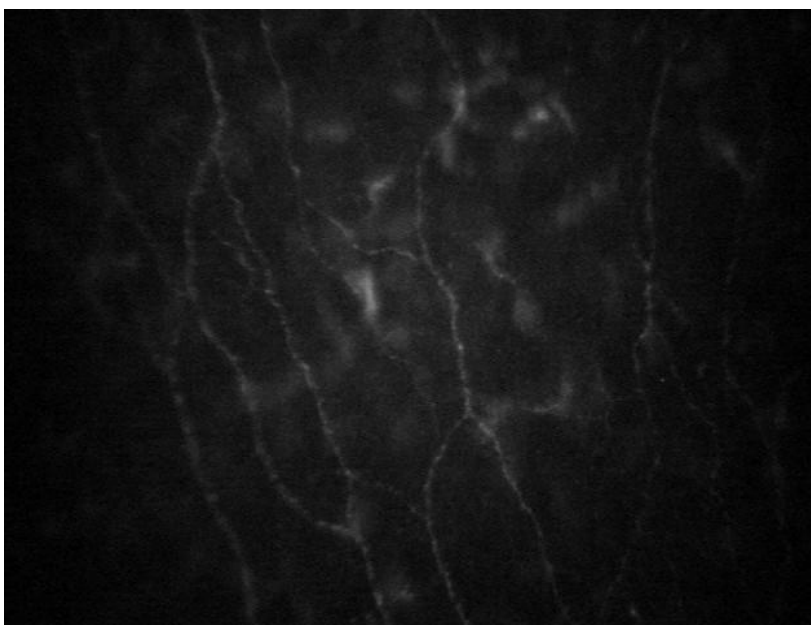
Текширув давомида диабетик нейропатия асаб ҳужайраларини зарарлаши ва шунга биноан (лаборатория параметрларини ўрганган ҳолда) иммун жавоб пайдо бўлиши сабабли тавсия этилган даволаш динамикасида лазерли ШКМ ни ўрганиш мақсадга мувофиқдир, бу Лангерганс ҳужайралари визуализатсиясини таҳлил қилиш ва шох парданинг нерв толаларини ўрганиш

ёрдамида амалга оширилди. Шу муносабат билан даволашнинг юқоридаги босқичи 2-гуруҳда биовен препаратини қўллаш самарадорлигини кўрсатди (клиник-неврологик, инструментал, лаборатор ва функционал шкалалар бўйича), ушбу гуруҳда лазерли ШКМ усулини даволаш динамикасида қўллаш мақсадга мувофиқдир; 2-гуруҳдаги 18 нафар беморда даволанишдан кейин текширув такрорланди. Ушбу тадқиқотнинг частотасини исботлаш учун бир хил ёшдаги 6 кишидан иборат соғлом диабетсиз беморлар олинди; гуруҳ тасодифий танлаб олиш йўли билан, офталмологлар томонидан профилактик текширув пайтида (клиникага мурожаат қилган) тузилган. Шох парданинг нерв толасини баҳолаш бурмаланиш, стромал қатламнинг деформатсияси, қалинлиги, узунлиги назорат қилиш билан амалга оширилди, Лангерганс хужайралари алоҳида ҳисобланди. Бундан ташқари, илгари ўтказилган IgM, IgG учун иммунофермент қон таҳлили ҳисобга олинди, уларнинг маълумотлари диабетик нейропатия билан оғриган беморларнинг бирламчи диагностикасида муҳим бўлган.

Шундай қилиб, беморларда шох парданинг субэпителиал қатламидаги Лангерганс хужайраларида макрофакал хужайраларнинг кўп миқдори аниқланган, соғлом болаларда назорат сифатида олинган субэпителиал қатламда Лангерганс хужайралари дендритлари анча қисқа. Ушбу йўналишдаги кўплаб тадқиқотларга кўра Лангерганс хужайралари шох парданинг марказида деярли йўқ, фақат перифериясида тўпланади. Шунга кўра соғлом болаларнинг маълумотлари адабиётлардагиларга мос келди. Даволанишдан сўнг диабетик нейропатия билан оғриган 18та боладан (лазерли ШКМнинг такрорий тадқиқотларига киритилган) 16 тасида ижобий натижалар кўрилди, яни Лангерганс хужайраларининг макрофокал ўсимтаси узунлиги қисқарган ва қалинлиги камайган, қолган 2 та беморда ўзгариш аниқланмади. Шунингдек, марказда сифатнинг пасайиши, периферияда устунлик кўрсатилиши қайд этилди, бу эса қайта текширилганлар умумий сонининг ижобий динамикасини тасдиқлади.



6.3.-расм. Даволашдан олдинги ШКМ натижаси



6.4.-расм. Даволашдан кейин ШКМ натижаси

Шох парда нерв толасининг визуализатсиясини баҳолашга келсак, дастлабки кўрсаткичларда стромал нерв толасининг деформатсияси ёйсимон шаклда кўринди. Нерв кўрсаткичларидан фарқли ўлароқ, даволанишдан сўнг беморларда стромал нерв толаларининг бир хиллиги ва деформатсияси йўқолди, бу визуал нақшларни худди соғлом одамларда бўлгани каби нормага яқинлаштирди. Лазерли ШКМ маълумотларига кўра бузилиш белгисининг асосий кўрсаткичи нерв толасининг визуал нақшларни кўрсатувчи бураланиб

қолиши бўлиб, дастлабки таҳлилларда Ка-анизотропия коэффиценти кўрсатиб берилган, бу ерда беморлар даволанишдан олдин рақамлар паст бўлган. Даволанишдан кейин бу коэффициент ортиб, нормал ҳолатга яқинлашди: даволашдан олдин $1,9 \pm 0,1$, даволашдан кейин $2,68 \pm 0,1$, соғлом болалар гуруҳида улар $3,02 \pm 0,1$ га тўғри келди. Беморлар тоифасида (16 бемор) IgM, IgG синфидаги иммуноглобулин омили бўйича қайта кўриб чиқилган маълумотлар қизиқ эди. Демак, қайта текшириш IgM нинг кўпайиши ва IgG тоифасидаги иммуноглобулинлар титрларининг камайиши ҚД давомийлиги билан боғлиқлик йўқлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, лазер ШКМ ёрдамида дастлабки (бошланғич) кўрсаткичлар диабетик нейропатияси бўлган беморларни ўрганиш натижалари ва кейинчалик 2-гуруҳда даволанишдан сўнг (Биовен ва магнетотерапиядан фойдаланиш) ижобий натижалар берди, нерв толаларининг бураланиб қолиши камайди ва анизотропия коэффиценти ошди, Лангерганс хужайралари ўсимталари сони ортиб узунлиги қисқарди, объектив равишда унинг тўғри периферияга яқинроқ тақсимланиши, тадқиқот усулининг юқори сезгирлигини тасдиқлайди.

Ушбу тадқиқотда қандли диабетнинг асоратлари, периферик асаб тизимининг шикастланиши (нейропатия) га алоҳида аҳамият берилиши бежиз эмас. Узоқ вақт давомида болаларда периферик асаб тизими зарарланиши шубҳали деб ҳисобланган, чунки бундай оқибатнинг шаклланиши учун муҳим таркибий қисм ҚДнинг давомийлиги ҳисобланади. Бу иш нафақат бузилиш белгиларини тасдиқлади, балки клиник ва неврологик симптомлар мажмуасида, инструментал, лаборатория кўрсаткичларида, болалар ва ўсмирларда диабетик нейропатия мавжудлигини исботлади. Субъектив ва клиник белгиларнинг камлигига қарамай, функционал шкалалар бўйича юқорида кўрсатилган электромиографик, шох парданинг лазерли конфокал микроскопияси нуқтаи назаридан ўзига хос бузилишлар, беморларнинг қонидаги ўзгаришларнинг етарлича кенг ва хилма-хиллиги ҚД асорати - диабетик нейропатияларни дастлабки белгилари учун маркер бўлиб хизмат

қилади. Олинган маълумотларни умумлаштириб диабетик нейропатиянинг ривожланиши барқарор гипергликемия фонида асаб хужайраларининг дисфункцияси билан чамбарчас боғлиқ деган хулосага келишимиз мумкин.

Тадқиқотимиздан шуни хулоса қилишимиз мумкинки, касаллик динамикаси барча гуруҳ беморларида турлича бўлиб, килинаётган даво-муолажаларига боғлиқдир. Анъанавий даво заминида биз таклиф қилган даво ДН нинг 1- ва 2-гуруҳдаги беморларда 10-12 кунларга келиб зарарланган нервларда фаолият тикланиши бошланди.

7-БОБ.

БОЛАЛАР ВА ЎСМИРЛАРДА ДИАБЕТИК НЕЙРОПАТИЯЛАРНИ РОС ТАҲЛИЛ УСУЛИ БИЛАН ПРОГНОЗЛАШ.

РОС таҳлили диагностика натижаларининг турли диапозонига қараб аниқ график яратиш орқали моделнинг аниқ прогнозини (касаллик прогнозини) баҳолашнинг энг замонавий усули ҳисобланади. Таҳлил қиёсий

гурухларнинг энг юқори ахборот мазмунини акс эттирувчи ПР-эгри чизигига эга. Микдорий ROC кўрсаткичи AUS кўрсаткичини кўрсатади (Area Under the Curve), бу маълум бир майдон бўлиб ROC эгри чизиги ва ўқи билан чекланган, ёлғон мусбат таснифлар булагиди. AUS қанчалик юқори бўлса, сифат ҳам шунча юқори бўлади ва 0,5 қиймат танланган усулнинг яроқли эмаслигини кўрсатади.

Болалар ва ўсмирларда ДН ни ўрганиш учун танланган диагностика усуллари, уларнинг самарадорлигини баҳолаш ва касалликнинг эрта клиникагача бўлган босқичларида прогнозлаш учун ROC графиклари ва ROC таҳлили кўрсаткичлар яратилди, бу ерда ҳақиқий натижаларнинг боғлиқлиги кўпинча кўринади. AUS статистик қийматларига кўра; максимал даража > 90 , яхши 70 дан 90 гача, паст қиймат < 70 , мутлақо аҳамиятсиз < 50 каби қийматлар мавжуд. Мантикий репрессия имкониятлар нисбати (ИН) бўйича баҳоланди ва $p=0,05$ қийматга тенг. Репрессив таҳлилни ҳисоблаш учун тадқиқот натижасида ўрганилган кўрсаткичлар киритилади; аҳамияти бўйича ва камайиш тартибида, яни касалликнинг давомийлиги, лаборатория параметрлари даражаси, инструментал кўрсаткичлар, функционал шкалалар - сўровномалар, ўртача гликемия даражаси. Бундан ташқари, кўрсаткичларнинг хилма-хиллигига қарамай, ушбу модел фаол ва адекват ҳисобланади, чунки коррелятсия коэффициенти бирга яқин (0,915 ва 0,835). Моделнинг яна бир муҳим жиҳати шундаки, кўплаб кўрсаткичлар жуда қиммат ва болалик даврида амалга оширилиши қийин, шунинг учун ROC репрессияси таҳлилидан фойдаланиб, осон ва имкони бўлган текширишни қўллаб зарарланиш даражаси ва табиатини ишончли баҳолаш мумкин. Ушбу усул учун бирон бир параметрнинг йўқлиги ёки мавжудлиги қанчалик муҳимлигини тасвирлаш учун статистик гурухларга бўлиниш керак.

7.1-жадвал

ROC – клиник белгилари бўйича тақсимот

Кўрсаткичлар	AUS	Сезувчанлик %	Ўзига хослик %	р
Касалликнинг давомийлиги	0,783	50	100	0,109
Оғриқ	0,766	75	92	0,133
Сезгининг бузилиши	0,640	50	70	0,290
Атрофия	0,600	50	100	0,333
Рефлексларнинг пасайиши	0,580	30	100	0,465

7.2-жадвал

ROC - лаборатория хусусиятлари бўйича тақсимлаш

Кўрсаткичлар	AUS	Сезувчанлик %	Ўзига хослик %	р
ХБАИС	0,950	100	75	0,010
Д витамини	0,800	100	80	0,075
Витамин В12	0,700	100	70	0,073
HLA	0,830	100	100	0,220
GM1	0,765	100	100	0,230
GD1b	0,765	100	100	0,230
Генотип - Т/с - Pro	0,910	100	90	0,240
цилиар омил	0,800	90	88	0,170
Мия нейротрофик омилли	0,720	90	82	0,157

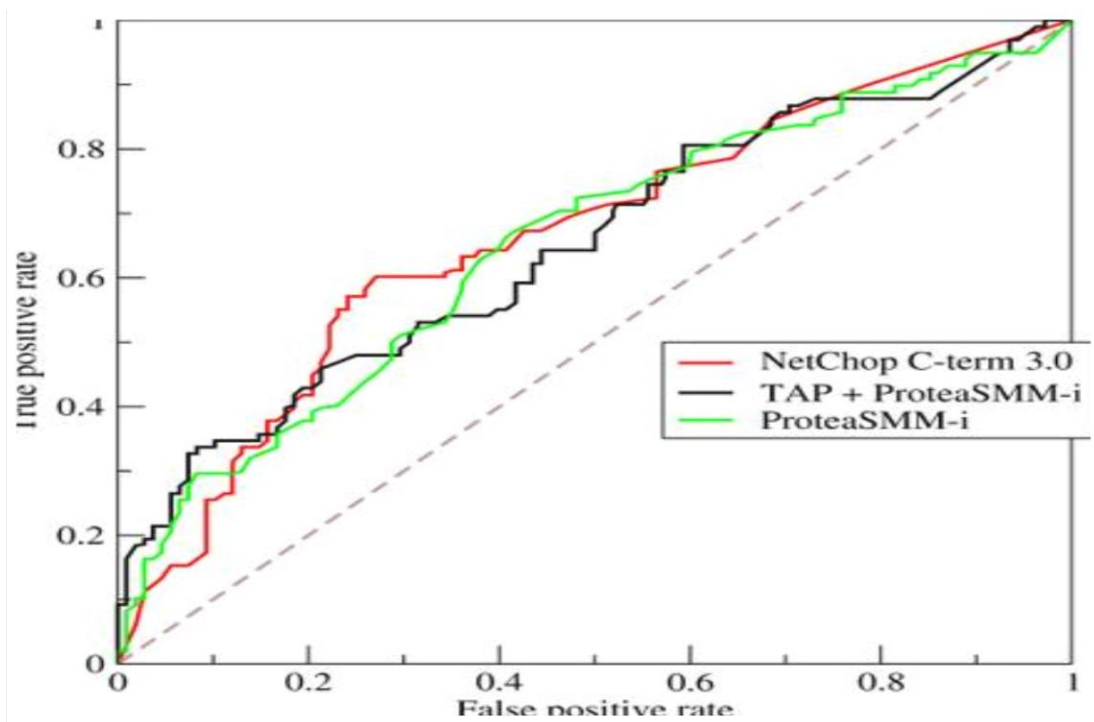
7.3-жадвал

ROC - инструментал хусусиятлар бўйича тақсимлаш (ЭНМГ, ШКМ)

Кўрсаткичлар	AUS	Сезувчанлик %	Ўзига хослик %	р
М жавоб	0,850	90	95	0,065
Қўзғалишнинг тарқалиш тезлиги(ҚТТ)	0,910	100	90	0,065
ШКМ	0,830	95	80	0,152

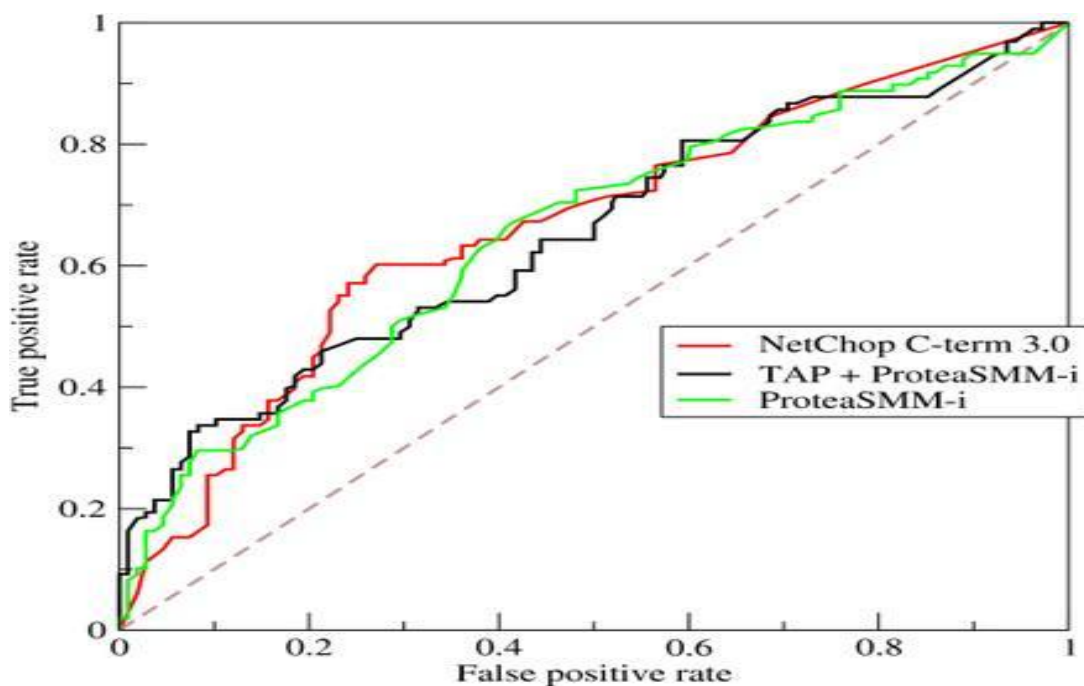
Жадваллардан кўришиб турибдики, ROC таҳлили шуни кўрсатдики, 0,9 дан 1 гача бўлган AUS оралиғининг сифати имкон қадар яхши деб ҳисобланган, 0,5 дан пастроқ бўлса унчалик муҳим эмас.

5 ёшгача бўлган болалар учун алоҳида ROC таҳлили талаб қилинади, уларнинг гуруҳида Д витамин (25 (ОН) Д) даражаси ўрганилган; бу кўрсаткичлар сезиларли ўзгаришларни кўрсатди. Шундай қилиб, ушбу гуруҳдаги болаларда бошланғич нуқта Д витамини деб ҳисобга олинса ва уни клиник кўрсаткичлар ва функционал шкала кўрсаткичлари билан солиштирилса, репрессия усули ёрдамида касалликнинг ишончли прогнозини бериш мумкин. Шундай қилиб, қонда шакар ва Д витамини нисбатини баҳолаш таҳлили шуни кўрсатадики, Д витамини даражаси қанчалик юқори (ёки нормадан юқори) бўлса, қонда шакар шунчалик паст бўлади. Сезувчанлик ва ўзига хослик фоизини ўрганишда AUS майдони аниқланади. Беморларнинг ушбу тоифасида 5 ёшгача бўлган болаларда энг яхши кўрсаткич 0,8 га тенг бўлиб, сезувчанлик 78% ва ўзига хослик 76% ни ташкил қилди, яъни бу рақамлар текширилган болаларнинг 70 фоизида қандли диабетнинг асорати-ДНни кўрсатиши мумкин.



$p < 0,001$

7.1-расм ROC эгри чизиғи 5 ёшгача бўлган болаларда

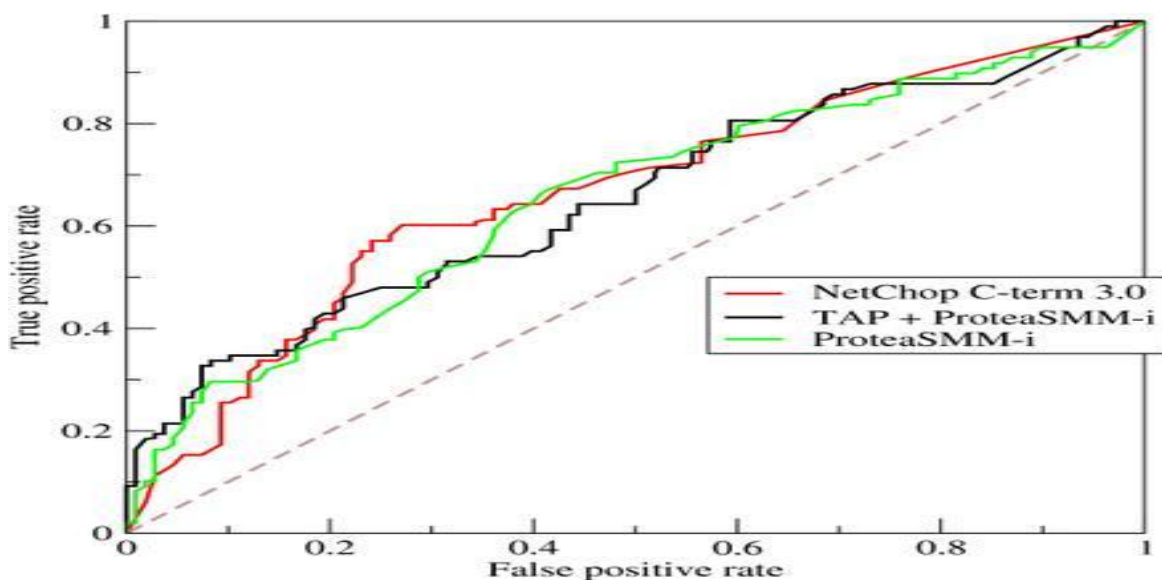


7.2-расм. B12 кўрсаткичлари учун ROC эгри чизиғи

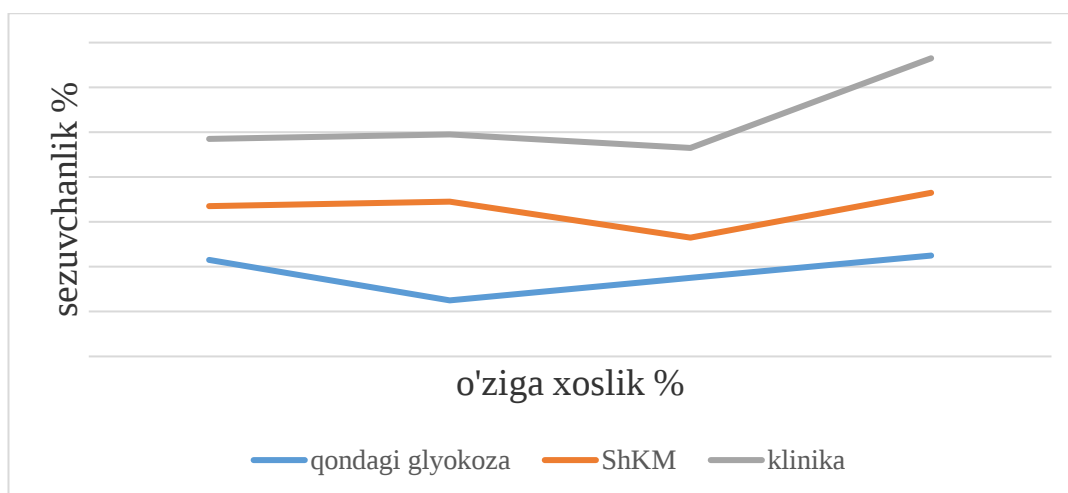
Текширув учун мавжуд бўлган кейинги вариант B12 витаминини ўрганиш бўлди, AUS майдонини ҳисоблаш 0,7 оралиғида яхши натижа кўрсатди, бу ерда сезувчанлик 72%га ва ўзига хослик 61% га, яъни ушбу

тадқиқот усулининг олдиндан айта олиш қобилияти фақат тахминан 60% тенг, бу ерда $p < 0,001$.

Лаборатория кўрсаткичларига нисбатан анча қулай, аммо аниқсизроқ чизиқли репрессиянинг характериини кўрсатмаслик мумкин эмас эди. Бу функционал шкалалар (сўровномалар) таҳлили бугунги кунда катталар тоифасидаги беморларнинг диагностика стандарти ҳисобланади. Ушбу кўрсаткичларга қизиқиш, болаларда шкалаларни ўтказиш қийинлиги, ёш билан, берилган саволларга ишончли жавоб олиш қийинлиги билан боғлиқ. ROC таҳлилини баҳолаш AUS эгри чизиғи остида бўлган майдонни 0,6 га тенг, сезувчанлик 62%, ўзига хослик тахминан 69%, бу ROC назорати зарурлигини тасдиқлайди ва таҳлилни ўрта-яхши деб ҳисоблаш мумкин, чунки даража юқори аҳамиятга эга бўлмаган кўрсаткичларга яқин.



7.3-расм. Шкала кўрсаткичлари бўйича ROC таҳлилининг эгри чизиғи



7.4-расм. ШКМ кўрсаткичлари бўйича ROC таҳлилининг эгри чизиғи

Албатта, дастлабки кўрсаткичларга кўра болалар ва ўсмирларда ҚД нинг асорати сифатида диабетик нейропатияга мойилликни ташхислаш учун лазерли ШКМ усули $>90\%$ ишончли деб ҳисобланган ҳолда, лазер ШКМ кўрсаткичларига ROCни мос нуқтаси билан таҳлил қилгандан сўнг AUS майдони 0,940 тенглиги аниқланди, сезувчанлик 93%, ўзига хослик 100%, шунинг учун лазерли ШКМ кўрсаткичи имкон қадар яхши деб ҳисобланади, бирга яқинлаштирилган (1-баландликнинг якуний кўрсаткичи).

Шундай қилиб, ROC таҳлилини AUS майдони даражаси, сезувчанлик ва ўзига хослик билан баҳолаган ҳолда, диагностиканинг ўзига хослиги бўйича энг юқори (максимал яхши) даражани ва диагностика усуллари учун ўртача нисбий кўрсаткич булиши мумкин, демак қандли диабет билан оғриган болалар ва ўсмирлардаги диабетик нейропатия тури ва асоратнинг прогнози бўйича лазер ШКМ имкон қадар яқин ва шкалалар (сўровномалар) кўрсаткичи бўйича ўртача нисбий диагностика усули бўлиб ҳисобланади.

Икки турдаги қандли диабет билан оғриган болалар ва ўсмирларнинг клиник, инструментал, лаборатория ва функционал шкаласи бўйича кенг камровли ўрганишни ҳисобга олган ҳолда, узоқ вақт давомида (тадқиқот бошланганидан то қайта текширув вақтигача, 6 ойгача) ва диабетик нейропатия туридаги асоратларни ривожланиш хавфи билан боғлиқ ҳолда,

касалликнинг давомийлиги (касаллик стажи) каби бир неча даражалар; гликемия даражаси ва электронейромиографик маълумотлар, имкониятлар нисбати (ИН); антиганглиозид антителалар натижалари (GM1, GD1b), сезувчанлик генотипи, лазерли ШКМни инструментал усуллар ишончли бўлиб чиқди. Энг муҳим кўрсаткичларни бирлаштириб ДН асоратини прогнозлаш учун 10 нафар бемор (10 ёшдан ошган) ва қандли диабет хавфининг энг таъсирли прогнозларини аниқлаш бўйича жадвал тузилди. Гуруҳдан олинган текширувга киритилмаган 10 нафар бемор (ҚД билан касалланган болалар) эндокринологларнинг анъанавий назорати остида қолдилар. Олинган маълумотларга кўра, кўрсаткичлари меъёрдан анча юқори бўлган болалар ва ўсмирларда ДН ривожланиш хавфи юқори; булар касалликнинг давомийлиги, лазерли ШКМ, антиганглиозидлар (GM1, GD1b), цилиар нейротрофик омил (CNTF); генотип (HLA), гликерланган гемоглобин (HbA1s).

7.4-жадвал

Мойиллик коэффциенти асосида болалар ва ўсмирларда ДН ривожланиш хавфи

Кўрсаткичлар	Биринчи кўрик n=10	Ривожланган диабетик нейропатияли беморларни қайта текшириш n=3
Касалликнинг давомийлиги	>9 йил $\pm 1,5$ йил	
GM1	1230	1620
GD1b	840	1010
CNTF	21,2	23,4
HLA	гетерозигота	гетерозигота
Умумий омил HbA1s	574,24	583,12
ЭНМГ клиникаси	сусайган	сусайган

Ушбу жадвал дастлабки ишончли кўрсаткичларга эга бўлган болаларда ДН ривожланишининг юқори хавфини кўрсатади. Мойиллик коэффциенти 80% га тенг. 10 нафар боладан 3 нафарида 9 ойдан кейин диабетик нейропатия

белгилари кузатилди. Шундай қилиб, болалар ва ўсмирларда кўрсаткичлар бўйича таҳлил қилиш зарурати исботланган: булар - касалликнинг давомийлиги, гликерланган гемоглобиннинг барқарорлиги, силиар нейротрофик омил, антиганглиозидлар (GM1, GD1b), генотип (HLA). РОСни таҳлил қилиш усулидан фойдаланиш беморларни (иккала турдаги қандли диабет билан оғриган болалар ва ўсмирлар) периферик асаб тизимининг асоратлари эҳтимоли ёки мойиллигини объективлаштиришга имкон беради ва тавсия этилган терапия асоратларнинг олдини олиш учун, айниқса энг кенг тарқалган тури диабетик сенсоримотор полиневропатия билан оғриган беморларда фойдаланилади, бундай профилактика асоратнинг ўзини даволаш учун молиявий харажатларни камайтиради.

ХОТИМА

Диабетик нейропатия (ДН) – ривожланиш хусусиятига эга бўлган нерв толаларининг шикастланиши, периферик нервларнинг демиелинизацияси. Болалар ва ўсмирлардаги ДНга бўлган катта қизиқиш бир неча сабабларга, авваламбор муаммонинг етарлича ўрганилмаганлигига боғлиқ, чунки илгари ушбу гуруҳдаги беморларда нейропатиянинг юзага келиши мумкин эмас, касаллик асоратга айланишга “ўлгурмайди”, ёши бунга йўл қўймайди деб ҳисобланган. Болаликдаги ДНни ўрганишнинг қизиқарли жойи шундаки, асоратнинг патогенези тўлиқ очиб берилмаган, касаллик тарқалишининг аниқ рақамлари мавжуд эмас, диагностика мезони энг номукамал, асоратнинг дастлабки босқичларида диагностик белгилар йўқ. Бундан ташқари, клиник белгиларнинг катталарга қараганда камлиги, касаллик ривожланишининг аломатсизлиги кўпинча ўз вақтида ташхис қўйишни қийинлаштиради. Буларнинг барчаси биргаликда даволанишга тўғри ва ягона ёндашувга имкон бермайди. Шу сабабли, болалар ва ўсмирларда ДНнинг долзарблиги қандли диабет фонида периферик асаб тизимининг шикастланиши шаклланиши механизмини янада кенгроқ ўрганиш, муаммони чуқур диагностик ўрганиш

хамда даволаш ва профилактикани қўшимча асослаш учун равшан ва устувор бўлиб қолади.

Текширувга 1 ёшдан 18 ёшгача бўлган 130 нафар бемор иштирок этди, қандли диабет билан оғриган беморларнинг умумий сонидан 290 нафари диабетик нейропатиянинг турли шакллари билан оғриган беморларни ташкил этди. Таққослаш гуруҳи 100 нафар болалар ва ўсмирларнинг яллиғланишли полирадикулоневрити бўлган беморлардан иборат эди. Бир хил ёшдаги соғлом болалар ва ўсмирларнинг назорат гуруҳи 40 нафар.

Болалар ва ўсмирларнинг асосий гуруҳи диабетик нейропатия билан оғриган 130 нафар беморни таснифлаш асосида танланган ва кичик гуруҳларга бўлинган:

1 кичик гуруҳ - диабетик полиневропатия билан оғриган беморлар, 58 та бемор

2 кичик гуруҳ - моновропатия билан оғриган беморлар (бош мия нервлари шикастланиши) 34 нафар болалар ва ўсмирлар

3 кичик гуруҳ - радикулопатия билан оғриган беморлар 38 та бола ва ўсмирлар.

Бундан ташқари, асосий гуруҳнинг болалари ЖССТ таснифига кўра, ёш тоифалари бўйича ва қандли диабетнинг пайдо бўлиш қайталаниши ва давомийлиги ва шунга мос равишда асоратларни аниқлаш бўйича бўлинган. Жумладан, диабетик нейропатия билан.

- кичик гуруҳ – 1 ёшдан 5 ёшгача бўлган болалар 30 та бола (23%)

- кичик гуруҳ – 5 ёшдан 10 ёшгача бўлган болалар 39 та бола (30%)

3 кичик гуруҳ – 10 ёшдан 18 ёшгача бўлган болалар ва ўсмирлар 61 та бола (47%)

Ўғил болаларнинг асосий гуруҳидаги гендер фарқи 69 (53%) қиз болалар 61 (47%). Кўриниб турибдики, диабетик нейропатия билан оғриган болалар ва ўсмирларнинг асосий контингентидан енг катта фоиз А кичик гуруҳига тўғри келади, 10 ёшдан 18 ёшгача бўлган болалар кўпроқ азиат чекишади ва гендер фарқини ҳисобга олган ҳолда қизлар кўпроқ.

Асосий гуруҳ (АГ-130), қиёсий гуруҳ (ҚГ-100) ва назорат гуруҳи (НГ-40) барча текширилган болалар тор доирадаги мутахассислар (педиатр, эндокринолог, офталмолог, ЛОР, стоматолог, травматолог) томонидан тўлиқ, кенг қамровли текширувдан ўтказилди). Барча болалар стандарт умумий клиник лаборатория тестларидан (қон, сийдик, нажас) ўтказилди. Барча болалар юрак ва ички органларнинг ултратовуш текширувидан ўтказилди. Батафсил клиник диагностика таҳлили кейинги тадқиқот жараёни учун қўшилиш ва истисно қилиш мезонлари ўртасида аниқ чегара чизиш имконини берди. Асосий гуруҳга киритиш мезонлари: қандли диабет мавжудлиги тўғрисида исботланган далиллар (клиник ва лаборатория (гликерланган гемоглобин HbA1s)) билан 1 ёшдан 18 ёшгача бўлган болалар ва ўсмирлар.

Асосий гуруҳдан чиқариш мезонлари: 1 ёшгача бўлган болалар, қандли диабет фонида оғир даражадаги нефропатия билан оғирган болалар, юрак касаллиги бўлган болалар, сурункали ўпка етишмовчилиги бўлган болалар.

ҚД тури ва кечиш оғирлигига кўра, АГ болалари, 1 турдаги ҚД (118 та (90,7%)), 2 турдаги (12 та (9,3%)) болалар. Тадқиқот вақтида болалар ва ўсмирлар компенсация босқичида 32 та (24,6%), субкомпенсация босқичида 36 та (27,7%) ва декомпенсация 62 та (47,7%) (энг катта фоизни ташкил этди). ДН нинг оғирлик даражасига кўра - 16 та (40,8%) беморларда нисбатан қониқарли, 53 та (59,2%) да ўртача оғирликда ва 61 та бемор оғир. ПРН (яллиғланишли полирадикулоневрит) бўлган болаларни текширишга қўшиш мезонлари - 5 ёшдан 10 ёшгача, 10 ёшдан 18 ёшгача бўлган болалар (алоҳида кичик гуруҳларда номаълум этиологияли полирадикулоневрити бўлган болалар бундан мустасно эди; истисно мезонлари ҳам периферик нейропатиянинг клиник белгилари бўлган ирсий касалликларга чалинган болаларга, мия ярим фалажли болаларга, оғир сурункали соматик касалликлари бўлган болаларга нисбатан қўлланилади, оғирлик даражасига кўра енгил 16 та (16%), 44 та (44%) болалар ўртача оғирликда бўлган ва фақат 40 та (40%) болаларда касалликнинг оғир даражаси бўлган. Тадқиқот СамТУ болалар неврологияси 1-клиникаси базасида ўтказилган.

Тадқиқотнинг тозалиги учун АГ даги барча болалар ишончлилик даражасини (далиллар ишончлилиги даражасини) назорат қилиш билан белгиланган ташхис мезонларига (ISPAD, 2018) мувофиқ динамикада назорат (қондаги глюкоза), гликемия ва гликатланган гемоглобин (HbA1s) бўйича ўтказилди. Нотипик клиник белгилари бўлган болаларда дифференциал ташхис қўйиш ва 1-тоифа қандли диабетнинг мажбурий ишончлилиги учун GADA қонида ошқозон ости беши орол хужайралари антителаларга антигенларнинг таркиби аниқланди; ИА-2; ЗнТ8 (баъзи ҳолларда). Шунингдек, баъзи ҳолларда қон ва сийдикдаги кетонларнинг даражасини ўрганиш ўтказилди. Қон зардобиди ёки сийдикда С - пептид даражасини аниқлаш, бу айниқса оғир ҳолатларда ташхис қўйиш масаласида хужайраларининг функционал ҳолатини баҳолашга имкон беради. (Соғлом болаларда С-пептиднинг базал даражаси 0,28-1,32 пг/мл оралиғида). Болаларда қандли диабетнинг ривожланишига шубҳа бўлган ҳолларда ва диабетик нейропатия кўринишидаги асоратларда сийдикдаги протеин миқдорини аниқлаш учун таҳлил ўтказилди (болаларда 30 мг/суб нормоалбуминурия).

Клиник ва неврологик текширув - диабетик нейропатия белгиларини шкала бўйича баҳолаш, электронейромиография, шох парданинг лазерли конфокал микроскопияси (ШКМ) ёрдамида текшириш;

Лаборатория тадқиқот усуллари (гликемия даражасини аниқлаш, тсилиар ва миядан келиб чиққан нейротроф омилни аниқлаш, HLA титрлаш ва ганглизидларга аутоантителаларни аниқлаш, генларни аниқлаш, антиганглиатсид аутоантителаларни аниқлаш, Д витаминини синаш, В-12 витаминини аниқлаш).

Тадқиқот жараёнида ДН шаклланишига ва унинг ривожланишига олиб келувчи асосий омиллар аниқланди. Асосий омил касалликнинг давомийлиги эканлиги аниқланди. Бундан келиб чиқадики, ДН аксарият ҳолларда каттарок ёшда шаклланади ва ўртача шаклланиш даври 10 йилни ташкил қилади, шунинг учун ДНни рўйхатга олишнинг катта фоизи 10 ёш ва ундан юқори

ёшда, 60% ни ташкил қилади. Аммо шуни таъкидлаймизки, барчаси қандли диабет касаллигининг бошланишига боғлиқ. Левин Л.И. (2000) нинг маълумотларига кўра ДН шаклланиши даври ўсмирларда органлар ва тизимларнинг нотекис ўсиши ва ривожланиши даврида содир бўлади. Оёқ-кўлларнинг, мушакларнинг, периферик нервларнинг тез ривожланиши ДН нинг эрта шаклланиши учун ноқулайдир. Тўғридан-тўғри ёки билвосита қариндошлик чизигидаги ирсий мойиллик, шунингдек, болалар ва ўсмирларда ДН нинг эрта шаклланиши тенденцияси сифатида қайд этилган, таҳлил натижаларига кўра, ДН нинг клиник кўриниши (56%) билан бундай ҳолатларнинг устунлиги мавжуд.

ДН нинг клиник симптоматикаси ДНдаги катталар аҳолисидан аломатларнинг камлиги билан фарқ қилади. Натижаларни баҳолашда касалликнинг ҳам субклиник, ҳам клиник босқичларининг устунлиги – оғриқ 100% ҳолларда, парестезия 88% ҳолларда, ҳаракат бузилиш 56% ҳолларда аниқланган. Юқорида келтирилган барча белгиларнинг интенсивлиги ва характери беморларнинг ёшига қараб модификацияланган функционал шкалалар сўровномалари билан аниқланди. Текширув учун тавсия этилган барча шкалалар ичида энг ишончли TSS бўлиб, кўрсаткичлар ДН нинг субклиник шаклида 5,0 баллга яқин эди, бу ерда неврологик периферик бузилишнинг аниқ манбали белгилари йўқ эди. Беморларнинг сезувчанликдаги ўзгаришлари (оғриқ, ҳарорат, тактил) мавжудлигининг босқичма-босқич текшируви оғриқ сезувчанлигининг 80% га пасайганлиги аниқланди, бу ингичка толалардаги невропатологик жараён ҳақидаги тахминларни тасдиқлади.

Ўз навбатида, қалин толалардаги патологик жараён вибрацияли сезгирлигининг 41% гача бузилиши билан сенсомотор полиневропатия билан оғриган ва асосан клиник кўринишда бўлган болалар ва ўсмирларда аниқланган. Сезувчанлик шикастланиши сифатини аниқлаштириш учун текшириш ўтказилди, бу индекснинг клиник кўриниши беморларнинг 16 фоизда 15 баллдан юқори бўлган, 13 баллдан ортиқ индекс ўртача

шикастланишга тўғри келган, клиник шакли 80% бўлган беморларда, мос равишда 3 баллгача 4% кўрсаткичи билан меъёрга яқинроқ. Субклиник шаклда эса ўртача намоён бўлиши 13 баллни ташкил қилади, бу эса мос равишда беморларнинг 35%.

Кўпгина илмий тадқиқотлар тасдиқлашига кўра, бугунги кунда диагностика учун олтин стандарт бу ҳисобланади, табиийки, ушбу усулдан ишда фойдаланиш ҳисобланади. ЭНМГ натижалари клиник ва функционал баллар билан солиштирилди. М-жавобнинг характери пасайиш, шунингдек, кўзғалишнинг тарқалиш тезлигини аниқлади ва кўрсаткичлар субклиник шаклда, Б-кичик гуруҳда жуда аниқ кўринди. Ушбу маълумотлар аксонал узатишни йўқ қилиш мавжудлигини тасдиқлайди ва бир вақтнинг ўзида аксонопатия ДН нинг демиелинизация ривожланишини кўрсатади.

Радикулопатия билан оғриган беморларда барқарор пасайиш кўринишидаги мотор нервлари бўйича НРВ кўрсаткичлари ишончли бўлиб, субклиник шакл 52,0 м/с (А-кичик гуруҳ), субклиник шаклда 50,8 м/с (Б-) га тўғри келади. кичик гуруҳ), клиник шаклда 43,3 м / с га тенг, бу аксонопатия туфайли ДН нинг ривожланишини кўрсатади. ЭНМГ ва функционал шкалалар ўртасидаги боғлиқликнинг қиёсий таҳлили (фақат далилларга асосланган параметрлар TSS, NDS бўйича) аниқланди (TSS ва М-жавоб, $P=-0,98$), $p=0,001$: NDS ва CPB, $P=-0,50$, бу ерда $p=0,0001$. Қандли диабет билан оғриган беморлар 10 йилдан ортиқ вақт давомида ДН клиник шаклида, коррелятсия кўрсаткичлари NDS топилган - ДН, $P = -0,40$, бу ерда $p = 0,001$. Қандли диабет ташхисини қўйишда асосий (асосий) кўрсаткич меъёрдан юқори бўлган барқарор гликатланган гемоглобин маълумотлари бўлганлиги сабабли, ушбу кўрсаткичларни таққослаш ва статистик асослаш керак еди, TSS - HbA1s, $P = 0,40$, бу ерда $p = 0,02$, бу болалар ва ўсмирларда ДН нинг пайдо бўлиши ва ривожланишининг омилларини исботлайди: касалликнинг давомийлиги, гликатланган гемоглобиннинг барқарор юқори даражаси, миелин толаларининг йўқолиши ортиб бораётган аксонопатия.

Касалликнинг ривожланиши инсулин етишмовчилигига асосланган сорбитол юлини бузиш жараёнини таъкидлайди. Механизм жуда оддий, сорбитол периферик нервлар ичида тўпланиб, нервларнинг шишишига олиб келади, бу эса аксонопатияга олиб келади. Нейротрофик омилнинг ДН ривожланишидаги роли ҳақидаги тахминларни тасдиқлаш учун болалар ва ўсмирлар цилиар (CNTF) ва мия (BDNF) нейротрофик омил учун таҳлил қилинди. Натижаларнинг таҳлилини баҳолаш цилиар нейротрофик омилнинг 25,5 пкм/мл га нисбатан юқори даражасини кўрсатди ва мия омили 9399 пмг/мл га нисбатан ошди.

Шунга қарамай, нейротрофик омил, клиника ва инструментал маълумотлар ўртасидаги муносабатларни назорат қилиш учун зарур бўлган статистик коррелятсия ўрганилаётган параметрлар ўртасидаги яқин алоқани аниқлади, бу ерда CNTF ва BDNF, $P = 0,76$, $p = 0,002$. Бу шуни англатадики, олинган натижалар бир хил режимда уланиш ва йуналишни тасдиқлайди, бу уларни бузилишнинг патогенетик табиати сифатида бирлаштиради. Олдинги тадқиқотларда бўлгани каби, қизиқиш касалликнинг давомийлигига, гликатланган гемоглобин даражасига ва касалликнинг шаклига қараб ўзгаради. Касалликнинг давомийлиги 10 йилдан ошмаган беморларда миядан келиб чиққан нейротрофик омил даражасининг 9680 пг / мл гача кўтарилиши табиий равишда кузатилди ва касалликнинг давомийлиги 10 йилдан ошганда (12-15 ёш), BF қийматларининг 9250 гача характерли пасайиши қайд этилди. Шу билан бирга, 5 йил ва 10 йилдан ортиқ қандли диабет билан оғриган беморларда цилиар нейротрофик даражаси статистик жиҳатдан юқори бўлган. Касалликнинг шаклига қараб, қуйидаги кўрсаткичлар аниқланди, субклиник шаклда BDNF нинг аниқланган концентрацияси 9570 ва CNTF 25,8 пг / млни ташкил этди, яъни юздаги сонларнинг кўпайиши эҳтимолини кўрсатади, периферик асаб касалликларини қайта тиклаш учун аксонопатиянинг дастлабки босқичига жавобан Шванн ҳужайра омилининг эрта реакцияси. Албатта, мия нейротрофик омил ҳам юқори (назорат кўрсаткичи билан солиштирганда) гликирланган гемоглобин даражасига таъсир қилади, қон

шакар қанчалик юқори бўлса BDNF шунчалик юқори бўлади; Аммо гликирланган гемоглобин ҳатто нисбатан барқарор даражасида ҳам цилиар нейротрофик омили кўтарилган (бироз юқори), HbA1s ва CNTF $P=0,26$, $p=0,04$.

Қизиғи шундаки, электронейромиография кўрсаткичлари ўзгармаган беморларда CNTF ўзгариши қайд этилди, бу эса ушбу беморларни касалликнинг субклиник шаклига эга деб баҳолашга имкон берди, мос равишда CNTF кўрсаткичи болалар ва ўсмирларда диабетнинг асоратларини эрта босқичда прогнозлаш ва аниқлаш учун тест сифатида кўриб чиқиши мумкин.

Клиник шаклда текширилган, 15 ёшдан ошган, касалликнинг узоқ давом етган беморларда юқори BDNF = 9895 пг / мл ва паст CNTF = 19,9 пг / мл характерлидир. ЭНМГ бўйича инструментал ўзгаришларга эга беморларнинг ушбу тоифаси ўртасидаги коррелятсия жуда паст М-жавоб тезлигини аниқлади, $<0,55$ м ва Қўзғалишнинг тарқалиш тезлиги <39 м/с, бу норма ўртасидаги фарқнинг ярмини беради. Бу прогрессия ва демиелинизация жараёни борлигини англатади. Сезувчанлик ва ўзига хослик нуқтаи назаридан фойдаланилган ROC эгри чизиғи шуни кўрсатдики, CNTF 6 пг/мл дан паст бўлса, қандли диабет билан оғриган болалар ва ўсмирларда периферик асаб тизимининг қўпол бузилишлари ҳақида гапириш мумкин, бу хорижий муаллифларнинг илмий тадқиқотлари адабиёт маълумотларига мос келади.

Маълумки, ҳужайра алмашинуви кўплаб жараёнлар билан йўқ қилинади, улардан бири ДНКнинг шикастланиши, кейинчалик TP53 нинг тўпланиши. Шу сабабли, ушбу оксилни кодловчи геннинг полиморф маркерларини ўрганиш истиқболли ва ўз вақтида амалга оширилади. Полиморфиноген TP53 ни ўрганиш натижалари болалар ва ўсмирларда ДН нинг ҳам субклиник, ҳам клиник шаклида аллеллардаги ўзгаришларни аниқлади. Энг кўп кўрсаткич полиморф маркерлар Pro эди, бу ерда субклиник шаклда у 0,400, клиник шаклда, 0,320, бунга қўшимча равишда, Pro/Pro генотиби субклиникда 0,300 ва клиник шаклда 0,170. Arg полиморф

маркерининг маълумотлари худди шундай индикатив бўлиб чиқди, субклиник шаклда 0,500, клиник шаклда 0,650 ва Arg/Arg генотиби субклиник шаклда 0,509 ва клиник шаклда 0,550 эди. Ушбу баҳолаш кўрсаткичларининг барчаси асаб тизимининг периферик бузилиши шаклида қандли диабетнинг асоратланишига бевосита мойиллигини кўрсатади. Шундай қилиб, болалар ва ўсмирлардаги TP53 генининг Pro ва Arg полиморф маркерларининг қандли диабет билан ўрганилган ассоциацияси диабетик нейропатия турига ва унинг ривожланишига қараб диабетнинг асоратларини башорат қилиш учун кўрсаткичлардан фойдаланиш муҳимлигини кўрсатади. ДНК молекулаларида хромосомаларнинг кўпайишининг муҳим жараёни бўлган митохондрияларни йўқ қилиш ва камайтириш жараёнида тикланиш тизимининг роли POLG генига тегишли, бу ген мутатсия кўрсаткичи сифатида ҳам танилган. POLG1 гени суббирликни кодлашга қодир: ДНК - гамма1 полимераза, айнан шу суббирлик хромосомаларнинг кўпайиш механизмида иштирок этади, полиморф белгилар сони бўйича хилма-хил бўлиб, 100 дан ортиқ турни ифодалайди; энг кўзга кўринганлари бу геннинг олдинги Т, С ларидир. Полиморф маркерлар А/Г геннинг кодонларни ўз ичига олмаган транскрибацияланган ҳудудида жойлашган. Мутациялар орасида энг кўп ўрганилган полиморф маркер G 1399A бўлиб, аминокислоталарни алмаштиришга мувофиқ (Алперс синдромида - ирсий касаллик, болаларда прогрессив аклий фаолият сустлиги). Шунга кўра, POLG1 гени диабетик нейропатияга мойиллигини кўрсатиши мумкин. Ва полиморф маркер Т, С хужайрадаги жараёнларнинг умумийлигига таъсир қилади, ДНК синтезини бошқаради ва генлар кетма-кетлигида бўлади, шунинг учун у Т (-365) С полиморф маркерининг индекси еди. таҳлил. Таҳлил натижаси болалар ва ўсмирларда ДН нинг субклиник ва клиник шакллари бўлган гуруҳлар ўртасида қуйидаги фарқни аниқлади; субклиник босқичда аллел Т 0,550, клиник босқичда 0,460; аллели С субклиник босқичда 0,430, клиник босқичда 0,540. Субклиник босқичда турли хил клиник омиллар гуруҳларида генотипнинг частотаси кўрсаткичлари: СС, 0380; СТ-0,300; ТТ-0,420; клиник босқичда: СС

0,400, СТ-0,292; ТТ-0,370. Ҳисобланган кўрсаткичлардан кўриниб турибдики, ривожланиш хавфи С аллели билан боғлиқ бўлса-да, сезиларли фарқлар мавжуд, бу ерда $OR = 1,65$, Т аллели диабетик нейропатия ривожланиш хавфининг камайиши кўрсаткичи сифатида намоён бўлади. $OШ = 0,60$.

Шундай қилиб, тадқиқот натижаларига кўра, қандли диабет ва унинг диабетик нейропатия каби асоратлари натижасида бузилган ДНКнинг табиий тузилишини тиклашга POLG1 генининг таъсири исботланган. Т, С полиморф маркерини ўрганиш қандли диабетнинг асоратлари, унинг мойиллиги ва энг муҳими, беморларни даволаш пайтида шкала сифатида самарадорлик учун прогноз бўлиб хизмат қилиши мумкин.

HLA тўқималарига мос келадиган антиген тизими иммунитет реакциясини назорат қилиш, бегона ҳужайраларни тан олиш учун зарур; HLA кўриқчи сифатида ўз антенналари билан "бизни" ва "уларни" тартибга солади, шу билан бирга у "бегоналиклар" га қарши иммунитет реакциясини келтириб чиқаради, бу организмни кераксиз бегона ҳужайралардан тозалайдиган антителаларлар шаклида. Ҳар бир инсон учун ҳужайралар юзасида жойлашган фақат унинг танаси учун хос бўлган HLA тўплами мавжуд. Фиорилло 2017 йилда диабет билан оғриган беморларда HLA антигени мавжудлигини 98% да исботлади. Ушбу ҳақиқатни ҳисобга олган ҳолда, қўйилган вазифаларга мувофиқ, диабетик нейропатия билан оғриган болалар ва ўсмирларда яллиғланишли полиневропатияли болалар гуруҳига нисбатан HLA типлаш параллел равишда амалга оширилди.

HLA классификациясининг аллел полиморфизми хилма-хил бўлганлиги сабабли уни диабет касаллиги бўлган болаларда тури, ёши ва ривожланиш хавфига қараб ва фақат кейинги босқичда диабетик нейропатия каби асоратлар фонида аниқлаш керак эди.

HLA тадқиқотининг натижаси, тури бўйича ДН ривожланиш хавфини аниқлашни ҳисобга олган ҳолда, турлар ўртасида сезиларли даражада юқори фарқни кўрсатди, чунки ДН 1-тоифали болаларда HLA генотиплари анча тез-тез (деярли 2 марта) аниқланган, бу ерда 2-тоифа ДН бўлган болаларда 35%,

1-тоифа диабет билан касалланган болаларда мос равишда 75%. 7% ҳолларда юқори хавфли генотипларнинг комбинацияси аниқланган, генотипнинг ўртача хавфи еса 2-тоифа диабет аниқланганларнинг атиги 28% ни ташкил этган.

1-тоифа қандли диабет билан оғриган болалар ва ўсмирларда юқори хавфли HLA кўрсаткичлари DRB1 генларини HLA * 04-DQA1 * 0301-DQB1 * 0302 (DQ8) ва 2-тоифа диабетли болалар ва ўсмирларда DRB1 * 17-DQA1 * 0501-DQB1 * аниқлади. 0201 (DQ2), DRB1*17-DQA1*0501-DQB1*0201(DQ2), DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302(DQ8). HLA типлашда ген бирикмасининг юқори хавфи DQ8/DQ8 ёки DQ2/DQ8 топилди, камдан-кам ҳолларда комбинация DQ/DQ2 га эга эди.

ДПН билан оғриган беморларда HLA турини ўрганиш, касалликнинг давомийлигига қараб, ДН нинг узокроқ шаклларида юқори хавфни кўрсатди. DQ2/DQ8 комбинацияси; DQ2/DQ2; Касаллик бошланган болаларда DQ8 / DQ8 27% га Нисбатан 2,5%. Ушбу қонуният ҳар икки турдаги қандли диабетда ҳам кузатилади.

Белгиланган вазифаларни ҳисобга олган ҳолда, яллиғланиш келиб чиқиши диабетик полиневропатияси бўлган болалар гуруҳларида HLA генотипини баҳолаш таҳлили ўтказилди, ҳар бир касалликнинг ўзига хос хусусияти, аутоиммун ва HLA кўрсаткичи қанчалик аниқланганлигини ўрганиш муайян ҳолатда белги бўлиб хизмат қилиши мумкин. Тадқиқот СМП бўлган болалар ва ўсмирларда қизиқарли фарқни топди; HLA асосан 2-синфга мансуб эди, бунда юқори хавф DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302; ўртача хавф -DRB1 * 17-DQA1 * 0501-DQB1 * 0201 бошқа гаплотипнинг X билан биргаликда, бошқа гаплотипнинг фақат X даражасининг паст хавфи.

Яллиғланишли полиневропатияси бўлган болалар ва ўсмирларда HLA тури аниқланди. Шундай қилиб касалликларнинг ҳар бирида генотип вариантлари, комбинацияси, ривожланиш хавфи бўйича HLA типланишининг ўзига хос хусусияти мавжуд бўлиб, улар диагностикада далил асос сифатида, маркер сифатида ҳисобга олиниши ва ўз вақтида ҳисобга олиниши керак.

Нерв тўқимаси бутунлай гликофинголипидлардан иборат бўлиб, уларда тузилиши жиҳатидан мураккаб ва сиал кислота-ганглиозидларнинг бир нечта молекуласига эгаллиги муҳим аҳамият касб этади, уларнинг асосий вазифаси рецептор функцияларини бажаришдан иборат. Сахаровнинг фикрича ганглиозидлар ва углевод антигенлари ўртасидаги махсус молекуляр ўхшашлик клиник диагностикада катта аҳамиятга эга. Улардан энг оддийи GM бўлиб, бу ерда G - ганглиозид, M - сиал кислота молекуласи, GQ1b эса бизнинг танамизга "дўстона бўлмаган", атроф-муҳит шароитлари билан ўзгариб туради, оддий биологик ритмни осонгина бузади. Бундан ташқари, IgM, IgG синфлари мавжуд бўлиб, уларни ўрганиш нейропатиянинг тўғри турини аниқлашга имкон беради. Бундан ташқари, IgMни аниқлаш даражаси асосий касалликнинг кучайишидан далолат беради, даволанишдан кейин унинг йўқлиги эса даволашнинг тўғри эканлигини тасдиқлайди.

Антиганглиозид аутоантителаларининг натижаси диабетик нейропатия ва яллиғланишли полиневропатияли беморларда микдорининг ошишини кўрсатди, фақат фарқи сезиларли даражада бўлиб чиқди, ДН билан оғриган беморларда фарқ қилмади ва нормал иммуноглобулинлар IgG ва IgM га яқинлашди, аммо яллиғланиш келиб чиқиши полиневропатияси бўлган гуруҳда, аксинча, Ig G ва Ig M айниқса ўткир даврда ижобий ўзгаришлар кузатилди. Яна бир фарқ ДН билан оғриган беморларда IgG даражасининг ортиши бўлиб, таққослаш гуруҳи билан солиштирганда, $p<0,05$.

Тадқиқотнинг такрорланиши учун қандли диабет турига қараб бир гуруҳ болалар ва ўсмирлар ўртасида таҳлилий тадқиқот ўтказилди. Маълум бўлишича, 1-тоифа қандли диабетга чалинган болалар гуруҳида 2-тоифа қандли диабетга чалинган болалар ва ўсмирлар гуруҳига нисбатан GD1b синфларининг антиганглиозид антителалари даражаси сезиларли даражада юқори бўлган. Бундан ташқари, GM1 даражаси яллиғланишли полиневропатияли беморлар гуруҳига нисбатан сезиларли даражада ошди, бу ерда $p<0,05$

Текширилган беморларда диабетик нейропатияси бўлган гуруҳда ҳам, яллиғланишли полирадикулоневрити бўлган гуруҳда ҳам антиганглиозид аутоантителаларнинг юқори даражаси аниқланди ва статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлиб, бу касалликларнинг патогенезини аутоиммун жавоб омили билан тасдиқлайди.

Диабетик нейропатия билан тадқиқотга киритилган болалар ва ўсмирларнинг умумий сони 130 киши. Тадқиқотнинг таснифи ва дизайнига мувофиқ, барча тадқиқ қилинганлар бўлинганлар, 5 ёшгача бўлган 30 нафар болаларда фақат юқорида таклиф қилинган схема бўйича тадқиқот ўтказилган; 100 нафар 5 ёшдан 18 ёшгача бўлган болалар таклиф етилган даволаш жараёнига киритилган. Улардан 41 нафари(%) касалликнинг субклиник шакли (ДНС) бўлган болалар, мос равишда 59 нафари(-%) клиник шакли (ДНК) бўлган 20 нафари 5 ёшдан 10 ёшгача бўлган ДНСли болалар, 21 нафари 10 ёшдан 18 ёшгача бўлган болалардир; субклиник шаклда А типига бўлинишда - 22 бола, Б типда - 19 бола. Клиник кўринишида: 5-10 ёшдан 20 нафар бола, 10 ёшдан 18 ёшгача бўлган 39 нафар бола фақатгина Б тури. Бундан ташқари, 5 ёшдан ошган 100 нафар боланинг клиник белгилари бўйича бўлиниш кузатилди: диабетик полиневропатия (ДПН) 42 та бола(-%), радикулопатия (Р) 33 та бола, периферик мононевропатия (ПМ) 25 та бола. 5 ёшдан ошган барча тадқиқ қилинаётган болалар, 100 киши, батафсил комплекс текширув асосида таклиф қилинган патогенетик даволаш самарадорлигини баҳолашни ўрганиш учун гуруҳларга бўлинган. Даволашнинг самарадорлигини назорат қилиш жараёни 6 ойни ташкил этди, яъни баъзи диагностик параметрларнинг такрорий комплекс таҳлили ярим йилдан кейин амалга оширилди, чунки кўплаб муолажалар узоқ муддатли босқичма-босқич ёндашувни талаб қилади ва диабетик нейропатия жараёнининг ўзи ҳам асосий касалликнинг давомийлигига боғлиқ. Текширувдан ўтган беморларни даволаш ота-оналарнинг розилиги билан, даволаш усулларининг маъноси ҳақида ота-оналар билан қўшимча суҳбат ўтказишни ҳисобга олган ҳолда амалга оширилди, ота-оналарга тавсия етилган терапияни танлаш имконияти

берилди. Натижада учта гуруҳ шаклланди, улардан бири қўшимча даволанишсиз қолди ва амбулатор беморлар учун баённомада кўрсатилган кўрсаткичлар бўйича назорат қилинди, бундай болалар ва ўсмирлар тадқиқ этилган 100 кишидан 23 (-%) ни ташкил этди. Қолган беморлар диабетик нейропатия тури ва шаклидан қатъий назар, асосий давога қўшимча равишда даво олдилар (даволаш стандартига киритилган), улар 2 гуруҳга бўлиндилар, жами 77 киши. Шундай қилиб, учта гуруҳ шаклланди, улардан икkitаси асосий гуруҳ бўлиб, улар қўшимча даволанишни олишади ва битта назорат гуруҳи қўшимча даволанмайди. 1 гуруҳ (37) магнитотерапия олди (БТЛ 5000 2014 йил, Германия) ҳар 2 ойда 10 та сеанс, жами 3 курс, 2-гуруҳ (40) 1-гуруҳдаги болалар билан бир хил схема бўйича магнетотерапия олди, танлаган дори-дармон препарати- Иммуноглобулин G синфидаги Биовен препарати билан даволанди, Биовен моно кунига 0,4 г/кг 5-7 кун (ДНС ёки ДНК касаллиги шаклидан келиб чиққан ҳолда), ҳар 3 ойда жами 2 та курс ((Босенко В.И. ва Одесса Миллий Тиббиёт Университети муаллифлигида илгари олиб борилган тадқиқотларни ҳисобга олган ҳолда) ушбу препаратнинг самарадорлиги ва механизми ишнинг 1-бобдаги адабиёт ШАРХИда батафсил тавсифланган). Препарат томир ичига - томчилатиб, секин юборилди. Гликемия даражаси назорати ҳар куни (алоҳида глюкометрларда, олинган натижани қайд қилган ҳолда) олиб борилади. Кузатиш даврининг охирида (6 ой) беморлар функционал сўровномалар - TSS ва NDS шкалалари (энг юқори кўрсаткичли сифатида) ёрдамида неврологик клиник текширувни ўз ичига олган такрорий текширувдан ўтказилди.

Тадқиқ этилган гуруҳлардан электронейромиография ҳамда лазерли шоҳ парданинг конфокал микроскопияси усули билан инструментал тадқиқот учун танлов ўтказилди; худди шу танлов ганглиозидларга антителоларни аниқлаш учун ишлатилган (таҳлил асосан ушбу кўрсаткичлар бўйича илгари тадқиқ этилган беморларда такрорланган); бир неча беморлар такрорий цилиар ва мия нейротрофик омиллари. Асосий гуруҳлардаги болалар ва ўсмирларни даволаш жараёнида танланган дорилар билан боғлиқ ножўя

таъсирлар кузатилмади. Аммо шунга қарамай, ҳар 1,5 ойда болаларда кон биохимияси (даволаш жараёнига салбий таъсир кўрсатиши мумкин бўлган асосий қийматларнинг батафсил тасвири, масалан, тромбоцитлар, жигар тестлари ва бошқалар) кузатилди.

Дастлабки тадқиқот маълумотлари, болалардаги диабетик нейропатиянинг асосий белгиси оғриқ эканлигини аниқлади. Оғриқ ўзининг сифат ва миқдор жиҳатидан турли хил аломатларга эга эди, шу билан бирга, беморлар такрорланиш фарқи билан, увишиш, парестезия ва ачишиш каби ҳисларни қайд этдилар. Даволанишдан олдин ва тавсия этилган даволанишдан кейин статистик ҳисоб-китобларга кўра, баллар бўйича сезиларли фарқ аниқланади. Шундай қилиб, шикоятлар бўйича даволанишдан олдин ва даволанишдан кейинги баллар хусусияти яхшиланиш томон сезиларли фарқ қилганини кўрсатади: даволашдан олдин $2,6 \pm 2,3$, 6 ойдан кейин 1-гуруҳда $0,3 \pm 1,3$; 2-гуруҳда $0,4 \pm 1,6$; 3-гуруҳда (назорат) $2,1 \pm 2,0$ ($p=0,03$). Тадқиқ этилган гуруҳларда TSS шкаласи сўровномаси бўйича ўзгаришлар 1-гуруҳда сезиларли пасайгани аниқланди; даволанишдан олдин TSS ўртача $6,8 \pm 8,0$; 1-гуруҳда даволанишдан кейин $2,24 \pm 2,0$ гача камайди; 2-гуруҳда $2,7 \pm 2,5$; 3-гуруҳда $4,3 \pm 5,5$ ($p=0,02$). NDS шкаласи бўйича беморларда даволанишдан кейинги ҳолат билан солиштирилган дастлабки маълумотлар, кейинги даволанишдан олдин ўртача $4,8 \pm 3,2$, 1-гуруҳда даволашдан кейин $3,7 \pm 1,5$; 2-гуруҳда $4,0 \pm 1,9$; 3-назорат гуруҳида (гуруҳлар сони бўйича) бировга $4,6 \pm 2,6$ камайди ($p=0,7$). NDS шкаласи (ҳароратли, тактил ва вибрацияли) бўйича параллел равишда олиб борилган сезгир симптомлар бўйича натижаларни баҳолаш сезиларли пасайишларга эга.

Электрнейромиографиянинг динамик кўрсаткичлари натижалари учта гуруҳда ўзларнинг хилма-хиллиги, нервларнинг турли клиник гуруҳлари сони билан тадқиқотда қийинчилик туғдирди; шу муносабат билан n.tibialis энг тез-тез учрайдиган бўлиб чиқди, шунга асосланиб, улар тадқиқотда ушбу нерв толаларининг тарқалиш тезлигига асосландик. Шундай қилиб, даволашдан олдин ўртача кўрсаткичлар $32,6 \pm 2,0$ м/с ни ташкил этди ва

даволашдан кейин ўтказувчанлик тезлигининг ортиши кузатилди, 1-гурухда $42,2 \pm 3,2$ м/с, 2-гурухда $40,1 \pm 3,0$ м/с, 3-гурухда $33,9 \pm 2,9$ ($p=0,033$) оралиғида биров яхшиланиш сақланиб қолди. Шунингдек, даволанишдан олдин М-жавобнинг амплитудаси бўйича яхшиланиш ҳам қайд этилди, бу 1-гурухда даволашдан кейин $6,4 \pm 2,9$ ни ташкил этди $6,8 \pm 3,0$ ($p=0,033$). Даволанишдан олдин CPV динамикасига келсак, ўртача кўрсаткичлар даволашдан кейин $31,72$ м/с ни ташкил этди 1 гурухда $35,9 \text{ NDS} \pm 7,3$ м/с, 2 гурухда $34,1 \pm 6,5$ м/с; 3-гурухда мос равишда $32,93 \pm 5,8$ м/с ($p=0,033$). Шундай қилиб, асосий гурухларда, айниқса магнетотерапия + биовен олган 2-гурухда энг яхши кўрсаткичлар динамиканинг аниқ тасвири пайдо бўлади.

Текширувдан ўтган беморларда барча лаборатория кўрсаткичлари ўрганилганда гурухлар ўртасида сезиларли даражада қайд этилган, гарчи ушбу иш учун лаборатория параметрларини таҳлил қилиш учун намуна олиш даврида улар ўртача глюкозаланган гемоглобиннинг бир хил кўрсаткичларига эътибор беришга ҳаракат қилишган. Лаборатория тадқиқотлари болалар ва ўсмирларда диабетик нейропатия аҳамияти ҳақида динамикада анча кенг тасвирни кўрсатди. Шунга қарамай, кўпроқ башорат қилувчи белгилар сифатида кўриб чиқиши керак бўлган алоҳида кўрсаткичлар мавжуд. Масалан, цилиар нейротрофик омил (CNTF), унинг нормал миқдордан камайиши қандли диабет асоратининг оғир кечиши, яъни диабетик нейропатияни кўрсатади. Адабиётда CNTF холинергик нейронларни трофик омил сифатида кўриб чиқиш учун ишлатилади. Асосий CNTF қийматлари, юқорида айтиб ўтилганидек, ўртача $19,3$ нг/мл оралиғида ДН нинг клиник белгиларини тасдиқловчи паст рақамларга эга эди. Даволаш фонида цилиар нейротрофик омил даражасида статистик жиҳатдан сезиларли ўсиш кузатилади. Бундан ташқари, 1-гурухда кўрсаткичлар дастлабки кўрсаткичлардан икки баравар камайди ва стандарт қийматларга яқинлашди, ўртача $14,5$ пг/мл (одатда $12,2$ пг/мл). 2-гурухда бу кўрсаткич мос равишда бир ярим баравар ($1,5$) га камайди ва $15,5$ нг/мл га тенг. Қўшимча даволаш амалга

оширилмаган 3-гурухдаги CNTF таҳлилида кўрсаткичлар деярли ўзгармай қолди, бу 5,0 пг/мл ($p = 0,01$) ни ташкил этди.

Ушбу кўрсаткичлар қандли диабетнинг давомийлигидан, глюкозаланган гемоглобин даражасидан, субклиник ва клиник шаклидан қатъи назар, ДН ли болаларда магнитотерапия қўшилиши билан фойдаланишда нейротроп механизм таъсиридан далолат берувчи азиотеоприн ва биовен препаратларини қўллаш тўғри эканлиги ҳақидаги таклифни тасдиқлади, Чунки қўшимча даволаш ўтказилмаган беморларда цилиар нейротрофик омил концентрациясида бошланғич рақамлардан сезиларли ўзгаришлар аниқланмади.

ROC таҳлили диагностика натижаларининг турли диапазониға қараб аниқ график яратиш орқали моделнинг аниқ прогнозини (касаллик прогнозини) баҳолашнинг энг замонавий усули ҳисобланади. Таҳлил қиёсий гуруҳларнинг энг юқори ахборот мазмунини акс эттирувчи ПР-эгри чизигиға эға. Микдорий ROC кўрсаткичи AUS кўрсаткичини кўрсатади (Area Under the Curve) маълум бир майдон бўлиб, ROC эгри чизиги ва ўқи билан чекланган, нотўғри ижобий таснифлар нисбати. AUS қанчалик юқори бўлса, сифат шунчалик юқори бўлади ва 0,5 қиймати танланган усулнинг мос эмаслигини кўрсатади.

Болаларда ДН ни ўрганиш учун танланган диагностика усулларини, уларнинг самарадорлигини баҳолаш ва касалликнинг эрта ва клиник босқичларида прогнозини аниқлаш учун ROC графиклари ва кўрсаткичларнинг ROC таҳлили яратилди, бу ерда ҳақиқий натижаларнинг боғлиқлиги кўпинча кўринади. AUS статистик қийматларига кўра, максимал даражада яхши > 90 , яхши 70 дан 90 гача, заиф қиймат < 70 , мутлақо аҳамиятсиз < 50 каби қиймат мавжуд эди. Мантиқий репрессия имкониятлар нисбати (OR) балл ва 0,05 p қиймати билан баҳоланди. Репрессив таҳлилни ҳисоблаш учун тадқиқот натижасида ўрганилган кўрсаткичлар киритилади; аҳамияти бўйича ва камайиш тартибида касалликнинг давомийлиги, лаборатория параметрлари даражаси, инструментал кўрсаткичлар,

функционал шкалалар - сўровномалар, ўртача гликемия даражаси. Бундан ташқари, кўрсаткичларнинг хилма-хиллигига қарамай, ушбу модел фаол ва адекват ҳисобланади, чунки корреляция коэффциенти бирга яқин (0,915 ва 0,835). Моделнинг яна бир муҳим жиҳати шундаки, кўплаб кўрсаткичлар жуда қиммат ва болалик даврида амалга оширилиши қийин, шунинг учун ROC репрессиясини таҳлил қилишдан фойдаланиб, аҳамиятсиз ва мавжуд бўлган тадқиқот параметрларига асосланиб ишончли баҳолаш мумкин. Ушбу усул учун бирон бир параметрнинг йўқлиги ёки мавжудлиги қанчалик муҳимлигини тасвирлаш учун статистик гуруҳларга бўлиниш керак эди. ROC таҳлили шуни кўрсатдики, 0,9 дан 1 гача бўлган AUS оралиғининг сифати имкон қадар яхши деб ҳисобланган, унчалик муҳим эмас - 0,5 - пастроқ.

5 ёшгача бўлган болалар учун алоҳида ROC таҳлили талаб қилинади, уларнинг гуруҳида Д вит (25 (ОН) Д) даражаси ўрганилган; кўрсаткичлари сезиларли ўзгаришларни кўрсатди. Шундай қилиб, бошланғич нуқта ушбу гуруҳдаги болаларда Д витаминини ҳисобга олиш ва уни клиник кўрсаткичлар ва функционал шкала кўрсаткичлари билан солиштириш бўлса, репрессия усули ёрдамида касалликнинг ишончли прогнозини бериш мумкин. Шундай қилиб, қон шакар ва Д витамини нисбатини баҳолаш таҳлили шуни кўрсатадики, Д витамини даражаси қанчалик юқори (ёки нормадан юқори) бўлса, қон шакари шунчалик паст бўлади. Сезувчанлик ва ўзига хослик фоизини ўрганишда AUS майдони аниқланади. Беморларнинг ушбу тоифасида, 5 ёшгача бўлган болаларда, энг яхши кўрсаткич 0,8 га тенг бўлиб, сезувчанлик 78% ва ўзига хослик 76% ни ташкил қилади, яъни ДН фақат текширилган болаларнинг 70 фоизда рақамлар қандли диабетнинг асоратланишини кўрсатиши мумкин.

Текширув учун мавжуд бўлган кейинги вариант В12 витаминини ўрганиш эди, AUS майдонини ҳисоблаш 0,7 ичида яхши натижа кўрсатди, сезувчанлик 72% ва ўзига хослик 61%, яъни ушбу тадқиқот усулининг олдиндан айта олиш қобилияти фақат тахминан 60%, бу ерда $p < 0,001$.

Лаборатория кўрсаткичларига қараганда анча қулай, аммо мутлақроқ кўрсаткичларга Нисбатан чизиқли репрессиянинг характери кўрсатмаслик мумкин эмас еди. Бу бугунги кунда беморларнинг катталар тоифасида диагностика стандарти ҳисобланган функционал шкалалар (сўровномалар) таҳлили. Ушбу кўрсаткичларга қизиқиш болаликдан келиб чиққан ҳолда ушбу тарозиларни ўтказиш қийинлиги, тарозида таклиф қилинган саволларга ишончли жавоб олиш қийинлиги билан боғлиқ. ROC таҳлилини баҳолаш AUS эгри чизиғи остида 0,6 га тенг бўлган майдонни тақдим этди - сезувчанлик 62%, ўзига хослик тахминан 69%, бу ROC назорати зарурлигини тасдиқлайди ва таҳлилни ўрта-яхши деб ҳисоблаш мумкин, чунки даража юқори аҳамиятга эга бўлмаган кўрсаткичларга яқин. Албатта, дастлабки кўрсаткичларга кўра, ROCни бошланғич нуқтаси билан таҳлил қилгандан сўнг, болаларда КД нинг асорати сифатида диабетик нейропатияга мойилликни ташхислаш учун >90% ишончли деб ҳисобланган лазерли ШКМ усули билан ўтказилган диагностикани ҳисобга олган ҳолда лазер ШКМ индикаторининг AUS майдони 0,940, сезувчанлик 93%, ўзига хослик 100%, шунинг учун лазерли ШКМнинг ишлаши имкон қадар яхши, бирга яқинлаштирилган эди (1-баландликнинг якуний кўрсаткичи).

Шундай қилиб, ROC таҳлилини AUS майдони даражаси, сезувчанлик ва ўзига хослик билан баҳолаган ҳолда, диагностиканинг ўзига хослиги бўйича енг юқори (максимал яхши) даражани ва диагностика усуллари учун ўртача кўрсаткичга нисбатан кўрсатиш мумкин, шунинг учун лазер. Қандли диабет билан оғриган болалар ва ўсмирлардаги шкалалар (сўровномалар) бўйича, диабетик нейропатия тури ва ушбу асоратнинг прогнози бўйича асоратларга мойиллик усуллари сифатида ШКМ имкон қадар яқин ва нисбатан ўртача диагностика тури ҳисобланади.

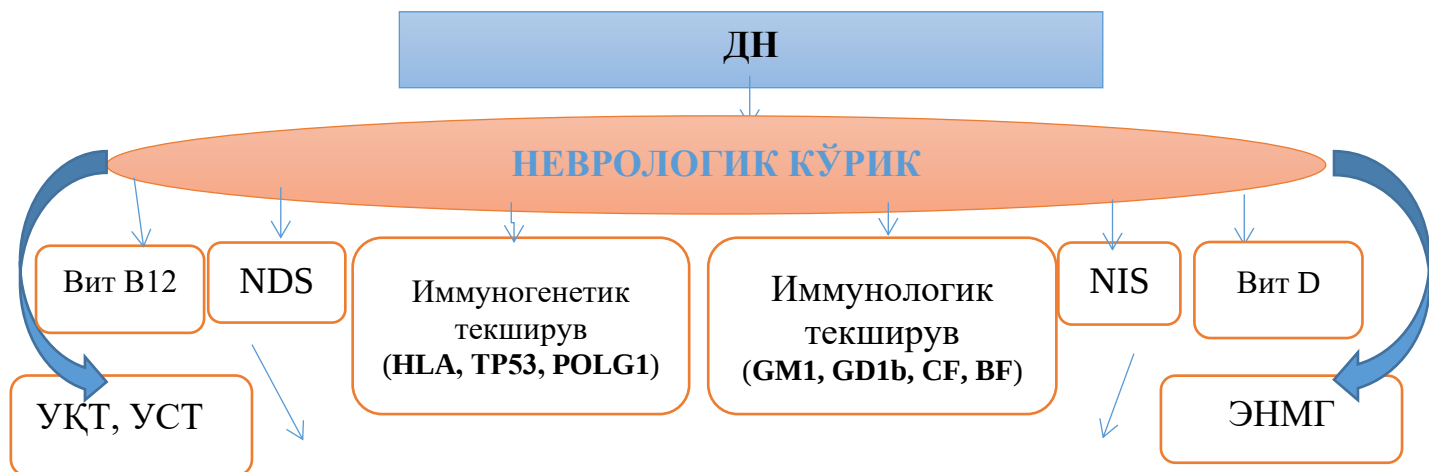
Икки турдаги қандли диабет билан оғриган болалар ва ўсмирларнинг клиник, инструментал, лаборатория ва функционал шкаласи бўйича кенг қамровли ўрганишни ҳисобга олган ҳолда, узоқ вақт давом этганда (тадқиқот бошланганидан то қайта текширув вақтигача, 3-6 ойгача) диабетик нейропатия

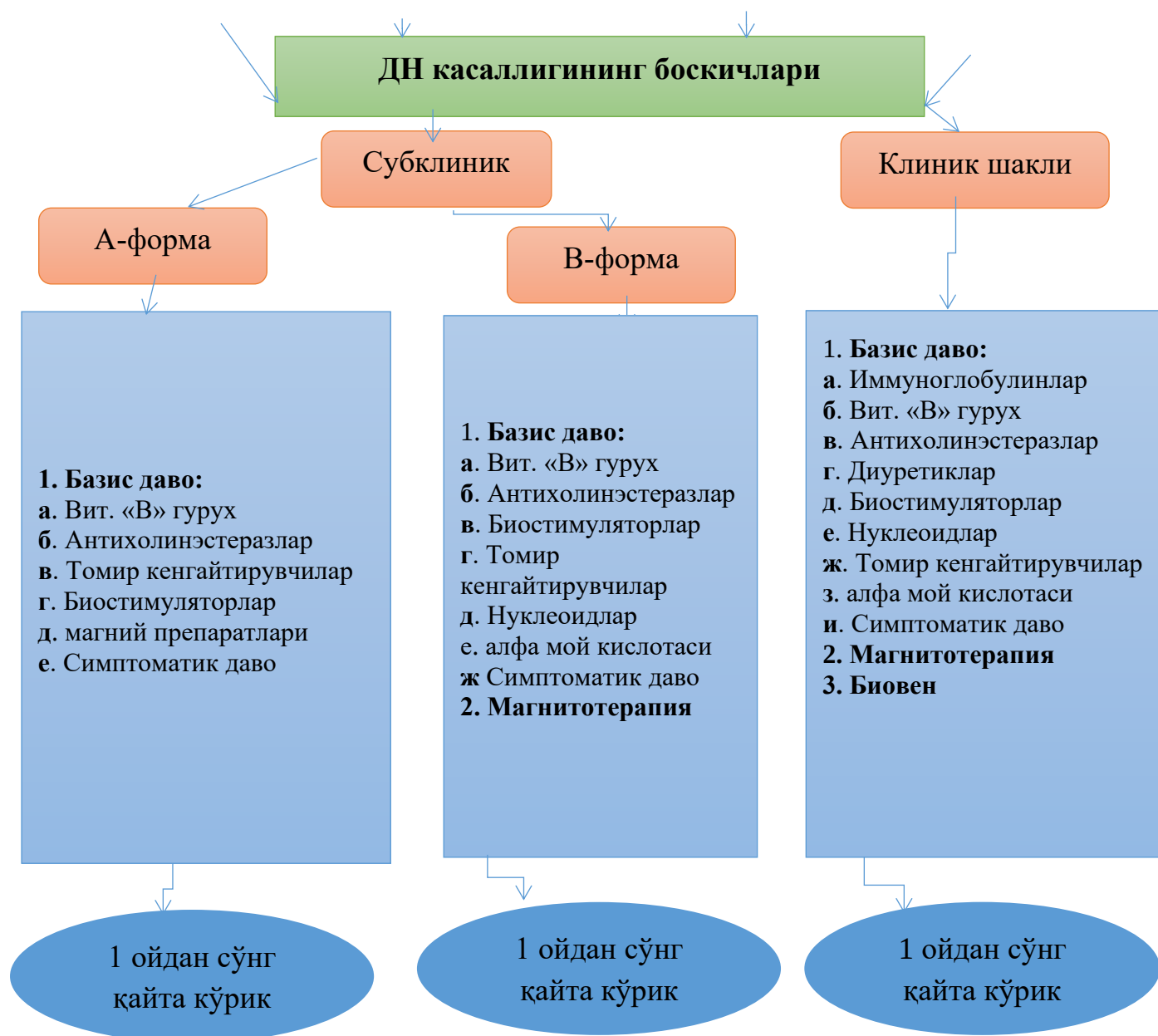
туридаги асоратларни ривожланиш хавфи билан боғлиқ ўзгаришлар касалликнинг давомийлиги каби бир неча даражалар; гликемия даражаси ва электронейромиографик маълумотлар; антиганглиозид антителалар тестлари (GM1, GD1b), сезувчанлик генотиби, лазерли ШКМ текширувлар кўрсатади. Энг муҳим кўрсаткичларни бирлаштириб, ДН нинг асоратини прогнозлаш учун 10 нафар бемор (10 ёшдан ошган); ва қандли диабет хавфининг энг таъсирли прогнозларини аниқлаш бўйича қилиш жадвали тузилди. Гуруҳдан олинган текширувга киритилмаган 10 нафар бемор (ДН билан касалланган болалар) эндокринологларнинг анъанавий назорати остида қолдилар. Олинган маълумотларга кўра, кўрсаткичлари меъёрдан анча юқори бўлган болалар ва ўсмирларда ДН ривожланиш хавфи юқори; бу касалликнинг давомийлиги; лазерли КМР, антиганглиозидлар (GM1, GQ, GD), цилиар нейротрофик омил (CNTF); генотип (T(-362)C), гликатланган гемоглобин (HbA1s).

Ушбу жадвал дастлаб ишончли башоратчи бўйича кўрсаткичларга эга бўлган болаларда ДН ривожланишининг юқори хавфини кўрсатади. Мойиллик коеффитсиенти 80% га тенг эди. 10 нафар боладан 3 нафарида 9 ойдан кейин диабетик нейропатия белгилари аниқланди. Шундай қилиб, болалар ва ўсмирларда таҳлил қилиш зарурати қуйидаги кўрсаткичлар бўйича исботланган: касалликнинг давомийлиги, глюкозаланган гемоглобиннинг барқарорлиги, цилиар нейротрофик омил, антиганглиозидлар (GM, GML, GMI, GM1b, GQ1b, GD1b), генотип (T (-362) C). ROCни таҳлил қилиш усулидан фойдаланиш беморларни (қандли диабет билан оғриган болалар ва ўсмирлар) периферик нерв системасининг еҳтимолий асоратлари ёки касалликка мойиллиги ва асоратларнинг олдини олиш учун тавсия етилган давони, айниқса энг кенг тарқалган тури сифатида диабетик сенсоримотор полиневропатия билан оғриган беморларни объективлаштиришга имкон беради; бундай профилактика асоратнинг ўзини даволаш учун молиявий харажатларни камайтиради.

Олинган маълумотларни хулоса қилганда, болалар ва ўсмирларда диабетик нейропатиянинг шаклланиши билан лаборатория ва инструментал дисфункциялар ўртасида чамбарчас алоқа пайдо бўлади. Қандли диабетнинг дастлабки босқичларида диабетик нейропатиянинг преклиник шаклини ўрнатиш имконияти исботланган. Клиник, нейрофизиологик, лаборатория тадқиқотлари давомида олинган таҳлил натижаларини баҳолаш шуни кўрсатдики, қандли диабетнинг туридан қатъий назар, кўплаб бўлимларда периферик асаб тизимининг бузилиши мавжуд, барча шикастланишлар орасида энг кўп учрайдиган сенсоримотор полиневропатиялар бўлган. Ташхис қўйиш даврида қуйидаги кўрсаткичларга таяниш керак: қандли диабетнинг давомийлиги, ирсий мойиллик, клиник белгилардан бошлаб эрта оғрик синдроми, TSS, NDS шкаласи, сезувчанлик бузилишлари, электронейромиографик кўрсаткичлар, лазерли КМР кўрсаткичлари; лаборатория маълумотлари, Д витамини, В12 витаминининг энг оддий таърифлари; цилиар ва мия нейротрофик омилнинг комплекс кўрсаткичлари, HLA антигенларини аниқлаш, ганглоизидларга қарши аутоантителалар GM1, GD1b, TP53, Pro72Arg, POLG-1 генининг полиморф маркерлари ассоциациясини таҳлил қилиш ва бу маълумотларнинг барчаси умумий ёки муайян эҳтиёж бўйича амалга оширилиши мумкин, чунки улар коррелятсия таҳлили стандартларига кўра, ўзаро исботланган ва қандли диабет периферик асаб тизимининг энг эрта шикастланиши учун мезон бўлиб хизмат қилиши мумкин. Бундан ташқари, ташхис қўйишда, ҳатто клиник белгиларни аниқламасдан ҳам қандли диабет билан касалланган болалар ва ўсмирларда диабетик нейропатиянинг оғир оқибатларини олдини олиш ва олдини олиш учун қўллаш учун далиллар базасидан фойдаланган ҳолда биовен препаратини иммуномодулятор сифатида қўллаш мумкин.

ДН билан касалланган беморларни олиб бориш алгоритми





Ушбу алгоритмнинг клиник амалиётга жорий қилиниши ПРНли беморларни даволаш самарадорлигини ошириш, ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш ҳамда беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга ҳизмат қилади.

ДН лар ривожланишининг патогенетик механизми





ХУЛОСАЛАР

1. Болалар ва ўсмирлардаги диабетик нейропатия клиник синдромларнинг ўзига хос хусусияти сифатида қайд этилади, уларнинг энг кенг тарқалгани сенсоримотор полиневропатиядир; Клиник ва неврологик белгиларнинг асосий белгиси оғриқ, сезувчанлик кўрсаткичларнинг пасайиши бўлиб, бузилишнинг энг дастлабки белгиси ҳисобланиб, унинг оғирлиги қандли

диабетнинг давомийлигига, глюкозаланган гемоглобин даражасига ва ирсий мойилликка боғлиқ.

2. Сўровноманинг умумий баҳосини қўшган ҳолда клиник, электронейромиографик параметрларини таҳлил қилиш, TSS ва M-жавобнинг амплитудаси, NDS индекси, қўзғалишнинг тарқалиш тезлигини кўрсаткичи ўртасида салбий чизиқли боғлиқлик аниқланди, бу иккиламчи диабет генезисининг демиелинизатсия жараёнини тасдиқлайди.
3. Лазерли ШКМнинг морфологик диагностика усулига яқин бўлган ўзига хослиги патологик жараёнга, асабнинг шикастланиш даражасини аниқлаш билан бирга патологик жараёнга объектив баҳо беришга имкон берди, бу ерда прогрессив пасайиш кузатилади.
4. Қандли диабетнинг асоратларига мойиллиги бўйича энг кўп индикатор бўлган полиморф маркерларни ўрганиш таҳлили натижаси генетик прогноз ташхисини ҳисобга олган ҳолда POLG1 гени ва TP53 полиморф генлари бўлди.
5. Болалар ва ўсмирлардаги HLA тўқималарининг мувофиқлиги антигенининг муносабати ДН турлари ўртасида сезиларли даражада юқори туғилишни кўрсатди, бу ерда HLA генотиплари 1-тоифа ДН болаларида 2 баравар юқори; ортиқча вазн ва B12 витамини етишмовчилиги бўлган болалар ва ўсмирларда HLA генотипининг юқори хавфи; 5 ёшгача бўлган болаларда HLA турини аниқлаш Д витамини етишмовчилиги (25 (XO) Д) 12 нг/мл дан кам бўлган болаларда қандли диабетнинг юқори хавфи аниқланди; HLA кўрсаткичлари қандли диабет касаллигининг давомийлигига боғлиқлигини ўрганишда қандли диабетнинг узоқроқ шаклларида (клиник шаклда) юқори хавф аниқланди.
6. Гурухлар орасидаги антиганглиозид қарши аутоантителаларни баҳолаш натижаси иммуноглобулин IgG бўлган беморларда IgM нормага яқин бўлган фарқни тақдим этди ва яллиғланишли полирадикулоневрит билан касалланган гуруҳда IgG IgMда ижобий ўзгаришлар кузатилди. Қандли

диабет турига қараб, GDb1 синфи сезиларли даражада фарқ қилди, бу ерда $p < 0,05$

7. Диабетик нейропатия билан оғриган болалар ва ўсмирларга ўтказилган клиник диагностик тадқиқотларни ҳисобга олган ҳолда, магнетотерапия билан биргаликда биовен препаратини тайинлаш клиник, инструментал, лаборатория кўрсаткичларини яхшилашга ҳисса қўшиб, диабетик нейропатиянинг ривожланиши хавфини камайтирган ҳолда энг яхши натижаларни кўрсатди.
8. Даволаш тактикасини прогнозлаш, кечиш ва оптималлаштиришнинг диагностик маълумотлари мазмунини баҳолаш учун ROC таҳлил қилиш усулидан фойдаланиш беморларни касаллик ривожланишининг эрта босқичларда периферик асаб тизимининг диабетик шикастланиши асоратлари эҳтимоли ёки мойиллигини аниқлашга имкон берди

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

1. Қандли диабетнинг иккала тури билан оғриган болалар ва ўсмирларда субклиник шаклда диабетик нейропатияни эрта ташхислаш мақсадида қон зардобиди цилиар нейротрофик омил, TP-53 генотиби ва POLG-1 генотиби, HLA антителаларини, GM1 ва GD1b ганглиозидларига қарши

аутоантителаларни аниқлаш кўрсатилган. Бундан ташқари, 5 ёшгача бўлган болалар учун энг қулай лаборатория кўрсаткичларидан Д витамини (25 (ХО) Д) кўрсаткичларини таҳлил қилиш, каттароқ ёшда эса, айниқса ортикча вазндан азият чекаётган болаларда организмдаги В12 витаминини назорат қилиш.

2. Қандли диабет билан оғриган болалар ва ўсмирлар учун нерв бурмасининг асосий индексини ҳисоблаш нейропатиянинг клиник белгиларини аниқлашдан олдин периферик асаб тизимининг бузилиши каби асоратларнинг қўшимча профилактик мезони сифатида ингичка нерв толалари ҳолатини баҳолашни таъминлаган ҳолда шох парданинг лазерли конфокал микроскопияси тавсия этилади.
3. Болалар ва ўсмирларда диабетик нейропатиянинг ривожланишининг олдини олиш мақсадида, айниқса гликирланган гемоглобин миқдори доимий равишда юқори кўрсаткичларида ва касалликнинг узок давом этишида қандли диабет билан оғриган барча беморларда диабетик нейропатия ривожланишининг хавфга мойиллик коэффциентини ҳисоблаш усулини қўллаш тавсия этилади.
4. Патогенетик даволашни ўтказиш иммуномодуляр дори воситаларни қўллашни талаб қилади, бунга бошланғич дозада 4г/кг тавсия этилган биовен 3-5 кун давомида қўлланилади. Комплекс даволашда касалликнинг клиник белгиларини яхшилаш мақсадида ҳар 2 ойда 10 сеанс, жами 3 та магнит терапияси курси тавсия этилади.

МУНДАРИЖА

ШАРТЛИ БЕЛГИЛАР, БИРЛИКЛАР, СИМВОЛЛАР ВА АТАМАЛАР РЎЙХАТИ	6
КИРИШ.....	7

I-BOB. АДАБИЁТ ШАРҲИ БОЛАЛАР ЎРТАСИДА ДИАБЕТИК НЕЙРОПАТИЯ МУАММОСИНИНГ ҲОЗИРГИ ҲОЛАТИ.....	19
1.1. Болалар ўртасида диабетик нейропатия муаммосининг ҳозирги ҳолати.....	19
1.2. Болалар ва ўсмирларда диабетик нейропатиянинг клиник ва патогенетик хусусиятлари.....	22
1.3 Болалар ва ўсмирларда диабетик нейропатия диагностикасининг замонавий усуллари	28
1.4. Болалар ва ўсмирларда диабетик нейропатияни даволашнинг хусусиятлари	40
II БОБ. ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ ВА МАТЕРИАЛИ	47
2.1. Умумий хусусиятлар	47
2.2 Тадқиқот усуллари	51
2.2.1. Клиник ва неврологик текширувлар	51
2.2.2. Клиник тадқиқот усуллари	52
2.2.3. Диабетик нейропатия белгиларини шкалаларда баҳолаш	55
2.2.4. Электрофизиологик тадқиқот усуллари Электронеуромиография (ЭНМГ)	62
2.2.5. Шох пардани лазерли конфокал микроскопияси ёрдамида текшириш	63
2.2.6. Лаборатория тадқиқот усуллари.	65
2.2.6.1. Гликемия даражасини аниқлаш	65
2.2.6.2. Цилиар ва мия нейротрофик омилларини аниқлаш	65
2.2.6.3. HLA титрлаш ва ганглизидларга қарши аутоантителаларни аниқлаш	65
2.2.6.4. Генларни аниқлаш.	67
2.2.6.5. Антиганглиозид аутоантитаналарини аниқлаш	69

2.2.6.6. Mass STAR Гамильтон станциясида Д витаминининг масс спектрометрия усули билан аниқлаш	71
2.2.6.7. В-12 витаминини аниқлаш	73
2.2.7. Статистик таҳлил усуллари	73
III БОБ. БОЛАЛАРДА УЧРАЙДИГАН ДИАБЕТИК НЕЙРОПАТИЯЛАРНИ КЛИНИКАСИ ВА КЕЧИШИНING ЎЗИГА ХОС ХУСУСИЯТЛАРИ	75
3.1. Болалар ва ўсмирлардаги диабетик нейропатияларнинг клиник хусусиятлари	75
3.2. ДН билан касалланган болаларда касалликнинг клиник белгиларини NDS ва NIS шкалаларидан фойдаланган ҳолда статусни баҳолаш	83
3.3. Диабетик нейропатия билан оғриган беморларни электронейромиографик текшириш	89
IV БОБ. ДН ларда шох парданинг лазерли конфокал микроскопи ёрдамида текшириш натижалари	96
4.1. Лазерли конфокал корнеал микроскопига кўра ДПН беморларининг хусусиятлар	96
V.БОБ. ДИАБЕТИК НЕЙРОПАТИЯЛИ БОЛАЛАР ВА ЎСМИРЛАРНИНГ КЛИНИК ВА ЛАБОРАТОРИЯ ХУСУСИЯТЛАРИ.....	105
5.1. Диабетик нейропатияли болалар ва ўсмирларда нейротрофик ва цилиар омили ҳолати.....	105
5.2. ДН ли болалар ва ўсмирларда HLA микдорининг ёш, хавф омиллари ва касалликнинг давомийлиги билан солиштирганда ўзаро боғлиқлиги.....	110
5.3. ДН ли болалар ва ўсмирларда витамин В12 микдорининг кўрсаткичлари	116

5.4. ДН ли болалар ва ўсмирларда витамин Д миқдорининг кўрсаткичлари	118
5.5. ДНли болалар ва ўсмирларда антиганглиозид антителаларни таҳлил қилиш	121
5.6. Болалар ва ўсмирларда диабетик нейропатия ген полиморф маркерларининг боғлиқлиги таҳлили.....	128
VI. БОБ. БОЛАЛАР ВА ЎСМИРЛАРДА ДИАБЕТИК НЕЙРОПАТИЯЛАРНИ ДАВОЛАШ ВА НАТИЖАЛАРНИ ТАҚҚОСЛАШ	133
6.1. Анъанавий ва таклиф қилинаётган даволаш усули заминиди неврологик симптомларнинг динамикаси	133
6.2. Даволаш динамикасида субъектив ва объектив неврологик симптомларни баҳолаш	136
6.3. Даволашдан олдин ва кейин лаборатория кўрсаткичлари	144
6.3.1. Цилиар нейротрофик омилнинг даволаш динамикасидаги таҳлили	146
6.3.2. Мия нейротрофик омилнинг даволаш динамикасидаги таҳлили	147
6.3.3. Даволаш динамикасида иммунологик кўрсаткичлар таҳлили	148
6.4. Даволаш динамикасида нейрофизиологик ва лазерли ШКМ натижаларини баҳолаш	150
VII. БОБ. ДИАБЕТИК НЕЙРОПАТИЯЛИ БОЛАЛАРНИ РОС УСУЛИДА ПРОГНОЗЛАШ.....	157
ХОТИМА.....	164
ХУЛОСА.....	189
АМАЛИЙ ТАКЛИФЛАР.....	191
АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ.....	192

АДАБИЁТЛАР

1. Агатос и др. Влияние а-липоевой кислоты на симптомы и качество жизни у пациентов с болезненной диабетической невропатией. Журнал международных медицинских исследований. 2018;46(5):1779-1790.
2. Аветисов С.Э., Черненко Н.А., Сурнина З.В., Фокина А.С. Автоматизированный морфометрический анализ состояния нервов роговицы на основе метода конфокальной микроскопии в диагностике диабетической полинейропатии (предварительное сообщение). Научно-практический журнал «Точка зрения. Восток-Запад». 2019;1:9-11.
3. Алимова И.Л. Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия у детей и подростков // Вестник Смоленской государственной медицинской академии, 2020, с.196-206. Источник: cyberleninka.ru .
4. Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Строков И.А. Диабетические и недиабетические полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(4):113-120.
5. Арамисова Р.М., Камбачокова З.А., Шаваева Ф.В. и др. Алгоритм ведения пациента с диабетической невропатией и цереброваскулярной болезнью. Трудный пациент. 2019; 6–7: 21–24.
6. Аникеева О.Ю. Сравнение показателей количественного сенсорного тестирования при метаболическом синдроме/Аникеева О.Ю. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечнососудистые заболевания: современные подходы к диагностике и лечению». - Томск, 2012. – С.9.
7. Аникеева О.Ю. Ранняя диагностика нейропатии тонких волокон у пациентов с метаболическим синдромом в сочетании с нарушением толерантности к глюкозе /Аникеева О.Ю.// Материалы VI Всероссийского диабетологического конгресса. - Москва, 2013. –С.20
8. Аметов А.С. Факторы риска сахарного диабета. Роль ожирения А.С.Аметов // РМЖ. - 2003. - Т. 11, №27. - С. 631-636
9. Аветисов С.Э., Черненко Н.А., Сурнина З.В., Ахмеджанова Л.Т., Фокина А.С., Строков И.А. Диагностика диабетической полинейропатии на основе исследования нервных волокон роговицы // Точка зрения. Восток - Запад. № 3 2020, с. 16-18
10. Бирюкова Е., Ганненкова Е., Соловьева И. Диабетическая полинейропатия: чего мы достигли в понимании проблемы? // РМЖ, 2020 №3. С.14-16
11. Бирюкова Е.В. Осложнения сахарного диабета: фокус на диабетическую невропатию. *Медицинский совет*. 2018;(4):48–52.
12. Белова А.Н., Кудыкин М.Н., Шейко Г.Е. Диабетическая периферическая нейропатия: Эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2016;24(4):139–151.

13. Бурса Т.Р. Критерии диагностики диабетической полинейропатии при популяционном исследовании / Т.Р. Бурса, И.А. Строков, М.В. Новосадова и др. // Пробл. эндокринологии. - 2004. - Т.50, № 1. - С. 9-13.
14. Батрак Г.А., Метелкина Н.Ф., Бродовская А.Н., Андрианова Е.А. Особенности диабетической полинейропатии у больных сахарным диабетом по результатам электронейромиографии. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (2): 45–49.
15. Вёрткин А. Л., Ховасова Н. О., Наумов А. В., Кнорринг Г. Ю. Диабетическая нейропатия у коморбидного больного // Доктор.Ру. 2016. № 2 (119). С. 65–69.
16. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А. Диабетическая автономная нейропатия – препятствия на пути достижения гликемического контроля // Медицинский совет, 2020, с.144-150.
17. Вейн А.В. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение / А.В. Вейн. - М.: Мед. Информ, агентство, 2003.-760 с.
18. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А. Диабетическая автономная нейропатия - препятствие на пути достижения гликемического контроля. *Медицинский Совет*. 2020;(4):144-151.
19. Галкин В.В., Нестерова М.В. Клинические эффекты дулоксетина в лечении болевой диабетической полиневропатии. *Уральский медицинский журнал*. 2016. № 8 (141). С. 80-84.
20. Ганькина О.А., Левин О.С. Диабетическая полиневропатия. Справочник поликлинического врача. 2017. № 4. С. 70-77
21. Галстян Г.Р. Диабетическая нейропатия. В кн.: Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. академика РАН И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2017. С. 608–628.
22. Галстян Г.Р., Старостина Е.Г., Яхно Н.Н., Гурьева И.В., Чурюканов М.В., Строков И.А., Токмакова А.Ю., Кукушкин М.Л., Мартынов А.И., Шестакова М.В. Диагностика и рациональная терапия болевой формы диабетической периферической нейропатии: междисциплинарный консенсус экспертов. *Сахарный диабет*. 2019;22(4):305-327.
23. Гомазков О.А. Нейротрофические и ростовые факторы мозга: регуляторная специфика и терапевтический потенциал / О.А. Гомазков // Успехи физиол. наук. - 2005. - Т.36, №2. - С. 1-25.
24. Гомазков О.А. Апоптоз нейрональных структур и роль нейротрофических ростовых факторов. Биохимические механизмы эффективности пептидных препаратов мозга / О.А. Гомазков // Нейропатология и психиатрия им. Корсакова. - 2002. - Т. 102, №7. - С. 12-18.
25. Гехт Б.М. Нейромидин в лечении заболеваний периферического нейромоторного аппарата / Б.М.Гехт // Журн. соврем, мед. - 2003. - №2. - С.3-5.

26. Григорев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач. Журнал инфектологии. 2016; 8(4): С.36-45
27. Галстян Г.Р. Диабетическая нейропатия: классификация, диагностика и лечение / Г.Р. Галстян // Consilium medicum. - 2005. - Т.7, №9. - С. 765768.
28. Головачева В.А., Парфенов В.А. Современная тактика ведения пациентов с диабетической полиневропатией. Фарматека. 2016. № 5 (318). С. 30-37.
29. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и соавт. Невропатическая боль. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. РОИБ. М., 2018:1-88
30. Данилов А.Б., Оленич В.А. Современные представления о патофизиологии и лечении диабетической полиневропатии. Эффективная фармакотерапия. 2017. № 29. С. 22-28.
31. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Сахарный диабет в Российской Федерации: Распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017г. Diabetes Mellitus. 2018; 21(3):144-159, doi: 10.14341/DM9686.
32. Дедов И.И., Петеркова В.А., Карпушкина А.В. и др. Качество медицинской помощи, оказываемой детям с сахарным диабетом 1-го типа. Проблемы эндокринологии 2015; 61:4: 29- 42
33. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. № 20(1). С. 13–41
34. Диагностика воспалительных полирадикулоневритов (антитела к ганглиозидам асиало-GM1, GM1, GM2, GD1a, GD1b, GQ1a, GQ1b, GT1a классов IgG/IgM)
35. Екушева Е.В., Дамулин И.В. К вопросу о межполушар-ной асимметрии в условиях нормы и патологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2014. - Т. 114. - № 3. - С. 92-97
36. Екушева Е.В. Клинические маски диабетической нейропатии // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 17. С. 34–39.
37. Евтушенко С.К. Нейромидин в терапии демиелинизирующих и аксональных полиневропатий у детей / С.К. Евтушенко, Л.З. Силенко, И.И. Голубева и соавт. // Неординарные (раритетные) синдромы и заболевания нервной системы у детей и взрослых: Материалы международной научн.-практ. конф. - Святогорск. -2003. - с. 331 -334.

38. Жукова Е.В., Куницына М.А., Кашкина Е.И., Семикина Т.М. Динамика формирования диабетической автономной нейропатии и заболеваний желчного пузыря у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский альманах*. 2018;(1):67–71.
39. Жукова Е.В., Куницына М.А., Кашкина Е.И., Семикина Т.М. Формирование атипичной клинической картины хронического холецистита у больных сахарным диабетом 2-го типа при наличии автономной диабетической нейропатии. *Трудный пациент*. 2018;16(3):37–40.
40. Жукова Л.А. Количественная оценка выраженности нейропатии у больных сахарным диабетом, ее профилактика и лечение: метод, рекомендации / Л.А. Жукова, Т.Ю. Лебедев, А.А. Гуламов. - М., 2003. - 24 с
41. Зеленина Т.А., Салухов В.В., Волкова Е.А., Земляной А.Б. Возможности ранней диагностики диабетической кардиоваскулярной нейропатии методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2019;18(2):49-57.
42. Климкин А.В., Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В. Резистентность к ишемии двигательных аксонов у детей при серозном менингите и синдроме Гийена-Барре. *Физиология человека*. 2015; 41 (2): 85-90.
43. Климкин А.В., Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В. реактивность невралной проводимости у детей с острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатией. 2017г
44. Краснова С.А. Ранняя диагностика диабетической нейропатии нижних конечностей // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины, 2021, с.16-19. Источник: cyberleninka.ru
45. Костицкая И.А. Перспективы применения эксенатида в лечении диабетического гастропареза. *Мир Медицины и Биологии*. 2016;(3):113–118.
46. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Чугунов А.В. Применение препарата нейробион в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115:9:60-64.
47. Киселева А.Н., Бутина Е.В., Исаева Н.В. и др. Характер распределения антигенов системы HLA у супружеских пар с репродуктивными расстройствами // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2019. – Т.13, № 2. – С. 111-118.
48. Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б. Диабетическая дистальная полиневропатия: принципы диагностики и терапии. *Фарматека*. 2017. № 16 (349). С. 21-25.
49. Климонтов В.В. Нарушение распознавания гипогликемии при сахарном диабете: эпидемиология, механизмы развития, терапевтические подходы. *Сахарный диабет*. 2018;21(6):513–523

50. Котов С.В., Рудакова И.Г. Диабетическая полиневропатия: от патогенеза к лечению и профилактике. Альманах клинической медицины. 2016. Т. 44. № 3. С. 380-386.
51. Краснова С.А. Ранняя диагностика диабетической нейропатии нижних конечностей // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины, 2021, с.16-19. Источник: cyberleninka.ru .
52. Лунева И.Е., Гришина Д.А., Супонева Н.А. Современные подходы к терапии диабетической полинейропатии. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (10): 28–36. DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-10-28-36
53. Лобан Д., Бычик М., Усова Н. Клиническая характеристика пациентов с диабетической полинейропатией //Актуальные проблемы медицины. 2020. № 21. С. 48-49.
54. Лунева И.Е., Гришина Д.А., Супонева Н.А. Современные подходы к терапии диабетической полинейропатии. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (10): 28–36
55. Логачева Е.А., Гриднев М.А., Шутеева Т.В. Проблемы коррекции тревожно-депрессивных и болевых проявлений диабетической полинейропатии // Сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 83-летию Курского государственного медицинского университета. – Курск, 2018. - С. 33-37.
56. Левин О.С. Полиневропатии: Клиническое руководство / О.С.Левин.-3е изд., испр.и дом. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. с.156
57. Малков А.Б. Проспективная оценка эффективности различных методов профилактики прогрессирования доклинической формы диабетической дистальной нейропатии // Мед. новости. - 2018. - № 7. - С. 61-67
58. Мельниченко Г.А., Яхно Н.Н., Мартынов А.И. и соавт. Диагностика и рациональная терапия болевой диабетической периферической нейропатии. Междисциплинарный консенсус экспертов (РНМОТ, РАЭ, РОИБ). Терапия. 2018;3:12-38
59. Малков, А.Б. Доклиническая диагностика дистальной диабетической полинейропатии нижних конечностей // Медико-биол. проблемы жизнедеятельности. - 2018. - № 2. - С. 84-91.
60. Мохорт Т.В. Витамин В12 при сахарном диабете: систематический обзор и обоснование использования // Медицинские новости №10 · 2019, с
61. Николаев С.Г. Атлас по электромиографии. - Иваново.: ПресСто; 2015. [Nikolaev SG. Atlas po elektromiografii. Ivanovo: PresSto; 2015.
62. Недосугова Л.В. Диабетическая полинейропатия и окислительный стресс. Патогенез. диагностика, лечение: учебное пособие//ГБОУ ВПО Первый МГМУ им.И.М.Сеченова.-М.,2015.
63. Осипенко М.Ф., Воронцова Е.С., Жук Е.А. Гастроэнтерологические симптомы при сахарном диабете 2 типа. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;(3):84–89.

64. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Клинические рекомендации: Сахарный диабет 2 типа у взрослых. 2021 год
65. Охремчук Л.В., Мартынович Н.Н. Сахарный диабет 1 типа у детей. Этиология, патогенез, клиника, классификация, диагностика, подходы к лечению: учебное пособие // ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России, Кафедра педиатрии. – Иркутск: ИГМУ, 2020. – 68 с
66. Парфенов В.А., Головачева В.А. Хроническая боль и ее лечение в неврологии / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.- 13с.
67. Перумбалат А., Чаннер Г., Браун Э., Катбертсон Дж., Малик Р.А., Алам У. Нейродиаб 2018. 28-е Ежегодное заседание группы по исследованию диабетической невропатии европейской ассоциации по изучению диабета (EASD). Программа и реферат книга. Распространенность периферической невропатии при предиабете: систематический обзор и метаанализ. ОЗБ. [Http://www.neurodiab](http://www.neurodiab) 2018.
68. Пирадов М.А., Супонева Н.А., Гришина Д.А., Полинейропатии: алгоритмы диагностики и лечения.- Горячая линия-телеком. Москва, 2019.- 248с
69. Попелянский Я.Ю. Болезни периферической нервной системы: руководство для врачей. — М.: Медпресс-информ, 2015. — 351 с.
70. Погребнова Ю.Ю. Оптимизация диагностики и прогнозирование течения идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы // Дис. ...к.м.н., Ростов-на-Дону 2021, 215 с
71. Д.И.Рахматова. Особенности клинического течения невропатии лицевого нерва коморбидного с соматической патологией // Тиббиётда янги кун. – Бухара, 2019. - №3(27). - С. 222-226.
72. Д.И.Рахматова. Нетрадиционные методы терапии невропатии лицевого нерва на разных этапах развития заболевания // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2019. - №2 (107). - С. 180-183
73. Раевский К.С. Аллостерические модуляторы глутаматных рецепторов АМРА подтипа - новый класс физиологически активных веществ / К.С. Раевский, К.О. Еремин // Биомед. химия. - 2004. - Т. 50, Вып. 6. - С. 523-538
74. Пономарев В.В. Эффективность нейромидина в комплексном лечении двигательных и чувствительных нарушений при заболеваниях периферической нервной системы / В.В. Пономарев, В.И. Ходулев, Г.И. Овсянкина, Г.Д. Аркинд // М. - 2006.
75. Руждий Н.Ф. Неврологические осложнения сахарного диабета 1 типа при применении разных методов инсулинотерапии // Дис.к.м.н., Санкт-Петербург – 2018, 164 с.
76. Черников А.А., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Роль механизмов «метаболической памяти» в развитии и прогрессировании

- сосудистых осложнений сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(2):126–134.
77. Старостина Е.Г. Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы дифференциальной диагностики и системной терапии болевого синдрома // РМЖ. - 2017. - Т. 25. - №22. - С. 3-14.
78. Старостина Е.Г. Сахарный диабет и психические расстройства. В кн.: Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика /под ред. академика РАН И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2017. С. 705–743.
79. Скороходов А.П., Полянская О.В. Мильгамма композитум: спектр применения в современной неврологии // Русский медицинский журнал. 2014. № 10. С. 782.
80. Садикова Г.К., Абдувалиева М.А. Особенности неврологических осложнений у детей с сахарным диабетом 1-го типа. Молодой ученый 2017;16(150);13-5.
81. Садырин А.В., Карпова М.И., Долганов М.В. Диабетическая полинейропатия: вопросы патогенеза и возможности лечения // РМЖ. — 2016. — № 1. — С. 47-50.
82. Сосина В.Б., Захаров В.В. Диабетическая полиневропатия: от теории к практике. Эффективная фармакотерапия. 2017. № 21. С. 14-21.
83. Супонева Н.А., Шакарян А.К., Пирадов М.А. Клинико-лабораторные характеристики, лечение и прогноз СГБ у детей. 2015г.
84. Семикова Д.А., Белова Н.В., Гришина Д.А., Антонова К.В., Супонева Н.А. Диабетическая тонковолоконная полинейропатия. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2018;(5–6):32–38.
85. Строков И.А. Нейромидин в лечении диабетической полиневропатии / И.А. Строков, О.Е.Зиновьева, А.Н.Баринков, Л.Т.Ахмеджанова // Неврологический журнал. - 2007. - №6. - С. 52 - 55.
86. Сивоус Г.И. Роль компенсации углеводного обмена в профилактике хронических осложнений сахарного диабета типа 1 у детей и подростков / Г.И. Сивоус, И.Г. Сичинава // *Диабет. Образ жизни*. - 2004. - №6. - С. 16—18
87. Супонева Н.А., Гришина Д.А., Легостаева Л.А., Мочалова Е.Г. Хроническая интоксикация «веселящим газом» (закисью азота) - причина В12-дефицитной миелополинейропатии у лиц молодого возраста // ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва (журнал «Нервно-мышечные болезни» №4, 2016), с. 37-45
88. Танащян М. М., Антонова К. В., Раскуражев А. А. Диабетическая полинейропатия: патогенез, клиника, подходы к персонифицированной коррекции // МС. 2017.
89. Танащян М. М., Антонова К. В., Раскуражев А. А. Диабетическая полинейропатия: патогенез, клиника, подходы к персонифицированной коррекции // МС. 2017.

90. Токмакова А.Ю., Зайцева Е.Л., Доронина Л.П., и др. Влияние местного применения коллагена на активность репаративных процессов в мягких тканях нижних конечностей у больных с синдромом диабетической стопы //Терапевтический архив. - 2015. - Т. 87. -№ 10. - С.72-79
91. Топчий Н.В., Топорков А.С., Денисова Н.В. Полиневропатии в работе врача общей практики – возможности диагностики, профилактики и коррекции // РМЖ. - 2015. - № 16. - С. 946-957.
92. Толпеева О.А., Захарова М.Н. Диагностическое значение антител к белкам миелина при демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы // Нейрохимия – 2017. – Т. 34, № 2. – С. 107-117.
93. Токмакова А.Ю., Егорова Д.Н., Доронина Л.П. Поражения нижних конечностей при сахарном диабете. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(1):41
94. Мелешкевич Т.А., Лучина Е.И., Шевченко М.Е. Диабетическая полинейропатия. Коротко о главном / Т.А. Мелешкевич, Е.И. Лучина, М.Е. Шевченко // Терапия – 2016. - №4(8). – С.18–22
95. ↑Малая энциклопедия врача-эндокринолога / Ефимов А. С. — 1-е изд. — К.: Медкнига, ДСГ Лтд, Киев, 2007. — С. 163. — 360 с. — («Библиотечка практикующего врача»). — 5000 экз. — ISBN 966-7013-23-5.
96. Марушкин Д.В. Применение нейромидина в комплексной терапии периферических нейропатий у подростков / Д.В. Марушкин, Г.А. Ермакова, Л.Г. Григорова // Трудный пациент. — 2005. - Т.3.№1. - С.7-10.
97. Умерова А.Р., Дорфман И.П., Орлова Е.А. Современные подходы к лечению диабетической полинейропатии // РМЖ. 2015. № 26. С. 1538–1542
98. Усманова, Д., & Наджмитдинов О. (2019). Гемодинамические изменения у пациентов с диабетической полинейропатией. *Журнал вестник врача*, 1(4), 133–135.
99. Филимонова Т.А. Прогностическая значимость нейротрофических факторов и их рецепторов в формировании и прогрессировании диабетической полинейропатии // Дис. ...к.м.н., Пермь 2019, 170 с
100. Фокина Ф.С., Строков И.А., Зилов А.В. Актовегин в лечении субклинической дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа // Медицинский совет. 2016. № 11. С. 80–85.
101. Фокина А.С., Строков И.А., Зилов А.В., Строков К.И. Алгоритм персонифицированного лечения дистальной симметричной сенсорномоторной полиневропатии у больных сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2017. № 29. С. 30-38.

102. Яхно Н.Н., Давыдов О.С. Неврологическая боль. Современное состояние проблемы. В кн.: Болезни мозга - медицинские и социальные аспекты / Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. - М.: Буки-Веди, 2016. - С.605-627.
103. Хорева О.В., Артемова Н.А., Хорева Е.А. ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ // Современные проблемы науки и образования. – 2017.
104. Храмилин В.Н. Актуальные вопросы ведения пациентов с диабетической полинейропатией. *Consilium Medicum*. 2016. Т. 18. № 9. С. 110-115.
105. Кураева Т.Л. Тиоктацид БВ - таблетированная форма тиоктовой кислоты второго поколения в лечении периферической диабетической полинейропатии у детей и подростков / Т.Л. Кураева, Г.Н. Светлова, Н.Л. Ходжимирян, В.А. Петеркова // Фарматека. - 2006. - №5.
106. Курбанов Р.Д. Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия при эссенциальной гипертензии / Р.Д. Курбанов, М.Р. Елисеева, Р.Р. Турсунов и соавт. // Кардиология. - 2003. - №7. - С. 61-64.
107. Юшков П.В. Морфогенез микроангиопатий при сахарном диабете / П.В. Юшков, К.В. Опаленов // Сахарный диабет. - 2001. - №1. - С. 53-56.
108. Цепокина А.В. Роль HLA-DRB1 и HLA-G в предрасположенности к развитию врожденных пороков сердца у детей // Дис. ...к.б.н., Кемерово – 2021, 115 с.
109. Шестакова М.В., Чазова И.Е., Шестакова Е.А. Российское многоцентровое скрининговое исследование по выявлению недиагностированного сахарного диабета 2 типа у пациентов с сердечно-сосудистой патологией // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 1. С. 24–29
110. Шимкина Н.Ф., Баранцевич Е.Р. Структура когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в отсутствие очаговых неврологических симптомов. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017. № 1 (103). С. 49-53.
111. Шкала невропатических нарушений (NIS) // Российское межрегиональное общество по изучению боли (РОИБ)
112. Цымбал Д.М. Формирование и течение автономной нейропатии у детей, больных сахарным диабетом: автореф. дис. канд. мед.наук / Д.М. Цымбал. - Саратов, 2003. - 22 с.
113. Agathos E., Tentolouris A., Eleftheriadou I. et al. Effect of α -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *J Int Med Res*. 2018;46(5):1779–1790
114. Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Deakey Cardiovasc J* (2018) 14(4):251–6. doi: 10.14797/mdcj-14-4-251
115. Akaza M, Akaza I, Kanouchi T, Sasano T, Sumi Y, Yokota T: Nerve conduction study of the association between glycemic variability and diabetes neuropathy. *Diabetol Metab Syndr*. 2018, 10:69. [10.1186/s13098-018-0371-0](https://doi.org/10.1186/s13098-018-0371-0)

116. Awad A. Lower cognitive performance among long-term type 1 diabetes survivors: A case-control study / A.Awad, R.Lundqvist, O.Rolandsson, A.Sundström, M. Eliasson // J Diabetes Complications. – 2017. – Vol. 31 (8). – P. 1328–1331.
117. Adlard P.A. The exercise-induced expression of BDNF within the hippocampus varies across life-span / P.A. Adlard, V.M. Perreau, C.W. Cotman // J. Neuroimmunol. - 2005. -Vol. 159, N 1/2.-P. 106-112.
118. Amer M, Kamal H and Siam A. study of Peripheral Neuropathy in Children with Type 1 Diabetes Mellitus at Zagazig University Hospitals.ZUMJ 2019; 25 (1); 116- 125.
119. Bansal V. Diabetic neuropathy / V. Bansal, J. Kalita, U.K. Misra // Postgraduate Medical. Journal. - 2006. - Vol.82. - P. 95-100
120. Bodman MA, Varacallo M. Peripheral Diabetic Neuropathy. 2022 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan
121. Boulton A.J.M. Diabetic Neuropathies. A statement by the American Diabetes Association / A.J.M. Boulton, A.I. Vinik, J.C. Arezzo et al. // Diabetes Care. - Vol.28. - P. 956-962.
122. Braffett B.H., Gubitosi-Klug R.A., Albers J.W., Feldman E.L., Martin C.L., White N.H. et al. DCCT/EDIC Research Group. Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes*. 2020;69(5):1000–1010. doi: [10.2337/db19-1046](https://doi.org/10.2337/db19-1046).
123. Çakici N., Fakkal T.M., van Neck J.W., Verhagen A.P., Coert J.H. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy // Diabet Med. 2016.
124. Dan Ziegler, Jay M. Sosenko, Rayaz A. Malik, Roy Freeman, Vera Bril. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association (англ.) // Diabetes Care. — 2017-01-01. — Vol. 40, iss. 1. — P. 136–154. — ISSN 1935-5548 0149-5992, 1935-5548. — doi:[10.2337/dc16-2042](https://doi.org/10.2337/dc16-2042). Архивировано 14 сентября 2019 года
125. Demiot C. Aldose Reductase Pathway Inhibition Improved Vascular and C-Fiber Functions, Allowing for Pressure-Induced Vasodilation Restoration During Severe Diabetic Neuropathy / C. Demiot, M. Tartas, B. Fromy et al. // Diabetes. - 2006. - Vol. 55. - P. 1478-1483.
126. Diabetic polyneuropathy and pain, prevalence, and patient characteristics: a cross-sectional questionnaire study of 5,514 patients with recently diagnosed type 2 diabetes / Sandra Sif Gylfadottira, Diana Hedevang, Sia Kromann Nicolaisenc, Henning Andersena. 2020·Volume 161·Number 3. P 575-576
127. DiBonaventura MD, Sadosky A, Concialdi K. The prevalence of probable neuropathic pain in the US: results from a multimodal general-population health survey. J Pain Res. 2017;10:2525-2538

128. Djurdjevic T., Rehwald R., Knoflach M., Matosevic B. Prediction of infarction development after endovascular stroke therapy with dual-energy computed tomography. *Eur. Radiol.* 2017; 27 (3): 907-17
129. Dutta R. Activation of the ciliary neurotrophic factor (CNTF) signalling pathway in cortical neurons of multiple sclerosis patients / R.Dutta, J.McDonough, A.Chang et al. // *Brain.* - 2007. - V.130. - №10. - P.2566-2576
130. Eyileten C, Kaplon-Cieslicka A, Mirowska-Guzel D, Malek L, Postula M. Antidiabetic Effect of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Association with Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research.* 2017; 2017:2823671. doi:10.1155/2017/282367
131. Endemann D.N. Nitric oxide, oxidative stress, and vascular complications of diabetes mellitus / D.N. Endemann, E.L. Schiffrin // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2004. - Vol.6, N 2. - P. 85-89.
132. Galosi E, Hu X, Michael N, Nyengaard JR, Truini A, Karlsson P. Redefining Distal Symmetrical Polyneuropathy Features in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Acta Diabetol* (2021). doi: 10.1007/s00592-021-01767-x [Epub ahead of print].
133. Galstyan G.R., Starostina E.G., Yakhno N.N., Gurieva I.V., Churyukanov M.V., Stokov I.A., Tokmakova A.Y., Kukushkin M.L., Martynov A.I., Shestakova M.V. Diagnosis and rational treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: an interdisciplinary expert consensus. *Diabetes mellitus.* 2019;22(4):305-327
134. Callaghan BC, Gallagher G, Fridman V, Feldman EL. Diabetic neuropathy: what does the future hold? *Diabetologia.* 2020 May;63(5):891-897.
135. Gatzinsky K.P. Early onset of degenerative changes at nodes of Ranvier in alpha-motor axons of Cntf Null (-/-) mutant mice / K.P. Gatzinsky, B. Holtmann, B. Daraie et al. // *Glia.* - 2003. - Vol. 42. - P. 340 - 349.
136. Gossa J.R. The therapeutic potential of gene transfer for the treatment of peripheral neuropathies / J.R. Gossa // *Expert Reviews in Molecular Medicine.* Cambridge University Press. - 2007. - № 9. - P.1-
137. Gross M.L. ACE-inhibition is superior to endothelin A receptor blockade in preventing abnormal capillary supply and fibrosis of the heart in experimental diabetes / M.L. Gross, N. Heiss, M. Weckbach et al. // *Diabetologia.* — 2004. — Vol. 47. -№2.-P. 316-324.
138. Ghaemi, N., Hasanabadi, H., Ashrafzadeh, F., Sarvari, S., Rahimi, H. and Hashemian, S. (2018) Peripheral Neuropathy in Children and Adolescents with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Iranian Journal of Child Neurology*, 12, 83-90.

139. Chauhan B.C. Semiquantitative Optic Nerve Grading Scheme for Determining Axonal Loss in Experimental Optic Neuropathy / B.C. Chauhan, T.L. LeVatte, K.L. Gamier et al. // Investigative Ophthalmology and Visual Science. - 2006. -Vol. 47.-P. 634-640.
140. Christensen MM, Hommel EE, Jørgensen ME, von Scholten BJ, Fleischer J, Hansen CS: Prevalence of diabetic neuropathy in young adults with type 1 diabetes and the association with insulin pump therapy. Diabetes Technol Ther. 2018, 20:787-96. [10.1089/dia.2018.0249](https://doi.org/10.1089/dia.2018.0249)
141. Cowell R.M. Nitrosative injury and antioxidant therapy in the management of diabetic neuropathy / R.M. Cowell, J.W. Russell // J. Investig. Med. - 2004. - Vol. 52. -№ 1.-P. 33-44.
142. Global report on diabetes. World Health Organization, Geneva, 2016
143. Culmsee C. Nitric Oxide Donors Induce Neurotrophin-Like Survival Signaling and Protect Neurons against Apoptosis / C.Culmsee, N.Gerling, S.Landshamer et al. //Mol. Pharmacol. - 2005. - Vol. 68. -P. 1006-1017
144. Guisset F, Ferreira C, Voets S, Sellier J, Debaugnies F, Corazza F, Deconinck N, Prigogine C. Anti-GQ1b antibody syndrome presenting as acute isolated bilateral ophthalmoplegia: Report on two patients and review of the literature. Eur J Paediatr Neurol. 2016 May; 20(3):439-43
145. Grewal A.S., Bhardwaj S., Pandita D., Lather V., Sekhon B.S. Updates on Aldose Reductase Inhibitors for Management of Diabetic Complications and Non-diabetic Diseases // Mini Rev Med Chem. 2015. Vol. 16 (2). P. 120–162
146. Garcia-Alcala H., Santos Vichido C.I., Islas Macedo S. et al. Treatment with α -lipoic acid over 16 weeks in type 2 diabetic patients with symptomatic polyneuropathy who responded to initial 4-week high-dose loading. J Diabetes Res. 2015;2015
147. Gibbons CH, Freeman R. Clinical implications of delayed orthostatic hypotension: A 10-year follow-up study // Neurology 2015; 85:1362.
148. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. Brain. 2015;138(Pt 1):43-52.
149. Federici T. Gene Therapy for Peripheral Nervous System Diseases / T.Federici, N.Boulis // Current Gene Therapy. - 2007. - V.7. № 4. - P.239-248.
150. Ferdousi M, Kalteniece A., Azmi S., Malik R. Corneal confocal microscopy compared with quantitative sensory testing and nerve conduction for diagnosing and stratifying the severity of diabetic peripheral neuropathy // BMJ Open Diabetes Res Care. 2020; 8 (2): e001801. Published online 2020 Dec 21. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001801.
151. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015;14(2):162-173.
152. Harris A.K. Type 2 Diabetes Causes Remodeling of Cerebrovasculature via Differential Regulation of Matrix Metalloproteinases and Collagen Synthesis.

- Role of Endothelin-1 / A.K. Harris, J.R. Hutchinson, K. Sachidanandam et al. // Diabetes. - 2005. - Vol. 54. - P. 2638-2644.
153. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. Curr Diab Rep. 2019 Aug 27;19(10):86.
 154. Heil M. Influence of Mechanical, Cellular, and Molecular Factors on Collateral Artery Growth / M. Heil, W. Schaper // Arteriogenesis. Circulation Research. - 2004.-Vol.95.-P. 449.
 155. Holtmann B. Triple Knock-Out of CNTF, LIF, and CT-1 Defines Cooperative and Distinct Roles of these Neurotrophic Factors for Motoneuron Maintenance and Function /B. Holtmann, S. Wiese, M. Samsam et al. // The Journal of Neuroscience. - 2005. - Vol. 25, N 7. - P. 1778-1787
 156. He J. C., Pham T. L, Kakazu A., Bazan HEP. Recovery of corneal sensitivity and increase in nerve density and wound healing in diabetic mice after PEDF plus DHA treatment // Diabetes. – 2017. – Vol. 66(9). – P. 2511–2520
 157. Walter-Höliner I, Barbarini DS, Lütschg J, Blassnig-Ezeh A, Zanier U, Saely CH, Simma B. High Prevalence and Incidence of Diabetic Peripheral Neuropathy in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus: Results From a Five-Year Prospective Cohort Study.Pediatr Neurol. 2018 Mar;80:51-60. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.11.017. Epub 2017 Dec 13.PMID: 29429781
 158. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021–3104.
 159. Van Toorn R, Esser M, Smit D, Andronikou S. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis causing progressive polyneuropathies in a child. Eur J Paediatr Neurol. 2008 Mar; 12(2):144-7. Epub 2007 Sep 18.
 160. Valdés-Ramos R., Guadarrama-López A.L., Martínez-Carrillo B.E., Benítez-Arciniega A.D. Vitamins and type 2 diabetes mellitus // Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2015. Vol. 15 (1). P. 54–63.
 161. Victoria A Serhiyenko, Alexandr A Serhiyenko. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment // World Journal of Diabetes. — 2018-01-15. — Т. 9, вып. 1. — С. 1–24. — ISSN 1948-9358. — doi:10.4239/wjd.v9.i1.1. Архивировано 14 января 2021 года.
 162. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. Nat Rev Neurol. 2011;7(10):573-583
 163. Vinik AI, Casellini C, Névoret ML. Alternative Quantitative Tools in the Assessment of Diabetic Peripheral and Autonomic Neuropathy. International Review of Neurobiology. 2016;127:235-285. doi: 10.1016/bs.irn.2016.03.010.
 164. Just A. NO and NO-independent mechanisms mediate ET_B receptor buffering of ET-1-induced renal vasoconstriction in the rat / A. Just, A.J.M. Olson, J.R. Falck, W.J. Arendshorst // J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. - 2005. —

165. IDF Clinical Practice Recommendations on the Diabetic Foot – 2017. A guide for healthcare professionals. 70 p
166. IDF Diabetes Atlas Resources. (2019). <https://diabetesatlas.org/en/resources/>.
167. Ising E, Dahlin LB, Elding Larsson H. Impaired Vibrotactile Sense in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes - Signs of Peripheral Neuropathy. *PLoS One* (2018) 13(4):e0196243. doi: 10.1371/journal.pone.0196243
168. Isaacson S, Shill HA, Vernino S, et al. Safety and Durability of Effect with Long-Term, Open-Label Droxidopa Treatment in Patients with Symptomatic Neurogenic Orthostatic Hypotension (NOH303) // *J Parkinsons Dis* 2016; 6:751.
169. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes / M.B. Abraham [et al.] // *Pediatric Diabetes*. – 2018. – Vol. 19. – P. 178-192.
170. Kakizawa H. The relationship between glycemic control and plasma vascular endothelial growth factor and endothelin-1 concentration in diabetic patients / H. Kakizawa, M. Itoh, Y. Itoh et al. // *Metabolism*. - 2004. - Vol.53, N 5. - P.550-555
171. Kallinikou D, Soldatou A, Tsentidis C, Louraki M, Kanaka-Gantenbein C, Kanavakis E, et al. Diabetic Neuropathy in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus: Diagnosis, Pathogenesis, and Associated Genetic Markers. *Diabetes Metab Res Rev* (2019) 35(7):e3178. doi: 10.1002/dmrr.3178
172. Keynan S. Increased expression of endothelin-converting enzyme-1 c isoform in response to high glucose levels in endothelial cells / S.Keynan, M.Khamaisi, R. Dahan et al.//*J. Vasc. Re*. - 2004. - Vol. 41. - №2.-P. 131-140.
173. Kim N. H. Plasma and urinary vascular endothelial growth factor and diabetic nephropathy in Type 2 diabetes mellitus / N.H. Kim, K.B. Kim, D.L. Kim et al. // *Diabet. Med*. - 2004. - Vol. 21. - P. 545-551.
174. Kocic G. The relation between nitric oxide, oxidative stress and circulating immune complexes with metabolic control in juvenile diabetics / G.Kocic, G.Bjelakovic, L.Saranac et al. // *Abstracts for the 31 st Annual Meeting of the International Society for Pediatric and adolescent Diabetes (ISPAD)* // *Pediatric Diabetes*. - 2005. - Vol. 6. - P. 57
175. Koo Y.S., Shin H.Y., Kim J.K., Nam T.S., Shin K.J., Bae J.S. et al. Early electrodiagnostic features of upper extremity sensory nerves can differentiate axonal Guillain-Barre syndrome from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J. Clin. Neurol*. 2016; 12 (4): 495-501.

176. Lacigova S, Brozova J, Cechurova D, Tomesova J, Krcma M, Rusavy Z. The influence of cardiovascular autonomic neuropathy on mortality in type 1 diabetic patients; 10-year follow-up. *Biomedical Papers*. 2016;160(1):111-117.
177. Larger E. Hyperglycemia-Induced Defects in Angiogenesis in the Chicken Chorioallantoic Membrane Model / E. Larger, M. Marre, P. Corvol, J.M. Gasc *11 Diabetes*. - 2004. - Vol. 53. - P. 752-761.
178. Leininger P. Three exercise paradigms differentially improve sensory recovery after spinal cord contusion in rats / P. Leininger, M.V. Gina, M. Brain Andrea// *Journal of the Peripheral Nervous System*. - 2004. - Vol. 9, N 1. - P. 26
179. Lo H.C. The relationship among serum cytokines, chemokine, nitric oxide, and leptin in children with type 1 diabetes mellitus / H.C. Lo, S.C Lin., Y.M. Wang *H Clin. Biochem*. - 2004. - Vol. 37. - №8. - P. 666-672.
180. Lopez-Coviella I. Bone morphogenetic protein 9 induces the transcriptome of basal forebrain cholinergic neurons / I. Lopez-Coviella, M.T. Follettie, T.J. Mellott et al. // *PNAS*. - 2005. - Vol. 102, N 19. - P. 6984-6989
181. Luis Miguel Román-Pintos, Geannyne Villegas-Rivera, Adolfo Daniel Rodríguez-Carrizalez, Alejandra Guillermina Miranda-Díaz, Ernesto Germán Cardona-Muñoz. Diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus: inflammation, oxidative stress and mitochondrial function // *J Diabetes Res*. — 2016;
182. Maher R. Khmour. Treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review Pharmacotherapy // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Pharmaceutical Society, 2020. No.72. P. 863–872.
183. Malik R.A. Pathogenesis of Human Diabetic Neuropathy / R.A. Malik, Veves // *Diabetic Neuropathy : clinical management* / edited by Aristidis Veves and Rayaz A. Malik. - Totowa, N.J.: Humana Press, 2007 - P.231-242.
184. Muranyi M. Streptozotocin-Induced Diabetes Causes Astrocyte Death After Ischemia and Reperfusion Injury *IM*. Muranyi, C. Ding, Q.P. He. et al. // *Diabetes*. - 2006. - Vol. 55. - P. 349-355.
185. Meyer Sauter PM, Roodbol J, Hackenberg A, de Wit MC, Vink C, Berger C, Jacobs E, van Rossum AM, Jacobs BC. Severe childhood Guillain-Barré syndrome associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection: a case series. *J Peripher Nerv Syst*. 2015 Jun; 20(2):72-8.
186. Meldgaard T., Keller J., Olesen A.E., Olesen S.S., Krogh K., Borre M. et al. Pathophysiology and management of diabetic gastroenteropathy. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1–17.

187. Morosini A, Burke C, Emechete B. Polyneuritis cranialis with contrast enhancement of cranial nerves on magnetic resonance imaging. *J Paediatr Child Health*. 2003 Jan-Feb; 39(1):69-72.
188. Mukhina E.V., Kotov A.S. Lesions of the nervous system in children with type 1 diabetes mellitus (literature review). *Russian Journal of Child Neurology*. 2019;14(1):36-39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2019-14-1-36-39>
189. Nakagawa T. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) regulates glucose and energy metabolism in diabetic mice *I* T. Nakagawa, M. Ono-Kishino, Sagaru // *Diabetes Metab. Res. Rev.* - 2002. - Vol. 18, N 3. - P. 185-191
190. Nawroth PP, Bendszus M, Pham M, Jende J, Heiland S, Ries S, et al. The Quest for More Research on Painful Diabetic Neuropathy. *Neuroscience* (2018) 387:28–37.
191. Nyiraty SZ, Pesei F, Orosz A, Coluzzi S, Vági OE, Lengyel CS, et al. Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Glucose Variability in Patients With Longstanding Type 1 Diabetes. Is there an association? *Front Endocrinol* (2018) 9:174. doi: 10.3389/fendo.2018.00174
192. Painful and non-painful diabetic polyneuropathy: Clinical characteristics and diagnostic issues / Sandra Sif Gylfadottir, Danita Weeracharoenku, Signe Toft Andersen, Supranee Niruthisard // *J Diabetes Investig* 2019.Vol. 10. No. 5. P.1148-1155.
193. Petersen E. A., Stauss T. G., Scowcroft J. A. Durability of High-Frequency 10-kHz Spinal Cord Stimulation for Patients With Painful Diabetic Neuropathy Refractory to Conventional Treatments: 12-Month Results From a Randomized Controlled Trial // *Diabetes Care*. — 2022. — № 1. — P. e3-e6.
194. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40: 136–154
195. Pinto MV, Rosa LC, Pinto LF, et al.: HbA1c variability and long-term glycemic control are linked to peripheral neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020, 12:85. [10.1186/s13098-020-00594-4](https://doi.org/10.1186/s13098-020-00594-4)
196. Polat M, Tekgul H, Kilincer A, Tosun A, Terlemez S, Serdaroglu G, Uludag B, Gokben S. Electrodiagnostic pattern approach for childhood polyneuropathies. *Pediatr Neurol*. 2006 Jul; 35(1):11-7.
197. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* (2017) 40(1):136–54. doi: 10.2337/dc16-2042
198. Rafai MA, Boulaajaj FZ, Sekkat Z, El Moutawakkil B, Slassi I. Methylprednisolone pulse in treatment of childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Arch Pediatr*. 2010 Sep; 17(9):1293-9. Epub 2010

199. Rajabally YA, Hiew FL. Optimizing electrodiagnosis for Guillain-Barre syndrome: Clues from clinical practice. *Muscle Nerve*. 2017;55(5):748-751
200. Rajabally Y.A., Hiew F.L. Optimizing electrodiagnosis for Guillain-Barre syndrome: Clues from clinical practice. *Muscle Nerve*. 2016; 84 (1): 112-6.
201. Rajabally Y.A., Durand M.C., Mitchell J., Orlikowski D., Nicolas G. Electrophysiological diagnosis of Guillain-Barre syndrome subtype: could a single study suffice? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2015; 86 (1): 115-9.
202. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;18;66(7):848-860
203. *Rolim Lc, Sá Jr, Chacra Ar, Dib Sa. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy: Risk Factors, Clinical Impact and Early Diagnosis* (англ.). *Arquivos brasileiros de cardiologia* (2008 Apr). Дата обращения: 19 апреля 2020.
204. Rodica Pop-Busui et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:136–154
205. Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, Wolff A, Treede RD. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm* (Vienna). 2020 Apr;127(4):589-624.
206. Schjerning Olsen A. M., Gislason G. H., McGettigan P., Fosbøl E. et al. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction // *JAMA*. 2015. Vol. 313. N 8. P. 805–814.
207. Schiller K, Kofler M, Frühwirth M, Fantur M, Rauchenzauner M: Long-term HbA1c, physical fitness, nerve conduction velocities, and quality of life in children with type 1 diabetes mellitus-a pilot study. *Healthcare* (Basel). 2020, 8:10.3390/healthcare8040384
208. Singh DP, Singh P, Sharma S, Aneja S, Seth A. Point prevalence of peripheral neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Indian J Pediatr* 2022;89:220-5.
209. Sloan G, Selvarajah D, Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Jul;17(7):400-420.
210. Soares CN, Cabral-Castro M, Oliveira C, Faria LC, Peralta JM, Freitas MR, Puccioni-Sohler M. Oligosymptomatic dengue infection: a potential cause of Guillain Barré syndrome. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008 Jun; 66(2A):234-7.
211. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes Metab J* (2019) 43:3–30. doi: 10.4093/dmj.2018.0259
212. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Cardiac Autonomic Neuropathy: Risk Factors, Diagnosis and Treatment. *World J Diabetes* (2018) 9(1):1–24.

213. Sepat P, Wasnik S. Sensory Nerve Conduction Study of Median Ulnar and Radial Nerves in Type 2 Diabetic Individuals in the Age Group 40-80 Years. *Heliyon* (2020) 6(10):e05318. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05318
214. Sun RD, Fu B, Li C, et al. Role of nerve stimulation at Erb point in early diagnosis of Guillain-Barre syndrome in children. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2015;17(7):683-686.
215. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions (англ.). *Diabetes care* (2017 Jan). Дата обращения: 19 апреля 2020. Архивировано 15 июля 2020 года
216. Timar B, Timar R, Gaiță L, Oancea C, Levai C, Lungeanu D. The Impact of Diabetic Neuropathy on Balance and on the Risk of Falls in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2016;27;11(4):0154654.
217. Zaringhalam J, Akbari A, Zali A, et al. Long-Term Treatment by Vitamin B1 and Reduction of Serum Proinflammatory Cytokines, Hyperalgesia, and Paw Edema in Adjuvant-Induced Arthritis. *Basic Clin Neurosci*. 2016; 7(4): 331-340.
218. Zaidman CM, Al-Lozi M, Pestronk A. Peripheral nerve size in normals and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. *Muscle Nerve*. 2009 Dec; 40(6):960-6.
219. Ziegler D., Keller J., Maier C., Pannek J. DDG Praxis empfehlungen. Diabetische Neuropathie. *Diabetologie*. 2017;12(Suppl 2):S101-S114.
220. Ziegler D., Low Ph.A., Freeman R., Tritschler H., Vinik A.I. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with a-lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2016;30:350-356.
221. Zhang Q, Lin Y, Liu X, Zhang L, Zhang Y, Zhao D, et al. Diabetic Peripheral Neuropathy Affects Pinch Strength and Hand Dexterity in Elderly Patients. *Neural Plast* (2021) 2021:9959103.
222. Yamazaki S, Yoshikawa H, Tohyama J, Yamada M. Child case of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy showing phagocytic myelinolysis and regenerative changes on electron microscopic analysis of the sural nerve No To Hattatsu. 2006 Jan; 38(1):44-8.
223. Yang CJ, Hsu HY, Lu CH, Chao YL, Chiu HY, Kuo LC. Do We Underestimate Influences of Diabetic Mononeuropathy or Polyneuropathy on Hand Functional Performance and Life Quality? *J Diabetes Investig* (2018) 9(1):179–85. doi: 10.1111/jdi.12649
224. Yang Z, Zhang Y, Chen R, Huang Y, Ji L, Sun F, Hong T, Zhan S. Simple tests to screen for diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jul 30;2018(7)

225. Yuki N., Odaka M. Ganglioside mimicry as a cause of Guillain Barrer syndrome. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 5: 557—561