

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**АХМЕДОВА ФИРУЗА МИРЗАКИРОВНА**

**БОЛАЛАРДА ЭССЕНЦИАЛ АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯНИНГ  
ШАКЛЛАНИШИДА ЭНДОТЕЛИЙГА БОҒЛИҚ ХАВФ ОМИЛЛАРИ  
(ТАШХИС МЕЗОНЛАРИ ВА ПРОФИЛАКТИКАСИ)**

**14.00.09 – Педиатрия**

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

**ТОШКЕНТ – 2019**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**  
**Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)**

**Ахмедова Фируза Мирзакировна**

Болаларда эссенциал артериал гипертензиянинг  
шаклланишида эндотелийга боғлиқ хавф омиллари  
(ташхис мезонлари ва профилактикаси)..... 3

**Ахмедова Фируза Мирзакировна**

Эндотелий-зависимые факторы риска формирования  
эссенциальной артериальной гипертензии у детей  
(критерии диагностики и профилактика)..... 22

**Akhmedova Firuza Mirzakirovna**

Endothelial-dependent risk factors of essential  
arterial hypertension development in children  
(diagnostic criteria and prevention)..... 40

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 44

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.27.06.2017.Tib.29.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**АХМЕДОВА ФИРУЗА МИРЗАКИРОВА**

**БОЛАЛАРДА ЭССЕНЦИАЛ АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯНИНГ  
ШАКЛЛАНИШИДА ЭНДОТЕЛИЙГА БОҒЛИҚ ХАВФ ОМИЛЛАРИ  
(ТАШХИС МЕЗОНЛАРИ ВА ПРОФИЛАКТИКАСИ)**

**14.00.09 – Педиатрия**

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

**ТОШКЕНТ – 2019**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.3.PhD/Tib303 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

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

**Илмий раҳбар:** **Агзамова Шоира Абдусаламовна,**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:** **Шамсиев Фуркат Мухитдинович,**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Ахмедова Инобат Мухамеджановна,**  
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:** **Тошкент тиббиёт академияси**

Диссертация ҳимояси Тошкент педиатрия тиббиёт институти ҳузуридаги DSc27.06.2017.Tib.29.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100140, Тошкент ш., Юнусобод тумани, Боғишамол кўчаси, 223 уй. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14; e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

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

Диссертация автореферати 2019 йил “\_\_\_” \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2019 йил “\_\_\_” \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

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

**Э.А.Шамансурова,**  
илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш  
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

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

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Сўнгги йилларда эссенциал артериал гипертензия (ЭАГ) энг кўп тарқалган юрак-қон томир касаллиги (ЮҚТК) ва дунё бўйича энг долзарб тиббиёт муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...ноинфекцион касалликлар (НИК) туфайли юзага келадиган ўлимнинг асосий сабаби ЮҚТК (48%) ҳисобланмоқда. Барча ўлим ҳолатларига 13% юқори артериал қон босими (АҚБ) сабаб бўлиб, улардан 51% инсульт ва 45% юрак ишемик касалликлардан кейин содир бўлмоқда»<sup>1</sup>. ЭАГ келиб чиқиши болалик давридан бошланиб, 40% дан 60% гача болаларда, кейинчалик катталиқ даврида, юрак ишемик касаллиги ва гипертоник касалликка ўтади. Болаларда ЭАГнинг кўп учраши, вақтида ташхис қўйилмаслиги ва профилактика ишларининг самарасизлиги, ўз навбатида, уни эрта ташхислаш ва даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқишни тақозо этмоқда.

Жаҳонда болаларда ЭАГнинг турли вариантлари шаклланиши ва кечинининг клиник-иммунологик жиҳатларини ўрганиш, уни ташхислаш ва самарали даволашни такомиллаштиришга йўналтирилган тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада болаларда ЭАГнинг кечилишида эндотелиал дисфункция (ЭД)нинг аҳамияти ҳамда унинг иммунологик ва гемодинамик маркерларини ўрганишга қаратилган илмий тадқиқотлар олиб бориш ҳозирги кунда алоҳида долзарб аҳамият касб этмоқда. Бу эса, ўз навбатида, болалар саломатлигини ҳимоялашда касалликнинг юзага келишига сабабчи генетик маркерларни аниқлаш, инсульт ва юрак ишемик касалликларида ЭД маркерларини аниқлаш, даволаш самарадорлигини таъминлаш, беморлар ҳаёти сифатини яхшиловчи турли профилактик чора-тадбирлар самарадорлигини ошириш, янги патогенетик даволаш ва ташхислаш усулларни ишлаб чиқиш илмий-тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Республикамизда аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш, болалик давридаги ўлимни камайтириш, уларда учрайдиган касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирларида «...соғлом турмуш тарзини шакллантириш, юқумли бўлмаган касалликлар ва уларнинг хавф омилларига қарши курашиш ҳамда олдини олиш бўйича мақсадли дастурларни ишлаб чиқиш ва жорий этиш»<sup>2</sup> вазифалари белгиланган. Бу борада аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, жумладан, болалар саломатлигини мустаҳкамлаш, айниқса, ЮҚТКни эрта ташхислаш, артериал гипертензия шаклланишида гемодинамикани меъёрлаш ва даволашнинг инновацион усулларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

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

[http://www.who.int/dg/mediacentre/news/notes/2013/ncds\\_ecosoc\\_20130](http://www.who.int/dg/mediacentre/news/notes/2013/ncds_ecosoc_20130) [accessed 5 August 2013].

<sup>2</sup> «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли Президент Фармони.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ва 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сонли «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2017 йилнинг 25 декабридаги ПҚ-2650-сонли «2018–2022 йилларда туғма наслий хасталикларни эрта аниқлаш бўйича давлат дастури» ва 2019 йилнинг 6 майидаги ПҚ-4310-сонли «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фан тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» Қарорлари ва мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Хорижлик муаллифларнинг маълумотларига кўра, 0,7% дан 33,0% гача ўсмир ёшдаги болаларда ЭАГ учраши ва сўнгги йилларда АҚШ, Япония, Европа мамлакатларида касалланиш даражасининг ортиб бориши кузатилмоқда. Тизимли шарҳ, мета-таҳлил, рандомизацияланган назорат қилинувчи тадқиқотлар асосида бемор болаларнинг таҳлил қилинган гуруҳи бир хилда эмаслиги ва бунинг оқибатида болаларда ЭАГнинг аниқ ташхиси ва профилактикаси бўйича тадқиқотларнинг камлиги ва бир-бирига зид эканлигини кўриш мумкин (Александров А.А. ва бошқ., 2018; Flynn J.T. et al., 2017; Prasad S. et al., 2017; Tony L. et al., 2016; Williams B. et al., 2018).

Бугунги кунда Европа гипертензия жамияти ва Европа кардиологлар жамияти томонидан “Болалар ва ўсмирларда артериал гипертензия (АГ)ни назорат қилиш” бўйича тавсиялар ишлаб чиқилган ва жорий этилган (2009). “Америка педиатрия академиясининг болалар ва ўсмирларда юқори АҚБ скрининги ва менежменти” бўйича амалий тавсиялар янгиланган (2017). Россия Федерациясида кардиологларнинг Бутунроссия илмий жамияти экспертлари кўмитаси, Россия болалар кардиологлари ассоциацияси ва артериал гипертензия бўйича Россия тиббий жамияти томонидан Европа гипертензия жамиятининг тавсияларига мувофиқ болалар ва ўсмирларда АГни ташхислаш, даволаш ва профилактикаси бўйича тавсиялар қайта кўриб чиқилган (2009). Ҳозирги кунда мамлакатимизда болаларда ЭАГни ташхислаш, даволаш ва профилактика усуллари ишлаб чиқиш дастлабки босқичда.

Болаларда ЭАГнинг патогенетик жиҳатлари ханузгача тўлиқ очиқ берилмаган (Арсентьев В.Г. ва бошқ., 2018; Jurko A.J. et al., 2016; Litwin M. et al., 2016; Naha N.K., et al., 2016; Strambi M., et al., 2016), ЭАГ билан ассоциацияланган асосий омиллардан бири – ЭДнинг триггер механизмларини аниқлаш эса талаб қилинмоқда. Сўнгги йилларда олиб борилган қатор

патофизиологик ва клиник тадқиқотларда ЭДнинг муҳим маркерлари сифатида азот оксиди, эндотелин ва цитокинларнинг роли кўрсатиб берилди. Муаллифлар эндотелий функцияси бузилганлигининг ифодаланганлиги касаллик клиник кечишининг оғирлик даражасига таъсир қилиши ҳақида хулоса чиқардилар (Афлятумова Г.Н. ва бошқ., 2017; Самолук М.О. ва бошқ., 2019; Шабров А.В. ва бошқ., 2016; Marhol A., et al., 2015). Болаларда ЭАГнинг шаклланишида эндотелийга боғлиқ хавф омилларини аниқлаш касалликни ташхислаш, бирламчи ва иккиламчи профилактикасини оптималлаштиришга имкон яратади.

Юқоридаги келтирилган фактлар шуни кўрсатадики, болалардаги қонтомир касалликларини камайтириш ва уларни даволаш самарадорлигини ошириш муаммоси педиатриянинг энг долзарб муаммоси бўлиб қолмоқда.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ, хусусан, ПЗ-20170928688-сонли «Болалар ва ўсмирларда артериал гипертензиянинг диагностикаси ва профилактикасининг скрининг усулларини ишлаб чиқиш» (2018–2020 йй.) мавзусидаги амалий лойиҳаси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** болаларда эссенциал артериал гипертензиянинг шаклланишида эндотелийга боғлиқ хавф омилларини аниқлаш, ташхислаш ва профилактикасини такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

болаларда ЭАГнинг учраш частотаси ва хавф омилларини аниқлаш;

ЭАГнинг клиник кечишига кўра болаларда вегетатив гомеостаз ва тизимли яллиғланиш кўрсаткичларини аниқлаш;

болаларда ЭАГ шаклланишида ЭДнинг гемодинамика ва биокимёвий маркерларини аниқлаш;

болаларнинг D витамини билан таъминланганлиги, ЭД маркерлари ва ЭАГ ривожланиши ўртасидаги ўзаро боғлиқликни аниқлаш;

болаларда ЭАГ шаклланишида эндотелийга боғлиқ хавф омилларини ташхислаш мезонларини ишлаб чиқиш;

болаларда ЭАГ профилактикаси бўйича комплекс чора-тадбирларни ишлаб чиқиш ва самарадорлигини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида мактабдаги 13–16 ёшгача бўлган 408 нафар ўқувчилар текширилиб, улардан рандомизация усули билан танлаб олинган 132 нафар ўқувчи олинди.

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

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда умумклиник, биокимёвий, иммунологик, инструментал ва статистик усуллардан фойдаланилди.

**Тадқиқотнинг илмий янгиллиги** қуйидагилардан иборат:

болалар норационал овқатланиши натижасида қонда паст зичликдаги липидлар (ПЗЛ) миқдори ортиши ва юқори зичликдаги липидлар (ЮЗЛ)

миқдорининг кескин пасайиши болаларда ЭАГ ривожланишига сабаб бўлиши исботланган;

дислипидемия ва тизимли яллиғланиш натижасида елка артерияси (ЕА) диаметрининг қисқариши ва уйқу артерияси интима-медиа деворининг қалинлашуви оқибатида болаларда қон босими ортиши аниқланган;

болалар ЭАГда яллиғланишга хос омиллар (СРО ва ФНО- $\alpha$ ) миқдорининг ортиши ва яллиғланишга қарши (ИЛ-10) цитокинлар миқдорининг пропорционал камайиши вегетатив нерв тизимининг зўриқиб ишлаши билан боғлиқлиги асосланган;

болалар эссенциал артериал (лабил ва стабил) гипертензиясида ЭД маркери эндотелин-1-21 миқдорининг ортиши ва зардобдаги 25(ОН)D метаболити миқдорининг танқислиги билан боғлиқлиги аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

илк бор болаларда ЭАГ ривожланиши частотаси ва хавф омиллари баҳоланган;

болаларда эндотелийга боғлиқ вазодилатация фаолияти бузилишида артерия қон томирлари деворлари қалинлигини аниқлаш зарурлиги асосланган;

АГ шаклланишининг эрта босқичларида яллиғланишга хос ва гемодинамик бузилишлар маркерлари миқдорини аниқлаш зарурлиги исботланган;

болаларда ЭАГ ривожланиш хавфини аниқлаш ва ташхислаш усуллари такомиллаштирилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текширув усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти болаларда ЭАГ шаклланишида эндотелийга боғлиқ хавф омилларини аниқлаш борасида республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб боришга замин яратади. Болалар ЭАГда яллиғланишга хос омиллар (СРО ва ФНО- $\alpha$ ) миқдорининг ортиши ва яллиғланишга қарши (ИЛ-10) цитокинлар миқдорининг пропорционал камайиши вегетатив нерв тизими, ЭД маркери эндотелин-1-21 ва D витамин миқдори билан боғлиқлигининг аниқланиши касаллик патогенезининг янги жиҳатларини аниқлаш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ЭАГ шаклланишида эндотелийга боғлиқ хавф омилларининг таклиф этилган ташхис мезонлари ЭДни эрта аниқлаш, D витамини препаратини соғлом турмуш тарзи элементлари (DASH парҳези бўйича овқатланиш ва мос равишда жисмоний фаоллик) билан биргаликда қўллаш усули асосида ишлаб чиқилган профилактик тадбирлар касаллик ривожланишининг олдини олиш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини бериши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Болаларда ЭАГнинг шаклланишида эндотелийга боғлиқ хавф омилларини аниқлаш, ташхислаш ва профилактикасини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Болаларда артериал гипертензия: модуллаштирилмаган ва потенциал бартараф қилинувчи хавф омиллари ва уларни баҳолаш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 30 апрелдаги 8н-д/95-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома болаларда ЭАГ шаклланишини эрта ташхислаш, унинг асоратлари олдини олиш ва самарали даволашга имкон яратган.

«Болаларда эссенциал артериал гипертензияда эндотелиал дисфункцияни ташхислаш усуллари ва унинг профилактикаси» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 30 апрелдаги 8н-д/95-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома болалар ЭАГ ривожланишида ЭДни эрта ташхислаш ва асоратлари ривожланишининг олдини олиш бўйича зарур чора-тадбирларни амалга оширишга имконият яратган;

болаларда ЭАГ шаклланишида эндотелийга боғлиқ хавф омилларининг ташхис мезонлари ва улар профилактикасининг самарали усуллари ишлаб чиқиш бўйича олинган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент шаҳар Мирзо Улуғбек тумани 4-сонли оилавий поликлиника, Бухоро вилояти Жондор тумани кўптармоқли марказий поликлиника ва Самарқанд шаҳар 3-сонли оилавий поликлиника амалиётларига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 18 октябрдаги 8н-з/163-сонли маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар ихтисослаштирилган тиббий ёрдам сифатини оширади, болаларда ЭАГ ривожланишини барвақт аниқлаш ва назорат қилиб туриш, асоратлар олдини олиш, уларни камайтириш ва самарали даволаш чора-тадбирларини қўллашга имкон яратган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқотнинг натижалари 4 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил қилади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, тадқиқот мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети аниқланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончилиги асосланган, назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиниши, илмий ишнинг апробация натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Болаларда эссенциал артериал гипертензиянинг шаклланишида эндотелийга боғлиқ хавф омиллари ҳақида замонавий қарашлар**» деб номланган биринчи бобида адабиётлардан олинган маълумотлар шарҳи келтирилган. Адабиётлар шарҳида вегетатив нерв тизимининг функционал ҳолати, яллиғланиш омиллари ва организмнинг D витамини билан таъминланганлигининг болалар ЭАГида ЭДнинг шаклланишидаги роли ҳақида замонавий қарашларнинг таҳлили ёритиб берилган. Болаларда ЭАГнинг шаклланишида эндотелийга боғлиқ хавф омилларини ташхислаш ва профилактика усуллари ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Назоратдаги болаларнинг клиник тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг объекти, материаллари ва усулларига таъриф берилган. Тошкент шаҳар Юнусобод туманидаги 246- ва 98-сонли мактабларнинг 13 ёшдан 16 ёшгача (ўртача ёш  $14,64 \pm 0,19$ ) бўлган 408 нафар ўқувчилари скрининг текширувдан ўтказилди, рандомизация усули билан танлаб олинган 132 нафар мактаб ўқувчиси 2015–2019 йиллар мобайнида 54-, 56-сонли оилавий поликлиникалари, Шаҳар Ўсмирлар диспансери базаларида проспектив текширувда ва кузатувда бўлдилар. Нишон-аъзоларнинг шикастланишисиз ЭАГнинг I даражаси (Россия тавсияномаси, 2009 й.) ва меъёрий ва юқори меъёрий артериал қон босими (ЮМАҚБ) мавжуд, 6 ой мобайнида сурункали инфекция ўчоқларининг зўрайиши кузатилмаган болаларни клиник тадқиқотга киритиш мезонлари, буйрақларнинг туғма аномалиялари, эндокрин патологияси, иккиламчи ёки симптоматик АГ, ЭАГ II даражаси, соматик патологиянинг зўрайиш босқичида бўлган болалар клиник тадқиқотдан истисно қилиш мезонлари ҳисобландилар. Болаларни гуруҳларга тақсимлаш АҚБ кўрсаткичларини ҳисобга олган ҳолда олиб борилди: назорат гуруҳи – АҚБ меъёрда бўлган болалар ( $n=43$ ), таққослаш гуруҳи – ЮМАҚБ – 42 ва 2, асосий гуруҳлар – лабил артериал гипертензияси (ЛАГ) бўлган болалар – 25 ва стабил артериал гипертензияси (САГ) бўлган болалар – 22. Стандарт усулларни қўллаш орқали комплекс текширувлар олиб борилди: сўровнома ўтказиш, анте- ва постнатал анамнезни йиғиш, наслини, муҳит омилларини ўрганиш, клиник текширувлар (АҚБни ўлчаш); ЖССТ мезонлари (2009 й.) бўйича антропометрия ўтказиш; Таннер схемаси (1962 й.) бўйича жинсий етилганлик босқичларини аниқлаш; соматик статусини ўрганиш. Биокимёвий ва иммуно-

логик текширувлар: глюкоза, зардобнинг липид профили, юқори даражада сезгир бўлган С-реактив оқсил, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10, кортизол, 25(OH)D, эндотелин-1-21 миқдорини аниқлаш. Инструментал текширувлар: электрокардиография, кардиоинтервалография, ўнг ва чап умумий уйқу артерияси ва ЕАнинг диаметрини ўлчаш билан ЕА ва эндотелий функциясининг тезкор кўрсаткичларини ҳамда умумий уйқу артерияси интима-медиа комплексининг қалинлигини (УУА ИМКК) дуплексли ультратовушли сканерлаш. Рақамли материалларга тиббий статистика ёрдамида ишлов берилди.

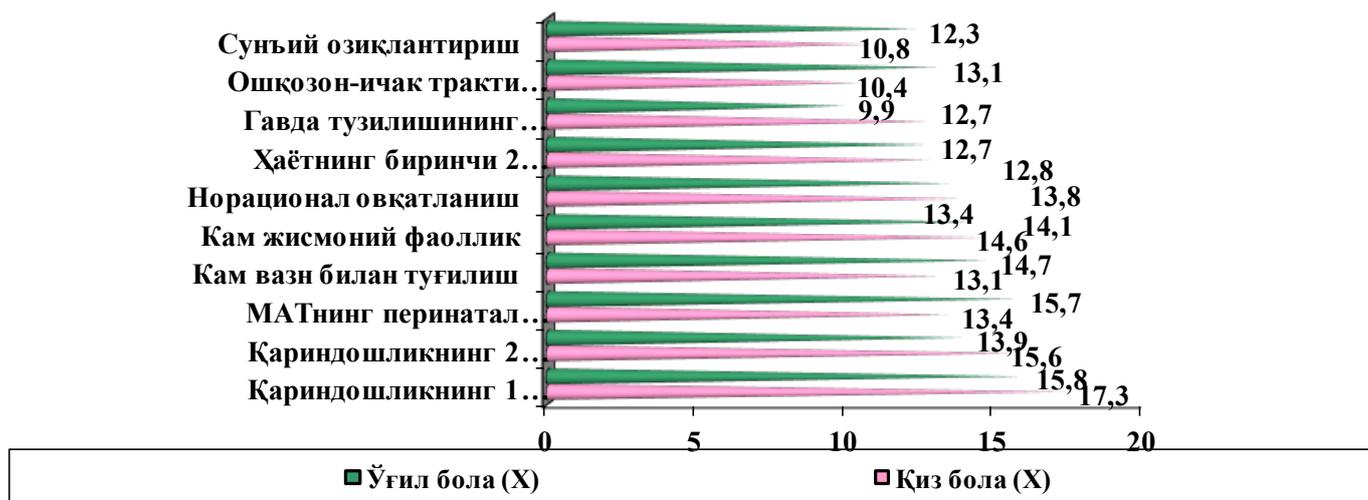
Диссертациянинг **“Шахсий тадқиқот натижалари. Болаларда эссенциал артериал гипертензиянинг хавф омиллари ва унинг клиник характеристикаси”** деб номланган учинчи бобида ўқувчи болаларда ЮМАҚБ, АГ, хавф омилларининг учраши бўйича текширув натижалари ва ЭАГнинг клиник кечиши кўрсатиб берилган. 408 нафар мактаб ўқувчиларини скрининг текширувдан ўтказиш шуни кўрсатдики, 319 нафар (78,2±2,0%) болалар АҚБ меъёрий кўрсаткичга эга бўлди (АҚБ даражаси <90 перцентил кўрсаткичларига мос келди), 42 нафар (10,3±1,5%) ўқувчиларда – ЮМАҚБ (САҚБ ёки ДАҚБ кўрсаткичлари ≥90 ва <95 перцентил орасида) ва 47 нафариди (11,5±2,5%) – АГ аниқланди (≥95 перцентил). Корреляцион таҳлил натижасида юқори меъёрий САҚБ ( $r=0,85, p<0,001$ ), ДАҚБ ( $r=0,68, p<0,01$ ) ва болаларнинг жинси орасидаги яқин ижобий алоқа аниқланди. ЮМАҚБ ва болалар ёши орасида ҳам шунга ўхшаш алоқа аниқланди ( $r=0,77, p<0,001$  ва  $r=0,48, p<0,05$ , САҚБ ва ДАҚБ учун мос равишда). АГ да ДАҚБ, жинси ва ёши орасидаги ўзаро алоқа йўқолади. Бироқ САҚБ АГда жинси ( $r=0,60, p<0,01$ ) ва ёши ( $r=0,49, p<0,05$ ) билан корреляцияланади.

132 нафар болаларда ЭАГ шаклланиши хавф омилларининг ўзига хослиги ҳар бир омил учун интеграцион хавф (X) коэффиценти кўрсаткичларини ҳисоблаш орқали жинсга боғлиқ ҳолда ўрганилди. АГ ривожланишида етакчи хавф омилларининг даражавий ўрни X бўйича ёшдан қатъий назар қуйидаги тартибда тақсимланди (1-расм): камайиб бориш тартибида болаларда АГ шаклланиши эҳтимолини 6,7 бараварга ошириши мумкин бўлган “қариндошликнинг 1 даражаси бўйича ЮҚТКнинг мавжудлиги”, “кам жисмоний фаоллик” ва “норационал овқатланиш” омиллари иккала жинсда ҳам энг кўп аҳамиятга эга бўлди; “тўнғич фарзанд синдроми” энг кам аҳамиятга эга бўлган омил ҳисобланди. Ўғил болалар учун фақат “МАТнинг перинатал шикастланиши”, “кам вазн билан туғилиш” ва “ошқозон-ичак тракти аъзолари касалликлари”, қиз болалар учун эса – “қариндошликнинг 2 даражаси бўйича ЮҚТКнинг мавжудлиги” ва “тавда тузилишининг бузилиши ва яссиоёқлик” аҳамиятли ҳисобланди.

Болаларда ЭАГ кечишининг клиник хусусиятлари жисмоний ва жинсий ривожланиш параметрлари, соматик профил, шикоятлар характеристикаси, ЭКГ текширувлар, гематологик кўрсаткичлар ва липидлар алмашинувининг ўзига хослиги бўйича баҳоланди.

Ёшга нисбатан бўй кўрсаткичлари бўйича 14 ёшда қиз болаларга (10, 15,9%) нисбатан 21 нафар ўғил болаларда (43,8%) энг катта оғишлар вариацияси аниқланди. Айнан шундай тенденция қизларга нисбатан (11, 17,7%)

Ўғил болаларда (15, 23,4%) частотанинг бироз пасайиши билан 15 ёшда ҳам кузатилди. Тана вазни индекси (ТВИ) параметрлари бўйича озикланишнинг бузилиши (ОБ) қиз болаларда “ортиқча вазн” (3, 15,9%) ва ўғил болаларда бу нарсанинг мавжуд эмаслиги билан, “ортиқча вазн хавфи”нинг устунлиги билан ўғил болаларга нисбатан (3,39,6%) қиз болаларда (8, 47,6%) аҳамиятли бўлди. 15 ёшга келиб тескари тенденция: “ортиқча вазн хавфи” (2,3,1%), “ортиқча вазн” (3,4,7%) ва “ўрта даражадаги озғинлик” (4,6,45%)нинг устунлиги билан ўғил болаларда (21,32,8%) ОБ частотасининг ошиши кузатилади. Қиз болаларда ОБ частотаси 27,4% га камаяди (17), бироқ ортиқча вазнга эга бўлган ўсмирлар сони сақланиб қолади (4, 6,45%).



1-расм. Интеграцион хавф (X) бўйича текширувдан ўтган болалар орасида АГ ривожланишида етакчи хавф омилларининг даражавий ўрни

Қиз болаларда ОБ 27,4% (17) гача пасаяди, бироқ ортиқча вазнга эга бўлган ўсмирлар сони сақланиб қолади (4, 6,45%). 16 ёшда аёлларга (5, 25,0%) нисбатан эркак жинсидаги (8, 44,4%) ўсмирларда ОБ частотаси ошади ва ортиқча вазнга эга бўлган ўсмирлар учрамайди. Корреляцион таҳлил натижасида ЮМАҚБда ТВИ ва САҚБ билан кучли алоқа ( $r=0,80$ ,  $p<0,001$ ), бироқ ДАҚБ билан ўртача тўғри алоқа ( $r=0,56$ ,  $p<0,01$ ) аниқланди. Бироқ АГда ушбу алоқалар ўз кучини йўқотади ва турли йўналишларга эга бўлади (САҚБ ва ДАҚБ учун мос равишда  $r=0,31$ ,  $p<0,05$  ва ( $r=-0,30$ ,  $p<0,05$ ). Шунингдек, ЮМАҚБда бўй ва САҚБ, ДАҚБнинг кўрсаткичлари орасида кучли тўғри алоқа (САҚБ ва ДАҚБ учун мос равишда  $r=0,86$ ,  $p<0,001$  ва  $r=0,80$ ,  $p<0,001$ ) аниқланди. Бироқ АГда ДАҚБ параметрлари билан алоқа йўқолади ва САҚБ учун сақланиб қолади ( $r=0,67$ ,  $p<0,01$ ).

Болаларни клиник кўриқдан ўтказишда шу нарса аниқландики, текширувдан ўтган барча ўсмирлар пубертат даврига ўтганлар: Таннер бўйича ҳам ўғил, ҳам қиз болаларда жинсий етукликнинг 4 ва 5 босқичлари даражаси аниқланди. Болаларнинг соматик профили АГ (таянч ҳаракат (54,5%), асаб (45,4%), овқат ҳазм қилиш (36,4%), нафас (27,3%) тизими даражасида) ва ЛОР аъзолари билан ассоциацияланган функционал ва патологик жараёнларнинг юқори частотада учраши билан характерланди. Ишончли тарзда

кўпинча назорат гуруҳидаги 14 нафар ўқувчига ( $32,6 \pm 7,1\%$ ) нисбатан САГ бўлган 14 нафар болаларда ( $63,6 \pm 10,3\%$ ,  $p < 0,05$ ) ва ЛАГ бўлган 15 нафар ўқувчиларда ( $60,0 \pm 9,8\%$ ,  $p < 0,05$ ) ўзига хос характерга эга бўлмаган ўртача интенсивликдаги бош оғриғи бўйича шикоят қайд этилди. Астеноневротик характерга эга бўлган шикоятлар ҳам асосий гуруҳдаги болалар учун хос бўлди: назорат гуруҳидаги болаларга нисбатан тез чарчаш мос равишда САГ ва ЛАГ бўлган болаларда  $63,6 \pm 10,3\%$ , ( $p < 0,01$ ) ва  $52,0 \pm 9,9\%$ , ( $p < 0,05$ ), тунги уйқунинг бузилиши стабил АГ бўлган болаларнинг 12 нафарида ( $54,5 \pm 10,6\%$ ,  $p < 0,05$ ), ЛАГ бўлган 13 нафар ( $52,0 \pm 9,9\%$ ,  $p < 0,05$ ) болаларда ва назорат гуруҳидаги 10 нафар болаларда ( $23,3 \pm 6,4\%$ ). Стабил АГ бўлган болаларда ЭКГда, кўпинча, соғлом болаларга нисбатан синусли тахикардия ( $18,2 \pm 8,2\%$  ва  $2,3 \pm 2,2\%$ ,  $p < 0,05$ ), Гис тутамлари ўнг оёқчасининг тўлиқ бўлмаган АВ-блокадаси ( $4,5 \pm 4,4\%$  ва  $0\%$ ) қайд этилган. Шунингдек, реполяризация жараёнларининг бузилиши  $13,6 \pm 7,3\%$  ҳолатларда фақатгина САҚБ бўлган болаларга хос бўлди. Чап қоринча гипертрофиясининг ЭКГ белгилари аниқланмади.

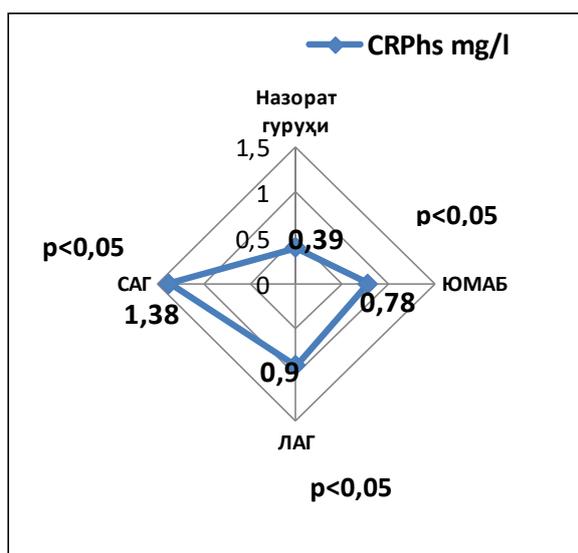
Липидлар алмашинуви бўйича шу нарса аниқландики, ЛАГ ( $1,07 \pm 0,04$ ,  $p < 0,05$ ) ва САГ ( $1,0 \pm 0,05$ ,  $p < 0,05$ ) бўлган болалар гуруҳларида ЮЗЛ (ммоль/л) назорат кўрсаткичларига нисбатан ишончли тарзда паст бўлди. Бироқ САҚБ бўлган болалар гуруҳида ПЗЛ даражаси ( $2,89 \pm 0,11$ ,  $p < 0,05$ ) назорат кўрсаткичларига ( $2,55 \pm 0,11$ ) нисбатан ишончли тарзда юқори бўлди, САГ ва ЛАГ бўлган болаларда атерогенлик коэффициенти (АК) назорат кўрсаткичига нисбатан, мос равишда, 1,5 ва 1,3 барабар юқори бўлган, ЮМАҚБ бўлган болалар гуруҳида эса меъёр атрофида бўлган. АГ бўлган болаларда ЮЗЛ  $< 1,0$  ммоль/л кўрсаткичи ( $RR=2$ ,  $AR=50,8\%$ ), ЮМАҚБ бўлган болалар гуруҳи учун эса ПЗЛ  $> 2,69$  ммоль/л кўрсаткичи ( $RR=2,1$ ,  $AR=52,2\%$ , мос равишда) учрашининг частотаси энг аҳамиятли ҳисобланди.

Вегетатив нерв тизимининг (ВНТ) тизимли ва кўп компонентли жараёнларининг 62 нафар ўқувчи болаларда ЭАГнинг шаклланишига таъсири КИГ маълумотлари, Кердо индекси ва қон айланишининг ўз-ўзини регуляция қилиш типининг (ТСК) фенотипик хусусиятларига кўра баҳоланди. КИГ маълумотларига ишлов бериш қуйидаги қонуниятларни аниқлашга имкон берди: гиперсимпатикотоник дастлабки вегетатив тонусининг (ДВТ) устунлик қилиши билан симпатик регуляциянинг таранглашиши (назоратдаги  $0,0\%$  га нисбатан САГ бўлган болаларда  $41,7\%$ ,  $p < 0,05$ ), САГ ( $p < 0,05$ ), ЮМАҚБ ва ЛАГ бўлган болаларда Мо бўйича гуморал омиллар таъсирининг паст даражада бўлиши, бу эса хаддан ташқари зўриқиш ва адаптациянинг бузилиши хавфини билдиради. САГ бўлган болаларда ортостазда гиперсимпатикотоник реактивлик устунлик қилган, бу вегетатив нерв фаолиятининг маълум даражада беқарор эканлиги ва организм компенсатор механизмнинг кескин таранглашганини кўрсатади. ЛАГ бўлган болаларда ( $41,7\%$ ) асимпатикотоник реактивликнинг учраши назорат, ЮМАҚБ ва САГ ( $15,0\%$ ,  $38,9\%$ ,  $25,0\%$  мос равишда) бўлган гуруҳларга нисбатан энг юқори бўлган. Кердо индекси бўйича ВНТнинг ЮМАҚБга таъсир кўрсатишининг энг катта частотаси ( $13/65,0 \pm 10,7\%$ ) ва мос равишда симпатик таъсир кўрсатишининг ( $3/15,0 \pm 7,9\%$ ) энг кам частотаси билан назорат гуруҳидаги болаларда аниқ-

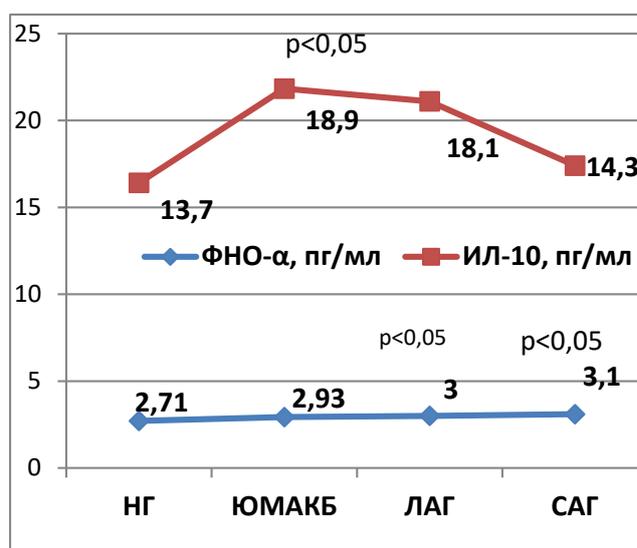
ланган. Тўлиқ ТСК параметрларига нисбатан ҳам айнан шундай тенденция кузатилиб, бу ерда юрак компонентининг устунлиги билан қон айланиши регуляциясининг ўзгаришлари назорат гуруҳига нисбатан САГ ( $p < 0,001$ ) бўлган болалар гуруҳида аниқланган.

Кортизол даражасининг таққосланаётган параметрлари 62 нафар болада меъёрий диапазондан четга чиқмаган. Бироқ болаларда кортизол  $>402,2$  нмоль/л даражасининг аниқланиши ЛАГ шаклланишида эҳтимоллар нисбатини 2,3 бараварга (ШН=2,3, НХ=1,7) ва мос равишда САГнинг 3,3 бараварга (ШН=3,3, НХ=1,93), шунингдек, ЮМАҚБнинг 1,2 бараварга (ШН=1,2, НХ=1,1) сақланиб қолишини оширган.

Иммун тизимли яллиғланиш ЮҚТК, жумладан, ЭАГнинг ҳам ривожланишида асосий механизмлардан ҳисобланади. Шу боисдан тадқиқотнинг ушбу босқичида таҳлил қилинаётган гуруҳдаги 78 нафар болада CRPhs, ФНО- $\alpha$  ва ИЛ-10 даражалари таҳлили олиб борилди. CRPhs индивидуал миқдорининг кўлами катта бўлди ва 0,01 дан 4,71 мг/л гачани ташкил қилди (2-расм). АҚБ меъёрида бўлган болалар параметрларига нисбатан САГ ( $p < 0,05$ ), ЛАГ ( $p < 0,05$ ) ва ЮМАҚБ ( $p < 0,05$ ) бўлган болаларда CRPhsни аниқлаш юқори даражада сезгирликка ( $Se=87,5\%$ ) ва ўзига хосликка ( $Sp=86,2\%$ ), бироқ ўрта даражадаги валидликка (73,7%) ва етарлича юқори даражадаги диагностик самарадорликка (86,7%) эга бўлган. ФНО- $\alpha$  ишлаб чиқарилиши ва ИЛ-10 фаоллиги орасида қонунийлик ўрнатилди. Бунда САГ бўлган болалар гуруҳида ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,05$ )нинг ишончли юқори даражаси ИЛ-10 нинг етарлича ишлаб чиқарилмаслиги билан ассоциацияланди. Бироқ ЮМАҚБ бўлган болаларда ИЛ-10 ( $p < 0,05$ )нинг юқори концентрацияси ФНО- $\alpha$  нинг анча паст даражаси ( $r=-0,35$ ,  $p < 0,05$ ) билан боғлиқ (3-расм).



2-расм. Таҳлил қилинаётган гуруҳ болаларининг қон зардобида CRPhs даражасининг ўртача параметрлари



3-расм. Таҳлил қилинаётган гуруҳ болаларининг қон зардобида ФНО- $\alpha$  ва ИЛ-10 даражаларининг ўрта қийматлари

Назорат гуруҳида CRPhs ва кортизол даражалари, ФНО- $\alpha$  ва ИЛ-10 ( $r=0,34$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,28$ ,  $p>0,05$  ва  $r=0,28$ ,  $p>0,05$  мос равишда) орасида ўзига хос корреляцион алоқа ўрнатилди. CRPhs ва кортизол даражалари орасидаги алоқа ЮМАҚБ гуруҳида кучайди ( $r=0,42$ ,  $p<0,01$ ).

Шундай қилиб, 14–15 ёшли болалар ЭАГ касаллигига мойил бўлиб, АГ бўлган 15 ёшли болаларнинг, 14 ёшда эса кўпинча ЮМАҚБ бўлган болаларнинг ишончли устунлиги кузатилган, бунда иккала гуруҳда ҳам қиз болаларга нисбатан ўғил болалар устунлик қилган. ЭАГ шаклланишининг ишончли хавф омиллари бўлиб қуйидагилар: наслида ЮҚТКнинг мавжудлиги (ШН=7,83), МАТнинг перинатал шикастланиши (ШН=7,4), кам вазн билан туғилиш (ШН=6,2), нораціонал овқатланиш билан кам жисмоний фаоллик (ШН=5,2 ва 5,3 мос равишда) ҳамда 6 ойгача сунъий овқатлантириш ва ҳаётининг дастлабки 2 йилида дисгармоник жисмоний ривожланиши (ШН=3,98 ва 2,6) ҳисобланган. Болаларда ЭАГнинг клиник кечиши субклиник хусусиятга эга бўлиб, функционал оғишлар, патологик жараёнлар ҳамда вегетореактивликнинг бузилиши билан ассоцияланган. АГ бўлган болаларда ВНТнинг зўриқиб ишлаши: гуморал омилларнинг ( $p<0,05$ ) паст даражадаги таъсири билан гиперсимпатикотоник ДВТнинг ишончли устунлиги ( $p<0,001$ ,  $AR=0,33$ ); ортостатик синамада КИГ параметрлари билан ишончли корреляцион алоқаларнинг мавжудлиги, қон зардобида кортизол даражасининг ошиши билан намоён бўлувчи ортостазда дисадаптив реакциялар (гиперсимпатикотоник вегетатив реактивлик – 45,8% (ШН=1,3,  $RR=1,2$ ) ва асимпатикотоник вегетатив реактивлик – 33,3% (ШН=2,8,  $RR=2,2$ , мос равишда) ифодаланганлиги билан характерланган. Касалликнинг кечиши ЭАГнинг шаклига боғлиқ ҳолда юқори даражада сезгир бўлган СРО (CRPhs), ФНО- $\alpha$  миқдорлари ошиши ва ИЛ-10 нинг пасайиши билан ифодаланган субклиник яллиғланиш жараёни билан характерланган.

Диссертациянинг “Эндотелиал дисфункциянинг гемодинамик детерминантлари ва уларнинг болаларда эссенциал артериал гипертензиянинг шаклланишидаги роли” деб номланган тўртинчи бобда таҳлил қилинган гуруҳдаги 97 нафар болада ўнг ва чап УУА ва ЕАни рангли дуплексли сканерлаш параметрлари бўйича томирлар эндотелийсининг функционал ҳолати ёритиб берилган. Асосий гуруҳда ўнг УУА интима-медиа комплекси қалинлигининг (ИМКК) ўртача қиймати ( $0,65\pm 0,03$ мм) назорат ( $0,53\pm 0,025$ мм,  $p<0,001$ ) ва ЮМАҚБ ( $0,56\pm 0,03$  мм,  $p<0,001$ ) гуруҳидаги болалар кўрсаткичларидан ишончли тарзда юқори бўлган. ИМКК ошишининг айнан шундай тенденцияси, ишончли тафовутли хусусиятлар билан, чап УУА бўйича ҳам кузатилган. Систолада 7,3% га, ишончли тафовутлар билан назорат кўрсаткичига ўхшаш диастолада 12,5% га пасайиб УУА диаметрининг энг кичик кўрсаткичи АГ билан оғриган болаларда кузатилган ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ , мос равишда). Шунингдек, қон оқими систолик тезлигининг 2,1% ва назоратга нисбатан ЮМАҚБ бўлган болаларда 0,7% га ошишга мойиллиги АГ билан оғриган болаларда кузатилган. Бу эндотелийнинг томирни ҳаракатлантирувчи функциясининг бузилганлиги маркери бўлиб, бошқа параметрлар билан таққосланганда, АГ ривожланишида анча аввал намоён бўлади.

Ушбу тадқиқотда ЕАнинг эндотелийга боғлиқ вазодилатацияси Celer-  
majer ва хаммуалифлар (1992 й.) томонидан таклиф этилган, Т.В.Балахонова  
томонидан ўзгартирилган (1998 й.) реактив гиперемия билан синаманинг  
ўтказилиши орқали баҳоланган. Артериянинг дастлабки диаметри тикланга-  
нидан сўнг 500 мкг нитроглицерин сублингвал қўллангач, ЕА диаметрини  
ўлчаши орқали эндотелийга боғлиқ бўлмаган вазодилатация (ЭНЗД) баҳолан-  
ган. Қон оқимининг кучайиш реакцияси дастлабки ва реактив гиперемия  
фонида диаметрлар тафовути асосида таҳлил қилинган. АГ бўлган болаларда  
ЕА диаметрининг  $2,86 \pm 0,19$  мм гача катталашгани аниқланган, бу назорат ва  
ЮМАҚБ гуруҳлари билан таққосланганда 1,2 ва 1,1 бараварга кам бўлган  
( $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ , мос равишда). ЛАГ ва САГ гуруҳларида ЕА диаметрининг  
катталашини назорат ва ЮМАҚБ гуруҳидагига ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ , мос ра-  
вишда) нисбатан кам бўлган. Ўхшаш тенденция ЕАнинг ЭБВДда ҳам иккала  
асосий гуруҳда ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ , мос равишда) ЕА дилатацияси кўрсаткич-  
ларининг ишончли пасайиши билан кузатилган. Пурсело резистивлиги  
индекси АГ бўлган болаларда бир текисда ишончли ошган ва САГ, ЛАГ ва  
ЮМАҚБ бўлган болалар гуруҳида максимал ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ , мос  
равишда) даражада бўлган. Гослинг пульсативлик индекси кўрсаткичлари-  
нинг ҳам ўзгариши шундай тенденцияга эга бўлган, фақат ишончли тафовут-  
лар бўлмаган. Шундай қилиб, томирлар эндотелийси функциясининг бузили-  
ши АГ бўлган болаларда кучли ифодаланган. Бироқ юқори меъёрий АҚБ ҳам  
ЭБВДнинг бузилиши билан кечган.

Шундай қилиб, эндотелийга боғлиқ ва боғлиқ бўлмаган вазодилатация  
синамасида елка артерияси диаметри ва ундаги қон оқими чизиқли тезлиги-  
нинг ишонарли пасайган кўрсаткичлари, қон оқими систолик тезлигининг  
ошиши билан УУА ИМКҚнинг статистик аҳамиятга эга бўлган қалинлаши-  
ши аниқланган, шунингдек, систола ва диастолада УУА диаметрининг  
ишончли пасайган кўрсаткичлари ЭАГ бўлган болалар учун хос бўлган. Эн-  
дотелийнинг вазодилатацияловчи функциясининг бузилиши ва УУА интима-  
медианинг қалинлиги болаларда ЭАГ шаклланишининг эрта босқичларидаёқ  
эндотелиал дисфункциянинг гемодинамик маркерлари сифатида аниқланган.

Диссертациянинг **“D витамин билан таъминланганлик ва артериал  
гипертензиянинг эндотелийга боғлиқ маркерлари”** деб номланган бешин-  
чи боби АҚБ ва эндотелин-1-21 га боғлиқ ҳолда 25(ОН)D метаболити бўйича  
организмнинг D витамини билан таъминланганлик даражасини ўрганишга  
ҳамда ЭДни ташхислашнинг ишлаб чиқилган мезонларини асослашга бағиш-  
ланган. Тадқиқот давомида фақатгина 18 нафар (13,6%) болада D витамини-  
нинг оптимал даражаси, 37 нафар (28,0%,  $p < 0,05$ ) болада унинг миқдори  
етишмаслиги аниқланган, 43 нафар (32,6%,  $p < 0,05$ ) болада D витамини тан-  
қислиги ва 34 нафар (25,8%,  $p < 0,05$ ) болада кучли танқислик ташхисланган.  
Кучли танқислик ёки авитаминоз фақатгина ЮМАҚБ ва АГ бўлган бола-  
ларда ташхисланган (1-жадвал).

## 1-жадвал

### АҚБнинг даражасига боғлиқ ҳолда Тошкент шаҳридаги мактаб ўқувчиларининг D витамини билан таъминланганлигининг турли даражада учраши

Даража 25(OH)D <sub>3</sub>	Назорат гурухи n=43		ЮМАҚБ n=42		ЛАГ n=25		САГ n=22	
	n	%	n	%	n	%	n	%
D витаминининг етарли даражаси >30 нг/мл	20	46,5±7,6	-	-	-	-	-	-
D витаминининг етишмаслиги 21–30 нг/мл	21	48,8±7,6	17	40,5±7,6	3	12,0±6,5 ***	1	4,5±4,4 ***
D витаминининг танқислиги <20 нг/мл	2	4,7±3,2	19	45,2±7,7 ***	11	44,0±9,9 ***	10	45,5±10,6 ***
D витаминининг кучли ифодаланган танқислиги <10 нг/мл	-	-	6	14,3±5,4	11	44,0±9,9 ^^	11	50,0±10,6 ^^
D витаминининг ўрта даражаси, нг/мл	27,4±0,92		16,3±1,2***		12,35±1,1***		11,8±1,1***	

Изоҳ: \*\*\* –  $p < 0,001$  да кўрсаткичлар тафовутининг ишончлилиги, назоратга нисбатан; ^^ –  $p < 0,01$  ЮМАҚБ бўлган гуруҳга нисбатан

Эндотелийга боғлиқ вазоконстрикторли омил – эндотелин-1-21 (Э-1) даражасини ўрганиш шуни кўрсатдики, назорат гуруҳидаги болаларда Э-1 даражаси референс қийматлардан (<0,26 фмоль/мл) ошмаган бўлса-да, ЮМАҚБ (0,27±0,05,  $p < 0,05$ ), ЛАГ (0,42±0,1,  $p < 0,05$ ) ва САГ (0,59±0,1,  $p < 0,05$ ) бўлган болаларда бу даража назорат гуруҳи (0,13±0,02) билан таққосланганда ишонарли даражада юқори бўлган (2-жадвал).

## 2-жадвал

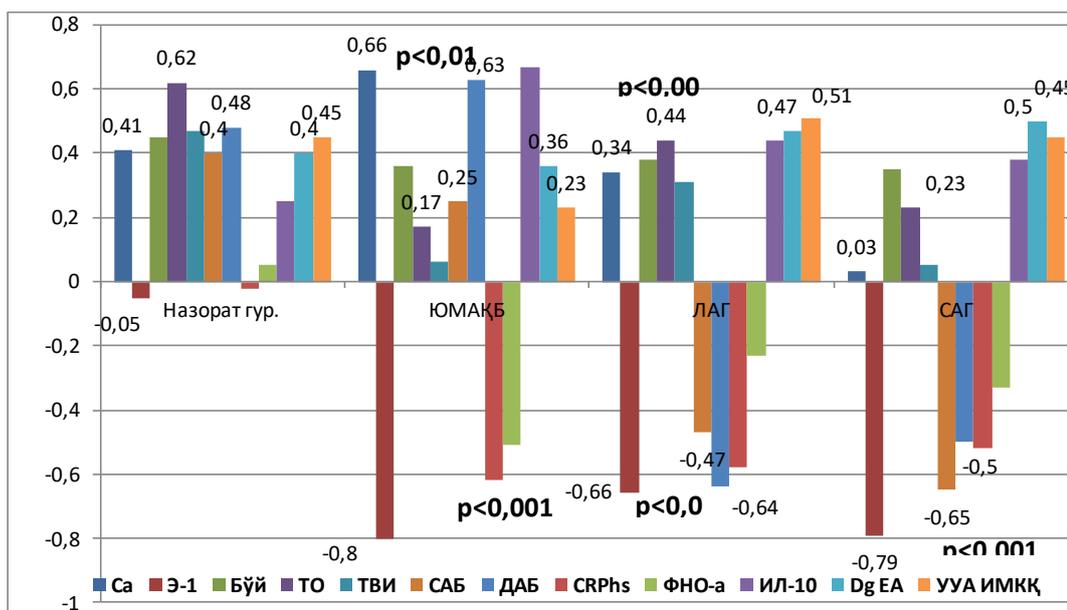
### АҚБ кўрсаткичларига боғлиқ ҳолда эндотелин-1-21 даражасининг юқори кўрсаткичларда учраши

Эндотелин-1-21 даражаси, фмоль/мл	Назорат гуруҳи n=20		ЮМАҚБ n=20		ЛАГ n=20		САГ n=18	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
<0,26	24	100,0	8	40,0±10,9	9	45,0±11,1	3	16,7±8,8
>0,26; <1,0	-	-	12	60,0±10,9	8	40,0±10,9	11	61,1±11,5
>1,0	-	-	-	-	3	15,0±7,9	4	22,2±9,8

САГ бўлган болаларда Э-1>0,26 ва >1,0 фмоль/мл даражаси кўрсаткичлари частотаси ЛАГ бўлган болаларга нисбатан мос равишда 2,4 ва 1,6 бараварга (ШН=2,4; RR=1,5 ва ШН=1,6; RR=1,5, мос равишда) юқори бўлган. Бироқ ЮМАҚБ бўлган болаларда Э-1>0,26 фмоль/мл даражаси кўрсаткичлари частотаси САГ бўлган болалар гуруҳи билан таққосланганда бир хил бўлган, бу ЮМАҚБ бўлган болаларда ЭДнинг эрта белгиларини билдиради.

Ушбу тест ЭДни эрта ташхислашда 100% сезгирлик ва 0% ўзига хосликка эга бўлган. D витамини ва эндотелин-1-21, CRPhs даражалари

орасидаги математик корреляцион таҳлил натижасида таққослаш ва икки асосий гуруҳларда D витамини даражасининг ЛАГ бўлган болалар гуруҳида ДАҚБга устувор таъсир кўрсатиши ( $r=-0,64$ ,  $p<0,01$ ) билан ишонарли манфий корреляцион алоқалар аниқланган. Бироқ САГ бўлган болалар гуруҳида бу таъсир систолик АҚБ параметрларига йўналтирилган ( $r=-0,6$ ,  $p<0,01$ ). Шунингдек, 25(OH)D даражасининг EA (Dg EA) диаметри ва УУА ИМКҚнинг ўсишига ижобий таъсир этиши кузатилган (4-расм).



4-расм. Таҳлил қилинган гуруҳлар қон зардобидаги D витамини ва Са миқдори, эндотелин-1-21 даражалари, жисмоний ривожланиш параметрлари, систолик ва диастолик артериал қон босими, яллиғланиш омиллари ва гемодинамик қийматлар орасида корреляцион ўзаро алоқаларнинг ўзига хослиги

Юқорида келтирилган маълумотлар асосида ЭАГнинг шаклланишида ЭДни ташхислаш мезонлари ишлаб чиқилди (3-жадвал).

3-жадвал

Болаларда эссенциал артериал гипертензиянинг шаклланишида ЭДни ташхислаш мезонлари

№	Таҳлил қилинган омиллар	ЭД йўқ		ЭДга хавф		ЭД
		Жуда кам хавф	Кам хавф	Ўрта хавф	Юқори хавф	
1	витамин D, нг/мл	>30		21–30	11–20	<10
2	Эндотелин-1-21, фмоль/мл	<0,10	$\geq 0,16$	0,17–0,30	0,31–0,65	>0,66
3	CRPhs, мг/л	<0,3	0,40–0,48	0,49–0,56	0,57–0,98	>0,99
4	ТГ, ммоль/л	<0,76	0,77–0,99	1,0–1,30	1,31–1,46	>1,47
5	ПЗЛ, ммоль/л	<2,69	2,69–2,84	2,85–3,0	3,10–3,34	>3,35
6	ЮЗЛ, ммоль/л	>1,27	>1,20	$\geq 1,0$	<0,9	
7	Dg ПА, %	>28,9	$\geq 26,7$	24,7–17,2	17,1–15,6	$\leq 15,6$
8	УУА ИМКҚ, мм	$\leq 0,53$		0,54–0,56	0,57–0,64	$\geq 0,65$

Шундай қилиб, ЮМАҚБ (Se=90, Sp=68, RR=11,25, диагностик самарадорлик – 75,3) ва ЭАГ (Se=89, Sp=70, RR=10,0, диагностик самарадорлик – 83,7) бўлган болалар гуруҳида D витамини танқислигининг юқори частотада учраши кузатилган. Корреляцион таҳлил натижасида D витамини даражаси ва эндотелин-1-21, CRPhs орасидаги, ЭАГ бўлган болалар гуруҳида D витамини даражасининг АҚБга таъсирининг устунлиги, бироқ EA (Dg EA) диаметри ва УУА ИМКҚ ўсиши кўрсаткичларининг ижобий алоқаси билан, ЮМАҚБ ва ЭАГ бўлган болалар гуруҳида ишончли манфий корреляцион алоқалар аниқланган.

Диссертациянинг **“Болаларда эссенциал артериал гипертензиянинг профилактикасига бўлган замонавий ёндашувлар”** номли олтинчи бобида ишлаб чиқилган даволаш-профилактика дастурининг самарадорлиги кўрсатиб берилган. Тадқиқот натижаларини баҳолаш кўйидаги гуруҳларда олиб борилди: даволаш-профилактика ишлари олиб борилган ЮМАҚБ (15 та) ва ЭАГ (20 та) бўлган болаларнинг асосий гуруҳларида ва ушбу тадбирлар олиб борилмаган ЮМАҚБ (15) ва ЭАГ (17) бўлган таққослаш гуруҳи болаларида 1, 6, 12 ойдан сўнг параклиник тадқиқотлар такрор олиб борилиши билан кўрсаткичлар таққосланиб, клиник самарадорлик индекси (КСИ, %) ва позитив самарадорлик (PF, Кельмансон И.А., 2004 й.) баҳоланган. Даволаш-профилактика дастури (ДПД) кўйидагилардан иборат бўлган: D витамини миқдорини холекальциферолнинг сувли эритмаси – АкваДетрим билан коррекция қилиш: танқислик даражасида – 1 ой давомида кунига 3000 ХБ, етишмовчиликда эса – кунига 2000 ХБ, 12 ой мобайнида 1000 ХБдан профилактик дозага ўтилган. АкваДетримнинг даволовчи ва профилактик дозалари D витамини билан таъминланганлик бўйича Россия Федерациясининг Миллий дастурига мувофиқ ҳисоблаб чиқилган (И.Н.Захарова ва бошқ., 2018 й.). Озиқлантиришни коррекция қилиш (DASH парҳези порцияларининг ўлчамига эквивалент бўлган бир кунлик порциянинг миқдори), ЮҚЧнинг мақсадли диапазонини ҳисоблаш билан боланинг жисмоний тайёргарлигига қараб ўртача интенсивликдан юқори интенсивликкача бўлган жисмоний фаолликни (ЖФ) баҳолаш ва коррекция қилиш ўрганиб чиқилган (Россия тавсиялари, 2012 й.).

Бир ой мобайнида олиб борилган ДПД ишонарли қийматлар билан ижобий самарани кўрсатди. ЭАГ бўлган болалар гуруҳида “эндотелин-1-21 $\geq$ 0,66 фмоль/мл” омилининг пасайиши аҳамиятли кўрсаткич (PF=3,1) ҳисобланган. Бироқ ЮМАҚБ гуруҳида омил “0,31 $\leq$ эндотелин-1-21 $\leq$ 0,65 фмоль/мл” бўлганида, бу кўрсаткич 2,4 ни ташкил қилиб, ДПД узоқ кўлланилиш заруратини кўрсатган. ЭАГ бўлган болаларда “CRPhs $>$ 1,19 мг/л” (PF=2,3) ва ЮМАҚБ бўлган болалар гуруҳида “0,98 $<$  CRPhs $<$ 1,19 мг/л” (PF=2,8) омили даражасининг пасайиши бўйича ифодаланган ижобий самарадорлик аниқланган. ЮЗЛП $>$ 1 ммоль/л даражасининг ошиши ЮМАҚБ ва ЭАГ гуруҳларида кам ифодаланганлиги кузатилган (PF=1,7 ва 1,1, мос равишда) (4- жадвал).

**Даволаш давомийлигига кўра ЮМАҚБ ва ЭАГни D витамини билан даволаш ва профилактикаси клиник самарадорлигининг индекслари (КСИ, %)**

№	Таҳлил қилинган омиллар	КСИ, 1 ойдан кейин		КСИ, 6 ойдан кейин		КСИ, 12 ойдан кейин	
		ЮМАҚБ	АГ	ЮМАҚБ	АГ	ЮМАҚБ	АГ
1	ЭД юқори хавфи	77,1	-	89,2		99,2	
2	ЭД мавжуд	-	53,1		73,8		89,3

DASH парҳези рационал овқатлантириш билан биргалликда ЖФни олиб бориш, ЭД ва D витамини миқдорини коррекция қилиш бўйича ишлаб чиқилган дастурни узоқ вақт қўллашда максимал клиник самарадорликка эришилган. Шундай қилиб, юқорида кўрсатиб ўтилган даволаш-профилактик чора-тадбирларни узоқ қўллаш ЮМАҚБ ва ЭАГ бўлган болаларда САҚБ ва ДАҚБ мақсадли даражаларининг тикланиши ва ЭД ифодаланганлигининг, мос равишда, 99,2 ва 89,3% га пасайишига олиб келган.

### ХУЛОСА

1. 13 ёшдан 16 ёшгача бўлган болаларда АГ (11,55%) ва ЮМАҚБнинг (10,3%) учраш частотаси аниқланган. Қуйидагилар: наслида ЮҚТКнинг мавжудлиги (ШН=7,83), МАТнинг перинатал шикастланиши (ШН=7,4), кам вазн билан туғилиш (ШН=6,2), нораціонал овқатланиш билан кам жисмоний фаоллик (ШН=5,2 ва 5,3, мос равишда), 6 ойгача сунъий озиклантириш ва ҳаётнинг дастлабки 2 йилида дисгармоник жисмоний ривожланиш (ШН=3,98 ва 2,6) ЭАГ шаклланишининг ишончли хавф омиллари ҳисобланган.

2. Болаларда ЭАГнинг клиник кечиши функционал оғишлар, ВНТнинг зўриқиб ишлаши, ЭАГ шаклига боғлиқ ҳолда юқори даражада сезгир бўлган СРО (CRPhs), ФНО- $\alpha$  миқдорларининг ошиши ва ИЛ-10 пасайиши билан ифодаланган субклиник яллиғланиш жараёни билан характерланади. ЭАГ бўлган болаларда CRPhsни аниқлаш юқори сезгирлик (87,5%), ўзига хослик (86,2%) ва етарлича юқори даражадаги диагностик самарадорликка (86,7%) эга бўлган. Бунда САГ бўлган болалар гуруҳида ФНО- $\alpha$  нинг ишончли юқори даражаси, унга қарши цитокин ИЛ-10 нинг кам ишлаб чиқарилиши САГнинг шаклланиш патогенезида алоҳида ўрин тутиши мумкин.

3. Эндотелийнинг вазодилатацияловчи функциясининг бузилиши ва УУА интима-медианинг қалинлиги болаларда ЭАГ шаклланишининг эрта босқичларидаёқ эндотелиал дисфункциянинг гемодинамик маркерлари сифатида аниқланган.

4. ЮМАҚБ ва ЭАГ бўлган болаларда D витамининг танқислиги ва эндотелин-1-21 нинг юқори миқдорлари ишончли даражада кўп учраши аниқланган. Корреляцион таҳлилда D витамини ва эндотелин-1-21, CRPhs

ўртасида манфий ишончли корреляцион боғлиқлик кузатилган, бу эса организмнинг D витамини билан таъминланганлиги эндотелий дисфункцияси ва ЭАГни шаклланиши билан боғлиқлигини исботлайди.

5. Болаларда клиник, гемодинамик, биокимёвий ва иммунологик параметрлар ассоциацияси асосида ЭАГ шаклланишининг потенциал нохуш эндотелийга боғлиқ хавф омилларини критик баҳолаш орқали қуйидаги юқори диагностик самарадорликка эга кўрсаткичлар аниқланган: эндотелин  $1-21 > 0,41$  фмол/мл – 87,8, CRPhs  $> 1,19$  мг/л – 86,7, D витамини танқислиги  $D < 20$  пг/мл – 83,7, УУА ИМКҚ  $> 0,52$  мм – 77,9, Dg EA  $\leq 26,7\%$  – 69,8 б, ФНО- $\alpha > 2,84$  пг/мл – 66,3, ТГ  $> 0,76$  ммоль/л – 65,1, ЮЗЛ  $< 1,27$  ммоль/л – 65,1, ПЗЛ  $> 2,69$  ммоль/л – 57,0. Ушбу мезонлардан болаларда ЭАГнинг шаклланишини ташхислаш учун фойдаланиш мумкин.

6. ЮМАҚБ ва ЭАГ бўлган болаларда ЭД ва АҚБни коррекция қилиш мақсадида комплекс даволаш-профилактика дастурини қўллаш, яъни D витамини танқислигида 1 ой давомида даволовчи дозаларда кунига 3000 ХБ, унинг етишмаслигида эса 2000 ХБ холекальциферол (АкваДетрим), йил давомида кунига 1000 ХБдан профилактик дозага ўтиш, узоқ вақт мобайнида (12 ойгача) DASH бўйича озиқлантириш ва интенсив жисмоний фаолликни индивидуал коррекция қилиш тавсия этилган. Бунда ЮМАҚБ ва ЭАГ бўлган болаларда систолик ва диастолик АҚБнинг мақсадли даражада тикланиши ва ЭДнинг 99,2 ва 89,3% мос равишда пасайиши кузатилган.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc27.06.2017.Tib.29.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ ПЕДИАТРИЧЕСКОМ  
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**АХМЕДОВА ФИРУЗА МИРЗАКИРОВА**

**ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ  
ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ  
(КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКА)**

**14.00.09 – Педиатрия**

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

**ТАШКЕНТ–2019**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2017.3.PhD/Tib303.**

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

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

**Научный руководитель:** **Агзамова Шоира Абдусаламовна,**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Шамсиев Фуркат Мухитдинович,**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ахмедова Инобат Мухамеджановна,**  
доктор медицинских наук

**Ведущая организация:** **Ташкентская медицинская академия**

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в «\_\_\_» часов на заседании Научного совета DSc27.06.2017.Tib.29.01 по присуждению ученых степеней при Ташкентском педиатрическом медицинском институте. (Адрес: 100140, г. Ташкент, Юнусабадский район, ул. Богишамол, 223. Тел./факс: (+998) 71-262-33-14; e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

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

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года.

(реестр протокола рассылки №\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2019 года).

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

**Э.А.Шамансурова,**  
ученый секретарь Научного совета по присуждению  
ученых степеней, д. мед. н., профессор

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

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

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В последние годы эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) и одной из наиболее актуальных медицинских проблем во всем мире. По статистическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...основными причинами смерти от неинфекционных заболеваний (НИЗ) являются ССЗ (48%). 13% всех случаев смерти в глобальном масштабе обусловлено повышенным артериальным давлением (АД); повышенное АД является причиной 51% смертей от инсульта и 45% – от ишемической болезни сердца...»<sup>3</sup>. Истоки ЭАГ взрослых лежат в детском возрасте. От 40% до 65% повышенного АД у детей переходит в ишемическую и гипертоническую болезни взрослых. Высокая частота ЭАГ у детей, несвоевременная диагностика и неэффективность профилактических работ требуют разработки мер ранней диагностики и лечения болезни.

В мире проводятся исследования по изучению клинико-иммунологических аспектов и формирования различных вариантов ЭАГ у детей и усовершенствованию ее диагностики, лечения и профилактики. В этом плане особую актуальность приобретают клинические исследования по изучению эндотелиальной дисфункции (ЭД) при формировании ЭАГ у детей, а также иммунологических и гемодинамических маркеров ЭД. В связи с этим снижение и предотвращение заболеваемости и повышение уровня здоровья детей, связанные с генетическими предпосылками становления заболевания, изучение маркеров ЭД при инсультах и ишемических заболеваниях, обеспечение эффективности лечения, комплекса мер профилактики заболевания, улучшающих качество жизни пациентов, разработка новых патогенетически обоснованных методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний остаются наиболее важным направлением научных исследований.

В нашей стране особое внимание уделяется социальной охране населения, в частности ранней диагностике, профилактике и снижению частоты осложнений заболеваний у детей. В комплексе мер по коренному усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан указаны «...разработка и реализация целевых программ по формированию здорового образа жизни, профилактике и борьбе с неинфекционными заболеваниями и их факторами риска»<sup>4</sup>. В этом направлении поднятие качества медицинских услуг на новый уровень, в том числе укрепление здоровья детей, особенно разработка инновационных методов ранней диагностики ССЗ, нормализации и лечения гемодинамики при формировании артериальной гипертензии, приобретает важное значение.

---

<sup>3</sup> World Health Organization [Internet]. United Nations to establish WHO-led interagency Task Force on the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Geneva: WHO; 2013. Available from: [http://www.who.int/dg/mediacentre/news/notes/2013/ncds\\_ecosoc\\_20130](http://www.who.int/dg/mediacentre/news/notes/2013/ncds_ecosoc_20130) [accessed 5 August 2013].

<sup>4</sup> Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан».

Представленная диссертационная работа в определенной степени служит решению задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» и за № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы», № ПП-3340 от 25 декабря 2017 года «Государственная программа по раннему выявлению врожденных наследственных заболеваний на 2018–2022 годы» и № ПП-4310 от 6 мая 2019 года «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

**Степень изученности проблемы.** Согласно данным зарубежных авторов, в среднем от 0,7% до 33,0% детей-подростков страдают ЭАГ, в последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости в развитых странах Европы, США, Японии. На основании систематических обзоров, мета-анализов можно увидеть определенные тенденции, которые показали неоднородность анализируемых выборок больных детей, вследствие этого и менее определенные результаты по диагностике и профилактике ЭАГ у детей (Александров А.А. и соавт., 2018; Flynn J.T., et al., 2017; Prasad S., et al., 2017; Tony L., et al., 2016; Williams B., et al., 2018).

На сегодняшний день разработаны и внедрены рекомендации Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов по контролю артериальной гипертензии (АГ) у детей и подростков (2009); обновлены «Практические рекомендации по скринингу и менеджменту высокого АД у детей и подростков Американской педиатрической академии» (2017). В Российской Федерации в соответствии с рекомендациями Европейского общества гипертензии были пересмотрены рекомендации по диагностике, лечению и профилактике АГ у детей и подростков Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, Ассоциацией кардиологов России и Медицинским обществом России по артериальной гипертензии (2009). К настоящему времени в Республике Узбекистан методы диагностики, лечения и профилактики ЭАГ у детей находятся на этапе разработок.

Аспекты патогенеза ЭАГ полностью не раскрыты (Арсентьев В.Г. и соавт., 2018; Jurko A.J., et al., 2016; Litwin M., et al., 2016; Naha N.K., et al., 2016; Strambi M., et al., 2016), а триггерные механизмы эндотелиальной дисфункции (ЭД) как одного из основных факторов, ассоциированных с ЭАГ, нуждаются в детализации. Ряд недавних патофизиологических и клинических

ких исследований показали роль оксида азота, эндотелина и цитокинов как важных маркеров ЭД. Авторы делали вывод, что выраженность нарушений функции эндотелия влияет на тяжесть клинической картины заболевания (Афлятумова Г.Н. и соавт., 2017; Самолук М.О. и соавт., 2019; Шабров А.В. и соавт., 2016; Marhol A., et al., 2015). Изучение эндотелий-зависимых факторов риска формирования ЭАГ у детей позволит оптимизировать диагностику ЭАГ, ее первичную и вторичную профилактику.

Указанные выше факты показывают, что наиболее важной проблемой в педиатрии являются снижение сердечно-сосудистых заболеваний у детей и повышение эффективности их лечения.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института, а именно проекта прикладного исследования за № ПЗ-20170928688 «Разработка скрининговых методов диагностики и профилактики артериальной гипертензии у детей и подростков» (2018–2020 гг.).

**Целью исследования** являются выявление, диагностика и совершенствование профилактики эндотелий-зависимых факторов риска формирования ЭАГ у детей.

**Задачи исследования:**

- определить частоту встречаемости и факторы риска ЭАГ у детей;
- определить параметры вегетативного гомеостаза и признаки системного воспаления у детей в зависимости от клинического течения ЭАГ;
- изучить гемодинамические и биохимические маркеры ЭД у детей с ЭАГ;
- исследовать связь между обеспеченностью витамином D, маркерами ЭД и развитием ЭАГ у детей;
- разработать критерии диагностики ЭАГ у детей с оценкой эндотелий-зависимых факторов риска;
- разработать комплекс мер профилактики ЭАГ у детей и оценить его эффективность.

**Объект исследования** – 408 школьников в возрасте 13–16 лет с последующим проспективным наблюдением 132 детей, отобранных методом рандомизации.

**Предмет исследования** – венозная кровь и сыворотка крови для биохимических, иммунологических исследований.

**Методы исследования.** В исследовании использовались общеклинические, биохимические, иммунологические, инструментальные и статистические методы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

- доказано, что повышенный уровень липопротеидов низкой плотности с резким снижением уровня липопротеидов высокой плотности вследствие нерационального питания являются фактором риска развития ЭАГ у детей;

выявлено повышение АД у детей в результате дислипидемии и системного воспаления вследствие уменьшения диаметра плечевой артерии (ПА) и утолщения стенки интима-медиа общей сонной артерии;

обоснована связь между напряженным функционированием ВНС и повышенными уровнями провоспалительных факторов (СРБ и ФНО- $\alpha$ ) и пропорциональным снижением уровня противовоспалительного (ИЛ-10) при ЭАГ у детей;

выявлена взаимосвязь между уровнями дефицитного содержания метаболита 25(ОН)D в сыворотке крови и повышенным маркером ЭД – эндотелином-1-21 при эссенциальной (лабильной и стабильной) артериальной гипертензии у детей.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

впервые установлены частота встречаемости и факторов риска формирования ЭАГ у детей;

обоснована необходимость исследования нарушений эндотелий-зависимых функций как диаметра плечевой артерии, так и диаметра общей сонной артерии в сочетании с определением толщины комплекса интима-медиа у детей;

обоснована необходимость определения уровня маркеров воспалительной и гемодинамической дисфункции на ранних стадиях формирования АГ;

усовершенствованы методы выявления риска и диагностики формирования ЭАГ у детей.

**Достоверность результатов исследования** обосновывается правильностью примененных в работе теоретического подхода, методов, точностью произведенных проверок, достаточностью количества больных, обработкой статистическими методами исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями; заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования** позволит провести в республике дальнейшие углубленные исследования по выявлению эндотелий-зависимых факторов риска формирования ЭАГ у детей. Определение, что повышение уровня воспалительных факторов (СРО и ФНО- $\alpha$ ) у детей с ЭАГ и пропорциональное снижение провоспалительных цитокинов (ИЛ-10) связаны с вегетативной нервной системой, маркером ЭД, эндотелином-1-21 и уровнем витамина D, позволит раскрыть новые аспекты патогенеза заболевания.

Практическая значимость работы заключается в том, что предложены диагностические критерии ЭАГ, установлена диагностическая эффективность определения эндотелий-зависимых факторов риска формирования ЭАГ, что способствуют ранней диагностике ЭД. Профилактические меры, разработанные на основе применения витамина D и элементов здорового образа жизни (питание по диете DASH и соответствующая физическая активность) могут помочь предотвратить прогрессирование заболевания и улучшить качество жизни пациентов.

**Внедрение результатов исследования.** На основании научных результатов по определению эндотелий-зависимых факторов риска формирования ЭАГ у детей и совершенствованию диагностики и профилактики заболевания:

утверждены методические рекомендации «Артериальная гипертензия у детей: не модулируемые и потенциально устранимые факторы риска и их оценка» (Заключение Министерства здравоохранения за № 8н-д/95 от 30 апреля 2019 г.). Эти методические рекомендации позволили диагностировать раннюю ЭАГ у детей, предотвращать и эффективно лечить их осложнения;

утверждены методические рекомендации «Способы диагностики эндотелиальной дисфункции и ее профилактика при эссенциальной артериальной гипертензии у детей» (Заключение Министерства здравоохранения за № 8н-д/95 от 30 апреля 2019 г.). Данные методические рекомендации позволяют осуществлять необходимые меры для ранней диагностики ЭД и предотвращения осложнений при развитии ЭАГ у детей.

Полученные результаты исследования по разработке диагностических критериев эндотелий-зависимых факторов риска формирования ЭАГ у детей и эффективных методов их профилактики внедрены в практическое здравоохранение, в частности в клиническую деятельность семейной поликлиники №4 Мирзо-Улугбекского района г. Ташкента, многопрофильной центральной поликлиники Жондорского района Бухарской области и семейной поликлиники №3 г. Самарканда (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан за № 8н-з/163 от 18 октября 2019 года). Внедренные результаты позволяют улучшить качество специализированной медицинской помощи, заблаговременно выявлять и контролировать развитие ЭАГ у детей, принять эффективные меры по предотвращению осложнений, уменьшению и лечению их.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследований были доложены на 4 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследований.** По материалам диссертационной работы всего опубликовано 13 научных работ, из них 5 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций (4 – в республиканских журналах и 1 – в зарубежном).

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации, определены цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследования приоритетным направлениям развития

науки и технологий Республики Узбекистан. Изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыта теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследования в производство, по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные представления об эндотелий-зависимых факторах риска формирования эссенциальной артериальной гипертензии у детей»** представлен обзор литературных данных, проведен анализ современных представлений о роли функционального состояния вегетативной нервной системы, факторов воспаления и обеспеченности организма витамином D, формировании эндотелиальной дисфункции при ЭАГ у детей. Приведена информация о методах диагностики и профилактики эндотелий-зависимых факторов риска формирования эссенциальной АГ у детей.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования»** дана характеристика материалов и методов исследования. Скрининговое обследование проведено у 408 школьников в возрасте 13–16 лет (средний возраст  $14,64 \pm 0,19$ ) школ № 246 и № 98 Юнусабадского района г. Ташкента; группу проспективного наблюдения составили 132 школьника, отобранные методом рандомизации. Обследование детей проведено на базе семейных поликлиник № 54, 56, Городского подросткового диспансера г. Ташкента в период 2015–2019 гг. Критерием включения было наличие ЭАГ I степени (Российские рекомендации, 2009); нормальное и высокое нормальное артериальное давление (ВНАД) при отсутствии поражения органов-мишеней; отсутствие обострения хронических очагов инфекций в течение 6 месяцев. Критериями исключения были вторичная или симптоматическая АГ, ЭАГ II ст., наличие врождённых аномалий почек, эндокринной патологии, соматической патологии в стадии обострения. Распределение детей по группам проводилось с учетом показателей АД: контрольная группа – дети с нормальным артериальным давлением (АД) ( $n=43$ ), группа сравнения – дети с ВНАД ( $n=42$ ) и 2 основные группы – дети с лабильной артериальной гипертензией (ЛАГ) ( $n=25$ ) и дети со стабильной артериальной гипертензией (САГ) ( $n=22$ ). Проведены комплексные исследования с применением стандартных методов: анкетирование, сбор ante- и постнатального анамнеза; клиническое обследование включало измерение АД, антропометрию по критериям ВОЗ (2009), определение стадии полового созревания по схеме Таннера (1962), изучение соматического статуса. Биохимические исследования включали определение глюкозы, липидного профиля плазмы, уровня С-реактивного белка (СРБ), ФНО-альфа, интерлейкина-10, 25(OH)D, кортизола, эндотелина-1-21. Инструментальные методы исследования включали электрокардиографию, кардиоинтервалографию (КИГ), дуплексное ультразвуковое сканирование правой и левой общих сонных артерий и плечевой артерии с измерением диаметра плечевой артерии (ПА) и скоростных показателей функции эндотелия, а также толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ТКИМ ОСА). Цифровой материал обработан методами медицинской статистики.

В третьей главе «Результаты собственных исследований. Факторы риска формирования эссенциальной артериальной гипертензии у детей и ее клиническая характеристика» представлены результаты исследований частоты встречаемости ВНАД, АГ, факторов риска и клинического течения ЭАГ у детей-школьников. Скрининговое обследование 408 школьников показало, что 319 (78,2%) детей имели нормальные значения АД (уровень АД соответствовал показателям <90-го перцентиля), у 42 (10,3%) учеников было ВНАД (показатели САД или ДАД между  $\geq 90$ -м и <95-м перцентилями) и у 47 (11,5%) выявлена АГ ( $\geq 95$ -го перцентиля). Корреляционный анализ установил тесные положительные связи между высоким нормальным САД ( $r=0,85$ ,  $p<0,001$ ), ДАД ( $r=0,68$ ,  $p<0,01$ ) и мужским полом детей. Аналогичные связи выявлены между ВНАД и возрастом ( $r=0,77$ ,  $p<0,001$  и  $r=0,48$ ,  $p<0,05$  соответственно для САД и ДАД). При АГ исчезают взаимосвязи между ДАД, полом и возрастом. Но САД при АГ коррелирует с мужским полом ( $r=0,60$ ,  $p<0,01$ ) и с возрастом ( $r=0,49$ ,  $p<0,05$ ).

Особенности факторов риска формирования ЭАГ у 132 детей изучались в зависимости от пола с вычислением показателя коэффициента интеграционного риска (X) для каждого фактора. Самыми значимыми (увеличивают шанс формирования АГ у детей в 6-7 раз) как у мальчиков, так и у девочек были «отягощенность по ССЗ по 1-й степени родства», «низкая физическая активность» и «нерациональное питание».

Специфичными факторами риска ЭАГ для мальчиков были «перинатальные поражения ЦНС», «малая масса при рождении», «заболевание органов ЖКТ», а для девочек – «отягощенность по 2-й степени родства», «нарушение осанки и плоскостопие» (рис. 1).

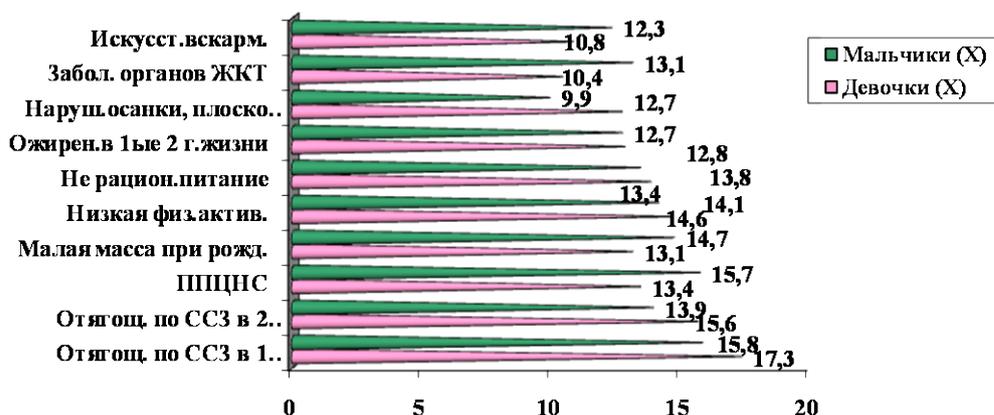


Рис. 1. Ранговые места ведущих факторов риска развития АГ среди обследованных детей по интеграционному риску (X)

Клинические особенности течения ЭАГ у детей оценивали по параметрам физического и полового развития, соматического профиля, характеристикам жалоб, ЭКГ. Изучение физического развития у детей с ЭАГ показало, что по параметрам отношения роста к возрасту в 14 лет выявлялась

наибольшая вариация отклонений: у 21 мальчика (43,8%) и у 10 (15,9%) девочек. Идентичная тенденция прослеживается и у детей 15 лет: у 15 мальчиков (23,4%) против 11 (17,7%) у девочек. У детей 14 лет по параметрам индекса массы тела (ИМТ) было диагностировано нарушение питания (НП): у 8 девочек (47,6%) против 3 мальчиков (39,6%) с превалированием «риска избыточного веса» и «избыточного веса» у девочек (3, 15,9%) и отсутствием таковых у мальчиков. К 15 годам прослеживается обратная тенденция: увеличение частоты НП у мальчиков (21, 32,8%) с превалированием «риска избыточного веса» (2, 3,1%), «избыточного веса» (3, 4,7%) и «истощения умеренной степени» (4, 6,45%). У девочек частота НП снижается до 27,4% (17), но с сохранением числа подростков с избыточным весом (4, 6,45%). В 16 лет нарастает частота НП у подростков мужского пола (8, 44,4%) против женского (5, 25,0%) и не встречаются подростки с избыточным весом. Корреляционный анализ выявил сильную связь ИМТ и САД при ВНАД ( $r=0,80$ ,  $p<0,001$ ), прямую, но средней силы с ДАД ( $r=0,56$ ,  $p<0,01$ ). Но при АГ данные связи теряют силу и становятся разнонаправленными ( $r=0,31$ ,  $p<0,05$  и  $r=-0,30$ ,  $p<0,05$  соответственно для САД и ДАД). Между показателями роста и САД, ДАД также установлены сильные прямые связи ( $r=0,86$ ,  $p<0,001$ ,  $r=0,80$ ,  $p<0,001$  соответственно для САД и ДАД) при ВНАД. Однако при АГ исчезает связь с параметрами ДАД и сохраняется для САД ( $r=0,67$ ,  $p<0,01$ ).

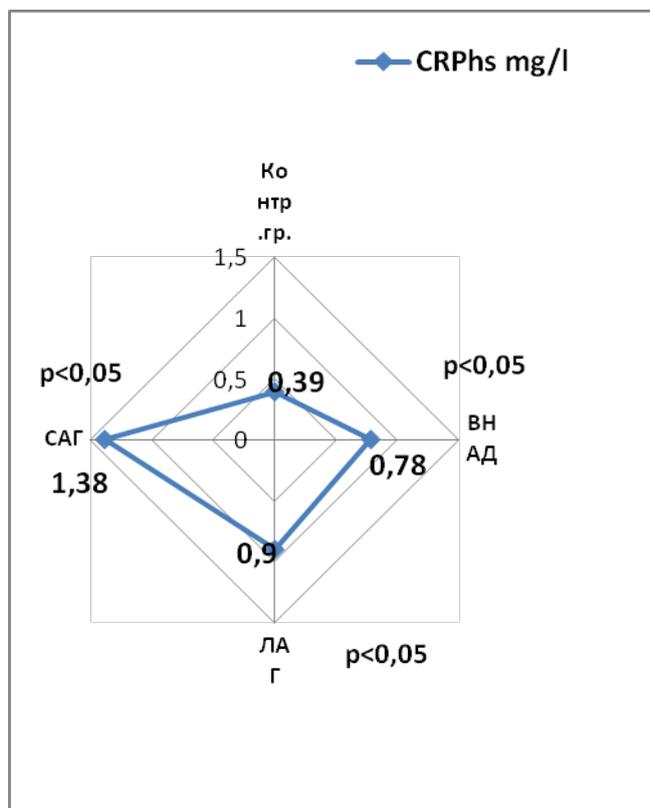
Клинический осмотр детей выявил, что все обследованные подростки вступили в пубертат: по Таннеру, половая зрелость определялась на уровнях 4 и 5-й стадии развития как у мальчиков, так и у девочек. Соматический профиль детей характеризовался высокой частотой встречаемости функциональных и патологических процессов, ассоциированных с АГ (на уровне опорно-двигательной (54,5%), нервной (45,4%), пищеварительной (36,4%), дыхательной (27,3%) систем, заболеваний глаз (27,3%) и ЛОР органов (36,4%)). Достоверно чаще регистрировались жалобы на головную боль средней интенсивности, которые не носили специфического характера у 14 детей с САГ (63,6%,  $p<0,05$ ) и 15 школьников с ЛАГ (60,0%,  $p<0,05$ ) против 14 (32,6%) школьников контрольной группы. Жалобы астеноневротического характера также были характерны для детей основной группы: повышенная утомляемость у 63,6% ( $p<0,01$ ) и 52,0% ( $p<0,05$ ) детей из групп соответственно с САГ и ЛАГ против детей контрольной группы – 25,6%; ухудшение ночного сна отмечено у 12 детей со стабильной АГ (54,5%), у 13 – с ЛАГ (52,0%) и у 10 детей (23,3%) в группе контроля. На ЭКГ у детей со стабильной АГ чаще чем у здоровых регистрировались синусовая тахикардия (18,2% и 2,3%), неполная АВ-блокада правой ножки пучка Гиса (4,5% и 0%) соответственно у детей с САГ и ЛАГ. Нарушения процессов реполяризации были присущи только детям с САГ – 13,6±7,3% случаев. ЭКГ признаки гипертрофии левого желудочка не выявлены. По липидному обмену установлено, что уровень липопротеинов высокой плотности – ЛПВП (ммоль/л) в группах детей с ЛАГ и САГ был достоверно ниже, чем в контроле, составив 1,07±0,04,  $p<0,05$  при ЛАГ и 1,0±0,05,  $p<0,05$  при САГ. Частота встречаемости показателя ЛВП <1,0 ммоль/л у детей с АГ была самая значимая

(RR=2, AR=50,8%), а для группы детей с ВНАД показатель ЛНП был >2,69 ммоль/л (RR=2,1, AR=52,2%).

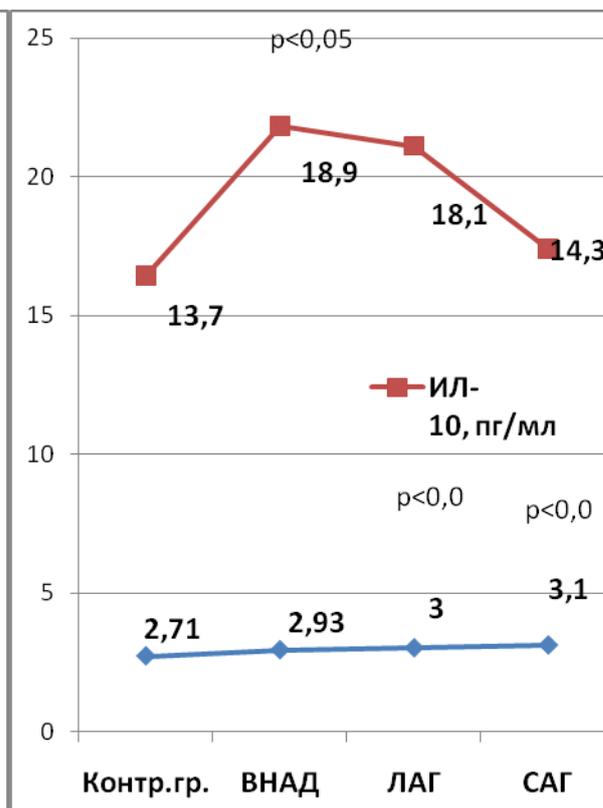
Системные и многокомпонентные процессы влияния вегетативной нервной системы (ВНС) на формирование ЭАГ у 62 детей-школьников оценивали по данным КИГ, индекса Кердо и фенотипических особенностей типа саморегуляции кровообращения (ТСК). Обработка данных КИГ позволила обнаружить следующие закономерности: перенапряжение симпатической регуляции с преобладанием гиперсимпатикотонического исходного вегетативного тонуса (ИВТ) (41,7%,  $p < 0,05$  у детей с САГ против 0,0% в контроле), достоверно низкий уровень воздействия гуморальных факторов по Мо у детей с САГ ( $p < 0,05$ ), ВНАД и ЛАГ, что представляет опасность перенапряжения и срыва адаптации. У детей с САГ при ортостазе преобладала гиперсимпатикотоническая реактивность, что указывает на определенную неустойчивость вегетативной нервной деятельности и резкое напряжение компенсаторных механизмов организма. Частота встречаемости асимпатикотонической реактивности у детей с ЛАГ (41,7%) была более высокой, чем в группах контроля, ВНАД и САГ (соответственно 15,0%, 38,9%, 25,0%). По индексу Кердо, наибольшая частота сбалансированного влияния ВНС на ССС выявлена у детей контрольной группы (13/65,0±10,7%) и соответственно с наименьшей частотой симпатического влияния (3/15,0±7,9%). Вполне закономерно прослеживается аналогичная тенденция и по отношению к параметрам ТСК, где изменения регуляции кровообращения в сторону преобладания сердечного компонента отмечены в группе детей с САГ ( $p < 0,001$ ) по отношению к контролю.

Сравниваемые параметры уровня кортизола у 62 детей не выходили за пределы нормативного диапазона. Но частота выявления уровня кортизола >402,2 нмоль/л у детей увеличивала отношение шансов формирования ЛАГ в 2,3 раза (ОШ=2,3, ОР=1,7) и САГ в 3,3 раза (ОШ=3,3, ОР=1,93), а также сохранение ВНАД в 1,2 раза (ОШ=1,2, ОР=1,1) соответственно.

Системное воспаление является одним из основных механизмов развития ССЗ, в том числе и ЭАГ. В связи с этим на данном этапе исследования нами проанализированы уровни СРБ, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 у 78 детей. Установлены достоверно высокие уровни СРБ у детей с САГ ( $p < 0,05$ ), ЛАГ ( $p < 0,05$ ) и ВНАД ( $p < 0,05$ ) по отношению к параметрам детей с нормальным АД (рис. 2). У детей с АГ определение СРБ имело высокую (87,5%) чувствительность и специфичность (86,2%), высокую диагностическую эффективность (86,7). Выявлены закономерности между продукцией ФНО- $\alpha$  и активностью ИЛ-10. При этом достоверно высокий уровень ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ) в группе детей с САГ сочетался со снижением ИЛ-10 (рис. 3). Высокая концентрация ИЛ-10 ( $p < 0,05$ ) у детей с ВНАД сочеталась с низким уровнем ФНО- $\alpha$  ( $r = -0,35$ ,  $p < 0,05$ ). Обнаружена корреляционная связь между уровнем СРБ и кортизолом в группе ВНАД ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,01$ ).



**Рис. 2. Усредненные параметры уровня CRPhs в сыворотке крови У детей анализируемых групп**



**Рис. 3. Средние значения уровней ФНО-α и ИЛ-10 в сыворотке крови у детей анализируемых групп**

Таким образом, изучение факторов риска и клинических особенностей ЭАГ у детей показало следующее. Заболеванию ЭАГ более подвержены дети 14–15 лет, причем в 15 лет наблюдается АГ, а ВНАД достоверно чаще встречается в возрасте 14 лет; в обеих группах преобладали мальчики над девочками. Достоверными факторами риска формирования ЭАГ явились отягощенная наследственность по ССЗ (ОШ=7,83), перинатальное поражение ЦНС (ОШ=7,4), малая масса при рождении (ОШ=6,2), низкая физическая активность с нерациональным питанием (ОШ=5,3 и 5,2 соответственно), а также искусственное вскармливание до 6 месяцев и дисгармоничное физическое развитие в первые 2 года жизни (ОШ=3,98 и 2,6). Особенностью ЭАГ у детей является субклиническое течение с высокой частотой встречаемости как функциональных отклонений, так и патологических процессов, ассоциированных с АГ, нарушением вегетореактивности. Дети с АГ характеризовались напряженным функционированием ВНС: достоверное преобладание гиперсимпатикотонического ИВТ ( $p < 0,001$ ,  $AR = 0,33$ ) с низким уровнем воздействия гуморальных факторов ( $p < 0,05$ ); выраженность дисадаптивных реакций на ортостазе (гиперсимпатикотонической ВР – 45,8%, (ОШ=1,3,  $RR = 1,2$ ) и асимпатикотонической ВР – 33,3%, (ОШ=2,8,  $RR = 2,2$  соответственно), проявляющимся повышением уровня кортизола в сыворотке крови с наличием достоверных корреляционных связей с параметрами КИГ при ортостатической пробе.

Течение ЭАГ сопровождается субклиническим воспалением с увеличением уровня ФНО-альфа, СРБ и снижением ИЛ-10, что имеет особенности в зависимости от формы ЭАГ.

В четвертой главе диссертации «**Гемодинамические детерминанты эндотелиальной дисфункции и их роль в становлении эссенциальной артериальной гипертензии у детей**» описано функциональное состояние эндотелия сосудов по параметрам цветового дуплексного сканирования правой и левой ОСА и ПА у 97 детей. Усредненные значения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) правой ОСА основных групп ( $0,65 \pm 0,03$  мм) достоверно превышали показатели детей контрольной группы ( $0,53 \pm 0,025$  мм,  $p < 0,001$ ) и детей с ВНАД ( $0,56 \pm 0,03$  мм,  $p < 0,001$ ). Аналогичная тенденция увеличения ТКИМ отмечалась и по левой ОСА. Систолическая скорость кровотока также имела тенденцию к увеличению на 2,1% у детей с АГ и на 0,7% у детей с ВНАД по отношению к контролю. Это свидетельствует о том, что эти маркеры нарушения сосудодвигательной функции эндотелия проявляются гораздо раньше при развитии АГ по сравнению с другими параметрами.

Эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) ПА оценивали в ходе пробы с реактивной гиперемией, предложенной Celermajer и соавт. (1992) в модификации Т.В. Балахоновой (1998). После восстановления исходного диаметра артерии оценивали эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭНЗД), измеряя диаметр ПА после сублингвального приема 500 мкг нитроглицерина. Реакцию на усиление кровотока рассчитывали как разницу диаметров на фоне реактивной гиперемии и исходного. В данной пробе у детей с ЛАГ и САГ установлено увеличение диаметра ПА в 1,2 и 1,1 раза по сравнению с контрольной и ВНАД группами (соответственно  $p < 0,05$ ,  $p < 0,05$ ). Прирост диаметра ПА в группах ЛАГ и САГ достоверно был меньше чем в контроле и в группе с ВНАД (соответственно  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ). Аналогичная тенденция прослеживается и при ЭЗВД ПА, достоверным снижением показателей дилатации ПА в двух основных группах (соответственно  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ). Индекс резистивности Пурсело достоверно увеличивался у детей с АГ в группах детей с САГ, ЛАГ и ВНАД. Таким образом, нарушения функции эндотелия сосудов были более выражены у детей с АГ; высокое нормальное АД также сопровождалось нарушением ЭЗВД.

Таким образом, установлено, что достоверно сниженные показатели диаметра плечевой артерии и линейной скорости кровотока в ней при пробе с эндотелий-зависимой, независимой вазодилатацией, статистически значимое утолщение ТКИМ ОСА с увеличением систолической скорости кровотока, а также достоверно сниженные показатели диаметра ОСА в систоле и диастоле были характерны для детей с ЭАГ. Нарушения вазодилатирующей функции эндотелия и толщины интима-медиа ОСА явились гемодинамическими детерминантами ЭД уже на начальных этапах формирования ЭАГ у детей.

Пятая глава «**Обеспеченность витамином D и эндотелий-зависимые маркеры артериальной гипертензии у детей**» посвящена изучению уров-

ней обеспеченности организма витамином D по его метаболиту 25(OH)D и его связи с уровнем АД и эндотелина-1-21.

Было установлено, что только у 18 (13,6%) детей выявлен оптимальный уровень витамина D, у 37 (28,0%,  $p < 0,05$ ) – недостаточное содержание, у 43 (32,6%,  $p < 0,05$ ) – дефицит витамина D, у 34 (25,8%,  $p < 0,05$ ) – выраженный дефицит витамина D. Выраженный дефицит, или авитаминоз, был диагностирован только у детей с ВНАД и АГ (табл. 1).

**Таблица 1**

**Уровень обеспеченности витамином D школьников г. Ташкента  
в зависимости от уровня АД (абс/%, нг/мл)**

Уровень 25(OH)D	Контрольная группа n=43		ВНАД n=42		ЛАГ n=25		САГ n=22	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Адекватные уровни витамина D >30 нг/мл	20	46,5	-	-	-	-	-	-
Недостаточность витамина D (21–30 нг/мл)	21	48,8	17	40,5	3	12,0 ***	1	4,5***
Дефицит витамина D <20 нг/мл	2	4,7	19	45,2***	11	44,0***	10	45,5***
Выраженный дефицит витамина D <10 нг/мл	-	-	6	14,3	11	44,0 ^^	11	50,0 ^^
Средний уровень витамина D, нг/мл	27,4±0,92		16,3±1,2***		12,35±1,1***		11,8±1,1***	

Примечание: достоверность различий показателей при \*\*\* –  $p < 0,001$ , по отношению к контролю; ^^ –  $p < 0,01$  по отношению к группе с ВНАД

Изучение уровня эндотелий-зависимого вазоконстрикторного фактора эндотелина-1-21 (Э-1) показало, что у детей контрольной группы уровень Э-1 не превышал референсных значений, тогда как у детей с ВНАД, ЛАГ и САГ этот уровень был достоверно высоким по сравнению с контролем (табл. 2).

**Таблица 2**

**Частота встречаемости высоких показателей уровня эндотелина-1-21  
в зависимости от показателя АД (абс/%, фмоль/мл)**

Уровень эндотелина-1-21, фмоль/мл	Контр. группа n=20		ВНАД n=20		ЛАГ n=20		САГ n=18	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
<0,26	24	100,0	8	40,0	9	45,0	3	16,7
>0,26; <1,0	-	-	12	60,0	8	40,0	11	61,1
>1,0	-	-	-	-	3	15,0	4	22,2

Частота показателей уровня Э-1 >0,26 и >1,0 фмоль/мл у детей с САГ была в 2,4 и 1,6 раза выше (ОШ=2,4; RR=1,5 и ОШ=1,6; RR=1,5 соответственно), чем у детей с ЛАГ. Но у детей с ВНАД частота показателей уровня Э-1 >0,26 фмоль/мл была идентичной по сравнению с группой детей с САГ, что указывало на ранние признаки ЭД у детей с ВНАД. Данный тест обладает 100%-ной чувствительностью и 0%-ной специфичностью при ранней диагностике ЭД. Корреляционный анализ связей между уровнем витамина Д, эндотелином-1-21, СРБ установил достоверные отрицательные корреляционные связи в группах сравнения и двух основных (рис. 4).

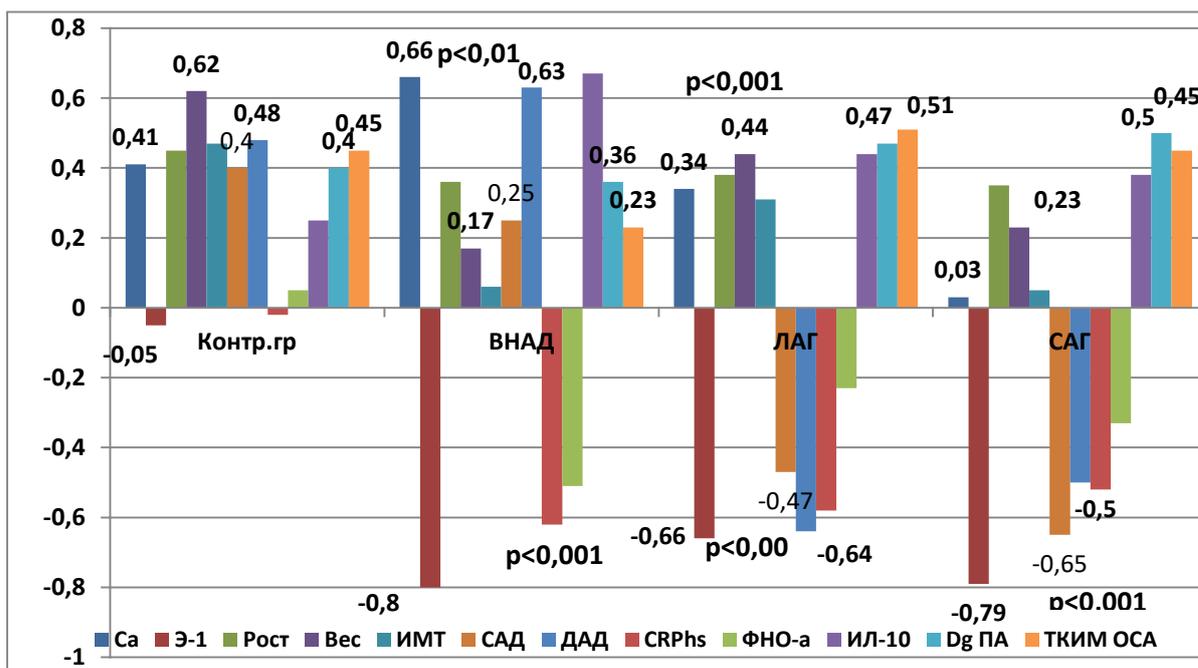


Рис. 4. Корреляционные взаимосвязи между уровнем витамина Д

На основании изложенного выше были определены критерии риска ЭАГ (табл. 3).

Таблица 3

**Критерии диагностики ЭД при формировании эссенциальной артериальной гипертензии у детей**

№	Анализируемый показатель	ЭД нет		Риск ЭД		ЭД
		очень низкий риск	низкий риск	средний риск	высокий риск	
1	Витамин Д, нг/мл	>30		21-30	11-20	<10
2	Эндотелин-1-21, фмоль/мл	<0,10	≥0,16	0,17-0,30	0,31-0,65	>0,66
3	СРБ, мг/л	<0,3	0,40-0,48	0,49-0,56	0,57-0,98	>0,99
4	ТГ, ммоль/л	<0,76	0,77-0,99	1,0-1,30	1,31-1,46	>1,47
5	ЛНП, ммоль/л	<2,69	2,69-2,84	2,85-3,0	3,10-3,34	>3,35
6	ЛВП, ммоль/л	>1,27	>1,20	≥1,0	<0,9	
7	DgПА, %	>28,9	≥26,7	24,7-17,2	17,1-15,6	≤15,6
8	ТКИМ ОСА, мм	≤0,53		0,54-0,56	0,57-0,64	≥0,65

Таким образом, выявлена достоверно высокая частота встречаемости дефицита витамина Д в группах детей с ВНАД (Se=90, Sp=68, RR=11,25, диагностическая эффективность 75,3) и ЭАГ (Se=89, Sp=70, RR=10,0, диагностическая эффективность 83,7). Корреляционный анализ установил между уровнем витамина Д и эндотелином-1-21, а также СРБ достоверные отрицательные корреляционные связи в группах детей с ВНАД и ЭАГ, что доказывает связь обеспеченности витамином Д с эндотелиальной дисфункцией и развитием ЭАГ.

В шестой главе «Современные подходы к профилактике эссенциальной артериальной гипертензии у детей» представлена эффективность разработанной лечебно-профилактической программы. Результаты исследования оценивали в основных группах детей с ВНАД (15) и ЭАГ (20), которым проводились лечебно-профилактические мероприятия, и соответственно в сравнительных группах – 17 детей с ЭАГ и 15 с ВНАД. Эффективность оценивали по индексу клинической эффективности (ИКЭ, %) и позитивной эффективности (PF) (Кельмансон И.А., 2004) с повторным проведением параклинических исследований через 1, 6, 12 месяцев. Лечебно-профилактическая программа (ЛПП) предусматривала коррекцию уровня витамина Д водным раствором холекальциферола – АкваДетрим при дефицитном уровне по 3000 МЕ/сутки, а при недостаточности – 2000 МЕ/сутки в течение 1 месяца с переходом на профилактическую дозировку по 1000 МЕ в течение 12 месяцев. Лечебная и профилактическая дозы АкваДетрим рассчитывались в соответствии с Национальной программой Российской Федерации по обеспеченности витамином Д (И.Н. Захарова и др., 2018); коррекцию питания (количество порции в день с эквивалентами размеров порций диеты DASH); оценку и коррекцию физической активности (ФА) от умеренной до высокой интенсивности в зависимости от физической подготовленности ребенка с расчетом целевого диапазона ЧСС – по Российским рекомендациям (2012).

Проводимая ЛПП в течение месяца показала положительный эффект с достоверными значениями. Более значимым (PF=3,1) был показатель в группе детей с ЭАГ снижения фактора «эндотелин 1-21 $\geq$ 0,66 фмоль/мл». Но при факторе «0,31 $\leq$  Эндотелин 1-21  $\leq$ 0,65 фмоль/мл» в группе ВНАД этот показатель составил 2,4, что указывает на более длительное применение ЛПП. Выраженная позитивная эффективность установлена по снижению уровня фактора «СРБ $>$ 1,19 мг/л» (PF=2,3) у детей с ЭАГ и «0,98 $<$ СРБ $<$ 1,19 мг/л» (PF=2,8) в группе детей с ВНАД. Повышение уровня ЛВП $>$ 1,0 ммоль/л была менее выраженной в группах с ВНАД и ЭАГ (соответственно PF=1,7 и 1,1) (табл. 4).

Максимальная клиническая эффективность достигается при длительном применении разработанной программы коррекции ЭД и уровня витамина Д в комплексе с рациональным питанием по диете DASH и адекватной физической активностью.

**Индексы клинической эффективности (ИКЭ) лечения и профилактики ВНАД и ЭАГ витамином Д в зависимости от длительности терапии, %**

№	Анализируемый фактор	ИКЭ, через 1 мес.		ИКЭ, через 6 мес.		ИКЭ, через 12 мес.	
		ВНАД	АГ	ВНАД	АГ	ВНАД	АГ
1	Высокий риск ЭД	77,1	-	89,2		99,2	
2	ЭД имеется	-	53,1		73,8		89,3

Таким образом, длительное применение указанных выше лечебно-профилактических мероприятий привело к восстановлению целевого уровня САД и ДАД у детей с ВНАД и ЭАГ и снижению выраженности ЭД соответственно на 99,2 и 89,3%.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования и на основании полученных данных сделаны следующие выводы.

1. Установлена частота встречаемости артериальной гипертензии (11,55%) и высокого нормального АД (10,3%) у детей в возрасте 13–16 лет. Достоверными факторами риска формирования ЭАГ явились отягощенная наследственность по ССЗ (ОШ=7,83), перинатальное поражение ЦНС (ОШ=7,4), малая масса при рождении (ОШ=6,2), низкая физическая активность с нерациональным питанием (ОШ=5,3 и 5,2 соответственно), а также искусственное вскармливание до 6 месяцев и дисгармоничное физическое развитие в первые 2 года жизни (ОШ=3,98 и 2,6).

2. Клиническое течение ЭАГ у детей проявляется функциональными отклонениями, напряженным функционированием ВНС, субклиническим воспалением с увеличением уровня ФНО-альфа, СРБ и снижением ИЛ-10, что имеет особенности в зависимости от формы ЭАГ. У детей с ЭАГ определение СРБ имеет чувствительность 87,5%, специфичность 86,2%, диагностическую эффективность 86,7%. При этом достоверно высокий уровень ФНО-α в группе детей с САГ ассоциирован с низкой выработкой ИЛ-10, что может играть определенную роль в патогенезе формирования САГ.

3. Нарушения вазодилатирующей функции эндотелия и толщины интима-медиа ОСА явились гемодинамическими детерминантами ЭД уже на начальных этапах формирования ЭАГ у детей.

4. Выявлена достоверно высокая частота встречаемости дефицита витамина Д и повышенного уровня эндотелина-1 в группах детей с ВНАД и ЭАГ. Корреляционный анализ установил между уровнем витамина Д и эндотелином-1-21, СРБ достоверные отрицательные корреляционные связи в группах детей с ВНАД и ЭАГ, что доказывает связь обеспеченности витамином Д с эндотелиальной дисфункцией и развитием ЭАГ.

5. Оценка потенциально неблагоприятных эндотелий-зависимых факторов риска формирования ЭАГ на основе ассоциаций клинических, гемодинамических и биохимических параметров у детей установила высокую диаг-

ностическую эффективность для следующих параметров: эндотелин 1-21 > 0,41 fmol/ml – 87,8, СРБ > 1,19 mg/L – 86,7, дефицит витамина Д < 20 ng/ml – 83,7, ТКИМ ОСА > 0,52 мм – 77,9, D<sub>гпа</sub> ≤ 26,7% – 69,86, ФНО-α > 2,84 пг/мл – 66,3, ТГ > 0,76 ммоль/л – 65,1, ЛПВП < 1,27 ммоль/л – 65,1, ЛПНП > 2,69 ммоль/л – 57,0. Данные критерии можно использовать для диагностики и прогноза ЭАГ у детей.

6. Комплексная лечебно-профилактическая программа коррекции ЭД и АД у детей с ВНАД и ЭАГ назначением холекальциферола (АкваДетрим) в лечебных дозах при дефиците витамина Д 3000 МЕ/сут. и при недостаточности 2000 МЕ/сут. в течение 1 месяца с переходом на профилактическую дозу по 1000 МЕ/сут. круглогодично с индивидуальной коррекцией питания по DASH и интенсивностью физической активности в течение длительного (до 12 мес.) времени способствует восстановлению целевого уровня САД и ДАД у детей с ВНАД и ЭАГ и снижению выраженности ЭД соответственно на 99,2 и 89,3%.

**SCIENTIFIC COUNCIL No.DSc.27.06.2017.Tib.29.01 ON AWARD OF  
SCIENTIFIC DEGREES AT TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL  
INSTITUTE**

---

**TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE**

**AKHMEDOVA FIRUZA MIRZAKIROVNA**

**ENDOTHELIAL-DEPENDENT RISK FACTORS OF ESSENTIAL  
ARTERIAL HYPERTENSION DEVELOPMENT IN CHILDREN  
(DIAGNOSTIC CRITERIA AND PREVENTION)**

**14.00.09 – Pediatrics**

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

**TASHKENT – 2019**

**The theme of the doctoral (PhD) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under No.B2017.3.PhD/Tib303.**

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

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

<b>Scientific supervisor:</b>	<b>Agzamova Shoira Abdusalamovna</b> Doctor of Medicine, Professor
<b>Official opponents:</b>	<b>Shamsiev Furkat Mukhitdinovich</b> Doctor of Medicine, Professor <b>Akhmedova Inobat Mukhamedjanovna</b> Doctor of Medicine
<b>Leading organization:</b>	<b>Tashkent Medical Academy</b>

The defence of the doctoral dissertation will be held on “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2019, at \_\_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council No.DSc.27.06.2017.Tib.29.01 at Tashkent Pediatric Medical Institute (Address: 223 Bogishamol str., Yunusabad district, 100140, Tashkent city. Tel./Fax: (+998) 71-262-33-14; e-mail: [mail@tashpmi.uz](mailto:mail@tashpmi.uz)).

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

The abstract of the dissertation was distributed on “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2019.  
(Registry record No. \_\_\_\_ dated “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2019)

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

**E.A. Shamansurova**  
Scientific Secretary of the Scientific  
Council on Award of Scientific Degrees,  
Doctor of Medicine, Professor

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

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the research** is to identify, diagnose and improve the prevention of endothelium-dependent risk factors for the formation of essential arterial hypertension (EAH) in children.

**The tasks of the research** are:

determining the frequency of occurrence and risk factors for EAH in children;  
determining the parameters of vegetative homeostasis and signs of systemic inflammation in children, depending on the clinical course of EAH;

studying hemodynamic and biochemical markers of endothelial dysfunction (ED) in children with EAH;

investigating the relationship between vitamin D availability, ED markers, and EAH development in children.

developing criteria for the diagnosis of EAH in children with an assessment of endothelium-dependent risk factors.

developing a set of measures for the prevention of EAH in children and assessing its effectiveness.

**The object of the research** were 408 schoolchildren aged 13–16 years, followed by prospective observation of 132 children selected by randomization method.

**Scientific novelty of the research** consists of the following:

It was proved that elevated levels of low density lipoproteins with a sharp decrease in high density lipoproteins due to malnutrition are a risk factor for the development of EAH in children;

An increase has been revealed in children's blood pressure as a result of dyslipidemia and systemic inflammation due to a decrease in the diameter of the brachial artery and thickening of the intima-media wall of the common carotid artery;

The relationship between the intense functioning of the autonomic nervous system (ANS), elevated levels of pro-inflammatory factors (CRP and TNF- $\alpha$ ) and a proportional decrease in the level of anti-inflammatory factors (IL-10) in children with EAH has been substantiated;

The relationship has been revealed between the levels of deficient content of metabolite 25 (OH)D in blood serum and an increased marker of ED – endothelin-1-21 in case of essential (labile and stable) arterial hypertension in children.

**Implementation of the research results.** Based on the obtained scientific results on the determination of endothelium-dependent risk factors for the formation of EAH in children and the improvement of the diagnosis and prevention of the disease:

the methodological recommendations “Arterial hypertension in children: non-modulated and potentially removable risk factors and their assessment” were approved (Certificate No.8n-d/95 of the Ministry of Health as of 30 April 2019). These methodological recommendations have made it possible to diagnose early EAH in children, and to prevent and effectively treat its complications;

The methodological recommendations “Methods for diagnosing endothelial dysfunction and its prevention in case of essential arterial hypertension in children” were approved (Certificate No.8n-d/95 of the Ministry of Health as of 30 April 2019). These methodological recommendations have made it possible to implement the necessary measures for the early diagnosis of ED and the prevention of complications in the development of EAH in children.

The obtained research results on the development of diagnostic criteria for endothelium-dependent risk factors for the formation of EAH in children and effective methods of their prevention have been introduced into practical health care, in particular, in the clinical activities of Family Clinic No.4 of Mirzo Ulugbek district of Tashkent, Multidisciplinary Central Clinic of Jondor district of Bukhara region and Family Clinic No.3 of Samarkand (Certificate No.8n-z/163 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan as of 18 October 2019). The implemented results allow improving the quality of specialized medical care, identify and control the development of EAH in children in advance, and take effective measures to prevent complications, and reduce and treat them.

**Publication of the research results.** On the theme of the dissertation a total of 13 scientific works were published. Of these, 5 scientific articles were published in the journals recommended by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing the main scientific results of doctoral dissertations, including 4 articles in the republican and 1 article in foreign journals.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation was presented on 120 pages consisting of an introduction, 6 chapters, conclusions and a list of used literature.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (Часть I; Part I)**

1. Агзамова Ш.А., Ахмедова Ф.М. Эссенциальная артериальная гипертензия у детей: реальные шаги в решении задач по диагностике и профилактике // Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент, 2015. – №1. – С.85–88. (14.00.00 №8).

2. Ахмедова Ф.М., Агзамова Ш.А. Показатели эндотелиальной функции сосудов и толщины интима-медиа у детей с артериальной гипертензией // Педиатрия. – Ташкент, 2016. – №4. – С. 52–54. (14.00.00 №16).

3. Akhmedova F.M., Agzamova S. A., Shamansurova E.A. Evaluation of potentially removable risk factors of arterial hypertension in children of Uzbekistan // European Science Review. – Austria, Vienna. 2018. №7–8. – pp.72–75. (14.00.00 №19).

4. Akhmedova F.M., Agzamova S.A., Shamansurova E.A. Vegetative status and cortisol level in school age children with normal, high normal arterial pressure and essential arterial hypertension // Евразийский вестник педиатрии. – Ташкент, 2019. – №1. – С. 87–92. (14.00.00).

5. Ахмедова Ф.М. Прогностическое значение факторов воспаления при формировании эссенциальной артериальной гипертензии у детей // Педиатрия. – Ташкент, 2019. – №3. – С. 21–25. (14.00.00 №16).

**II бўлим (Часть II; Part II)**

6. Ахмедова Ф.М. Оценка риска развития эссенциальной артериальной гипертензии среди школьников г. Ташкента: результаты скрининг-исследования // VII Конгресс педиатров стран СНГ. «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания», г. Сочи. 23–24 октября 2015 года. – С. 12.

7. Ахмедова Ф.М., Агзамова Ш.А. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия у детей // Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания // VIII Конгресс педиатров стран СНГ. Международная научно-практическая конференция, посвященная 55-летию основания Национального центра охраны материнства и детства «Материнство и детство – достижения, проблемы и перспективы», 22–23 сентября 2016 года, г. Бишкек. – С. 7–8.

8. Агзамова Ш.А., Ахмедова Ф.М. Особенности гематологических показателей у подростков с артериальной гипертензией // «Fundamental science and technology – promising developments XVI» Материалы XVI международной научно-практической конференции 2018. North Charleston, USA. С. 45–50.

9. Ахмедова Ф.М. Утешева Д.Т., Касимова И.Б. Корреляционные взаимосвязи эритроцитарных показателей и параметров артериального давления у подростков с артериальной гипертензией // Актуальные подходы

и направления научных исследований XXI века / Сб. статей Международной научно-практической конференции, г. Самара, 2018. – С. 53–57.

10. Ахмедова Ф.М. Показатели толщины интимы-медиа общей сонной артерии в прогнозировании развития артериальной гипертензии у детей // VI Евразийский конгресс кардиологов, г. Москва, 2018. – С.16.

11. Агзамова Ш.А., Ахмедова Ф.М., Худойбергенова Л.Б. Искусственное вскармливание детей как фактор риска развития артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия 2018 / XIV Всероссийский конгресс, г. Москва, 2018. – С. 32.

12. Агзамова Ш.А., Ахмедова Ф.М. Обеспеченность витамином Д школьников г. Ташкента // Современные аспекты медицины и фармации: образование, наука и практика // Международная научно-практическая конференция, посвященная 40-летию Южно-Казахстанской медицинской академии, г. Шымкент, Казахстан, 2019. – С. 25.

13. Агзамова Ш.А., Ахмедова Ф.М. Сывороточное содержание метаболита витамина Д (25(OH)D) у школьников 13–16 лет // Материалы VIII Съезда педиатров Узбекистана «Оказание медицинской помощи детям на этапе реформирования системы здравоохранения Республики Узбекистан», 15–16 октября 2019 г. – С. 6–7.

14. Ахмедова Ф.М., Агзамова Ш.А. Артериальная гипертензия у детей: немодулированные и потенциально устранимые факторы риска и их оценка: методические рекомендации. – Ташкент, 2019. – 31 с.

15. Агзамова Ш.А., Ахмедова Ф.М., Ахмедова Д.И., Шамансурова Э.А. Способы диагностики эндотелиальной дисфункции и ее профилактика при эссенциальной артериальной гипертензии у детей: методические рекомендации. – Ташкент, 2019. – 20 с.

16. Агзамова Ш.А. Ахмедова Ф.М. Программа для дифференциальной оценки артериального давления у детей: DGU 06260. 17.04.2019.

17. Агзамова Ш.А., Ахмедова Ф.М., Ахмедова Д.И., Шамансурова Э.А. Программа для скрининг-диагностики эндотелий-зависимых факторов риска формирования эссенциальной артериальной гипертензии у детей: №DGU 06439. 16.05.2019.