

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

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

ДАЛИМОВА ГУЗАЛЬ АБДУРАШИТОВНА

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ БЎЙИЧА ЎТКАЗИЛАДИГАН
СКРИНИНГ ҲИСОБОТЛАРИ АСОСИДА БИРЛАМЧИ
ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМНИНГ КЛИНИК - БИОКИМЁВИЙ
ТАСНИФИ**

14.00.03 – Эндокринология

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

Тошкент – 2020

УДК: 616.453-008.61-074/.078 (575.1)

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Далимова Гузаль Абдурашитовна

Ўзбекистон Республикаси бўйича ўтказиладиган скрининг
хисоботлари асосида бирламчи гиперальдостеронизмнинг
клиник - биокимёвий таснифи 3

Далимова Гузаль Абдурашитовна

Клинико-биохимическая характеристика первичного
гиперальдостеронизма по данным скрининга
по Республике Узбекистан 21

Dalimova Guzal Abdurashitovna

Clinical and biochemical characteristics of primary hyperaldosteronism on
the base of screening in the Republic of Uzbekistan 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published scientific works 42

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

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

ДАЛИМОВА ГУЗАЛЬ АБДУРАШИТОВНА

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ БЎЙИЧА ЎТКАЗИЛАДИГАН
СКРИНИНГ ҲИСОБОТЛАРИ АСОСИДА БИРЛАМЧИ
ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМНИНГ КЛИНИК - БИОКИМЁВИЙ
ТАСНИФИ**

14.00.03 – Эндокринология

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

Тошкент – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.4.PhD/Tib420 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Халимова Замира Юсуповна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Шагазатова Барно Хабибуллаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Бахриддин Фазлиддин Шамсиддинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

С.Д. Асфандиёров номидаги Қозоқ миллий тиббиёт университети.

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2020 йил «___»_____ куни соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Форобий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru; Тошкент тиббиёт академияси мажлислар зали.)

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

Диссертация автореферати 2020 йил «___»_____ да тарқатилди.

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

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

С.И. Исмаилов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда юрак-қон томир касалликлари учун асосий хавф омилларидан бири гипертензия ёки юқори қон босими бўлиб, у юрак хуружи ва инсултни келтириб чиқаради. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...юқори қон босими ҳар йили тўққиз миллион кишининг ўлимига олиб келади»¹. Илгари аксарият мутахассислар бирламчи гиперальдостеронизм (БГА) тарқалишини эссенциал гипертензияга эга беморларнинг 1 % идан кам деб тахмин қилишган. Бироқ ҳозирги вақтда баъзи муаллифлар берган маълумотларга кўра «...БГА барча АГли беморларнинг 10 % ини ташкил қилади (4,8 % альдостерон ишлаб чиқарадиган аденомалар; 5,2 % бошқа турдаги БГА: икки томонлама идиопатик гиперплазия, бирламчи бир томонлама гиперплазия, БГАнинг оилавий шаклларига тўғри келади»². Шу сабабли артериал гипертензия билан оғриган беморларда БГАни аниқлаш долзарб ҳисобланади.

Жаҳонда артериал гипертензия билан оғриган беморларда БГА касаллигини аниқлаш, иммуногенетик тадқиқотлар асосида касалликни эрта босқичда ташхислаш, даволаш ва профилактика усуллари такомиллаштиришга йўналтирилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада етакчи олимлар томонидан олиб борилган тадқиқотлар БГАни эрта ташхислаш усуллари такомиллаштириш, уни даволашда минералокортикоид рецепторининг ҳамда оператив давонинг аҳамиятини баҳолаш, артериал гипертензия билан оғриган беморларда БГА касалликларини эрта ташхислаш ва даволаш самарадорлигини ошириш мақсадида беморларни скрининг тизимига жалб қилиш, БГАли беморларни даволашнинг патогенетик механизмларини ишлаб чиқиш ва оптимал даволаш тизимини танлаш, аҳоли орасида касалликнинг келиб чиқиши ва ҳаёт сифатини яхшилашга йўналтирилган кенг миқёсли тадқиқот ишларини амалга ошириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан, эндокринологик касалликларни камайтириш борасида аҳолига эндокринологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш, эндокрин касалликларни эрта аниқлаш, даволашнинг самарали усуллари татбиқ этишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Шу билан бирга энкринология хизматини янада ривожлантириш, эпидемиологик вазиятни баҳолаш бўйича комплекс чора-тадбирлар қабул қилиш, шунингдек, эндокринология йўналишларини талаби юқори бўлган йўналишлар билан биргаликда қайта кўриб чиқишни тақозо этмоқда. Республика аҳолисига кўрсатиладиган ижтимоий ва тиббий хизмат сифатини ошириш, давлат ҳимоясига мухтож бўлувчи эндокрин касалликлар билан касалланишни камайтиришга алоҳида эътибор берилган.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 7 майдаги ПҚ–4295-сон «2019–2021 йилларда Республика аҳолисига эндокринология ёрдами кўрсатишни такомиллаштириш бўйича миллий дастурни тасдиқлаш тўғрисида»ги, 2017 йил

¹ World Health Organization, 2018., General information about hypertension.

² Sawka A.M., Young W.F., 2018; Schilbach K., Junnila R.K., Bidlingmaier M., 2017.

20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Кўп сонли тадқиқотлар кўрсатишича, БГА, ҳатто гипертензиянинг умумий популяциясида ҳам иккиламчи гипертензиянинг кенг тарқалган сабаби бўлиб, оғир гипертензияси бўлган беморларда БГА мавжудлигини текширишга кўрсатма бўлади. Эрта ташхис қўйиш БГА билан оғриган беморларнинг ўз вақтида даволаниши учун ҳал қилувчи аҳамиятга эга (Corssmit E.P.M., 2019). Ортиқча альдостероннинг тана аъзоларига зарар етказиши ва юрак-қон томир касалликлари хавфини ошириши исботланган. Ўз вақтида ташхис қўйиш ва даволашнинг тўғри тактикаси гиперальдостеронизм туфайли юзага келган БГА асоратларини бартараф қилиши мумкин (Akasaka H., 2019). БГА ни эрта ташхислаш учун АГ бўлган беморларда скрининг текширувларини ўтказиш талаб этилади.

Ҳозирги кунда БГА касаллиги артериал гипертензия билан оғриган беморларнинг 10% ини ташкил этиб, бундан 4,8% беморларда альдостерон ишлаб чиқарувчи аденомалар, 5,2% идиопатик гиперальдостеронизм ва БГАнинг бошқа турлари учраши бир қатор муаллифлар маълумотларида келтирилган (Sawka AM., Young WF., Thompson GB., 2018; Schilbach K1, Junnila RK2, Bidlingmaier M., 2019). Олимларнинг олиб борган илмий текширувлари натижалари шуни кўрсатадики, БГА билан оғриган беморларда АГ кечиши бир мунча хавфли бўлиб, бу беморларда инсульт, юрак ишемик касалликлари, миокард инфаркти, юрак етишмовчилиги ва буйрак патологиялари бир мунча илгари ривожланади (Pechere-Bertschi A., Herpin D L.H., 2016; Schilbach K., Junnila RK., 2019).

Ўзбекистон Республикасида БГАни скрининг қилиш бўйича ишлар олиб борилмаган ва ҳозирги вақтда БГА билан оғриган беморлар керакли муолажани олишмайди ёки АГ билан оғриган беморлар каби симптоматик даво қабул қилишади. Бу БГАни даволаш тактикасининг нотўғри танланишига ва инсульт, миокард инфаркти, фибрилляция каби эрта ва қайтариб бўлмайдиган асоратларнинг ривожланишига сабаб бўлмоқда. Кенг миқёсли скрининг текширувларини ўтказиш келажакда ушбу соҳада юзага келадиган муаммоларни бартараф қилади. Юқорида келтирилганлар ушбу тадқиқот ишини олиб бориш учун муҳим аҳамият касб этади.

Тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация акад. Ё.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослашган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказининг тадқиқот режасига мувофиқ ПЗ–20170928355. «Нейроэндокрин тизимининг (НЭТ) ўсмаларини

эрта ташхислаш ва дифференциал даволашнинг юқори технологияли усулларини ишлаб чиқиш» (2018–2020 йй.) амалий гранти доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ёмон сифатли гипертония билан оғриган беморларда БГА скринингини ўтказиш ва кардиоваскуляр хавф ривожланишини прогнозлаш моделини ишлаб чиқиш учун мақсадли аъзолар зарарланишининг частотасини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ёмон сифатли АГ билан оғриган беморларда БГА скринингини ўтказиш;

БГА ва гипертония касаллиги (ГК) билан оғриган беморларнинг клиник ва биокимёвий хусусиятларини ўзаро солиштириб аниқлаш;

Беморларда БГА турларининг гормонал ва визуализацион кўрсаткичларини тарифлаш;

БГА ва АГ билан оғриган беморларда юрак фаолиятининг (ЮФ) солиштира жихатларини баҳолаш;

БГА ва ГК билан оғриган беморларда бош мия магистрал томирларининг (УУА, ИУА, ТУА) доплерографик хусусиятларини қиёсий жихатдан таснифлаш;

кўп вариантли таҳлил асосида БГА бўлган беморларда кардиоваскуляр хавфни башоратлашнинг математик моделини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослашган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази поликлиникасига ҳамда Республика ихтисослашган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази поликлиникасига мурожаат қилган АГли 850 нафар бемор орасидан 202 нафар бемор (107 нафар (52,9%) эркак, 95 нафар (47,0%) аёл) танлаб олинган.

Тадқиқотнинг предмети қон зардобининг гормонал ва биокимёвий текширувлари, буйрак усти беги МСКТ материалларидан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун умумий клиник, биокимёвий, гормонал текширувлар, функционал тестлар, шунингдек, инструментал (буйрак усти безлари МСКТ) ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Ўзбекистонда илк бор юқори хавф гуруҳлари ўртасида ўтказилган 3 босқичли скрининг тадқиқоти асосида бирламчи гиперальдостеронизм даражаси аниқланган;

бирламчи гиперальдостеронизм ва гипертония касаллигининг дифференциал-диагностик жихатлари яъни юрак қон-томирлари асоратлари, артериал гипертензия намоён бўлишининг манифести, инсулт ва миокард инфаркти учраши сонининг оилавий анамнезга боғлиқлиги аниқланган;

тадқиқот натижасида ЭхоКГ, мия қон-томирларининг ультратовуш доплерографияси текширувида миқдорий ўзгаришлар билан бирламчи гиперальдостеронизмда нишон аъзоларнинг специфик зарарланиши аниқланган;

альдостерон миқдори ҳамда систолик ва диастолик артериал қон босими, охирги систолик ҳажм охирги диастолик ҳажм ва ҳайдаш фракциясининг регрессион таҳлили асосида бирламчи гиперальдостеронизмда юрак қон томирлари асоратларини башорат қилишнинг математик модели ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда замонавий, бир-бирини тўлдирувчи клиник, эпидемиологик, антропометрик, клиник, биокимёвий ва статистик усуллардан фойдаланилганлиги, шунингдек, текширилган беморлар сонининг етарлилиги билан асосланади. Хорижий ва маҳаллий тадқиқотлар билан АГ бўлган беморларда бирламчи гиперальдостеронизмни ташхислаш ва даволаш, хулоса ва натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, илк мартаба мультивариантли таҳлил асосида БГА билан оғриган беморларда кўп омилли таҳлил асосида юрак-қон томир хавфини башорат қилишнинг математик модели яратилганлиги, ушбу моделда БГА билан оғриган беморларда альдостероннинг кўрсаткичи ошиши билан САБ/ДАБ, охирги систолик ҳажм, охирги диастолик ҳажм ортиши ҳамда ҳайдаш фракцияси пасайиши улар орасида ўзаро боғлиқлик БГА патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланди.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти артериал гипертензия билан оғриган беморлар орасидан БГА эҳтимоллиги катта бўлган беморларни саралаб олиш учун сўровнома, БГАни эрта ва дифференциал ташхислашда қўллаш учун БГАни ташхислаш алгоритми, касаллик оқибатда келиб чиқадиган юрак-қон томир асоратлари хавфини башоратлаш мезонларини ва патогенетик асосланган даволаш дастури, даволаш самарадорлигини ошириш ва беморлар ҳаёти сифатини яхшилаш имконини бериши, мавжуд халқаро тадқиқот протоколлари билан таққослаганда бажарилиши енгил ва катта сарф-харажат талаб этмайдиган БГА скрининги таклиф қилинганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ёмон сифатли гипертензия билан оғриган беморларда БГА скринингини ўтказиш ва кардиоваскуляр хавф ривожланишини прогнозлаш моделини ишлаб чиқиш учун мақсадли аъзолар зарарланишининг частотасини баҳолаш асосида:

ёмон сифатли гипертензия билан оғриган беморларда БГАнинг ташхиси бўйича тадқиқотлар натижалари «Бирламчи гиперальдостеронизмни ташхислаш алгоритми» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 21 октябрдаги 8р-м/374сон хулосаси). Ушбу услубий тавсиянома АГ билан оғриган беморларда БГАни эрта ташхислаш самарадорлигини ошириш ва ўз навбатида даволашнинг мос усулини танлаш имконини берган;

олинган натижалар соғлиқни сақлашнинг амалиётига, жумладан, Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг акад. Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослашган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида, шунингдек, барча даражадаги эндокрин хизматларининг амалий фаолиятида, жумладан, Самарқанд ва Хоразм вилоят эндокринология диспансерларида жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 26 декабрдаги 8р-м/253сон хулосаси). Тадқиқот натижаларини жорий этиш АГ синдроми бўлган беморларда БГА ташхисини аҳамиятли даражада яхшилаган ҳамда ўз вақтида даволашнинг мос усулини қўллаш орқали касаллик асоратларини камайтириш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 12 та илмий иш нашр қилинган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та илмий мақола, 5 таси миллий ва 1 таси хорижий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, беш боб, хулоса, адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 118 бетдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг республика фани ва технологиялари тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари белгилаб олинган ҳамда тадқиқот объекти ва предмети аниқланган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, ишнинг янгиликлари, назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этилганлик ҳолати ҳамда нашр этилган ишлар ва диссертация ишининг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Бирламчи гипералдостеронизм муаммосининг замонавий ҳолати**» деб номлаган биринчи бобида муаммонинг замонавий ҳолатига доир ўзимизда ва чет элларда чоп этилган маълумотлар таҳлил этилган. БГАнинг тиббий-ижтимоий аспекти акс эттирилган, кечишининг диагностик ва клиник вариантлари, даволашнинг замонавий жиҳатлари, шунингдек унинг клиник-диагностик хусусиятлари таҳлил қилинган. Бунда ўрганилаётган муаммога доир кўп марказли тадқиқотлар натижаларидан фойдаланилган.

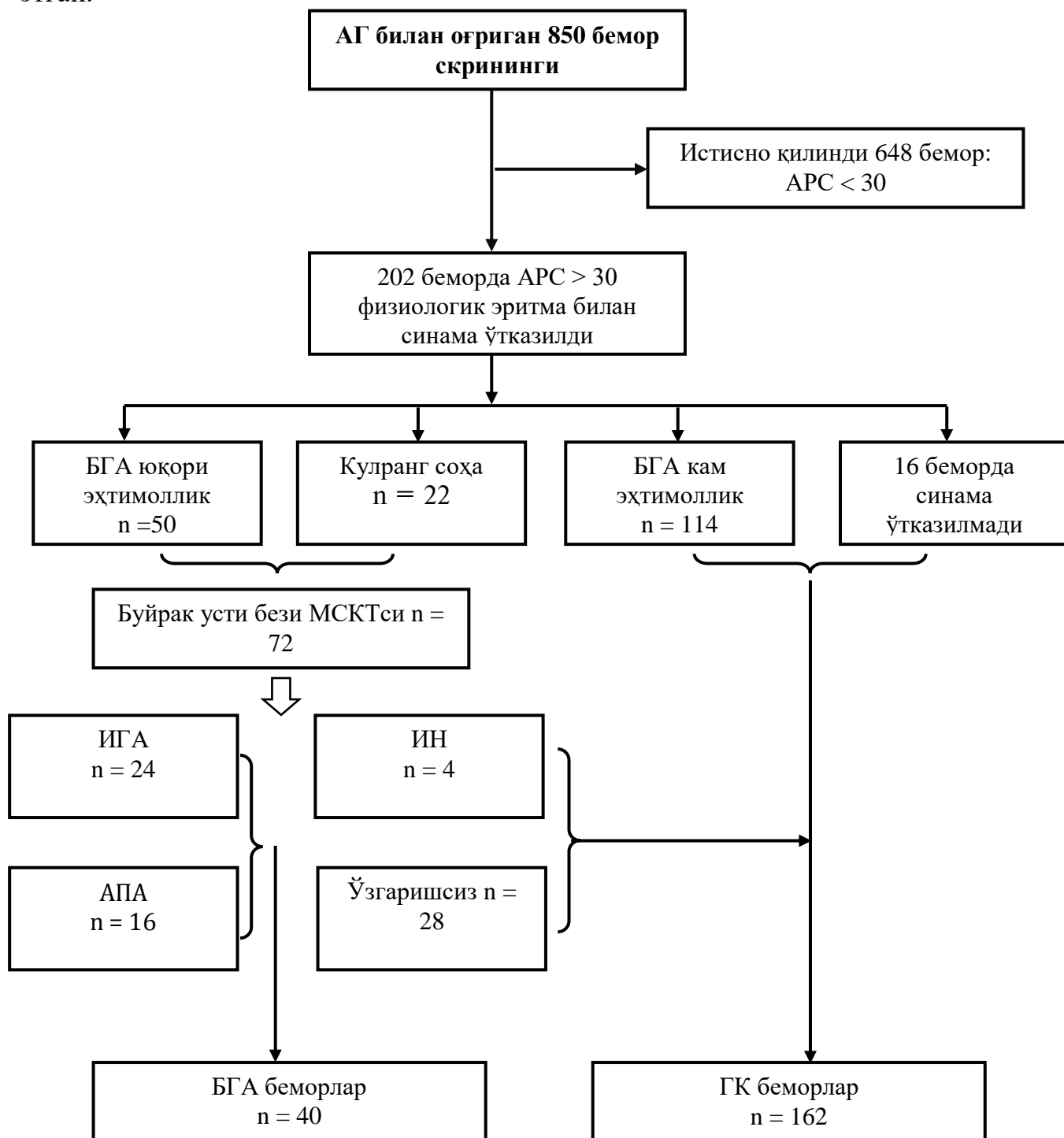
Диссертациянинг «**Тадқиқот материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида клиник материалнинг таснифи ва тадқиқот усуллари (биокимёвий, гормонал, визуал ва статистик) акс эттирилган.

Тадқиқот 2018-2019 йиллар давомида ЎзР ССВ акад. Ё.Х.Тўрақулов номидаги РМИАТ эндокринология ва РМИАТ кардиология марказига мурожаат қилган 850 нафар ёмон сифатли артериал гипертензияга эга беморларни қамраб олган. Ёмон сифатли гипертензияси бўлган беморларда БГА скрининги 3 босқичда ўтказилган (1-расм).

БГА скрининги ЎзР ССВ акад. Ё.Х.Тўрақулов номидаги РМИАТЭМ поликлиникасида ва РМИАТКМ Артериал гипертензия лабораторияси ходимлари билан ҳамкорликда бажарилди. Беморлар Европа эндокринологлар жамияти тавсияларига (1916) кўра танланди. АРН (альдостерон-ренин нисбати) скирининг усулини ташкил этган.

I босқичда ГА ли 850 кишининг скрининг текширувидан сўнг уларнинг барчасидан альдостерон ва ренинга текшириш учун қон олинди ва альдостероннинг ренинга нисбати (АРН) аниқланди. Жаҳон эндокринологлари

жамияти тавсиясига кўра, бирламчи гиперальдостеронизм учун диагностик мезон $APH > 30$ тарзида қабул қилинди. Тестга 4 ҳафта қолганида беморларга спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид, диуретиклар, қизилмия илдизи препаратлари, икки ҳафта қолганида эса иАПФ, АРА, бета-блокаторлар ва тиазид диуретиклар бекор қилинди. Ифодаланган ГА ли беморларга гипотензив препаратлар АРН кўрсаткичларига таъсир кўрсатмайдиган верапамил, доксазозин, празозинга алмаштирилди. АРН тести натижаларига кўра, скринингга қатнашган 850 ГА ли шахслардан 202 нафариди (23%) АРН нинг кўрсаткичи юқори бўлди ва ўртача $197,6 \pm 144,5$ (41,7-342,2) ни ташкил этган.



1-расм. БГА скрининги

II босқичда физиологик эритмаси билан синов ўтказилди. БГА ни истисно қилиш учун АРН кўрсаткичлари юқори бўлган 202 беморга, халқаро клиник тавсияларга кўра (2016), юқори даражадаги сезгирлик (95 %) ва ўзига хос хусусиятларга (94%) эга бўлган изотоник NaCl эритмаси билан синов ўтказилган.

III босқичда буйрак усти беши МСКТ текшируви ўтказилди. Изотоник NaCl эритмаси билан ўтказилган синовдан кейин танлаб олинган 72 беморда тизимдаги бузилишларни аниқлаш мақсадида буйрак усти беши МСКТ текширувини ўтказилган.

Диссертациянинг «**Бирламчи гиперальдостеронизмнинг скрининг натижалари**» деб номланган учинчи бобида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги Республика Ихтисослашган Эндокринология Илмий Амалий Тиббиёт Маркази поликлиникасига ҳамда Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлиги Республика Ихтисослашган Кардиология Илмий Амалий Тиббиёт Маркази поликлиникасида амалга оширилган скрининг натижалари тақдим этилди. Тадқиқотимизда биз хавфли гипертензияли 850 беморни кўриқдан ўтказдик, уларнинг 448 нафари эркаклар, 402 нафари аёллар. 16 ёшдан 74 ёшгача бўлган бу беморларнинг ўртача ёши $38,2 \pm 18,2$ ёшни ташкил этди. БГАни аниқлаш мақсадида бу беморларда альдостерон ва ренин даражалари ўрганилди. Ушбу натижалар асосида хавфли артериал гипертензияга эга 202 (23 %) бемор танланди, уларда АРН 41,7 дан 342,2 гачани, ўртача $197,6 \pm 144,5$ ни ташкил қилди. АРН асосидан танланган 202 ҳолатларда физиологик эритма билан синов ўтказилди ва унинг натижалари БГА ташхиси ва даволаш бўйича халқаро тавсияларга (2016) мувофиқ баҳоланди. Беморлар 3 гуруҳга ажратилди: БГА катта эҳтимолликга эга (синовдан сўнг альдостерон > 100 пг/мл); «кулранг соҳа» да альдостерон 50 дан 100 пг/мл оралиғида бўлди; альдостерон 50 пг/мл дан паст бўлганда БГА эҳтимоли кичик деб қабул қилинди. Беморларни ушбу тестга тайёрлаш АРН тестига тайёргарлик сингари ўтказилган. 1-жадвалдан аниқ бўладики, натрийли юклама билан ўтказилган синовдан кейин 50 (25%) беморда альдостерон даражаси 100 пг/мл га пасайди (ўртача $363,4 \pm 10,1$) ва бу беморларда БГА нинг юқори эҳтимолликка эгаллигини кўрсатди. 22 (10,8 %) беморда альдостерон даражаси 50-100 пг/мл оралиғида бўлди (ўртача $76,3 \pm 9,4$) ва бу «кулранг соҳа» га тўғри келди, 114 беморда (56%) альдостерон даражаси 50 пг/мл ($36 \pm 8,1$) дан пастга тушди.

1-жадвал

БГА ташхисини тасдиқлаш: физиологик эритма билан синов

Кўрсаткичлар	Синовгача	Синовдан сўнг		
		БГА нинг эҳтимоли юқори	«Кулранг соҳа»	БГА нинг эҳтимоли кам
Альдосте-рон, пг/мл	$525,4 \pm 191,9$	$363,4 \pm 10,1$	$76,3 \pm 9,4$	$36 \pm 8,1$
Кол-во	186	50	22	114

16 беморда (8 %) тест ўтказилмади, чунки уларнинг баъзилари тестдан воз кечишди, баъзиларининг ЭКГ ларида эса аритмия қайд этилган.

Шундай қилиб, АРН дан кейин танланган 202 бемордан 72 нафари (35,6 %) БГА эҳтимолили беморлар деб қаралди, 130 (64 %) бемор БГА гуруҳидан чиқарилди. Ташхисни янада аниқлаштириш учун ушбу 72 бемор буйрак усти беи МСКТ нинг 3 босқичли скринингидан ўтди. Буйрак усти безлари МСКТ натижаларига кўра, 72 бемордан 28 нафариди буйрак усти безлари тузилишида оғишлар кузатилмади, 4 нафариди (5,5 %) чап буйрак усти безининг ҳосилалари 2 дан 3 см гача бўлганлиги аниқланди. Биз уни инсиденталома деб билдик, чунки бу беморларда гормонал оғиш ва буйрак усти безларининг клиник патологияси мавжуд эмас. 40 (55,5 %) беморнинг буйрак усти безларида турли хил таркибий ўзгаришлар юз берган: 16 нафариди буйрак усти безларининг 1 см гача тугунлари (10 нафариди чапди; 6 нафариди ўнгди), 24 нафариди буйрак усти безлари гиперплазияси (улардан 16 таси диффуз ва 8 таси тугунли) мавжуд. АГ билан касалланган 850 беморнинг атиги 40 нафариди ўтказилган скринингнинг барча тестлари ижобий натижа билан якунланди, бу юқори хавф гуруҳининг 4,7% иди БГА борлигидан, ёмон сифатли гипертензия билан оғриган беморлар ва АРН тести ижобий бўлган беморлар 19,8% ни ташкил этишидан далолат беради.

Қўйилган масалаларга мувофиқ БГА ли 40 бемор ва ГХ ли 162 беморда тўлиқ клиник-гормонал, биокимёвий, визуализацион текширувлар ўтказилди. Улар тадқиқотнинг икки асосий гуруҳини ташкил этишди: биринчи гуруҳ – 40 бирламчи альдостеронли беморлар (16 аёл, 24 эркак) ва иккинчи гуруҳ – 162 гипертония касаллигили беморлар (79 нафар аёл, 83 эркак). Текширув натижаларига кўра биз беморларни жинси ва ёши бўйича тақсимладик (ЖССТ, 2017 йил). БГА билан касалланганларнинг 60 % эркаклар ва 40 % аёллардан иборат. Бундан ташқари, аёл ва эркак беморларнинг аксарияти меҳнатга лаёқатли ёшга тўғри келган.

БГА билан оғриган беморларнинг мурожаат этишлари частотасини таҳлил қилиш кардиологга – 17 бемор (42,5 %), терапевтга – 9 ҳолатда (22,5 %), неврологга – 8 ҳолда (20 %), урологга – 2 (5 %) ва фақатгина 4 ҳолда (10 %) эндокринологга мурожаат қилинганини кўрсатди, бу эса эндокринологларнинг БГА огоҳлантириш диагностикаси бўйича билимларини ошириш зарурлигини кўрсатган.

Тадқиқотимиз таҳлили шуни кўрсатдики, БГА билан оғриган 40 бемордан 24 нафарининг (60 %) ота-оналарида қон-томирлари фожеалари бўлган, 40 ёшгача бўлганлар уларнинг 40 %ни ташкил этди, ва 50 %ни ташкил этган 20 бемор миокард инфаркти билан оғриганлар, уларнинг 32 % 40 ёшгача бўлган. Инсулт ва миокард инфаркти 20 % (8 нафар) ҳолатларда содир бўлган: 40 ёшгача бўлган гипертензияли ота-оналар ва 40 ёшдан ошганлар 95 % ва 5 % ни ташкил этишган, яъни БГА билан юрак томирлари хасталиклари (ЮТХ) алоҳида ва комбинацияланган ҳолда гипертензия билан оғриган 38 беморда (95 %) ГА фониди ривожланган. Гипертензия билан оғриган 162 бемордан 11 тада (6,7 %) 40 ёшгача ва 32 тада (19,7 %) 40 ёшдан кейин ЮТХнинг ривожланиши ва кузатилди БГА нинг кейинги хусусияти – гипертензия даражасидир. Биз гипертензия

кечишига қараб беморларни 3 гуруҳга ажратдик: доимий, даврий ва кирза. БГА билан оғриган беморларда гипертензия кечиши асосан доимий характерга эга бўлиб, у 72,5 % ни ташкил этди, даврий ва кризли кечиши камроқ учради ва гипертензияли беморларда даврий гипертензия кечиши устунлик қилди.

Тадқиқот вазифаларига мувофиқ, биз юрак-қон томир ҳодисаларининг частотасини ўрганиб чиқдик ва уларнинг БГА да ишончли даражада аҳамиятли эканлигини аниқланган (2-расм).

2-расм. БГА ва ГК билан оғриган беморларда юрак-қон томир ҳодисаларининг частотаси

Клиник жиҳатдан АГ ни БГА дан ажратиш жуда қийин, чунки ҳар иккала ҳолатда ҳам гипертензия бош оғриғи, бош айланиши, қулоқдаги шовқин, кўз олди қоронғулашиши, кўриш ва юрак-қон томир фаолияти бузилишлари билан намоён бўлади. Ушбу симптомлар орасидаги характерли патогномик ҳодисаларни аниқлаш учун биз беморларнинг иккала гуруҳидаги барча клиник кўринишларни алоҳида-алоҳида таҳлил қилдик ва қуйидаги симптомлар БГАда устунлик қилади деган хулосага келдик: юрак соҳасида оғриқ (87 %, $P < 0,0001$), оёқ-қўлларда увушиш (85 %), асабийлашиш (82,5 %, $P < 0,0001$), оғиз қуруқлиги (80 %, $P < 0,0001$), безовталик-депрессия синдроми (80 %, $P < 0,0001$), мушакларнинг кучсизлиги (75 %, $P < 0,0001$), сурункали чарчоқ (72,5 %), ҳаво етишмаслиги ҳиси (70%), миоплегия (65 %, $P < 0,0001$), нафас сиқиши хуружлари (62,5 %, $P < 0,0001$), полиурия (67,5 %, $P < 0,0001$) ва тетаник тутқаноқ хуружлари (57,5 %).

Ушбу боб натижаларини таҳлил қилиб, биз БГА билан оилавий тарихда юрак-қон томир фалокатларининг юки таъсирида гипертензиянинг янада оғир ва давомли кечишини аниқладик. БГАда турли хил клиник кўринишлар билан бир қаторда юрак-қон томир тизимининг кўпроқ зарарланиши, асаб-мушаклар ва буйрак билан боғлиқ муаммолар рўй берган.

Диссертациянинг «**БГА билан оғриган беморларнинг гормонал, биокимёвий ва визуал таснифлари**» деб номланган тўртинчи бобида АГ билан оғриган беморларда ўтказилган скрининг маълумотлари асосида

аниқланган БГА билан оғриган беморларнинг гормонал, биокимёвий ва визуал таснифлари тадқиқ этилган.

Гипертензиянинг асосий сабаби альдостероннинг ҳаддан ташқари ажралиб чиқишидир. Альдостерон ортиқчалиги томир тонусининг ортишига олиб келади ва нерв-мушак, юрак-қон томир тизимларининг ўзгариши билан намоён бўладиган клиник кўринишларга олиб келади. Шунини ҳисобга олган ҳолда, бизнинг кейинги вазифамиз БГА билан оғриган беморларнинг гормонал ва биокимёвий кўрсаткичларини тавсифлаш бўлди.

БГА ва АГ билан оғриган беморларда альдостерон ва ренин даражаси қиёсий жиҳатдан ўрганиб чиқилди. БГА бўлган беморларда альдостерон даражаси ўртача $682,3 \pm 245,2$ пг/мл ни ва ренин даражаси эса ўртача $2,72 \pm 1,6$ мкМЕ ни ташкил қилди. Айни вақтда гипертензия билан оғриган беморларда альдостерон даражаси ишончли паст ($162,4 \pm 62,1$ пг/мл) ва ренин даражаси юқори бўлиб, ўртача $11,2 \pm 3,2$ мкМЕ ни ташкил қилган.

Биз БГА бўлган беморларда САБ, ДАБ билан альдостерон ўртасидаги муносабатни ўрганиб чиқдик.

Регрессион таҳлил альдостерон ва СБП, ДБП ўртасидаги аҳамиятли даражадаги ижобий алоқани аниқлади. Қондаги альдостерон миқдорининг 10 пг/мл га ортиши ДАБ нинг 5,4 мм сим.уст.га ва САБ нинг эса 2,37 мм сим.уст.га кўтарилишига олиб келади ва бу альдостерон даражасининг ошиши ДАБ даражасига кўпроқ таъсир қилишини кўрсатган.

БГА нинг муҳим патогенетик жиҳатларидан бири бу қоннинг электролит таркибидир. Тадқиқотларимизда БГА ҳолида калий даражаси 3,1 дан 3,6 ммол/л гача ўзгариб, ўртача $3,4 \pm 0,28$ ммол/л ни ташкил қилди. Шунини таъкидлаш лозимки, беморларнинг 70 %ида калий даражаси меъёр чегараларида бўлди ва 30 %ида унинг пасайгани аниқланди. АГ билан оғриган беморларда натрий даражаси 117,7 дан 152,3 ммол/л гача ўзгариб, ўртача $135 \pm 17,31$ ммол/л ни ташкил қилган.

3-расм. Альдостерон (пг/мг) нинг САБ ва ДАБ (мм сим. уст.) га боғлиқ равишда ўзгариши

Гуруҳлардаги ишончли фарқлар қондаги калий, натрий, глюкоза, креатинин ва МАУ каби кўрсаткичларида бўлди ($P < 0,001$). НbАс ва КФТ бўйича ишончли фарқ топилмади. Аммо беморларнинг иккала гуруҳида ҳам КФТ меъёридан ишончли даражада паст бўлди (меъёрий КФТ: эркаларда

125 мл/мин, аёлларда 110 мл/мин). Иккала гуруҳда ҳам қондаги натрий, глюкоза, креатинин ўртача кўрсаткичлари меъёрий бўлган.

Бизнинг кейинги вазифамиз БГА ва АГ билан оғриган беморларда юракнинг функционал ҳолатини қиёсий жиҳатдан тавсифлаш бўлди. Бунинг учун биз барча беморларда электрокардиографик тадқиқотларни ўтказдик. ЭКГ кўрсаткичлари шуни намойиш этишдики, БГА бўлган беморларда юрак уриши 1 дақиқада 56 дан 74 гачани ташкил этади, QT оралиғи ўртача $0,43 \pm 0,03$ сек га тўғри келади. Шу билан бирга, АГ билан оғриган беморларда юрак уришида сезиларли даражада ўзгариш пайдо бўлди ЮУЧ камайди ва QT оралиғи қисқарди. Бундан ташқари, 11 беморда (27,5 %) БГА билан чап қоринча гипертрофияси (ЧКГ), 11 (27,5 %) бемор миокардидаги метаболик ўзгаришлар (ММУ), 2 (5 %) бемор миокардидаги дистрофик ўзгаришлар (МДУ) ва 10 (25 %) беморда PQ қисқариши қайд этилди. Гипертензияли беморларда айти шу кўрсаткичлар мос равишда 22, 52, 9 ва 8,5 %ни ташкил этди. Юрак фаолиятида калий даражасининг аҳамияти ва гиперальдостеронизм даврида унинг даражаси четланишлари мумкинлиги туфайли биз калий концентрациясига боғлиқ равишда ЭКГ кўрсаткичларини таққосладик. QT чўзилишининг БГА ли беморларда (53,3 %) гипокалемик варианты билан оғриган беморлардагига нисбатан (12 %) катта эканлиги аниқланган.

Гипокалиемиа юрак-қон томир натижаларини ривожланишида бузувчи ва агрессив омил ҳисобланади, шунинг учун биз калий даражаси ва QT оралиғи ўртасидаги боғлиқликни ўрганилган.

Калий даражаси ва QT оралиғи ўртасидаги корреляция коэффиценти аниқланди: $r = -0,7$ ($P = 0,0001$). Корреляция коэффицентининг бу қиймати кўрсатадики, ушбу икки кўрсаткич ўртасида кучли салбий чизикли муносабат мавжуд: қондаги калий миқдорини бир бирликка пасайиши билан QT интервали $0,08$ сек га узайган.

Бир қатор тадқиқотларда альдостерон ва липид спектрининг алоҳида ташкил этувчилари ўртасидаги патофизиологик боғлиқлик мавжуд бўлиши мумкинлиги муҳокама қилинган. Шуни ҳисобга олган ҳолда, биз БГА бўлган беморларнинг липид профил кўрсаткичларини қиёсий жиҳатдан таҳлил қилдик. Липид спектрининг асосий кўрсаткичларини таққослаганда, БГА бўлган беморларда гипертензия билан оғриган беморларга нисбатан фақатгина қонда умумий холестерин миқдори ошганлиги аниқланди ($P < 0,001$). Шундай қилиб, БГА ва АГ билан оғриган беморларда умумий клиник ва биокимёвий тадқиқотлар кўрсаткичларини таққослашда маълум сезиларли фарқлар (калий, қон натрийси, глюкоза, креатинин, МАУ да) ва БГА бўлган беморларда фибриноген, ПТИ, УХ ўзгаришларининг юқори бўлиши аниқланган ($P < 0,001$).

МСКТ скрининги натижасида танланган 72 беморнинг буйрак усти безлари текширилди (3-бобга қаранг). 72 беморнинг МСКТ маълумотлари асосида 44 (61%) беморнинг буйрак усти безларида тизимли касалликлар мавжудлиги аниқланди, 28 (39 %) беморда нормал ҳолат қайд этилди. 44 (61%) ҳолнинг 16 тасида (36,4 %) 1 см гача буйрак усти безлари (уларда 6 таси ўнг томонда), 24 (54 %) ҳолда буйрак усти безлари гиперплазияси, жумладан 16 ҳолда тарқоқ вариант, 8 та нодулла аниқланди. Гиперплазияли 4 (9 %)

беморда буйрак усти безининг шаклланиши (инцидентал) аниқланди. Умумий ҳолда БГА фақатгина 40 беморда қайд этилган.

Шундай қилиб, буйрак усти безларининг МСКТ текширувлари физиологик эритма билан синовга нисбатан юқори ишончга эга эканлигини исботлайди, чунки NaCl билан олинган намуна натижаларига кўра ушбу 40 беморлар БГА эҳтимоли юқори деб топилган гуруҳда эдилар. Буйрак усти безларининг МСКТ натижаларига кўра, иккала буйрак усти безларининг диффуз ёки нодуляр гиперплазияси ёки чап буйрак усти безининг нодуляр гиперплазияси, шунингдек, буйрак усти безининг ўнг/чап медиал оёғи ҳажмининг ошиши, тўқима зичлигининг ошиши мос равишда $33,5 \pm 8,4/32,6 \pm 8,8$ ни ташкил қилиши асосида БГА мавжудлиги ҳақида ўйлаш талаб этилган.

Доимий ГА шароитида асосий юкланиш юрак-қон томир тизимига тушишини ҳисобга олиб, эхокардиография усули ёрдамида унинг функционал характеристикасини қиёсий жиҳатдан ўргандик. БГА билан эхокардиографик манзара МЖП нинг қалинлашувини ўз ичига олди, бунда ОСХ ва ОДХ нинг сезиларли даражада ўсиши ва ХФ нинг $55 \pm 2,9$ гача пасайиши кузатилди. Ушбу ўзгаришлар гиперальдостеронизмда чап қоринча бўшлиғи (ОСХ, ОДХ, ОСЎ, ОДЎ) ишончли ўсганини, деворлари қалинлашгани туфайли чап ва ўнг қоринча миокардининг гипертрофияси мавжудлигини ва кичик қон айланиш доирасида АБнинг юқорилигини (ўпка гипертензиясини) кўрсатди. Ҳайдаш фракциясининг пасайиши гиперальдостеронизм ҳолида гипертензия жиддий оғирлик даражасига ва зарарли таъсирга эга эканлигидан далолат берган.

Бизнинг тадқиқотларимиз асосида БГА билан оғриган беморларда АГ билан оғриган беморларга қараганда чап қоринча гипертрофияси даражаси юқори бўлганлиги ва альдостерон чап қоринча гипертрофияси ва юрак асоратлари пайдо бўлишига олиб келадиган юрак фиброзини келтириб чиқаради, деб мантиқан тахмин қилиш мумкин. Альдостерон юрак-қон томир тизимига бир неча механизмлар, жумладан юрак-қон томир ремодуляцияси, эндотелий дисфункцияси, қон томир яллиғланиши ва атеросклероз орқали зарарли таъсир кўрсатади.

Яхши маълумки, альдостерон ҳам морфологик ва ҳам функционал жиҳатдан артериал деворнинг қаттиқлигини ошириш учун жавобгардир. Кўтарилган артериал қаттиқлик атеросклерознинг ва МИ, мия қон томир касалликларини башоратлашнинг кучли маркеридир. Бундан ташқари, уйку артериясининг КИМ қалинлиги юрак-қон томир ва мия қон томирларининг жароҳатлари билан боғлиқлиги аниқланди. Шундан келиб чиққан ҳолда, биз мия қон оқимининг бузилиш даражасини баҳолаш учун ультратовуш текшируви ёрдамида экстракраниал мия томирларининг ҳолатини ўрганиб чиқдик. Келиб чиқиши турли хил бўлган артериал гипертензияли 80 беморда КИМ қалинлиги, ёшига қараб стенотик жараёнлар ва АСБ мавжудлиги аниқланади. Америка кардиологлари жамиятининг тавсияларига кўра (2008 й.), КИМ нинг бўсағавий катталиги 45 ёшгача 0,7 мм ни, 45-60 ёшлар орасида 0,8 мм ни, 60 ёшдан ошгандан кейин 0,9 мм ни ташкил этади. Ушбу тавсияга мувофиқ текширилган беморларнинг ёш категорияларида КИМ таҳлил қилинди ва КИМ нинг қалинлашиш частотасининг БГА ҳолида (23 нафар, 57,5 %) АГ га

қараганда (19 нафар, 47,5 %) катта эканлиги қайд этилди. Айни вақтда БГА 30-44 ёшлар орасида (35 %), АГ эса 60-74 ёшларда (22,5 %) кенг тарқалиши аниқланган.

Аниқлашимизча, БГА ли беморларда КИМ нинг қалинлашиши частотаси умумий ҳолда 57,5 %ни ташкил этади. Бу беморларда гипертензиянинг давомлилиги ўртача $3,77 \pm 3,33$ йилни ташкил этди. АГ ли беморларда КИМ нинг қалинлашуви 47,5 % ҳолда қайд этилди ва гипертензиянинг умумий давомийлиги ўртача $6,1 \pm 5,6$ йилга тўғри келди. Бундан келиб чиққан ҳолда хулоса қилиш мумкинки, БГА да АГ га нисбатан альдостероннинг ортиқчалиги бош магистраль томирларининг интим-медиа комплекси қалинлигининг ортиши кўринишидаги нохуш ремоделлашувининг жадал ривожланишига олиб келади ($6,1 \pm 5,6$ йилга қарши $3,7 \pm 3,3$ йил).

Бошнинг асосий артериялари (БАА) ўзгариши моҳиятини таҳлил қилдик ва умумий уйқу артериясининг (УУА) стенози кўп ривожланишини аниқладик. У БГА ли 18 беморда (45%), АГ ли (12) беморда (30 %) гипертензиянинг сабабидан боғлиқ бўлмаган ҳолда ички уйқу артерияси (ИУА), ташқи уйқу артерияси (ТУА) ва умуртқа артерияси (УА) да учраган.

Бош мия магистраль томирларидаги ўзгаришларни ёшга боғлиқ тарзда ўрганиш УУА стенозларининг аҳамиятли частотаси меҳнатга лаёқатли ёшларга тўғри келишини кўрсатди. Бу ҳол альдостероннинг томирлар деворларига бевосита таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин. Айни ҳолда БГА ли беморларда УУА стенозлари (25 %) меҳнатга лаёқатли ёшлар орасида (30-45 ёшларда) кўпроқ бўлиб, АГ давомлилиги ўртача $4,1 \pm 0,6$ йилни ташкил этди. Айтиш лозимки, гипертония томирлардаги мураккаблашувлар ривожланишининг хавфли омилларидан бўлгани каби БГА ли беморларда альдостероннинг ҳаддан ташқари кўп ишлаб чиқилиши юқори АБ туфайли рўй берадиган шикастланишларнинг кўшимча салбий омилли бўлиб қолади. Чунки альдостерон оксидланиш стрессини келтириб чиқаради ва у эса томирлар фиброзига олиб келади. Бундан ташқари, эндотелиал яллиғланиш бош мия томирлари тармоғининг салбий ремодуляциясига кўмаклашади ва шу орқали томирларнинг диаметрини кичрайтиради, уларнинг эластиклигини камайтиради ва церебрал ишемия вақтида бош мия томирлари дилатациясини янада ёмонлаштиради.

Шундай қилиб, бош мия экстракраниал доплерографик текширувнинг БГА ва АГ билан солиштирма таҳлил қилиш асосида БГАда МАГ нинг аҳамиятли даражадаги частотаси ва стенозини юқорилиги аниқланди. Бу БГА билан оғриган беморларда инсулт частотаси юқорилигига сабаб бўлади.

Умуман олганда, эхокардиография, БЦА нинг БГА ва АГ ёрдамида ультратовуш ёрдамида юрак-қон томир тизимининг ҳолатини баҳолаш бўйича тадқиқотлар БГАда касалликларнинг даражада даражада устун эканлигини кўрсатди.

Шундай қилиб, БГА нафақат биокимёвий ва гормонал хусусиятларга эга, балки ЭКГ ва эхокардиографияда бир қатор таркибий ва функционал ўзгаришлар, жумладан икки томонлама сканерлаш пайтида ГМ асосий

томирларининг атеросклеротик стенозининг частотаси ёшлар орасида устун эканлиги аниқланди.

Диссертациянинг «БГАда юрак-қон томир натижаларини башорат қилишни математик моделлаштириш» деб номланган бешинчи бобида амалга оширилган. ЭхоКГ бўйича олдинги бобларнинг БГА га доир натижаларига кўра, беморларга катта азият етказувчи омилларнинг асосийлари КСО, ҚДО ва ҲФ бўлди. Шу туфайли биз кўп омилли математик моделлаштиришни амалга оширишга қарор қилдик. Математик модель тузиш учун дастлаб альдостеронлар ва АРС, ёши, САБ, ДАБ, АГ давомийлиги, ТВИ, УХ, калий, натрий, ПТИ каби омиллар орасидаги регрессия таҳлилинини ўтказдик (4-расм).

4-расм. Альдостерон билан АРС, бемор ёши, САБ, ДАБ, АГ давомийлиги, ТВИ, УХ, калий, натрий, ПТИ ўртасидаги регрессия таҳлили

Регрессия таҳлилининг натижаларига асосланиб, альдостерон билан тўғридан-тўғри чизиқли корреляцияни кўрсатадиган энг муҳим омиллар аниқланди. Ушбу омиллар ОСХ, қон натрийси, АРС, ДАБ ва САБ эди. Шу муносабат билан биз БГАда юрак-қон томир касалликларининг математик моделини яратишга ҳаракат қилдик.

Қулайлик учун биз қуйидагиларни таъминлаймиз: Y – ОСХ; X_1 – альдостерон; X_2 – АРН; X_3 – натрий; X_4 – ДАБ; X_5 – САБ.

Агар биз r_{YX_i} ёрдамида Y ва X_1 кўрсаткичлари орасидаги ҳамда $r_{X_iX_j}$ ёрдамида i ва j омиллари орасида корреляция коэффициентларини аниқласак, қуйидаги хулосаларга келишимиз мумкин: альдостерон, АРС, натрий, ДАБ ва САБ омиллари ОСХ билан ижобий корреляцияга эга. Бу эса ушбу омиллар ўртача қийматларининг ортиши ОСХ нинг ўртача ўсишига олиб келишини кўрсатади. Танланган параметрларнинг корреляцион матрицаларини жадвал шаклида ёзамиз (2-жадвал).

Танланган параметрларнинг корреляцион матрицаси

Катталиклар	Y	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅
Y	1	0,465	0,319	-0,450	0,408	0,367
X ₁	0,465	1	0,828	-0,645	0,598	0,646
X ₂	0,319	0,828	1	-0,654	0,554	0,589
X ₃	-0,450	-0,645	-0,654	1	-0,482	-0,435
X ₄	0,408	0,598	0,554	-0,482	1	0,933
X ₅	0,367	0,646	0,589	-0,435	0,933	1

Чизиқли регрессия модели асосида олинган 2-жадвал таҳлил қилинганида, X₁ ва X₂ омиллар ўртасида кучли чизиқли боғлиқлик мавжудлиги альдостерон ва кортизол ўртасидаги корреляция коэффиценти орқали ифодаланганлиги аниқланди. Биз бир вақтнинг ўзида ушбу иккита кўрсаткични моделлаштира олмаймиз, чунки кўпколлинеарлик моделга салбий таъсир кўрсатади.

Y билан бошқа кўрсаткичлар орасидаги боғланишни тузайлик. Хусусий ҳолда, x₁ орасидаги боғланиш қуйидагича бўлди:

$$Y = 64,8 + 0,05x_1.$$

Демак, ўзгармаснинг 64,8 қиймати шуни аниқлатадики, агар шартли қиймат x₁ нолга тенг бўлса, ОСХ нинг қиймати 64,8 бўлади. Бу альдостероннинг битта бирликка ортиши, бошқа мезонлар ўзгаришсиз қолганида, ОСХ қийматининг 0,05 га ошириши мумкинлигини кўрсатади. Бу моделда x₁ омил энг яхши предиктор ҳисобланди. Ушбу омил учун VIF таҳлили ўтказилди ва кўп коллинеарлик муаммоси йўқлиги сабабли, ушбу моделни прогноз қилиш учун ишлатса бўлади.

Қурган математик моделimiz шуни кўрсатдики, альдостероннинг ортиши ОСХ, ОДХ ҳажмининг ошишига олиб келади. ОСХ ва ОДХ ҳажмининг ошиши ўз навбатида ХФ нинг пасайишини талаб қилади. Бунга асосланиб, альдостероннинг юрак-қон томир тизимида бевосита таъсир кўрсатишини айтишимиз мумкин.

Шундай қилиб, бизнинг тадқиқотларimiz адабиётларда келтирилган гиперальдостеронизм туфайли чап юрак бўшлиқлари катталашини, иккала қоринча миокардининг гипертрофияси мавжудлиги тўғрисидаги фикрларни тасдиқлайди. Россиялик муаллифларнинг тадқиқот натижалар кўрсатишича, ГА билан оғриган беморларда бошқа буйрак усти безининг янги ҳосилаларига нисбатан ўнг қоринча миокардининг ифодаланган гипертрофияси ва ЧҚОСХ чап қоринча бўшлиғида ўсиши мавжуд. Шу билан бирга, феохромоцитома ва гиперкортицизмда чап қоринча функцияси бузилганлигини билвосита кўрсатувчи ўпка капиллярлари ДЗЛК сиқилишининг юқори босими мавжуд. АГ билан гормонли фаол бўлмаган буйрак усти безлари шаклидаги беморларда эхоЭКГ кўрсаткичлари ЭГ га ўхшайди, аммо юракнинг чап қоринча дисфункциялари эса гипертензияда яққолроқ намоён бўлган (Сергийко С.В. ва бошқалар, 2009).

ХУЛОСА

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун «Ўзбекистон Республикасида скрининг бўйича бирламчи гиперальдостеронизмнинг клиник ва биохимик хусусиятлари» мавзусидаги диссертация устида олиб борилган изланишлар асосида қуйидаги хулосалар қилинди:

1. Ёмон сифатли АГ бўлган беморларда БГА нинг уч босқичли скрининги (ЕЭЖ нинг 2016 йилги клиник тавсияларига мувофиқ) ўтқазилди. I босқичда АРС баҳоланиб, унинг қиймати 30 пг/мкМЕ дан катта бўлган 202 бемор (23,7%) ажратиб олинди; II босқичда физиологик эритма синови асосида 72 ҳолат, жумладан БГА эҳтимоли юқори бўлган (А – $363,4 \pm 10,1$ пг/мл) 50 (22,7%) бемор, оралик (чегаравий) соҳага тегишли (А – $76,3 \pm 7,4$ пг/мл) 22 (10,8%) бемор, БГА эҳтимоли (А – $36 \pm 2,1$ пг/мл) кам бўлган 114 (56,7%) бемор қайд этилди ва III босқичда буйрак усти МСКТ сига кўра БГА ли 40 (4,7%), шу жумладан 24 ИГА ли ва 16 АИА ли бемор ажратилган.

2. БГА ва ГБ ли беморларнинг бир-бирига ўхшаш бўлган клиник-биокимёвий маълумотларининг қиёсий таҳлили БГА да калий даражасининг аҳамиятли камайишини, ИМТ, креатинин, натрий ва МАУ частотасининг эса кўтарилишини кўрсатган.

3. БГА 60 % ҳолларда буйрак усти оёқчалари ҳажмининг ортиши ($38,7 \pm 8,2$ мм ГБ даги $28,5 \pm 9,4$ мм га қарши, $P < 0,01$), буйрак усти зичлигининг катталашуви ($36,5 \pm 10,4$ ГБ даги $30,8 \pm 6,5$ едНе га қарши) билан кечадиган икки томонлама микротугунли гиперплазия билан тавсифланувчи ИГА оқибатида ривожланган. АПА 40 ҳолда ўлчами $1,6 \pm 0,3$ см ва зичлиги $20,6 \pm 2,8$ едНе бўлган гиподенс (чап томонда 10 ҳол, ўнг томонда 6 ҳол) кўринишида шаклланган.

4. ГБ беморларга (25 % ва 1,9 % га қарши; $P < 0,001$) қараганда БГА ли беморларда хасталик юрак-қон томирларидаги (25%) ва цереброваскуляр (10%) мураккаблашувлар частоталари билан ассоциацияланди ва ўткир миокард инфаркти (5%) ва мияда қон айланишининг кучли бузилиши (10%) частоталари билан тавсифланди (ГБ даги 1,9%, 1,2% га қарши; $P < 0,001$). Оилавий анамнез ўрганилганида БГА ли беморларнинг ота-оналарида кардиоваскуляр касалликлар аксарият 40 ёшгача учраши аниқланган (БГА даги 32% ГБ даги 6,1% га қарши).

5. БГА да нишон органларнинг специфик зарарланиши чап қоринчанинг гипертрофияси, миокарднинг метаболик ўзгаришлари, чап қоринча массаси индекси ва ЧҚ ОСХ/ОДХ нинг ўсиши, шунингдек медиа интимларининг аҳамиятга эга ишончли қалинлашуви ва умумий уйку артериясининг стенози билан тавсифланди. Айни вақтда юрак-қон томирлари тизимининг специфик зарарланиши альдостерон даражаси билан тўғри корреляцияга ($r=0,5$; $P < 0,01$) ва калий билан тесқари корреляцияга ($r=-0,3$; $P < 0,01$) эга бўлган.

6. БГА да ЮҚТА хавфини башоратлаш учун ишлаб чиқилган модель қондаги альдостерон миқдорининг ортишига асосланган. Бунда альдостероннинг 10 пг/мл га ортиши ДАБ ва САБ нинг аҳамиятли (мос равишда 5,4 мм сим.уст., 2,37 мм сим.уст.га) ортиши ($P < 0,01$) билан кечади ва улар ЮҚТА ривожланиши хавфининг аҳамиятли омилларини ташкил этган.

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

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

ДАЛИМОВА ГУЗАЛЬ АБДУРАШИТОВНА

**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНОГО
ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА ПО ДАННЫМ СКРИНИНГА
ПО РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН**

14.00.03 – Эндокринология

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

Ташкент–2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.4.PhD/Tib420.

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

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

Научный руководитель:

Халимова Замира Юсуповна
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Шагазатова Барно Хабибуллаевна
доктор медицинских наук, профессор

Бахриддинов Фазлиддин Шамсиддинович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова

Защита состоится «___»_____2020 г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109,.) г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фараби-2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.

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

Автореферат диссертации разослан «___»_____2020 года.

(реестр протокола рассылки №___ от «___»_____2020 года).

А.Г. Гадаев
председатель Научного совета по
присуждению учёных степеней, д. м. н.,
профессор

Д.А. Набиева
учёный секретарь Научного совета по
присуждению учёных степеней, д. м. н.

С.И. Исмаилов
председатель научного семинара при
Научном совете по присуждению ученых
степеней, д. м. н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день одним из ключевых факторов риска болезней сердечно-сосудистой системы является гипертония или повышенное кровяное давление, являющееся причиной сердечных приступов и инсультов. По данным % всемирной организации здравоохранения «... повышенное кровяное давление ежегодно является причиной девяти миллионов смертельных случаев»¹. Ранее большинство экспертов оценивали распространенность первичной гиперальдостеронизм (ПГА) менее 1 % от пациентов с эссенциальной гипертензией. Однако в настоящее время по мнению некоторых авторов «... ПГА составляет около 10 % среди пациентов с АГ (4,8 % приходится на альдостерон-продуцирующие аденомы; 5,2 % – на другие виды ПГА: двустороннюю идиопатическую гиперплазию, первичную одностороннюю гиперплазию, семейные формы ПГА»². Поэтому выявление ПГА является актуальным у пациентов с артериальной гипертензией.

В мире особое внимание уделяется исследованиям по диагностике ПГА у пациентов с артериальной гипертензией, совершенствованию методов ранней диагностики, лечения и профилактики заболеваний на основе иммуногенетических исследований. Исследования, проведенные ведущими учеными, позволили улучшить методы ранней диагностики ПГА, оценить важность минералокортикоидных рецепторов и оперативного лечения при лечении ПГА, привлечь пациентов с артериальной гипертензией к системе скрининга для ранней диагностики и лечения ПГА, а также патогенетические механизмы лечения пациентов с ПГА. Разработка и выбор оптимальной системы лечения направлены на профилактику и выявление осложнений, а также совершенствование мероприятий по улучшению качества жизни населения.

В нашей стране особое внимание уделяется совершенствованию системы социальной защиты и здравоохранения, в том числе оказанию эндокринологической помощи населению в снижении эндокринологических заболеваний, раннему выявлению эндокринных заболеваний и внедрению эффективных методов лечения. В то же время дальнейшее развитие службы эндокринологии требует принятия совместных мер для оценки эпидемиологической ситуации, а также пересмотра эндокринологии с наиболее необходимыми направлениями. Особое внимание уделяется повышению качества социальных и медицинских услуг для населения республики, снижению заболеваемости эндокринными заболеваниями, которые нуждаются в государственной защите.

Настоящее диссертационное исследование в определённой степени соответствует задачам, обозначенным в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 мая 2019 года № УП-4295 «Об утверждении Национальной программы совершенствования эндокринологической помощи населению

¹ World Health Organization, 2018., General information about hypertension

² Sawka A.M., Young W.F., 2018; Schilbach K., Junnila R.K., Bidlingmaier M., 2017

Республики на 2019–2021 годы», 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», а также в других нормативно-правовых актах, имеющих отношение к данной области деятельности.

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

Степень изученности проблемы. Многочисленные исследования показали, что ПГА является частой причиной вторичной гипертензии даже в общей популяции АГ, и указывают на то, что пациенты с выраженной АГ должны быть проверены на наличие у них ПГА. Ранняя диагностика имеет решающее значение для своевременного лечения пациентов с ПГА (Corssmit E.P.M., 2019). Доказано, что избыток альдостерона обуславливает увеличение повреждения органов и повышает риск сердечно-сосудистых событий. Своевременная диагностика и правильная тактика лечения могут устранить осложнения ПГА, которые были вызваны гиперальдостеронизмом (Akasaka H., 2019). Для ранней диагностики ПГА необходимо проводить скрининговые исследования у больных с артериальной гипертензией.

В настоящее время у пациентов с артериальной гипертензией ПГА составляет около 10 % среди пациентов с АГ, из них 4,8 % приходится на альдостерон-продуцирующие аденомы, 5,2 % – на другие виды ПГА: двустороннюю идиопатическую гиперплазию, первичную одностороннюю гиперплазию, семейные формы ПГА (Sawka A.M., Young W.F., Thompson G.B., 2018; Schilbach K., Junnila R.K., Bidlingmaier M., 2019).

Проведение скрининговых исследований на выявление ПГА среди больных с АГ способствует раннему выявлению и профилактике поздних осложнений ПГА (Pechere-Bertschi A., Herpin D. L.H., 2016; Schilbach K., Junnila R.K., 2019).

В нашей республике работы по скринингу ПГА не проводились, и до сих пор больные с ПГА не получают необходимого лечения либо получают симптоматическое лечение как больные с АГ, что обуславливает неправильную тактику лечения ПГА и развитие ранних и необратимых осложнений, таких как ОНМК, ИМ, фибрилляция предсердий. Проведение масштабных скрининговых исследований позволит устранить указанные проблемы в этой области.

Все это послужило причиной для проведения настоящего исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ РСНПМЦ эндокринологии МЗ РУз имени акад. Я.Х. Туракулова в рамках прикладного гранта ПЗ 20170928355 «Разработка высокотехнологичных методов ранней диагностики и дифференциальной терапии опухолей нейроэндокринной системы (НЭС)» (2018–2020 гг.).

Целью исследования стало выполнение скрининга ПГА у больных со злокачественной гипертензией, оценка частоты поражения органов-мишеней для разработки модели прогноза развития сердечно-сосудистого риска.

Задачи исследования:

выполнить скрининг ПГА у больных со злокачественной АГ;

изучить клинико-биохимические особенности пациентов с ПГА и ГБ в сравнительном аспекте;

охарактеризовать гормональные и визуализационные показатели больных с различными формами ПГА;

исследовать кардиальную функцию (КФ) у больных ПГА и ГБ в сравнительном аспекте;

охарактеризовать доплерографические особенности магистральных сосудов (ОСА, ВСА, НСА) головного мозга у больных с ПГА и ГБ в сравнительном аспекте;

разработать математическую модель прогноза сердечно-сосудистого риска на основании мультивариантного анализа у больных с ПГА.

Объектом исследования являются 850 больных с артериальной гипертензией, среди которых отобраны 202 больных: 107 (52,9%) мужчин и 95 (47,0%) женщин.

Предметом исследования явилась сыворотка крови больных для оценки степени избытка гормонов надпочечников, материалы МСКТ надпочечников.

Методы исследования. В диссертации применены клинико-биохимические, гормональные исследования, функциональные тесты, а также инструментальные (МСКТ надпочечников) и статистические методики.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые на основании 3-этапных скрининговых исследований среди групп высокого риска установлена частота ПГА по РУз согласно международным рекомендациям (ЕОЭ 2016 г.);

раскрыты дифференциально-диагностические аспекты ПГА и ГБ с учетом семейного анамнеза сосудистых катастроф, начала манифеста артериальной гипертензии и частоты ОНМК и ОИМ;

охарактеризованы специфические поражения органов мишеней при ПГА с количественными изменениями показателей ЭхоКГ/УЗДГ сосудов мозга;

разработана математическая модель прогнозирования сердечно-сосудистых исходов при ПГА, основанная на регрессионном анализе альдостерона, а также САД/ДАД, конечного систолического объема, конечного диастолического объема и фракции выброса.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

в клиническую практику работы эндокринологов, кардиологов, ВОП внедрена анкета-опросник, позволяющая выполнять отбор групп риска по ПГА;

разработан алгоритм диагностики ПГА у взрослых, который может быть использован в работе врачей-эндокринологов и врачей общей практики для ранней и дифференцированной диагностики ПГА;

результаты работы легли в основу методических рекомендаций «Алгоритм диагностики первичного гиперальдостеронизма»;

в зависимости от действующих на протекание и последствия болезни факторов – количества альдостерона, а также САД/ДАД, конечного систолического объема, конечного диастолического объема и фракции выброса – разработана модель прогнозирования сердечно-сосудистых событий.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных взаимодополняющих клинических, эпидемиологических, антропометрических, клинико-биохимических и статистических методов, а также достаточным количеством обследованных больных. Диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма у больных с АГ с зарубежными и отечественными исследованиями, заключение и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что впервые на основе многофакторного анализа была разработана математическая модель прогноза кардиоваскулярного риска на основании мультивариантного анализа у больных с ПГА. Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что предложен доступный для выполнения и недорогостоящий скрининг ПГА по сравнению с имеющимися международными протоколами исследований.

Внедрение результатов исследования. На основе скрининга ПГА у больных со злокачественной гипертензией и оценки частоты поражения органов-мишеней для разработки модели прогноза развития кардиоваскулярного риска:

определены чувствительные диагностические тесты, позволяющие проводить раннюю и дифференциальную диагностику различных форм ПГА. Разработанная модель прогноза КВ риска ПГА позволит предотвратить тяжелые и необратимые осложнения при ПГА. Установлены дифференцированные показатели КФ у больных с ППП и ГБ в сравнительном аспекте;

результаты исследований по диагностике ПГА у пациентов с гипертонической болезнью были одобрены методической рекомендацией «Алгоритм диагностики первичного гиперальдостеронизма» (выводы 8р-м / 374 по данным Минздрава от 21 октября 2019 г.). Эта методическая рекомендация позволила повысить эффективность ранней диагностики ВГА у пациентов с АГ и выбрать подходящее лечение;

результаты исследований по диагностике ПГА у больных со злокачественной гипертензией внедрены в виде методических рекомендаций «Алгоритм диагностики первичного гиперальдостеронизма» в практическое здравоохранение, в частности в клиническую практику РСНПМЦЭ им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз, а также в практическую деятельность эндокринной службы на всех уровнях и в частности Самаркандского и Хорезмского ОЭД (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-р/253 от 26.12.2019 г.). Показана результативность применения анкеты-опросника по выявлению ПГА у больных с гипертензией. Внедрение

результатов исследования позволило значительно улучшить диагностику ПГА у больных с синдромом АГ.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 2 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 7 журнальных статей, в том числе 5 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций. Выпущены методические рекомендации и получено свидетельство о регистрации программного продукта.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность темы диссертации в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан, сформулированы цели и задачи, указаны объект и предмет исследования, изложены научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыта теоретическая и практическая значимость полученных результатов, приведены перечень внедрений результатов исследования в практику, сведения об опубликованных работах и структура диссертации.

В первой главе диссертации «**Современное состояние проблемы ПГА**» проанализированы современные аспекты клиники, диагностики, лечения ПГА, а также его клинико-диагностические особенности. При этом использованы результаты трайловых и многоцентровых исследований по изучаемой проблеме.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы исследования**» отражены характеристика клинического материала и примененные методы исследования (биохимические, гормональные, визуализационные и статистические).

В исследовании принимали участие 850 больных со злокачественной артериальной гипертензией, обратившиеся в РСНПМЦ эндокринологии им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз и РСНПМЦ кардиологии МЗ РУз за период 2018–2019 гг. Скрининг ПГА у больных со злокачественным АГ был выполнен в 3 этапа (рис. 1).

Скрининг ПГА выполнен в поликлинике РСНПМЦЭ им. акад. Я.Х. Туракулова МЗ РУз и совместно с сотрудниками лаборатории артериальной гипертензии РСНПМЦ кардиологии МЗ РУз. Больных отбирали согласно клиническим рекомендациям Европейского общества эндокринологов

(2016). Скрининговым методом являлось определение АРС (альдостерон-рениновое соотношение).

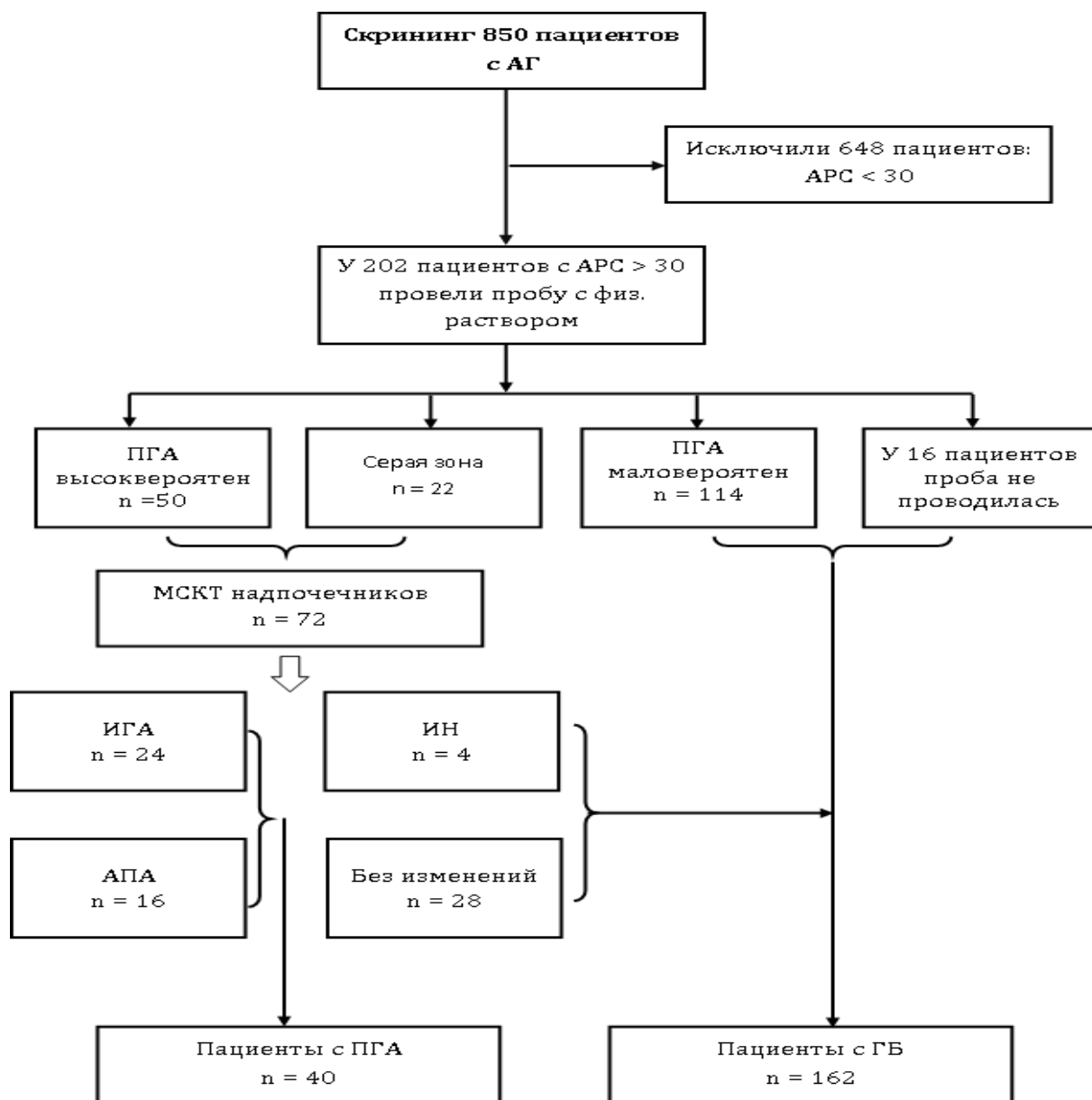


Рис. 1. Скрининг ПГА

На **I этапе** после скрининг-анкетирования у всех 850 лиц с АГ были взяты пробы крови на альдостерон и ренин, вычислено соотношение альдостерона к ренину (АРС). По рекомендациям Международного эндокринологического общества диагностическим критерием для первичного гиперальдостеронизма является величина $АРС > 30$. Перед тестом за 4 недели отменялись спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид, диуретики, препараты корня солодки, а за 2 недели – иАПФ, АРА, бета-блокаторы и тиазидные диуретики. Пациентам с выраженным АГ гипотензивные препараты заменялись на верапамил, доксазозин, празозин из-за отсутствия их влияния на показатели АРС. Согласно тесту АРС из 850 лиц с АГ, подвергнутых скринингу, у 202 (23%) АРС было повышенным и в среднем составило $197,6 \pm 144,5$ (41,7-342,2).

На **II этапе** проведены пробы с физиологическим раствором. 202 больным с повышенным АРС для исключения ПГА, согласно Международным клиническим рекомендациям (2016), проводили пробу с изотоническим раствором NaCl, который обладает высокой (95%) чувствительностью и специфичностью (90%).

На **III этапе** провели мультиспиральную компьютерную томографию надпочечников. После пробы с физиологическим раствором всем отобраным 72 больным проводили МСКТ надпочечников для выявления структурных нарушений.

В третьей главе «Собственные результаты скрининга первичного гиперальдостеронизма» представлены собственные результаты скрининга. В процессе исследования мы провели скрининг у 850 больных со злокачественным АГ, из них 448 мужчин, 402 женщины. Возраст больных колебался от 16 до 74 лет, средний возраст составил $38,2 \pm 18,2$ лет. У всех 850 больных были определены уровни альдостерона и ренина для выявления ПГА. По результатам их было отобрано 202 (23 %) больных со злокачественной артериальной гипертензией. У этих пациентов уровень альдостерона составил в среднем $525,4 \pm 191,9$ пг/мл, уровень ренина в среднем составил $3,6 \pm 2,4$ мкМЕ и АРС варьировал от 41,7 до 342,2, составив в среднем $197,6 \pm 144,5$. Эти 202 больных, которые были отобраны по показателю АРС и которым проводился тест с физиологическим раствором и результаты которых оценивались согласно Международным рекомендациям по диагностике и лечению ПГА от 2016 г., были разделены на 3 группы: ПГА высоковероятный, при альдостероне >100 пг/мл, серая зона – альдостерон в пределах 50–100 пг/мл и ПГА маловероятен – при альдостероне ниже 50 пг/мл. Подготовка больных к данной пробе выполняется аналогично подготовке к проведению теста АРС.

Таблица 1

Подтверждение диагноза ПГА: проба с физиологическим раствором

Показатель	До пробы	После пробы		
		ПГА высоковероятен	«серая зона»	ПГА маловероятен
Альдостерон, пг/мл	$425,4 \pm 191,9$	$363,4 \pm 10,1$	$76,3 \pm 9,4$	$36 \pm 8,1$
Кол-во	186	50	22	114

Из данных табл. 1 следует, что у 50 (25%) больных после пробы с натриевой нагрузкой уровень альдостерона снизился более чем на 100 пг/мл (в среднем $363,4 \pm 10,1$) и этот показатель был высоковероятен, а у 22 (10,8%) уровень альдостерона был между 50–100 пг/мл (среднем $76,3 \pm 9,4$) и это была «серая зона». У остальных 114 больных (56,4%) уровень альдостерона был ниже 50 пг/мл ($36 \pm 8,1$) и этот показатель был маловероятен, у 16 же больных (8%) мы не смогли провести пробу, так как некоторые больные отказались от проведения пробы, а у некоторых на ЭКГ была аритмия.

Таким образом, из 202 больных, отобранных после АРС, 72 (35,6%) отсеивались как потенциальные больные на ПГА и 130 (64%) были исключены

из группа ПГА. Для дальнейшего уточнения диагноза эти 72 пациента были подвергнуты трем этапам скрининга – МСКТ надпочечников. По результатам МСКТ надпочечника у 28 больных отклонений в структуре надпочечников не выявлено, у 4 (5,5%) выявлено образование левого надпочечника размером от 2 до 3 см, которые нами определены как инциденталомы, так как у больных этой группы клинические патологии надпочечников не выявлены. У 40 больных (55,5%) имели место различные структурные изменения в надпочечниках: у 16 – образования надпочечников (у 10 слева; у 6 справа) до 1 см, у 24 – двусторонняя гиперплазия надпочечников (из них 16 диффузных и 8 узелковых). По результаты скрининга 850 пациентов с АГ только у 40 больных все тесты были положительными, что свидетельствовало о наличии ПГА и составило 4,7 % в группе высокого риска, т.е. больных со злокачественной АГ, и 19,8 % больных с положительной пробой АРС.

В соответствии с поставленными задачами, нами подвергли полному клиничко-гормональному, биохимическому, визуализационному исследованию 40 больных с ПГА и 162 больных с ГБ. Они составили 2 основные группы настоящего исследования: 1-я группа – больные с первичным гиперальдостеронизмом – 40 (из них 16 женщин, 24 мужчин) и 2-я группа – больные с гипертонической болезнью – 162 (из них 79 женщин, 83 мужчин). По результатам скрининга мы распределили больных по полу и возрасту (ВОЗ, 2017). 60 % больных ПГА составляют мужчины и 40% – женщины. При этом преобладающее количество больных как у женщин, так и у мужчин приходится на молодой трудоспособный возраст.

Анализ частоты обращаемости пациентов с ПГА выявил, что к кардиологу обратились 17 больных (42,5%), терапевту – 9 (22,5%), неврологу – 8 (20%), урологу – 2 (5%) и лишь 4 (10%) к эндокринологу, что свидетельствует о необходимости повышения знаний эндокринологов по настороженности диагностике ПГА.

Следующим шагом наших исследований явилась оценка семейного анамнеза АГ и перенесенных сердечно-сосудистых катастроф у родителей в молодом возрасте. Анализ показал, что из 40 больных с ПГА у 24 (60%) родителей имело место ОНМК и из них 40% до 40 лет, 20 больных, что составило 50 %, переносили инфаркт миокарда, из них 32% до 40 лет. ОНМК и ИМ имели места у 20 %, что составило 8 больных, до 95 % родителей страдали ГБ до 40 лет и 5 % после 40 лет, т.е при ПГА острие сердечно-сосудистых катастроф (ОССК) в отдельности и в комбинации развивалось в 95 % случаев, что составило 38 больных на фоне АГ. А у больных с ГБ картина была несколько иная: из 162 пациентов в молодом возрасте, т.е. до 40 лет, развитие ССК имело место у 11 больных (6,7%), а у 32 больных (19,7%) после 40 лет, что указывает на то, что даже у родителей больных с ГБ острые сердечно-сосудистые катастрофы при ГБ были характерны в пожилом возрасте.

Следующей характеристикой ПГА является степень течения АГ. По течению АГ больных разделили на 3 группы: постоянное, периодическое и кирзовое. Для больных с ПГА было характерно в основном постоянное течение АГ и это составило 72,5 %, а периодическое и кирзовое течения были менее

характерны, в то время как у больных с ГБ преобладало периодическое течение АГ.

Согласно задачам исследования, нами изучена частота сердечно-сосудистых событий и установлена достоверная значимость их преобладания при ПГА (рис. 2).

Рис. 2. Частота сердечно-сосудистых событий у пациентов с ПГА и ГБ

Клинически отличить ГБ от ПГА очень сложно, так как в обоих случаях АГ проявляется такими общими симптомами, как головные боли, головокружение, шум в ушах, потемнение в глазах, нарушение зрения и сердечно-сосудистой деятельности.

Для уточнения характерных патогномоничных явлений между этими симптомами мы в отдельности проанализировали все клинические проявления в обеих группах больных и пришли к выводу, что при ПГА преобладали следующие симптомы: боли в области сердца (87%, $P < 0,0001$), онемение конечностей (85%), раздражительность (82,5%, $P < 0,0001$), сухость во рту (80%, $P < 0,0001$), тревожно-депрессивный синдром (80%, $P < 0,0001$), мышечная слабость (75%, $P < 0,0001$), хроническая усталость (72,5%), чувство нехватки воздуха (70%), миоплегия (65%, $P < 0,0001$), приступы удушья (62,5%, $P < 0,0001$), полиурия (67,5%, $P < 0,0001$) и приступы тетанических судорог (57,5%).

Анализируя результаты данной главы, нами было установлено, что при ПГА наблюдается большая отягощенность семейного анамнеза по сердечно-сосудистым катастрофам, более злокачественное и стойкое течение АГ. При ПГА наряду с разнообразием клинических проявлений отмечаются преимущественное поражение сердечно-сосудистой системы, нейромышечные и почечные проявления.

В четвертой главе исследована «Гормональная, биохимическая и визуализационная характеристика больных с ПГА».

Основной причиной АГ является избыточный выброс альдостерона. Избыток альдостерона приводит к повышению сосудистого тонуса и

характеризуется клиническими нейромышечными проявлениями и сердечно-сосудистыми изменениями. Ввиду этого следующей нашей задачей было охарактеризовать гормональные и биохимические показатели больных с ПГА.

Уровни альдостерона и ренина изучали в сравнительном аспекте у больных с ПГА и ГБ. У больных с ПГА уровень альдостерона составил в среднем $682,3 \pm 245,2$ пг/мл, а уровень ренина – в среднем $2,72 \pm 1,6$ мкМЕ. В то время как у больных с ГБ уровень альдостерона был достоверно низким ($162,4 \pm 62,1$ пг/мл), а уровень ренина был повышенным и составил в среднем $11,2 \pm 3,2$ мкМЕ.

Нами изучена взаимосвязь САД, ДАД с альдостероном у больных с ПГА.

Рис. 3. Изменения уровня альдостерона в зависимости от САД и ДАД (мм рт. ст.)

Регрессионный анализ выявил достоверно значимую положительную связь между уровнями альдостерона и САД, ДАД. При повышении уровня альдостерона в крови на 10 пг/мл ДАД повышается на 5,4 мм рт.ст., а САД повышается на 2,37 мм рт.ст., и это показывает, что повышение уровня альдостерона больше влияет на уровень ДАД.

Одним из важных патогенетических аспектов ПГА является электролитный состав крови. В нашем исследовании при ПГА уровень калия варьировал от 3,1 до 3,6 ммоль/л и в среднем составил $3,4 \pm 0,28$ ммоль/л. Необходимо отметить, что у 70 % больных уровень калия был в пределах нормы и у 30 % был снижен. У больных же с ГБ уровень натрия варьировал от 117,7 до 152,3 ммоль/л и в среднем составил $135 \pm 17,31$ ммоль/л.

Наибольшие различия в группах имелись в таких показателях, как калий, натрий в крови, глюкоза, креатинин и МАУ ($P < 0,001$). По HbA_{1c} и СКФ достоверной разницы не было. Тем не менее в обеих группах больных СКФ было достоверно ниже нормы (в норме СКФ составляет 125 мл/мин у мужчин и 110 мл/мин у женщин). Средние значения натрия, глюкозы крови, креатинина были в норме в обеих группах.

Следующей нашей задачей была охарактеризовать функциональное состояние сердца в сравнительном аспекте у больных с ПГА и ГБ. Для этого мы проводили электрокардиографические исследования у всех больных. ЭКГ-показатели демонстрировали, что у больных с ПГА ЧСС варьируется в пределах от 56 до 74 ударов в минуту, интервал QT составил в среднем $0,43 \pm 0,03$ сек. В то время как у больных с ГБ достоверно значимо было больше

ударов ЧСС, а интервал QT был укорочен. Более того, при ПГА у 11 больных (27,5 %) имела место гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), метаболические изменения миокарда (МИМ) – у 11 (27,5 %), дистрофические изменения миокарда (ДИМ) – у 2 (5 %) и укорочение PQ – у 10 (25%) больных. Эти же показатели у больных с ГБ соответственно составили 22, 52, 9 и 8,5 %. Ввиду существенной роли уровня калия в функционировании сердца и отклонений его уровня при гиперальдостеронизме нами сравнивались показатели ЭКГ в зависимости от концентраций калия. Обнаружили превалирование частоты удлинения QT (53,3%) при гипокалиемическом варианте ПГА против 12% у больных с ГБ.

Гипокалиемия является разрушающим и агрессивным фактором в развитии сердечно-сосудистых исходов, поэтому мы изучали взаимосвязь между уровнем калия и показателем интервала QT.

Коэффициент корреляции между уровнем калия и QT интервалом равен $r = -0,7$ ($P = 0,0001$). Значение коэффициента корреляции показывает, что между этими двумя показателями существует сильная отрицательная линейная связь: при понижении уровня калия в крови на одну единицу QT интервал удлиняется на 0,08 сек.

В ряде работ обсуждается возможная патофизиологическая связь между альдостероном и отдельными компонентами липидного спектра. Ввиду этого нами проанализированы показатели липидограммы у больных с ПГА в сравнительном аспекте. При сравнении основных показателей липидного спектра было выявлено, что у пациентов с ПГА было достоверно повышено только значение общего холестерина крови по сравнению с больными ГБ ($P < 0,001$). Таким образом, при сравнении показателей общеклинических и биохимических исследований у больных с ПГА и ГБ были выявлены определенные достоверные различия и доминирование изменений у больных с ПГА, а именно повышение фибриногена, ПТИ, ОХ, и достоверность различий в группах имелась в таких показателях, как калий, натрий в крови, глюкоза, креатинин и МАУ ($P < 0,001$).

Подвергнуты МСКТ-исследованию надпочечника 72 пациентов, отобранных в результате скрининга (см. гл. 3). Исходя из данных МСКТ, у 44 больных выявили структурные нарушения в надпочечниках (61%) и в 28 случаях (39%) – вариант нормы. Из 44 (61%) случаев в 16 (36,4%) обнаружено образование надпочечников до 1 см, в том числе 10 слева и 6 справа, 24 (54 %) случая гиперплазии надпочечников, в том числе 16 диффузных вариантов, 8 случаев узелковой гиперплазии. У 4 (9%) пациентов выявлено образование надпочечников (инцидентала). В общем случае ПГА имел место только у 40 больных.

Таким образом, МСКТ-исследования надпочечников доказывают высокую достоверность пробы физиологическим раствором, так как по результатам пробы с NaCl эти 40 больных находились в группе высокой вероятности ПГА. По МСКТ надпочечников при наличии диффузной или узловой гиперплазии обоих надпочечников или узловой гиперплазии левого надпочечника, а также увеличении объема правой/левой медиальной ножки надпочечника, повышении

плотности ткани более $33,5 \pm 8,4 / 32,6 \pm 8,8$ соответственно можно думать о наличии ПГА.

В условиях постоянной АГ основная нагрузка приходится на сердечно-сосудистую систему, функциональную характеристику которой мы изучали методом ЭхоКГ в сравнительном аспекте. Эхокардиографическая картина при ПГА включала утолщение МЖП со значимым увеличением как КСО, так и КДО и снижением ФВ до $55 \pm 2,9$. Эти изменения свидетельствуют о наличии более выраженного увеличения полости левого желудочка (КДО, КСО, КСР, КДР) и гипертрофии миокарда левого и правого желудочка за счет утолщения его стенок и с более высоким АД в малом круге кровообращения (легочной гипертензии), имеющимся при гиперальдостеронизме. Снижение фракции выброса свидетельствует о том, что при гиперальдостеронизме артериальная гипертензия имеет тяжелую степень тяжести и злокачественный эффект.

В нашем исследовании больные с ПГА имели более высокую частоту ГЛЖ чем больные с ГБ, и логично предположить, что альдостерон, возможно, обуславливает сердечный фиброз, который способствует возникновению ГЛЖ и возможных сердечных осложнений. Альдостерон оказывает вредное воздействие на сердечно-сосудистую систему посредством нескольких механизмов, включая сердечно-сосудистое ремоделирование, эндотелиальную дисфункцию, сосудистое воспаление и атеросклероз.

Хорошо известно, что альдостерон отвечает за повышение жесткости артериальной стенки как в морфологическом, так и в функциональном аспекте. Повышенная жесткость артерий является сильным маркером атеросклероза и предиктором ИМ и цереброваскулярных заболеваний. Кроме того, как было установлено, толщина КИМ сонной артерии связана с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными катастрофами. Исходя из этого, нами исследовано состояние экстракраниальных сосудов головного мозга у 80 пациентов с АГ различного генеза с оценкой толщины КИМ, наличие стенозирующих процессов и АСБ в зависимости от возраста по УЗДГ для оценки степени нарушений обеспеченности мозгового кровотока. Согласно рекомендациям Американского общества кардиологов от 2008 года, пороговая величина КИМ составляет до 45 лет – 0,7 мм, 45–60 лет – 0,8 мм, старше 60 лет – 0,9 мм. Согласно данной рекомендации мы проанализировали КИМ у исследуемых больных по возрастным категориям и выявили в целом преобладание частоты утолщения КИМ при ПГА у 23 (57,5%) против 19 (47,5%) при ГБ. Причем ПГА чаще встречалось в возрасте 30–44 (35%), в то время как при ГБ они приходились на возраст 60–74 года и составили 22,5% случаев.

Установлено, что у больных с ПГА в целом частота утолщения КИМ наблюдалась у 57,5 % больных, тем самым у этих больных длительность гипертензии составила в среднем $3,77 \pm 3,33$ года. У больных с ГБ утолщение КИМ встречалось в 47,5%, длительность гипертензии составила в среднем $6,1 \pm 5,6$ года. Исходя из этого можно заключить, что при ПГА избыток альдостерона обуславливает быстрое развитие неблагоприятного ремоделирования стенок магистральных сосудов головы в виде увеличения

толщины комплекса интима-медиа по сравнению с больными с ГБ ($3,7 \pm 3,3$ года против $6,1 \pm 5,6$ года).

Далее мы проанализировали характер изменений магистральных артерий головы (МАГ) и установили частое развитие стеноза общей сонной артерии (ОСА) у 18 больных (45%) с ПГА против 12 (30%) при ГБ, который независимо от причины АГ встречался во внутренней сонной артерии (ВСА), наружной сонной артерии (НСА) и позвоночной артерии (ПА).

Изучение изменений магистральных сосудов головного мозга в исследуемых группах во взаимосвязи с возрастом показало значительную частоту стенозов ОСА у пациентов в молодом трудоспособном возрасте, что возможно обусловлено непосредственным эффектом альдостерона на сосудистую стенку. Более того, у больных с ПГА стенозы ОСА (25 %) преобладали в молодом и трудоспособном возрасте (от 30 до 44 лет) и длительность АГ в среднем составила $4,1 \pm 0,6$ лет. Надо отметить, что сама гипертензия является фактором риска развития сосудистых осложнений, и у больных с ПГА гиперпродукция альдостерона сама по себе является дополнительным отрицательным фактором прямых повреждений, вызванных повышенным АД, поскольку альдостерон обуславливает окислительный стресс, который вызывает фиброз стенок сосудов. Кроме этого, эндотелиальное воспаление способствует отрицательному ремоделированию сосудистой сети головного мозга, что уменьшает диаметр сосуда, делает стенку сосуда менее гибкой и дополнительно ухудшает дилатацию сосудов головного мозга во время церебральной ишемии.

Таким образом, анализ результатов исследования УЗДГ БЦА при ПГА и ГБ выявил достоверно значимую частоту стенозов МАГ при ПГА, что обуславливает преобладание частоты ОНМК у больных с ПГА.

В целом выполненные исследования по оценке состояния сердечно-сосудистой системы с помощью ЭхоКГ, УЗДГ БЦА при ПГА и ГБ, выявили достоверное доминирование нарушений при ПГА.

Итак, ПГА имеет не только биохимические и гормональные особенности, но и сопровождается рядом структурно-функциональных изменений сосудов, миокарда и отражается изменениями на ЭКГ, ЭхоКГ, доплерографических характеристиках, а также характеризуется преобладанием частоты стенозов магистральных сосудов головного мозга особенно у лиц молодого возраста с характерной картиной при их дуплексном сканировании.

В пятой главе произведено **«Математическое моделирование прогнозирования кардиоваскулярных исходов при ПГА»**. По итогам предыдущих глав при ПГА по ЭхоКГ наиболее значимыми для страдающих ключевыми факторами оказались КСО, КДО и ФВ. Мы решили провести многофакторное математическое моделирование. Чтобы построить математическую модель объекта сначала провели регрессионный анализ между альдостероном и факторами АРС, возраста, САД, ДАД, длительности АГ, ИМТ, ОХ, калия, натрия в крови, ПТИ (рис. 4).

Рис. 4. Регрессионный анализ между альдостеронам и показателями АРС, возраста, САД, ДАД, длительности АГ, ИМТ, ОХ, калия, натрия в крови, ПТИ

Основываясь на итогах регрессионного анализа, выделены наиболее значимые факторы, показавшие прямую линейную корреляционную связь между альдостероном. Этими факторы оказались альдостерон, АРС, натрий крови, ДАД, САД. В этой связи мы пытались создать математическую модель кардиоваскулярных нарушений при ПГА.

Для удобства мы представляем следующие обозначения: Y – КСО; X_1 – альдостерон; X_2 – АРС; X_3 – натрий; X_4 – ДАД; X_5 – САД.

Если мы определим коэффициенты корреляции с помощью r_{YX_i} между показателями Y и X_i и коэффициенты корреляции с помощью $r_{X_iX_j}$ между факторами i и j , то можем сделать следующие выводы. Факторы альдостерон, АРС, натрий, ДАД и САД имеют положительную корреляцию с КСО, это означает, что увеличение среднего значения этих факторов приводит к среднему возрастанию КСО. Запишем матрицу корреляции выбранных параметров в табличной форме (табл. 2).

Таблица 2

Матрица корреляции выбранных параметров

Величина	Y	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5
Y	1	0,465	0,319	-0,450	0,408	0,367
X_1	0,465	1	0,828	-0,645	0,598	0,646
X_2	0,304	0,725	1	-0,554	0,454	0,399
X_3	-0,350	-0,541	-0,574	1	-0,382	-0,435
X_4	0,408	0,598	0,554	-0,482	1	0,533
X_5	0,367	0,646	0,589	-0,435	0,533	1

При анализе табл. 2, полученной на основе линейной регрессии, выявили существование сильной линейной зависимости между факторами X_1 и X_2 , чему свидетельствует коэффициент корреляции между альдостероном и АРС. Мы не

можем моделировать эти два показателя одновременно, поскольку проблема мультиколлинеарности оказывает негативное влияние на модель.

Составим зависимость Y от остальных показателей. В частности, зависимость Y от x_1 имела вид

$$Y=64,8 + 0,05x_1.$$

Следовательно, свободный член 64,8 означает, что если условные значения x_1 и x_4 равны нулю, значение КСО равно 64,8. Коэффициент +0,05 указывает на то, что увеличение альдостерона на одну единицу может увеличить значение КСО на 0,05, когда другие критерии остаются неизменными. В этой модели самым хорошим предиктором считается x_1 . Этот предиктор прошёл VIF-анализ и нет проблемы мультиколлинеарности, эта модель может быть использована для прогнозирования.

Составленная нами математическая модель показывает, что избыток альдостерона приводит к увеличению объема КСО, КДО. Увеличение объема КСО и КДО приводит к снижению ФВ. Исходя из этого можно сказать о непосредственном влиянии альдостерона на сердечно-сосудистую систему.

Таким образом, наши исследования подтверждают данные литературы о том, что при гиперальдостеронизме имеется гипертрофия миокарда обоих желудочков с увеличением размеров полостей левых отделов сердца. Как показали исследования российских авторов, у больных с ГА отмечается более выраженная гипертрофия миокарда правого желудочка и увеличение полости левого желудочка КСОЛЖ по сравнению с другими новообразованиями надпочечников. В то же время при феохромоцитоме и гиперкортицизме отмечается более высокое давление заклинивания легочных капилляров ДЗЛК, косвенно свидетельствующее о нарушении функции левого желудочка. Показатели эхоЭКГ у больных с гормонально-неактивными образованиями надпочечников с АГ сходны с ЭГ, при этом нарушения функции левого желудочка сердца более выражены при ГБ (Сергийко С.В. и др., 2009).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования и на основании полученных результатов в диссертации по теме «Клинико-биохимическая характеристика первичного гиперальдостеронизма по данным скрининга в Республике Узбекистан» сделаны следующие основные выводы.

1. Проведен трехэтапный скрининг ПГА (согласно клиническим рекомендациям ЕОЭ от 2016 г.) у 850 больных со злокачественной АГ. I этап – оценка АРС более 30 пг/мкМЕ позволила отобрать 202 больных (23,7%); II этап – проба с физиологическим раствором выявила 72 случая (8,4%), в том числе с высокой вероятностью ПГА у 50 (22,7%) больных ($A = 363,4 \pm 10,1$ пг/мл), пограничные, т.е. «серая зона» – у 22 (10,8%) больных ($A = 76,3 \pm 7,4$ пг/мл), у 114 (56,7%) маловероятный ($A = 36 \pm 2,1$ пг/мл); и заключительный III этап – МСКТ надпочечников выявил ПГА у 40 (4,7%) больных, в том числе у 24 – ИГА и в 16 – АПА.

2. Сравнительный анализ клинико-биохимических данных больных ПГА и ГБ, несмотря на их схожесть, показал, что ПГА характеризовался значимым снижением уровня калия, повышением ИМТ, креатинина, натрия и частоты МАУ.

3. ПГА в 60 % развивался вследствие ИГА, который характеризовался двухсторонней микроузелковой гиперплазией с увеличением объема ножек надпочечников ($38,7 \pm 8,2$ мм против $28,5 \pm 9,4$ мм при ГБ, $P < 0,01$), увеличением плотности надпочечников ($36,5 \pm 10,4$ против $30,8 \pm 6,5$ едНе при ГБ). АПА выявлена в 40% случаях в виде гиподенсных образований (слева у 10, справа у 6) размером $1,6 \pm 0,3$ см и плотностью $20,6 \pm 2,8$ едНе.

4. Случаи ПГА ассоциировались с высокой частотой сердечно-сосудистых (25%) и цереброваскулярных (10%) осложнений по сравнению с пациентами с ГБ (25% и 1,9% и соответственно $P < 0,001$) и увеличением частоты острого инфаркта миокарда (5%), острого нарушения мозгового кровообращения (10%) против 1,9%, 1,2% при ГБ ($P < 0,001$). При изучении семейного анамнеза у родителей больных с ПГА кардиоваскулярные заболевания преимущественно встречались в возрасте до 40 лет (32% при ПГА против 6,1% при ГБ).

5. Выявлено, что специфические поражения органов-мишеней при ПГА характеризовались гипертрофией левого желудочка, метаболическими изменениями миокарда; увеличением индекса массы левого желудочка и КСО/КДО ЛЖ с достоверно значимым утолщением интимы медиа и стенозом общей сонной артерии. При этом специфические поражения сердечно-сосудистой системы имели прямую корреляцию с уровнем альдостерона ($r = 0,5$; $P < 0,01$) и обратную корреляцию с калием ($r = -0,3$; $P < 0,01$).

6. Разработанная модель прогнозирования риска КВО при ПГА основана на повышении уровня альдостерона в крови на 10 пг/мл, сопровождающегося значительным повышением ДАД (на 5,4 мм рт.ст.) чем САД (2,37 мм рт.ст.; $P < 0,01$), который является значимым фактором риска развития ССО.

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

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF ENDOCRINOLOGY NAMED BY AKADEMIK
YA.KH.TURAKULOV**

DALIMOVA GUZAL ABDURASHITOVNA

**CLINICAL AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF PRIMARY
HYPERALDOSTERONISM ON THE BASE OF SCREENING IN THE
REPUBLIC OF UZBEKISTAN**

14.00.03 – Endocrinology

**ABSTRACT OF THE DISSERTATION OF THE DOCTOR
OF PHILOSOPHY (PhD) ON SCIENCE IN MEDICINE**

Tashkent – 2020

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with number B2017.4.PhD/Tib420.

The dissertation was prepared at Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Endocrinology.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and Information educational portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Supervisor:

Khalimova Zamira Yusufovna
Doctor of Medical Sciences

Official Opponents:

Shagzatova Barno Habibullaevna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Bakhriddinov Fazliddin Shamsiddinovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov

The defense of the dissertation will be held on «_____» _____ 2020 at _____ at the session of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at The Tashkent medical academy. (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farabi street, 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-14, e-mail: tta2005@mail.ru).

The doctoral dissertation is available at the Information Resource Centre of The Tashkent medical academy. (registered No. _____), (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farabi street, 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-25).

Abstract of the dissertation submitted on «_____» _____ 2020.

(Registry protocol № _____ of «_____» _____ 2020).

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Science in Medicine, Professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Science in Medicine

S.I. Ismailov

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation PhD)

The aim of the research it was the study screen PHA in patients with malignant hypertension and evaluate the frequency of target organ damage to develop a model for predicting the development of cardiovascular risk.

The object of the research there were 850 patients with arterial hypertension who applied to the RSNPMC Endocrinology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan in 2018. Of these, 202 patients were selected - 107 men (52.9%), women - 95 (47.0%).

The scientific novelty of the research is as follows: For the first time in Uzbekistan, the prevalence of PHA was estimated according to screening studies. The criteria for differential diagnosis of various forms of PHA are established. The frequency of development of specific lesions of target organs with hyperaldosteronism has been established. The state of CF in patients with PHA and GB is characterized in a comparative aspect. A model for predicting cardiovascular risk in PHA based on a multivariate analysis of risk factors is developed.

Implementation of the research results. In clinical practice, the work of endocrinologists, cardiologists, GPs introduced a questionnaire questionnaire that allows you to select risk groups for PHA. Sensitive diagnostic tests have been identified that allow early and differential diagnosis of various forms of PHA. The developed forecast model of HF risk of PHA will allow the prevention of severe and irreversible complications of PHA. Differentiated indicators of CF were established in patients with GWP and GB in a comparative aspect.

The results of the research on the diagnosis of BGA in patients with poor quality hypertension were approved by the methodological recommendation «Algorithm of diagnosis of primary hyperaldosteronism» (conclusions 8r-m / 374son of the Ministry of Health dated October 21, 2019). This methodological recommendation has made it possible to improve the effectiveness of early diagnosis of BGA in patients with AG and to select the appropriate treatment;

the results obtained are relevant to health practice, including acad. Introduced at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology, as well as at the endocrinology dispensaries of all levels, including endocrinology dispensaries of Samarkand and Khorezm regions (conclusions of the Ministry of Health dated 8 December 2019, No. 8r-m / 253). The introduction of the results of the study significantly improved the diagnosis of BGA in patients with AG syndrome and enabled them to reduce the risk of disease and improve the quality of life of patients using appropriate treatment.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation includes an introduction, five chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 145 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РУЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST of PUBLISHED WORKS

I бўлим (часть I; part I)

1. Халимова З.Ю., Далимова Г.А., Сафарова М.С., Гумарова А.А., Жабборова Г.М. Характеристика первичного гиперальдостеронизма у больных со злокачественной артериальной гипертензией // Педиатрия, 2018, №2. – С. 125–128 (14.00.00; №16).

2. Халимова З.Ю., Далимова Г.А., Сафарова М.С., Гумарова А.А., Жабборова Г.М. Первичный гиперальдостеронизм в композиции артериальной гипертензии. Диагностика и лечение // Педиатрия, 2018, №2. – С. 128-131 (14.00.00; №16).

3. Халимова З.Ю., Далимова Г. Первичный гиперальдостеронизм в клинической практике // Клиническая и теоретическая медицина, 2018, №5. – С. 104–108 (14.00.00; №3).

4. Халимова З.Ю., Далимова Г.А. Диагностика первичного гиперальдостеронизма у больных со злокачественной артериальной гипертензией // Клиническая и теоретическая медицина, 2018, №5. – С. 143-145 (14.00.00; №3).

5. Халимова З.Ю., Далимова Г.А. Клинико-биохимическая характеристика первичного гиперальдостеронизма // Клиническая и теоретическая медицина, 2019, №5. – С. 137–140 (14.00.00; №3).

6. Khalimova Z.Yu., Dalimova G.A. Neuromuscular Disorders in Patients with Primary Hyperaldosteronism // International Journal of Bio-Science and Bio-Technology. Vol-11-Issue-7-july-2019. – Pp. 17–26. (14.00.00; №39) IFS 2019= 7,468).

II бўлим (часть II; part II)

7. Z. Yu Xalimova, G.A. Dalimova, Yu. M. Urmanova, N.T. Rikhsieva, M.S. Safarova, A.A. Gumarova, G.M. Jabborova, Min Ji Kim. Primary hyperaldosteronism in the composition of arterial hypertension: diagnosis and treatment // International Journal of Radiology & Radiation Therapy. Volume 5 Issue 4 – 2018. – Pp. 236-238.

8. Khalimova Z.Yu., Dalimova G.A. Diagnostic features of the formations of the adrenal glands // ENEA, P54, Poland Wroclav, октябрь, 2018.

9. Khalimova Z.Yu., Dalimova G. Diagnosis of primary aldosteronism // ENEA, Poland Wroclav, P53, октябрь, 2018.

10. Далимова Г.А., Халимова З.Ю. Алгоритм диагностики первичного гиперальдостеронизма (методические рекомендации). Ташкент, 2019. – 32 с.

Автореферат «Til va adabiyot ta'limi» журнали таҳририятидан ўтказилиб, ўзбек,
рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 12.02.2020 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 3. Адади: 100. Буюртма: № 20.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.