

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

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

КАЛАНХОДЖАЕВА ШАХНОЗА БАХТИЯРОВНА

БУЙРАК УСТИ БЕЗИ ТУҒМА ДИСФУНКЦИЯСИ
БИЛАН АЁЛЛАРДА КЛИНИК - ГОРМОНАЛ,
МЕТАБОЛИК ВА ИЖТИМОЙ ХУСУСИЯТЛАР

14.00.03 – Эндокринология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Каланходжаева Шахноза Бахтияровна

Буйрак усти беги туғма дисфункцияси
билан аёлларда клиник-гормонал, метаболик
ва ижтимоий хусусиятлар..... 3

Каланходжаева Шахноза Бахтияровна

Клинико-гормональные, метаболические и
социальные аспекты у пациенток с врожденной
дисфункцией коры надпочечников..... 25

Kalanhodjaeva Shahnoza Bahtiyarovna

Clinical-hormonal, metabolic and social aspects
for patients with congenital adrenal hyperplasia..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 50

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

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

КАЛАНХОДЖАЕВА ШАХНОЗА БАХТИЯРОВНА

БУЙРАК УСТИ БЕЗИ ТУҒМА ДИСФУНКЦИЯСИ
БИЛАН АЁЛЛАРДА КЛИНИК - ГОРМОНАЛ,
МЕТАБОЛИК ВА ИЖТИМОЙ ХУСУСИЯТЛАР

14.00.03 – Эндокринология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.1.PhD/Tib448 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-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Хайдарова Феруза Алимовна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Урманова Юлдуз Маҳкамовна
тиббиёт фанлари доктори

Нуриллаева Наргиза Мухтархановна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Қозоғистон узлуксиз таълим тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2019 йил «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Форобий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+998 71) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Ташкент шаҳри, Олмазор тумани Форобий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: +99871-150-78-25).

Диссертация автореферати 2019 йил «_____» _____ кунни тарқатилди.

(2019 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А. Г. Гадаев

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

Б. Х. Шагазатова

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

С. И. Исмаилов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Буйрак усти безлари қобиғининг туғма дисфункцияси (ББҚТД) – бу касаллик гуруҳининг ирсийлиги бўйича аутосом-рецессив тури бўлиб, унинг асосида кортизол ва альдостерон биосинтезида иштирок этувчи буйрак усти беши қобиғи стероидогенез ферментларининг биридаги нуқсонни ўрин тутди. Ўрганилган адабиётларнинг натижалари шуни кўрсатадики, «касалликнинг 95% 21-гидроксилаза ферменти фаоллигининг пасайиши билан боғлиқдир. ББҚТД учраш сони 1:27дан 1:42000гача бўлиб, бу кўрсаткич кузатилаётган аҳоли ва касаллик шаклига боғлиқ бўлади»¹ Аҳоли орасида касалликни учраш сони 0,6%дан 9 %гача ўзгаради, «...ББҚТДнинг энг кўп тарқалган шаклининг асосида СҮР21А2 гени мутацияси ётади, у 21-гидроксилаза стероид (P450c21) номи остидаги ферментни кодлайди. 21-гидроксилаза даражасидаги энзиматик блок натижасида буйрак усти беши қобиғида холестериндан кортизол ва альдостерон биосинтези бузилиши қатор олимларнинг ишларида...»² исботланган. Клиник кўринишлари турли-туман бўлиб, турли ёшда юзага келиши ва турли ёндош ҳолатларда келиши мумкин. Бу шаклининг асосий симптомлари иккала жинсда вақтидан илгари жинсий етилиш, ўсмир ёшида жадал, кескин рўй берадиган ўсиш, гирсутизм, олигоменорея, бепуштлиқдан иборат. Касалликни кеч ташхислаш, ўз вақтида муносиб терапия ўтказилмаганлиги оғир асоратларга, жумладан, гўдак туз йўқотиш натижасидаги кризлар, қизларда ташқи гениталиялар кучли вирилизациясида жинсни танлашдаги хатолар, ўсиш ва жинсий етилишда бузилишлар, бепуштлиқ сабаб бўлиши соҳа ходимлари олдида турган долзарб муаммолардан биридир.

Жаҳонда буйрак усти беши туғма дисфункцияси мавжуд аёлларда клиник-гормонал, метаболик ва ижтимоий хусусиятларни инобатга олган ҳолда касалликни ташхислаш ва самарали даволашни такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада турли аҳоли яшаш минтақаларида истиқомат қилувчи репродуктив ёшдаги аёллар орасида гиперандрогения синдромининг учраш даражасини, буйрак усти безлари қобиғининг туғма дисфункцияси, тухумдонлар поликистоз синдроми ва идиопатик гирсутизм бўлган аёлларда қиёсий мезон бўйича клиник-гормонал кўрсаткичларни таҳлилини ўтказиш, хайз ва репродуктив фаолиятлари хусусиятларини баҳолашдан иборат. Буйрак усти безлари қобиғининг туғма дисфункцияси, ТПКС ва ИГ бўлган аёлларда метаболик ва молекуляр-генетик хусусиятларни баҳолаш, буйрак усти безлари қобиғининг туғма дисфункцияси бўлган репродуктив ёшдаги аёлларда руҳий-ижтимоий хусусиятларини, буйрак усти безлари қобиғининг туғма дисфункцияси бўлган

¹ Рахимкулова А.А Рахимкулова А. А., Ахметова В. Л., Малиевский О. А., Хуснутдинова Э. К. Врожденная дисфункция коры надпочечников: современные клинико-генетические аспекты//Медицинская генетика. – 2013а. - Т.12(6). – С.3-14.

² Романенко Е.С., Демещенко К.О. Необходимость и оправданность неонатального скрининга в ранней диагностике врожденной дисфункции коры надпочечников// Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2017. - Т.2, №2(17). – С.89-92.

аёл беморларни ташхислаш ва кузатиш алгоритмини ишлаб чиқишга қаратилган соғломлаштирувчи чора-тадбирлар комплексини ишлаб чиқиш ва олдини олишга қаратилган даволаш тизимини яратиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан, турли эндокрин касалликларни ташхислаш, даволаш ва олдини олиш сифатини оширишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...ихтисослаштирилган тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, тез ва шошилиш тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш, ногиронликнинг олдини олиш...»¹га қаратилган муҳим вазифалар қўйилган. Шундан келиб чиққан ҳолда буйрак усти беши туғма дисфункцияси билан аёлларда гормонал ва метаболит хусусиятларни инобатга олиш, бемор аёллардан ногирон болалар туғилишини олдини олиш алоҳида аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил, 7 февралдаги ПФ–4947 сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил, 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2014 йил 1 августдаги ПҚ–2221-сон «Ўзбекистонда оналар, болалар ва ўсмирлар соғлиғини муҳофаза қилиш бўйича 2014–2018 йилларга мўлжалланган Давлат дастури» тўғрисидаги 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. ББҚТДа метаболит бузилишлар комплекси етарлича кенг қамровли бўлади. ББҚТДа бемор организмига гиперандрогения, гипогонадизм, адреномедуляр етишмовчилик каби омиллар таъсир кўрсатади, бундан ташқари, артериал гипертензия, дислипидемия, инсулинрезистентлик ривожланади, углевод ва суяк алмашинуви бузилиши, фертилик, нейрокогнитив ривожланиш ва ҳаёт сифати пасайиши, кардиометаболит хавф содир бўлади [Nasir H., 2018]. Фенотипик ифодаланишларнинг турли-туманлиги оқибатида, шунингдек, клиник белгиларнинг яққол эмаслиги ташхислаш каби, ҳамда ББҚТДнинг тухумдонлар поликистоз синдроми (ТПКС) билан дифференциал ташхислаш каби маълум

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

қийинчиликларга сабаб бўлади. Болалар ёшида кузатиладиган касалликнинг клиник асоратлари (вирилизация, ўсиш меъёрлари бузилиши ва тана вазни ошиши) кузатилади ва кейинги ҳаёт босқичида метаболик асоратлар (семизлик, диабет ва дислипидемия) ва юрак-томир асоратлари, остеопороз, бепуштлик ҳамда жинсий ҳаёт ва ҳаёт сифатига мажбурлик каби долзарб масалалар кўшилади. Шундай бўлишига қарамай, бирқанча тадқиқотлар натижасида ББҚТД бўлган аёллар соғлиғи учун бу омиллар маълум аҳамиятга эга эканлиги айтиб ўтилган [Arlt W., 2010; Costa-Barbosa F., 2014]. Мазкур тадқиқотлар ББҚТД беморлари ҳаёт сифатининг, айниқса, руҳий-ижтимоий жабҳаларда пасайганини кўрсатди. Шу сабаб, катта ёшли аёлларда ББҚТДнинг узок муддатли тадқиқотлари ҳозиргача долзарблигини йўқотмаган.

Бугунги кунда Ўзбекистонда Г.Н.Рахимова (2012) раҳбарлиги остида ташкил этилган орфан эндокрин касалликлар қайдига кўра, 49 нафар бемор, шундан 17 та болалар, 12 нафар ўсмир, 20 нафар катталар диспансер рўйхатида турадилар, бунда катталар орасида 0,2% атрофида учрайди [Рахимова Г.Н., 2015]. ББҚТД 5,4% гиперандрогенемия бўлган аёлларда; унинг ноанъанавий шакли – 8% аёлларда кузатилган [Хайдарова Ф.А., 2012].

Ўзбекистонда ПЗР услуги орқали генетик тадқиқот ўтказилишининг жорий этилиши реал вақтда бу рақамлар анча юқори бўлиши мумкин. Мазкур патологиянинг наслийлик бўйича аутосом-рецессив турини инобатга олган ҳолда, бу патологиянинг янада юқорироқ частотали аҳоли мавжудлигини ҳисобга олиш зарур, мисол учун Шимолий Кавказдаги айрим этник гуруҳларда, Ўзбекистонга ўхшаб, яқин қариндошлик никоҳлари кенг тарқалган.

Шунингдек, Ўзбекистон репродуктив ёш беморларида ББҚТДнинг клиник-гормонал, метаболик ва ижтимоий хусусиятлари ўрганилмаган ҳолда сақланиб турибди. Гипоталамо-гипофизар тизим функцияларининг барқарор бузилишлари ривожланишида буйрак усти безлари стероидларининг ўрни ББҚТДга нисбатан баҳоланмаган.

Шу каби тадқиқотларнинг ўтказилиши бепуштлик ёки аёллар сусайган фертиллигининг сурункали ановуляция, тухумдонлар поликистоз синдроми, хайз цикли лютеин фазаси етишмовчилиги сингари кенг тарқалган сабаблари патогенезини тушуниш учун муҳим аҳамиятга эга бўлар эди. Шу тариқа, касаллик ташхисоти, ва медикаментоз назорати оптималлашишига қарамай, ББҚТД беморларининг репродуктив тизими ҳолатига тегишли бўлган кўплаб ечими топилмаган масалалар мавжуд.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ИТСС 13.2. «ББҚТД да СУР21 гени мутацияси бўлган бемор аёлларда ташхислаш, даволаш ва тиббий-ижтимоий ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш йўллари» (2017–2018) амалий грант лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади буйрак усти беши қобиғининг туғма дисфункцияси бўлган аёлларда клиник-гормонал, метаболик ва рухий-ижтимоий хусусиятларни баҳолашни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Ўзбекистоннинг тўрт худудидаги (Тошкент шаҳри, Тошкент, Фарғона ва Бухоро вилоятлари) репродуктив ёшдаги аёллар орасида гиперандрогения синдромининг учраш даражасини баҳолаш;

буйрак усти безлари қобиғининг туғма дисфункцияси, тухумдонлар поликистоз синдроми (ТПКС) ва идиопатик гирсутизм (ИГ) бўлган аёлларда қиёсий мезон бўйича клиник-гормонал кўрсаткичлар таҳлилини ўтказиш, хайз ва репродуктив фаолиятлари хусусиятларини баҳолаш;

буйрак усти безлари қобиғининг туғма дисфункцияси, ТПКС ва ИГ бўлган аёлларда қиёсий мезон бўйича метаболик ва молекуляр-генетик хусусиятларни баҳолаш;

буйрак усти безлари қобиғининг туғма дисфункцияси бўлган репродуктив ёшдаги аёлларда рухий-ижтимоий хусусиятларини ўрганиш.

буйрак усти безлари қобиғининг туғма дисфункцияси бўлган аёл беморларни ташхислаш ва кузатиш алгоритминини ишлаб чиқиш.

Тадқиқот объекти Ўзбекистоннинг тўрт худудида (Тошкент шаҳри, Тошкент, Фарғона ва Бухоро вилоятлари) истиқомат қилувчи репродуктив ёшдаги 1512 нафар аёллар олинган.

Тадқиқот предмети сифатида буйрак усти безлари қобиғининг туғма дисфункцияси бўлган беморларни углевод, липид ва гормонал алмашинув даражасини баҳолаш учун қон зардоби материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда антропометрик, клиник, биокимёвий, гормонал, молекуляр-генетик, инструментал ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

буйрак усти беши туғма дисфункцияси, тухумдонлар поликистоз синдроми ва идиопатик гирсутизм бўлган аёлларнинг клиник-гормонал хусусиятлари солиштирма таққослаш мезони асосланган;

гиперандрогения бўлган аёлларда 21-гидроксилаза генида мутациялар учраш сони ва мутацияларнинг тури асосида буйрак усти беши туғма дисфункциясининг ўзбек аёлларида учрайдиган ген мутациялари исботланган;

буйрак усти беши туғма дисфункцияси, тухумдонлар поликистоз синдроми ва идиопатик гирсутизм бўлган аёлларда қиёсий мезон бўйича репродуктив тизими хусусиятлари, беморларнинг клиник ва биокимёвий фарқлари аниқланган;

генотиплаш натижасида CYP21A2 генининг G1683T, T999A ва C89T гетерозигот мутацияси исботланган;

буйрак усти беши туғма дисфункцияси бўлган аёлларга хос 17-гидроксипрогестерон, тестостерон, дегидроэпиандростерон, адренкортикотроп гормон, сексстероид–боғловчи глобулинлар, андростендион ва кортизол даражаларининг референс кўрсаткичларининг ўрни асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

репродуктив ёшдаги аёллар орасида гиперандрогения синдромининг тарқалганлигини баҳолаш учун сўровнома ишлаб чиқилган;

буйрак усти беши қобиғининг туғма дисфункцияси бўлган бемор аёлларни даволашнинг узок муддатли натижалари ва ҳаётларининг ижтимоий мезонларини клиник мониторинг қилиш, ҳамда тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини яхшилаш мақсадида маълумот базаси яратилган;

ББҚТД бўлган аёлларга хос бўлган 17ОНП, тестостерон, ДГЭА, АКТГ, СССГ, андростендион ва кортизол даражаларининг яқин кўрсаткичларининг аниқланганлиги ТПКС ва ББҚТДнинг дифференциал ташхиси учун тавсия этиш зарурлиги асосланган;

ББҚТД бўлган бемор аёлларни ташхислаш ва кузатиш бўйича ишлаб чиқилган алгоритми мазкур тоифа беморларини ўз вақтида аниқлаш, сифатли ва мақсадга йўналтирилган даволашни амалга оширишга имкон берган;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган клиник тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, антропометрик, клиник-биокимёвий, гормонал ва молекуляр-генетик ва статистик текширув усулларига асосланганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги билан асосланган. Статистик усулларнинг қўлланилиши олинган натижаларнинг ишончлилигини таъминлаган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти буйрак усти беши туғма дисфункцияси, тухумдонлар поликистоз синдроми ва идиопатик гирсутизм бўлган аёлларнинг клиник-гормонал хусусиятлари солиштирма тақослаш мезонининг назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланади; қиёсий тавсиф ўтказилиши хайз ва репродуктив фаолиятининг бузилиши хусусиятлари баҳолаш тизими яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти гормонал, ультратовуш, молекуляр-генетик тадқиқотларни ўз ичига қамраб олган, келиб чиқиши турлича бўлган гиперандрогенемияни дифференциал ташхислаш алгоритмининг ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Буйрак усти беши қобиғининг туғма дисфункцияси бўлган аёлларда клиник-гормонал, метаболик ва ижтимоий мезонларни баҳолашни такомиллаштириш бўйича олинган натижалари асосида:

«Буйрак усти беши қобиғининг туғма дисфункцияси бўлган беморларни кузатишни оптималлаштириш» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил, 7 майдаги 8н-р/124-сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма буйрак усти беши қобиғининг туғма дисфункцияси бўлган аёлларда бемор бола туғилиш хавфини башорат қилиш, бундай беморларни эрта аниқлаш, беморларни ташхислашни қулайлаштириш ва самарали даволаш имконини берган;

Буйрак усти беши қобиғининг туғма дисфункцияси бўлган аёлларда клиник-гормонал, метаболик ва ижтимоий мезонларни баҳолашни

такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослашган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳамда Тошкент шаҳар эндокринологик диспансерлари клиник амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 29 январдаги 8н-з/12-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга жорий қилиниши ташхисот сифатини оширишга ҳамда буйрак усти бези қобиғининг туғма дисфункцияси бўлган аёлларда даволаш самарадорлигини оширишга хизмат қилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 20 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўрта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати, мақсад ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқотнинг предмети ва объекти тавсифланган, республика илм ва фан технологиялари устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, нашр этилган ишлар бўйича ва диссертация тузилмаси ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Буйрак усти бези қобиғининг туғма дисфункцияси ҳолатининг замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган, халқаро ва маҳаллий илмий тадқиқотлар шарҳи асослаб берилган. Буйрак усти бези қобиғининг туғма дисфункцияси этиологияси ва патогенези таҳлил қилинган. Буйрак усти бези қобиғининг туғма дисфункциясининг клиникаси, ташхисоти ва дифференциал ташхиси баён этилган. Буйрак усти бези қобиғининг туғма дисфункцияси патологиясида руҳий-ижтимоий ва жинсий саломатлик, ҳаёт сифатининг замонавий мезонлари тавсифланган. Мазкур бобда шунингдек муаммонинг ўрганилганлик даражаси, диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги, ҳамда мазкур илмий ишнинг мақсад ва вазифалари ёритилган.

Диссертациянинг «**Буйрак усти беги қобиғининг туғма дисфункцияси бўлган аёлларда касалликни ташхислашнинг материал ва усуллари**», деб номланган иккинчи бобида клиник материал умумий тавсифи, тадқиқотнинг гормонал-биокимёвий ва статистик услубларидан иборат.

Қўйилган мақсад ва белгиланган вазифаларга мувофиқ мазкур тадқиқот 3 босқичда ўтказилди. Тадқиқотнинг ҳар бир босқичида турли аёллар гуруҳлари ташкил этилди.

Биринчи босқич. Репродуктив ёшдаги аёллар скрининги. Ушбу босқичнинг мақсади: Тошкент шаҳри, Тошкент, Фарғона ва Бухоро вилоятлари репродуктив ёшдаги аёллар орасида гиперандроген ҳолатлар учраш сонини баҳолаш. 2017 йилда Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослашган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида «БҚТДа СУР21 гени мутацияси бўлган бемор аёлларда ташхислаш, даволаш ва тиббий-ижтимоий ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш йўллари» илмий лойиҳаси ишга туширилди, ушбу лойиҳа доирасида тадқиқотлар ўтказилди.

Етакчи ҳудудлар танлови «конверт услуби» орқали, яъни тасодифий равишда ўтказилди. Сўровнома ўтказиш вақтида Тошкент шаҳрида 635949, Тошкент вилоятида – 755685, Фарғона вилоятида – 971533 ва Бухоро вилоятида – 511814 нафар муносиб ёшдаги аёллар истиқомат қилар эдилар. Умумий ҳисобда мазкур ҳудудларда 2874988 нафар 15-49 ёшдаги аёллар истиқомат қилганлар. Тадқиқот мақсадига мувофиқ ҳар бир ҳудуд учун танловнинг оптимал ҳажми мўлжалланди.

Биринчи босқич дастурига киритилиш мезонлари: репродуктив ёшдаги аёллар (15-49); хайз функцияси бузилиши ва ёки гиперандрогенемиянинг турли белгилари (акне, гирсутизм, андроген тур бўйича соч тўкилиши); бепуштлиқ.

Истисно мезонлари қуйидагилар бўлди: тухумдонлар ёки буйрак усти безларининг андроген ишлаб чиқарувчи шишлари мавжудлиги; Кушинг касаллиги синдроми мавжудлиги; гипофиз пролактиномаси; таркибида андроген бўлган воситалар; ҳомиладорлик; туғуруқдан кейинги давр; эмизиш даври; тадқиқотгача 3 ой давомидаги гормонал контрацепция ёки ўрин босувчи гормонал терапия; тухумдонларда катта ҳажмли янги ҳосилалар мавжудлиги; кучли ифодаланган томир бузилишлари; жигар ёки буйрак функцияларининг жиддий бузилишлари; 1 тип қандли диабет; фаол шаклдаги ёки анамнезда ҳар қандай локализациядаги хавфли ўсимта мавжудлиги.

Умумий ҳисобда скринингдан фертил ёшдаги 1512 нафар аёл ўтди. Эпидемиологик тадқиқотлар ўтказилгунга қадар биз томонимиздан аёллар фертиллиги бўйича сўровнома тузилди. Барча аёллар тадқиқотда иштирок этишга розилик маълумотини бердилар. Сўровномадан сўнг тадқиқотга киритилиш мезонларига мос келган аёлларга ХЦ бузилиши турини аниқлаш учун «Menstrual Cycle Diary» тўлдириш таклиф этилди.

Сўровнома натижалари бўйича 233 нафар аёл киритилиш мезонларига мос келди, улардан 25 (10,7%) нафарида шикоятлар субъектив табиатга эга бўлди. Бундан ташқари, сўровнома маълумотларининг таҳлили давомида 12 нотўғри тўлдирилган сўров қоғози аниқланган. Натижада кейинги навбатда скрининг давомида аниқланган 196 нафар аёлларнинг маълумотлари таҳлил қилинди.

Назорат гуруҳини 25 нафар гинекологик ва соматик жиҳатдан соғлом гиперандрогениянинг белгилари бўлмаган мос ёшдаги аёллар ташкил этдилар.

Барча маълумотлар биз томонимиздан тузилган ва № ВГУ2018 0001 патенти олинган ББҚТД бемор аёлларининг маълумотлар базасига киритилди.

Иккинчи босқич – ББҚТД бўлган репродуктив ёшдаги аёллар клиник-гормонал ва метаболик хусусиятларини ўрганишдан иборат бўлди. Мазкур босқич доирасида анамнестик маълумотлар, шикоятларнинг батафсил қайдномаси, ББҚТД бўйича наслий мойиллик, хавф омилларини аниқлаш бўйича сўров ўтказилди.

Жинсий аъзоларнинг вирилизацияси даражаси Прадер шкаласи бўйича аниқланди. Қиз болалар жинсий етилиш босқичлари шкала бўйича аниқланди. Акне оғирлик ҳолатини баҳолаш учун америка Дерматология Академияси таснифи қўлланилди.

Учинчи босқич – ББҚТД бўлган аёлларнинг руҳий-ижтимоий хусусиятлари баҳоланди. Ушбу босқич доирасида Quality of Life (QoL) assessment by Short Form SF-36® Health Survey ёрдамида ҳаёт сифати баҳоланди, шунингдек, ББҚТД аёллари жинсий муносиблиги Klein Sexual Orientation Grid, KSOG ёрдамида аниқланди.

Барча аёллар қуйидаги тадқиқотлардан ўтдилар: клиник-анамнестик услублар: гинеколог, невропатолог ва психиатр кўригидан иборат стандарт клиник текширув; гинекологик ўзига хосликларини инобатга олган ҳолда анамнез тўплаш, бемор аёл, унинг онасида хайз ва репродуктив тизимлари бузилишлари мавжудлиги баҳоланиши, бемор аёл ва унинг онасида репродуктив давр ўзига хосликлари (ҳомиладорликлар ва туғуруқлар сони ва уларнинг кечиши хусусиятлари); хайз функциялари тўхташ вақтидаги гинекологик-акушерлик таҳлили ўтказилди (менархе ёши, хайз цикли бузилишлари юзага келгандаги ёши, циклларнинг мунтазамлиги ва давомийлиги); гирсутизм ва акнеларни баҳолаш учун тери қоламларини текшириш; сут безларининг пальпацияси; антропометрик кўрсаткичлар ўрганилди (бўй ва тана вазни ўлчанди, тана вазни индекси баҳоланди (ТВИ), БА ва БўКА ўлчанди, БА/БўКА индекси ҳисобланди). ТПКС Европа инсон репродукцияси ва эмбриологияси ассоциацияси (ESHRE) ва Америка репродуктив тиббиёти жамиятининг (ASRM) (Роттердам 2003) қуйидаги уч белгилардан иккитасини ўз ичига қамраб олган таснифига кўра, аниқланди [The Rotterdam ESHRE, 2004]: гиперандрогенемия ва ёки гирсутизм; овулятор дисфункция; УТТ текширувига кўра, тухумдонлар поликистоз тузилмаси.

Идиопатик гирсутизм меъёрий хайз цикли, андрогеннинг меъёрий миқдори ва гирсутизмнинг бирор сабаблари кузатилмаган бемор аёлларда ташхисланди.

Гирсутизмнинг ифодаланиши Ферриман-Голлвей шкаласи бўйича аниқланди.

Гормонал статус қон зардобиди 17ОНП, умумий тестостерон, ДГЭА, АКТГ, СССГ, ЛГ, ФСГ, андростендион ва кортизол миқдорлари радиоиммунологик услуб ёрдамида IMMUNOTECH (Чехия) стандарт тўпламларидан фойдаланган ҳолда аниқланди.

Углевод алмашинувни баҳолаш жараёни глюкооксидаз услуб ёрдамида «Cypress Diagnostics» (Бельгия) фирмасининг тўпламлари орқали оч қоринга капилляр қонида глюкоза миқдорини аниқлаш йўли билан аниқлашдан иборат бўлди. Инсулин миқдори радиоиммун услуб орқали аниқланди.

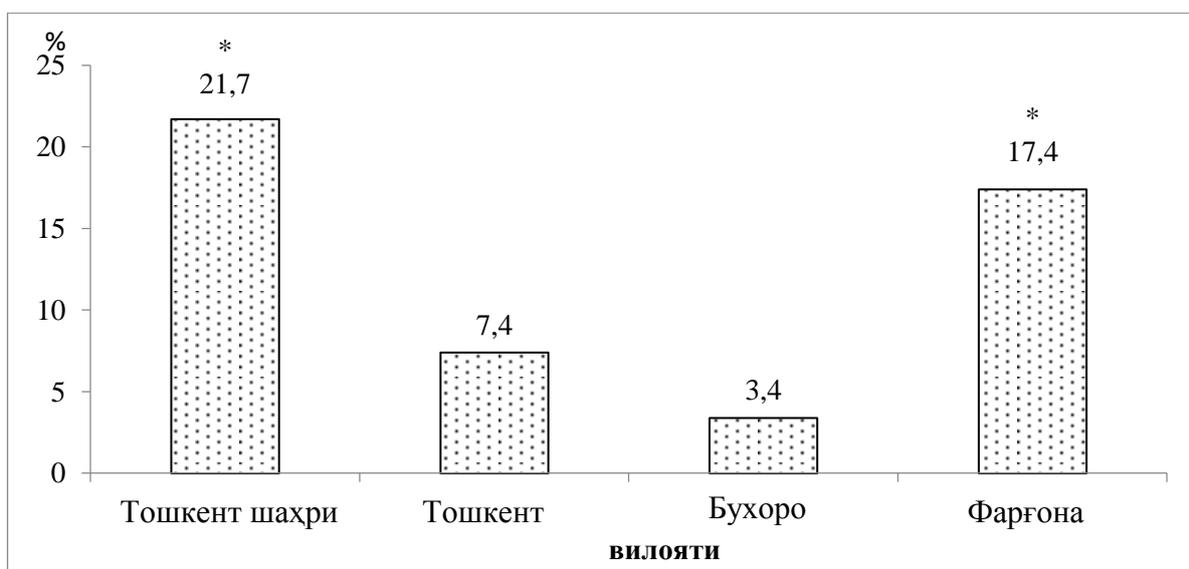
Қон липид спектрининг тадқиқоти ферментатив колориметрик услуб (Human, Германия) орқали аниқланди. УХС ва ТГнинг қон зардобидаги миқдори стандарт ферментатив услуб билан аниқланди, ХС, ЮЗЛП супернатантда – декстрасульфат орқали бошқа синф липопротеинлари преципитациясидан сўнг аниқланди.

Бачадон ва тухумдонларнинг ультратовуш сканерланиши «Philips HD 11 XE» ускунасида 5,0 МГц частотали трансабдоминал ва трансвагинал датчик қўллаган ҳолда ўтказилди. Генетик тадқиқотлар ФА Инсон иммунологияси ва геномикаси институти қошидаги Immunogen test ИТМда ўтказилди. Умумий ҳисобда реал вақтда СYP21 гени мутацияси тадқиқоти учун ПЦР услубидаги генетик тадқиқотларда 54 аёл иштирок этди, улардан 23 нафари ББҚТД бўлган аёллар, 23 нафари (17–ТПКС, 6–ИГ) 17ОНП миқдори кўтарилган, ҳамда 8 нафар соғлом аёллар (назорат гуруҳи)дан иборат бўлди.

Олинган маълумотлар Statistica 6.0 (StatSoft, USA) амалий дастурлар пакети ёрдамида ишланган.

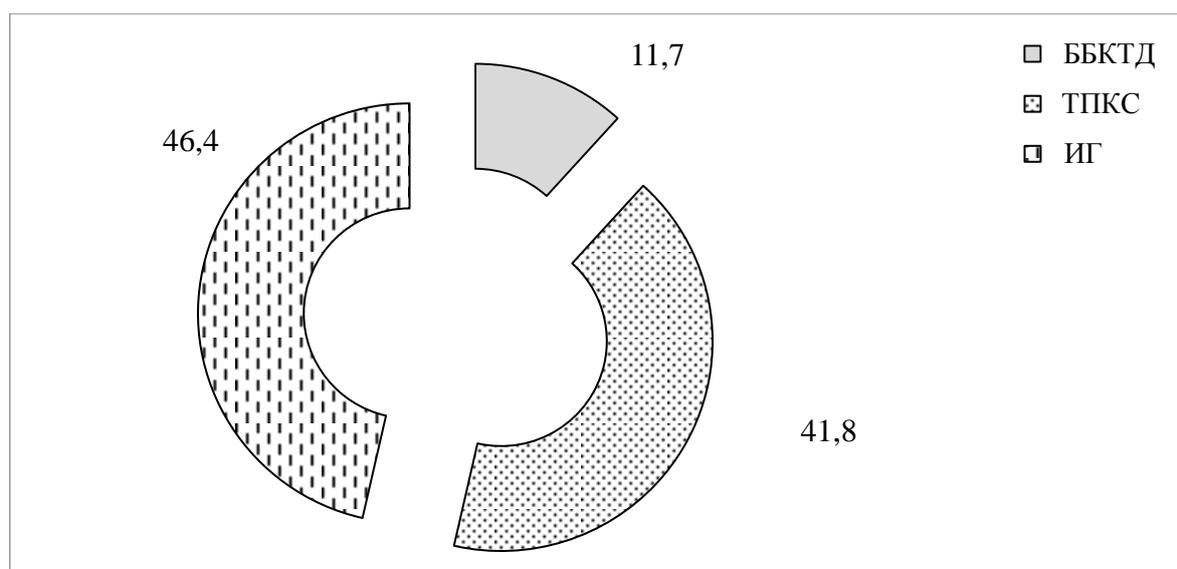
Диссертациянинг учинчи боби **шахсий тадқиқот натижалари** учта бўлимдан иборат.

«Фертил ёшдаги аёлларда гиперандроген ҳолатларнинг учраш частотаси», деб номланган биринчи бўлими фертил ёшдаги аёллар орасида гиперандроген ҳолатларнинг учраш сони ҳақидаги маълумотлар келтирилган. Республикаимизнинг тўрт танланган ҳудудида (Тошкент шаҳри, Тошкент, Фарғона ва Бухоро вилоятлари) 15-49 ёшдаги 1512 нафар аёл скрининг текширувдан ўтди. Ўртача ёш $36,9 \pm 9,9$ га тенг бўлди (Ме 37 ёш; 30,0-45,0). Текширилган аёлларнинг 434 (28,7%) нафари Тошкентда, 366 (24,2%) нафари Тошкент вилоятида, 350 (23,1%) Бухоро вилояти ва 362 (23,9%) нафари Фарғона вилоятида истиқомат қилганлар. Гиперандрогенемия (ГА)нинг клиник белгилари 233 (15,4%) нафар аёлда аниқланган, улардан 37(15,9%) нафарида шикоятлар субъектив табиатга эга бўлди. Сўровнома натижаларининг таҳлили вақтида 12 сўров қоғози нотўғри тўлдирилгани аниқланди. Умумий ҳисобда 196 (13,0%) нафар аёлда гиперандрогенемия клиник белгилари ёндошлиги аниқланди, бу ҳолат кейинроқ биокимёвий ва ускунавий тадқиқотлар билан тасдиқланди. Аниқланишича, умумий текширилган ГА беморлар миқдоридан яшаш жойига боғлиқ равишда, Тошкентда (434дан 94-21,7%) ва Фарғона вилоятида (362дан 63 – 17,4%) Тошкент вилояти (366дан 27 - 7,4%) ва Бухоро вилоятига (350дан 12- 3,4%; $\chi^2=73,74$; $df=3$; $p<0,00001$) нисбатан кўпроқ учраган (1-расм).



1-расм. Яшаш жойига боғлиқ бўлган гиперандроген ҳолатларнинг учраш сони.

Клиник-лаборатор тадқиқотлар маълумотларига кўра, гиперандроген ҳолатлар тузилмасида ББҚТД 23(11,7%)та вазиятда, ТПКС - 82(41,8%), идиопатик гирсутизм - 91(46,4%) ҳолатда кузатишган.



2-расм. Гиперандроген ҳолатлар тузилмаси.

Ўтказилган таҳлил шуни кўрсатдики, ББҚТД ($\chi^2=30,3$; $df=3$; $p<0,00001$) ва ТПКС ($\chi^2=44,9$; $df=3$; $p<0,00001$) бошқа ҳудудларга нисбатан Тошкент шаҳрида кўпроқ учраган, ИГ эса ($\chi^2=51,2$; $df=3$; $p<0,00001$) Тошкент шаҳри ва Фарғона вилоятида кўпроқ қайд этилган. Шу тариқа, гиперандрогения сони текширилаётган репродуктив ёшдаги аёл аҳолиси орасида 13,0%ни, соч меъёрдан ортиқ ўсиш шикоятлари (10,3%), хайз циклининг бузилиши (6,2% ва бепуштлиқ (3,9%) каби шикоятлар ташкил этиди. ГА бўлган аксарият аёллар Тошкент шаҳрида (21,7%) ва Фарғона вилоятида (17,4%) истиқомат қилган. ГА тузилмасида ББҚТД (11,7%), ТПКС (41,8%) ва идиопатик гирсутизм (46,4%)ни ташкил этиди. ББҚТД (65,2%), ТПКС (51,2%) Тошкент шаҳрида анча кўп учраган.

Диссертациянинг «Буйракусти беzi қобиғининг туғма дисфункцияси бўлган аёлларни клиник ва гормонал кўрсаткичлари», деб номланган учинчи бобининг иккинчи бўлими 21-гидроксилаза билан боғлиқ бўлган буйракусти беzi қобиғининг туғма дисфункцияси билан касалланган аёлларнинг клиник-гормонал тавсифи келтирилган.

Тадқиқотнинг ушбу босқичида ББҚТД, ТПКС ва ИГ бўлган аёлларнинг клиник-гормонал хусусиятлари ўрганилди.

Биринчи гуруҳ 23 нафар ББҚТД бўлган аёллар, иккинчи гуруҳ – 82 нафар ТПКС бемор аёллари ва учинчи гуруҳ – 91 нафар ИГ бўлган аёллардан иборат бўлди. Беморлар ўртача ёши, менархе ёши, ХЦБ (хайз цикли бузилиши) бошланиши ва акнелар пайдо бўлиши вақтлари гуруҳларда аниқ фарқланмади.

Анамнез маълумотларини баҳолашда хайз циклининг бузилиши ТПКС бўлган аёлларда ББҚТД бўлган аёлларга нисбатан кўпроқ экани аниқланган (80,5% ва 56,5%; ОШ 3,17; 95%ДИ 1,18-8,53; $p=0,04$). Бироқ иккала гуруҳда ҳам ХЦ олигоменорея тури бўйича бўлган. ИГ гуруҳида ХЦБ кузатилмади (1-жадвал).

1-жадвал

Ўрганилаётган гуруҳларда гиперандрогения клиник белгиларининг қиёслама тавсифи

	ББҚТД, n=23		ТПКС, n=82		ИГ, n=91	
	n	%	N	%	n	%
Хайз циклининг бузилиши	13	56,5	66	80,5	-	-
Олигоменорея	11	47,8	54	65,9	-	-
Аменорея	2	8,7	12	14,6	-	-
Гирсутизм (гирсут сон ≥ 8 балл)	8	34,8	46	56,1	46	50,5
Терида акнелар пайдо бўлиши	4	17,4	10	12,2	24	26,4
Бепуштлик	9	39,1	39	47,6	11	12,1
Бирламчи (дастлабки)	5	21,7	27	32,9	6	6,6
Иккиламчи	4	17,4	12	14,6	5	5,5
Алопеция	6	26,1	16	19,5	28	30,8
Ривожланмаган сут безлари	2	8,7	0	0,0	0	0,0
Барифония	3	13,0	5	6,1	10	11,0
Маскулинизация	8	34,8	9	11,0	9	9,9
Клиторомегалия	5	21,7	1	1,2		
Жинсий тескари муносиблик	5	21,7				
Остеопения	5	21,7	1	1,2		
Остеопороз	3	13,0			1	1,1
ТВИ ≥ 27 кг/м ²	4	17,4	21	25,6	23	25,3

Гирсутизм ББҚТД бўлган аёллар умумий сонининг деярли учдан бир қисмида (34,8%), ТПКС беморларида 56,1% ва ИГ бўлган аёлларнинг 50,5%ида аниқланган. Гуруҳлар орасида аҳамиятли фарқлар кузатилмаган ($\chi^2=3,28$; $df=2$; $p=0,19$).

Андроген сезувчан соҳаларда соч меъёрдан ортиқ ўсиши ҳолатларини баҳолашда ҳам гуруҳлар орасида аҳамиятли фарқлар кузатилмади ($\chi^2=5,62$; $df=2$; $p=0,06$). Акне ва гирсутизмнинг пайдо бўлиши деярли чорак қисмида (23,7%) менархе бошланган ёш билан мос келган. Гирсутизм юзага келиш даври ва хайз циклининг бузилиши 26,6% беморда ёндош келган.

ББҚТД ва ТПКС гуруҳларида бепуштлиқ ҳолатлари сони фарқланмади (ОШ 1,41; 95%ДИ 0,55-3,62; $p=0,63$). Бепуштлиқ ББҚТДга (39,1%; ОШ 0,21; 95%ДИ 0,08-0,61; $p=0,006$) ва ТПКСга (47,6%; ОШ 0,15; 95%ДИ 0,08-0,33; $p<0,0001$) нисбатан ИГ бўлган аёлларда камроқ учраган. Дастлабки бепуштлиқ ТПКС бўлган аёлларнинг учдан бир қисмида қайд этилган. Иккиламчи бепуштлиқ бўйича гуруҳлар орасида аҳамиятли фарқланишлар кузатилмади ($\chi^2=4,98$; $df=2$; $p=0,08$). Аҳамиятли даражада бош тепа қисми ва пешона қисмидаги алопеция, шунингдек, марказий фарқ бўйлаб ён томонга кенгайиб борган тарздаги ҳолати текширилган аёлларнинг чорагида (25,5%) ташхисланди.

Гуруҳлар орасида алопециялар учраш частотаси фарқланмади ($\chi^2=2,88$; $df=2$; $p=0,24$). ББҚТД бўлган 2 нафар аёлда сут безларининг ривожланмаганлиги аниқланди (пальпацияда сўрғичлар соҳасида безсимон тўқимали бўшлиқлар аниқланди), бунда иккала беморда ҳам ХЦ аменорея турига оид ва демак, бепуштлиқ бўлган. Овоз тембрининг пасайиши аҳамиятсиз равишда ББҚТД гуруҳида кузатилди ($\chi^2=1,70$; $df=2$; $p=0,43$). Елка соҳаси катталашуши билан кечган маскулинизация белгилари ТПКС бўлган (11,0%; ОШ 4,33; 95%ДИ 1,44-13,0; $p=0,02$) ва ИГ аёлларига нисбатан (9,9%; ОШ 4,86; 95%ДИ 1,62-14,6; $p=0,008$) ББҚТД бўлган аёлларда (34,8%) аҳамиятли равишда кўпроқ аниқланди. ТПКС гуруҳида бир бемор аёлда клитеромегалия аниқланган. Кейинроқ ўтказилган генетик таҳлил бемор аёлда СҮР21А2 генининг С89Т-полиморф маркери мутациясини кўрсатди. ББҚТД аксарият аёллари ўзларини аёл сифатида тавсифладилар, бироқ 5 (21,7%) нафарида жинсий дезориентация аниқланган. Текширилаётган аёлларнинг қонида гонадотропин ва андрогенларнинг таҳлилида ББҚТД га хос бўлган гормонларнинг референс даражалари аниқланди. 17-ОНП даражаси >6 нмоль/л яқин катталиқ бўлиб, ББҚТДда скрининг учун қўлланилади. Тадқиқотда гормонларнинг референс кўрсаткичлари аниқланди. Шу тариқа, ББҚТД ва ТПКСларнинг дифференциал ташхиси учун референс кўрсаткичлар 17ОНП - $>4,48$ нмоль/л, умумий тестостерон - $>2,5$ нмоль/л ва ДГЭА - $>174,2$ мкг/мл, АКТГ - $>45,1$ нг/мл, кортизол - $<254,8$ нмоль/л, СССГ - $<43,8$ нмоль/л, андростендион - $>2,15$ нг/мл.га тенг бўлди. Лаборатор тадқиқот маълумотларига кўра, 17ОНПнинг ўртача базал даражаси ($18,8\pm 7,1$ нмоль/л), бошқа гуруҳ аёлларига нисбатан ББҚТД аёлларида аҳамиятли равишда юқори бўлган (2-жадвал).

**Текширилаётган аёллар гуруҳларида гипофизар-буйракусти беzi
тизимининг гормонлари миқдори**

Кўрсаткичлар	ББҚТД, n=23	ТПКС, n=22	ИГ, n=21	Назорат, n=25
17ОНП, нмоль/л	18,8±7,1●	4,14±1,2	2,63±0,7	3,51±1,1
Тестостерон, нмоль/л	3,96±1,5●	2,90±1,1*	1,84±0,4	1,46±1,08
ДГЭА, мкг/мл	192,2±72,4●	170,7±48,0	143,7±44,2	133,7±44,5
АКТГ, нг/мл	66,3±19,7	41,8±21,7	34,3±11,1	32,2±14,1
Кортизол, нмоль/л	218,8±61,9	307,2±70,2	328,9±93,0	334,9±140,1
СССГ, нмоль/л	50,7±17,7#	64,6±25,8	65,6±19,6	59,9±20,1
Андростендион, нг/мл	3,19±1,3●	1,86±0,9	1,72±0,9	1,77±0,61
ЛГ, МЕ/л	9,13±7,6	7,93±4,5	6,26±2,3	9,79±9,6
ФСГ, МЕ/л	7,04±4,9	4,12±2,4*	3,93±1,7#	8,90±7,5
ЛГ/ФСГ	1,54±1,1	2,24±1,3	1,56±0,8	1,12±0,49

Эслатма: * - фарқлар ББҚТД кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (* - p<0,05, # - p<0,01, ● - p<0,001)

ББҚТД бўлган аёлларда умумий тестостерон ва дегидроэпиандростерон (ДГЭА) миқдори (мос равишда 3,96±1,5 нмоль/л ва 192,2±72,4 мкг/мл) ИГ ва назорат гуруҳларига нисбатан анча юқори бўлди. СССГ миқдори ТПКС (64,6±25,8 нмоль/л) ва ИГ (65,6±19,6 нмоль/л) гуруҳлари кўрсаткичларига нисбатан ББҚТД аёлларида (50,7±17,7 нмоль/л) аниқ паст бўлди. Андростендион миқдори ББҚТД бўлган аёлларда (3,19±1,3 нг/мл) бошқа гуруҳлар кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли равишда юқори бўлди. Қиёсланаётган гуруҳлар аёлларининг қон зардобларидаги ЛГ миқдори аниқ фарқларга эга бўлмади. ФСГнинг ўртача кўрсаткичлари ТПКС (4,12±2,4 МЕ/л) ва ИГ аёлларида (3,93±1,7 МЕ/л) ББҚТД аёлларига (7,04±4,9 МЕ/л) нисбатан анча паст бўлди. ЛГ/ФСГ ўзаро нисбати ТПКС аёлларида (2,24±1,3) ББҚТД аёллари (1,54±1,1) ва ИГ (1,56±0,8) аёлларига нисбатан юқори бўлди. Биз ўрганилаётган гуруҳларда гормонлар яқин кўрсаткичларининг учраш частотасини ўргандик. ББҚТД аксарият беморларида (17-ОКС >4,48 нмоль/л - 82,6% ва тестостерон >2,5 нмоль/л - 65,2%) гормонлар миқдори ТПКС бўлган аёллар гуруҳларига (мос равишда 36,4% ОШ 18,4; 95%ДИ 3,39-99,7; p=0,0004 ва 22,7%; ОШ 6,38; 95%ДИ 1,71-23,8; p=0,01) нисбатан юқорилиги кузатилди (3-жадвал).

Кейинги таҳлил шуни кўрсатдики, ДГЭА (47,8%) ва АКТГ (39,1%) >75 перц кўрсаткичлари ББҚТД гуруҳида ТПКС гуруҳи аёлларига нисбатан (мос равишда 13,6% ОШ 5,81; 95%ДИ 1,34-25,2; p=0,03 ва 9,1%; ОШ 6,92; 95%ДИ 1,29-37,3; p=0,04) кўпроқ учраган.

**Текширувдаги аёллар орасида гормонлар бўсаға
микдорларининг учраш сони**

Кўрсаткичлар	ББҚТД, n=23		ТПКС, n=22		ИГ, n=21	
	n	%	N	%	n	%
17ОНП >6 нмоль/л	17	73,9	1	4,5	-	-
17ОНП >75 перц (4,48 нмоль/л)	21	82,6	8	36,4	1	4,8
Тестостерон >75 перц (2,5 нмоль/л)	15	65,2	5	22,7	1	4,8
ДГЭА >75 перц (174,2 мкг/мл)	11	47,8	3	13,6	2	9,5
АКТГ >75 перц (45,1 нг/мл)	9	39,1	2	9,1	-	-
Андростендион >75 перц (2,15 нг/мл)	16	69,6	2	9,1	1	4,8
Кортизол <25 перц (254,8 нмоль/л)	12	52,2	4	18,2	1	4,8
СССГ <25 перц (43,8 нмоль/л)	8	34,8	1	4,5	1	4,8

Бундан ташқари, ББҚТЛ аёллари орасида кортизол (52,2%) ва СССГ (34,8%) <25 перц, микдори кўп беморлар ТПКС бемор аёлларига (мос равишда 18,2% ОШ 4,91; 95%ДИ 1,26-19,1; $p=0,04$ ва 9,1%; ОШ 4,5; 95%ДИ 1,26-99,3; $p=0,03$) нисбатан кўпроқ кузатилган.

Диссертациянинг «**СҮР21А2 гени полиморф маркёрлари учраш частотаси**», деб номланган учинчи бобининг учинчи бўлими СҮР21А2 генининг полиморф маркерларининг учраш сони ҳақидаги маълумотлар келтирилган. Ушбу бобда буйракусти безлари туғма дисфункцияси, тухумдонлар поликистоз синдроми ва идиопатик гирсутизм бўлган аёллар орасида СҮР21А2 генининг полиморф маркерларининг учраш частотасини таҳлил қилиш бўлди.

Реал вақтда СҮ21 генидаги мутацияларни тадқиқ этиш мақсадида 86 аёлга ПЦР услуби ёрдамида генетик текширув ўтказилди, улардан 17ОНП даражаси юқори бўлган 46 аёл, ҳамда 42 нафар соғлом аёллар ташкил этди.

Тадқиқотимизда гетерозигот ҳолатида СҮ21А2 генининг р.Pro30Leu(c.89C>T) делецияси асосий гуруҳнинг 6 нафар ва назорат гуруҳининг 1 нафар беморида аниқланган. СҮР21А2 генининг I172N делецияси асосий гуруҳнинг гетерозигот ҳолатдаги 5 нафар ва гомозигот ҳолатдаги 2 нафар аёлларда кузатилган. Назорат гуруҳида мутацияларнинг гетерозигот тарқатилиши 1 бемор аёлда аниқланган. Гетерозигот ҳолатдаги V281L мутацияси асосий гуруҳдан 1 нафар ва назорат гуруҳидан 1 нафар аёлда кузатилган.

ББҚТД 3 нафар аёлда 2 ген бўйича мутациялар аниқланди (С89Т ва Т999А, G1683Т ва Т999А). Ушбу тоифа беморларида энг кўп учраган мутация I172N (15,2%) ва P30L (13,0%) делециялари бўлди. 4 нафар беморда (36,4%) кузатилган мутацияларда ББҚТД ноанъанавий шакли учун хос бўлди, 3 (27,3%)

беморда мутациялар касалликнинг ҳам анъанавий, ҳам ноанъанавий шакллариغا хос бўлди.

4-жадвал

СҮР21 генотипик мутациялари

Мутация	Гендаги жойлашуви	21-гидроксилаза кетма-кетлигидаги ўзгаришлар	Асосий, n=46		Назорат, n=42	
			N	%	n	%
C89T	Экзон 1	P30L	6	13,0	1	2,4
T999A	Экзон 4	I172N	7	15,2	1	2,4
G1683T	Экзон 7	V281L	1	2,2	2	4,8

«Буйрак усти беги қобиғининг туғма дисфункцияси бўлган беморлар ҳаёт сифати ҳамда рухий-ижтимоий хусусиятлари», деб номланган тўртинчи бобида буйрак усти беги қобиғининг туғма дисфункцияси бўлган бемор аёлларнинг рухий-ижтимоий жиҳатлари ва ҳаёт сифати ҳақидаги маълумотлар ёритилган.

Мазкур босқич доирасида ҳаёт сифати Quality of Life (QoL) assessment by Short Form SF-36® Health Survey ёрдамида, шунингдек, ББҚТД бемор аёлларнинг жинсий муносиблиги Klein Sexual Orientation Grid, KSOG ёрдамида аниқланди.

ББҚТД 18дан 43 ёшгача бўлган 27 нафар аёл (ўртача ёши 24,9±6,8 ёш) сўров қилинди. Бу гуруҳга ББҚТД бўлган 23 нафар аёлдан ташқари ТПКС 3 нафар ва 1 нафар ИГ бўлган аёл киритилган, уларда генетик тадқиқотда СҮР21А2 мутацияси аниқланган. Аёлларнинг тенг ярми (55,6%) 20-30 ёш атрофида бўлганлар.

Назорат гуруҳига гиперандрогенемия белгилари бўлмаган, ўртача ёши 31,3±7,3га тенг, мунтазам овулятор хайз цикли бўлган 23 нафар аёл киритилди.

ББҚТД бўлган аёлларнинг ижтимоий статусини ўрганишда таълим даражаси, асосан, ўрта ва ўрта-маҳсус (17 – 63,0%) экани, чоракдан кўп бемор аёлларда олий маълумот (7-25,9%), 3(11,1%) нафар аёлда эса ҳеч қандай маълумот йўқлиги маълум бўлди. Ижтимоий статус бўйича беморларнинг деярли тенг ярми (13-48,1%) ишчи мутахассисликларга, талабалар ва хизматчилар деярли бир хил нисбатга (мос равишда 5-18,5% ва 6-22,2%) ва 3(11,1%) нафар уй бекаларига тўғри келди. Оилавий ҳолати бўйича беморларнинг ярмидан кўпи (14-51,9%) турмушда, учдан бир қисми (10-37,0%) хали турмуш қурмаган, 3(11,1%) нафари ажрашган аёлларга тўғри келди. Шунинг айтиш керакки, 5(35,7%) нафар турмуш қурган ва 3(66,7%) нафар ажрашган аёллар фарзандсиз эканлиги асосланган.

ББҚТД бўлган аёлларнинг ҳаёт сифати кўрсаткичлари таҳлили натижасида, биз томонимиздан ҳаёт сифати назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан пасайгани маълум бўлди (5-жадвал).

ББҚТД беморларининг ҳаёт сифати саломатлигининг жисмоний ва руҳий компонентлари кўрсаткичлари (SF-36 бўйича), балл.

Шкалалар SF-36	Контроль, n=23	ББҚТД, n=27	%↓
Жисмоний функция, PF	76,7±9,0	50,2±12,7*	-34,5
Ўрни бўйича функцияси, RP	74,5±11,7	40,7±11,7*	-45,4
Тана оғриғи, BP	79,7±8,8	56,0±7,8*	-29,7
Саломатликнинг умумий ҳолати, GH	83,0±8,4	47,0±9,5*	-43,4
Саломатликнинг жисмоний компоненти, GH	74,5±5,7	46,1±4,9*	-38,2
Ҳаётининг фаоллиги VT	83,7±8,7	52,4±12,5*	-37,4
Ижтимоий функцияси, SF	86,3±10,4	61,0±11,6*	-29,3
Ўрни бўйича эмоционал функцияси RE	80,9±9,9	53,6±15,4*	-33,8
Руҳий саломатлик MH	79,0±10,0	54,3±9,5*	-31,3
Саломатликнинг руҳий компоненти, MH	78,4±5,2	52,5±8,5*	-32,9

Эслатма: *p < 0,0001 назоратга нисбатан аниқлик

ББҚТДда ҳаёт сифати энг паст кўрсаткичлари 50 баллдан ошмади, қуйидаги шкалалар бўйича белгиланди: ўрни бўйича жисмоний функцияси (74 нафар аёл), саломатликнинг умумий ҳолати (59,3% аёл), жисмоний фаоллик (48,1% аёл). Энг кам миқдордаги ўзгаришлар жисмоний оғриқ кўрсаткичларига тўғри келди (22,2%). 50 баллдан паст бўлган саломатлик жисмоний компонентининг интеграцияли кўрсаткичи 66,7% беморда кузатилган.

Саломатлик жисмоний компоненти таркиблари таҳлилига кўра, ББҚТД турли жисмоний юқламалар бажариш имконига (**PF назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 34,5%га пасайган**), кундалик ўрни фаолиятига (**RP** – на 45,4 %), кундалик иш билан машғул бўлиш имконига (**BP** - на 29,7%) таъсир кўрсатган, булар беморлар томонидан ўз саломатликларини субъектив баҳоси пасайишида акс этди (**GH** - на 43,4%).

ББҚТД клиник белгилари мавжудлиги саломатликнинг руҳий компонентига таъсир кўрсатди, 50 баллдан ошмаган кўрсаткичлар ўрни бўйича эмоционал функциялар шкаласи бўйича (44,4% аёлда), ҳаётининг фаоллиги (37,0% аёлда) ва руҳий саломатлик (33,3% аёлда) аниқланди. Саломатликнинг руҳий компонентининг 50 баллдан паст бўлган интеграцияли кўрсаткичи 40,7% беморда кузатилди.

Саломатликнинг руҳий компоненти таркиблари таҳлилида ҳаёт қувончи ҳиссиётида акс этган ҳаётининг фаоллиги кўрсаткичи (назорат гуруҳига нисбатан 37,4%га паст), эмоционал функцияси кўрсаткичи (33,8%га) пасайиши кузатилди. **VT** пасайган кўрсаткичи (**SF 29,3%га пасайиши**) беморларда ижтимоий фаолликлари ва кундалик фаолиятига салбий таъсир кўрсатадиган муаммолар (ўз саломатлигига хавотир ҳисси, кайфият тушиши) борлигидан дарак беради. Руҳий саломатликнинг ўзига бериладиган баҳоси 31,3%га пасайган.

Вирилизацияли ББҚТД шубҳали жинсий белгиларнинг энг кўп тарқалган сабаби бўлиб, 90-95% ҳолатда 21-гидроксилазанинг етишмовчилиги билан асосланади.

Оғир патологияли қизларда перионал гипоспадия, қийшиқ жинсий олат ва тушмай қолган мойклар билан тавсифланадиган ноаниқ эркакларга хос ташқи гениталиялар типик натижа ҳисобланади. Бироқ КФ ВҒН бўлган ҳамма аёлларда ҳам ноаниқ гениталияларнинг юқори даражаси кузатилади. Перинатал жинсий гормонларнинг шахсга таъсир масаласи кўриб чиқилар экан, жинсий ўрни, сексуал муносиблик ва шахснинг жинсий мослигини фарқлаш зарур [White P., 2001].

Жинсий роль тушунчаси стереотип жинсий хулқ – болаларнинг ўйинчоқ танлашидан иборат. Сўров вақтида ББҚТД бўлган 15-18 ёшдаги 3 нафар қизнинг ота-оналари қизлари болаликда кўпроқ ўғил болаларга хос ўйинчоқларни ёқтирганларини маълум қилдилар. Бундан ташқари, оналикка қизиқиш пастлиги, кичик ёшдан кўғирчоқ билан ўйнашга қизиқиш йўқлиги ва каттароқ ёшда ҳам қизиқиш бўлмаганлиги ҳақида ББҚТД бўлган 4 нафар аёл маълум қилдилар.

Жинсий аъзолар тузилмасининг ўзига хослиги ББҚТДда ўрганилаётган гуруҳда мавжудлиги, шунингдек, 35,7% турмушдаги ва 66,7% ажрашган аёлларнинг фарзандсиз эканлиги далили туфайли, текширувдаги аёллар гуруҳида стигмалар эҳтимоли мавжуд, деган фикрга юз тутдик.

Тадқиқотнинг кейинги мақсади ББҚТДда гениталиялар ўзига хос тузилиши билан боғлиқ бўлган стигмалар, контекстда сексуал ва руҳий адаптацияни аниқлашдан иборат бўлди.

Ҳар бир бемор аёл ва психотерапевт шифокори ўртасида батафсил суҳбат ўтказилди. Интервью учун жинсий муносиблиги, гендер хулқини аниқлаш бўйича махсус тестларни қўллаш орқали ишлаб чиқилган схемасидан фойдаланилди. Интервью давомида саволлар очиқ бўлди ва «стигма» ёки «фарқланиш» терминлари қўлланилмади, бироқ улар шундай тузилдики, бемор аёлларнинг сўзлари стигматик ҳиссиётлар ва туйғулардан иборат бўлди.

Тадқиқот давомида стигмаларнинг уч тури аниқланди: тажрибавий ёки қабул қилинган стигма, яъни бу стигма жинсий ҳамкорлар томонидан қабул қилинган бўлиб, 8 (40,0%) бемор аёлларда аниқланди. Шу тариқа, жинсий тажрибаси бор барча аёлларда стигматизация кузатилган; эҳтимолий стигма ёки кутилаётган турмуш ёки жинсий яқинлик бўйича хаяжон стигмаси. Мазкур стигма беморлар шифокорга ҳайзнинг йўқлиги ёки ҳайз циклининг бузилганлиги ёхуд бошқа гинекологик ёки эндокринологик табиатли шикоятлар билан мурожаат қилишган вақтда шаклланган. Кейинроқ зарурий текширувлар, маслаҳатлар ўтказилган. Касаллик аниқланган ва ташхислангандан сўнг, ташхис тушунтирилгандан кейин мазкур стигма шаклланган. Бу стигма узоқ муддатли турмуш ва оила қуриш учун ноҳуш асоратлар келтиради, 7 (35,0%) аёллар касалликнинг наслийлиги оила қуриш учун яна бир тўсиқ бўлганини таъкидлаганлар; ижтимоий стигма, 9 (45,0%) нафар бемор аёллар (ёш оралиғи 21-42 ёш) ўз касалликларини тўлақонли ҳаёт кечириш мумкин бўлмаган нуқсон сифатида талқин қилганлар. Бу бемор аёллар

сексуал тажрибага эга бўлмаганлар, ижтимоий алоқалар камсонли бўлган, ҳаётлари эса фақат оилавий доирадан иборат бўлган. Одатда, улар ўз уйларида ишлаганлар. Бунда сўров қилинган аёлларнинг аксарияти ўзларининг ташқи қиёфаларидан уялганлар. Асосий сабаб кучли ифодаланган гирсутизм ва маскулинизациядан иборат.

Текширувдаги аёллардан фақат 3 (11,1%) нафари бир стигма, 17 (85,0%) нафарида эса бир неча стигма бўлган. Барча беморларга хос ҳолат жинсий ҳамкорларининг генитал белгиларига тегишли бўлган салбий фикрлари бўлиб, уларга умумий кўриниш, клиторомегалия, клиторал эрекциялар, ҳамда генитал бўлмаган соматик симптомлар, айниқса, гирсутизм кирган, айрим ҳамкорлар аёлларнинг асл жинсини шубҳа остига қўйганлар. Стигмалар асорати аёллар учун турлича бўлган. Улар маълум қилишларича, романтик жинсий ҳаётга кирган стигмалар фожиа, уят ва ҳижолат каби тезкор ва кучли эмоционал реакцияларга сабаб бўлган. Бевосита стигматизация хавфи билан курашиш сифатида аёллар ўз таналарини, айниқса, жинсий соҳаларини ҳаттоки яқинлик вақтида ҳам нигоҳ ва тегинишдан тортинганлар, турмуш ўртоғини танлашда ўта эҳтиёткор бўлганлар ва яширин статусда қолишни афзал кўрганлар. Кутилаётган стигма ёки стигмани бошдан кечириш туфайли, 3 (15,0%) нафар аёл ўзига паст баҳо берган ёки ўзини «ғайриоддий», деб таъкидлаганлар. Мазкур стигма руҳий муаммолар, масалан, депрессия даражасининг ошишига сабаб бўлиши мумкин. 6 нафар аёл ўз муаммосини унутиш мақсадида алкоголь ичимликлар ичишга берилганини айтган.

Тадқиқотнинг ушбу босқичининг амалий аҳамияти махсус-йўналтирилган психологик дастур ишлаб чиқилишидан иборатдир.

Айрим вазиятларда биз касаллик ҳақида бирмунча содда (маиший) даражада маълумот берган бўлсак, айрим ҳолларда илмий нашрлар ёрдамида ишончли тасдиқларни тақдим этдик. Маълумотлардан ташқари, биз муаммонинг ечими йўллари ҳам тақлиф этдик, қўлловчи терапия заруриятини, пластик жарроҳлик имконини, жинсий яқинлик вақтида турли гелларни (субликонтлар) қўллаш мумкинлигини ва ҳк. таъкидладик. Энг муҳими шуки, бемор унинг касаллигининг ечими борлигини тушуниши зарур.

Шу тариқа, мазкур тадқиқотнинг натижалари аниқланган уч турдаги стигмалар, тажрибавий, кутилаётган ва ижтимоий турлари, анъанавий буйракусти беги туғма гиперплазияси бўлган аёлларнинг ҳаётларида романтик жинсий соҳаларида анча кенг тарқалган. Стигмаларни аниқлаш учун ишлаб чиқилган интервью муҳим ижтимоий асосга эга. Бу стигма скрининги учун восита бўлиб, соматик интерсексуаллиги бўлган шахслар учун махсус ҳисобланади, у клиник ва тадқиқот мақсадларида қўлланилиши мумкин.

ХУЛОСАЛАР

«Буйракусти беги қобиғининг туғма дисфункцияси бўлган аёлларда клиник-гормонал, метаболик ва ижтимоий мезонлар» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Репродуктив ёшдаги аёлларда гиперандрогеник ҳолатлар сони 13,0 %ни ташкил этди. Гиперандрогенияси бўлган аёллар орасида ББҚТД сони 11,7%ни; ТПКС – 41,8%ни, идиопатик гирсутизм – 46,4%ни ташкил этди.

2. ББҚТД ва ТПКС бўлган аёллари клиник-анамнестик маълумотларининг қиёслама таҳлили шуни кўрсатдики, иккала ҳолатда ҳам клиник сурат ўхшаш, бироқ яқин қариндошлик никоҳи (34,8% кўрсаткич 9,8%га қарши), клитеромегалия (21,7% кўрсаткичи 1,2%га қарши), барифония (13,0% кўрсаткичи 6,1%га қарши), маскулинизация (34,8% кўрсаткичи 11,0%га қарши) ББҚТД (%) беморларида кўпроқ кузатилган, хайз циклининг бузилиши эса (80,5% кўрсаткичи 56,5%га қарши) ТПКС беморларида кўпроқ кузатилган. Бепуштлиқ, аллопеция, акне, себорея ва гирсутизм частоталари ишончи фарқланишларни кўрсатмади.

3. ББҚТД бўлган аёллар (82,6%) қонида 17ОПН миқдори ТПКС бўлган аёлларга (36,4%) нисбатан анча юқори бўлди. 4,48 ммоль\л дан иборат 17-ОПН референс кўрсаткичлари СҮР 21 А2 гени бўйича генетик тадқиқотлар ўтказиш учун маркер (белги) ҳисобланади.

4. СҮР 21 А2 гени мутацияларининг таҳлили гиперандрогения синдроми бўлган аёлларда 21-гидроксилаза етишмовчилиги ривожланишига олиб келадиган қатор мутацияларни аниқлаш имконини берди: гетерозигот ҳолатдаги СҮР21А2 гени р.Pro30Leu (с.89С>Т) мутацияси 6 (13,0%) ҳолатда учраган. СҮР21А2 гени I172N делецияси гетерозигот ҳолатда 5 (10,9%) ҳолатда ва гомозигот ҳолатда 2(4,3%) ҳолатда аниқланган. Гетерозигот ҳолатдаги V281L мутацияси 1 (2,2%) ҳолатда учраган. Бундан ташқари, 2 ҳолатда 2 ген (С89Т и Т999А) бўйича мутациялар аниқланган.

5. Ҳаёт сифати компонентлари таҳлилига кўра, жисмоний компонентлардан аҳамиятлилик даражаси (ҲСнинг 45,4%га пасайиши) ва соғлиқ умумий ҳолатининг (ҲСнинг 43,3%га пасайиши) кўрсаткичлари, руҳий компонентларидан-ҳаётий фаоллик (ҲСнинг 37,4%га пасайиши) ва эмоционал аҳамиятлилик даражаси (ҲСнинг 33,8%га пасайиши) кўрсаткичларига ББҚТДнинг кучли таъсири кузатилган.

6. Руҳий-ижтимоий тадқиқот натижаларига кўра, уч турдаги аниқланган стигмаларнинг тажрибавий, кутилаётган ва ижтимоий турлари буйракусти безларининг анъанавий туғма гиперплазияси бўлган аёлларда хаёлий жинсий ҳаётлари жабҳаларида кўп кузатилади, бу эса мазкур бемор аёллар маълумотларининг терапевт-руҳшунос томонидан ҳам кузатиш заруриятини тасдиқлайди.

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

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ**

КАЛАНХОДЖАЕВА ШАХНОЗА БАХТИЯРОВНА

**КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНЫЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ
И СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ У ПАЦИЕНТОК
С ВРОЖДЕННОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ
КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2018.1.PhD/Tib448.

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

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:	Хайдарова Феруза Алимовна доктор медицинский наук
Официальные оппоненты:	Урманова Юлдуз Махкамовна доктор медицинских наук Нуриллаева Наргиза Мухтархановна доктор медицинских наук, доцент
Ведущая организация:	Казахский медицинский университет непрерывного образования

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, 2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.

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

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2019 года.

(Реестр протокола рассылки № _____ от «___» _____ 2019 года).

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

Б.Х.Шагазатова
ученый секретарь Научного совета по
присуждению ученых степеней, д.м.н.,
профессор

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. Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – это группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов стероидогенеза коры надпочечников, принимающих участие в биосинтезе кортизола и альдостерона. Анализ результатов данных изученной литературы показал, что «... в 95% случаев заболевание вызвано снижением активности фермента 21-гидроксилазы. Частота ВДКН варьирует от 1:27 до 1:42000 в зависимости от формы и рассматриваемой популяции...»¹. Общепопуляционная частота колеблется от 0,6% до 9%. «... В основе наиболее распространенной формы ВДКН лежит мутация гена CYP21A2, кодирующего фермент под названием стероид 21-гидроксилаза (P450c21). В результате энзиматического блока на уровне 21-гидроксилазы нарушение биосинтеза кортизола и альдостерона из холестерина в коре надпочечников...»² доказано в работах учёных. Клинические проявления многообразны и могут возникать в разном возрасте и в разных сочетаниях. Основными симптомами этой формы являются преждевременное половое созревание у обоих полов, стремительный, скачкообразный рост в подростковом периоде, гирсутизм, олигоменорея, бесплодие. Актуальными проблемами перед специалистами являются поздняя диагностика, несвоевременная и некорректная терапия, приводящие к тяжелым последствиям: гибели ребенка от сольтеряющих кризов, ошибкам в выборе половой принадлежности при выраженной вирилизации наружных гениталий у девочки, нарушению роста и полового созревания, бесплодию.

В мире уделяется особое внимание научным исследованиям, направленным на усовершенствование диагностики и эффективного лечения клинико-гормональных, метаболических и социальных особенностей у пациенток с врожденной дисфункцией коры надпочечников, в том числе оценке особенностей репродуктивной и менструальной функции, анализу клинико-гормональных показателей по сравнительному аспекту у женщин репродуктивного возраста, проживающих в разных регионах, частоте встречаемости синдрома гиперандрогении, врожденной дисфункции коры надпочечников, синдрому поликистоза яичников и идиопатическому гирсутизму. Оценка метаболических и молекулярно-генетических особенностей у женщин с врожденной дисфункцией коры надпочечников, СПКЯ и ИГ, психосоциальных особенностей у женщин репродуктивного возраста с врожденной дисфункцией коры надпочечников, разработка комплекса оздоровительных мер по определению алгоритма диагностики и наблюдения, профилактике и созданию системы терапии больных женщин с врожденной дисфункцией коры надпочечников.

¹ Рахимкулова А.А., Ахметова В.Л., Малиевский О.А., Хуснутдинова Э.К. Врожденная дисфункция коры надпочечников: современные клинико-генетические аспекты // Медицинская генетика. – 2013а. – Т. 12(6). – С. 3–14.

² Романенко Е.С., Демещенко К.О. Необходимость и оправданность неонатального скрининга в ранней диагностике врожденной дисфункции коры надпочечников // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2017. – Т.2, №2(17). – С. 89–92.

В нашей республике уделяется отдельное внимание совершенствованию системы здравоохранения, в частности повышению качества диагностики, лечения и профилактики эндокринных заболеваний. В соответствии со Стратегией действий по пяти приоритетным направлениям дальнейшего развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы определены главные задачи по оказанию квалифицированной медицинской помощи населению: «... реализация комплексных мер, направленных на оптимизацию и повышение качества специализированной медицинской помощи, реформирование скорой и неотложной медицинской помощи, по охране материнства и детства, профилактика инвалидизации...»¹. Таким образом, особое значение имеет и учёт гормональных и метаболических особенностей у женщин с врожденной дисфункцией коры надпочечников, профилактика рождения детей с инвалидизацией.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам, обозначенным в Законах «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» и № УП-2221 от 1 августа 2014 года «О Государственной программе по дальнейшему укреплению репродуктивного здоровья населения, охране здоровья матерей, детей и подростков в Узбекистане на период 2014–2018 годы», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данном направлении.

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

Степень изученности проблемы. Комплекс метаболических нарушений при ВДКН достаточно обширен. При ВДКН на организм больного оказывают влияние такие факторы как гиперандрогения, гипогонадизм, аденомедулярная недостаточность, кроме того длительный прием глюкокортикоидов способствует развитию артериальной гипертензии, дислипидемии, инсулинорезистентности, нарушению углеводного и костного обменов, снижению фертильности, нейрокогнитивного развития и качества жизни, кардиометаболического риска (Nasir H., 2018). Разнообразие фенотипических проявлений, а также стертость клинических проявлений вызывает определенные трудности как в диагностике, так и в дифференциальной диагностике ВДКН с синдромом поликистоза яичников (СПКЯ). Клинические последствия заболевания, которые отмечаются в детском

¹Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 гг.» от 7 февраля 2017 года.

возрасте (вирилизация, отклонение от нормы роста и увеличение веса) добавляются во взрослой жизни к другим актуальным вопросам, таким как метаболические осложнения (ожирение, диабет и дислипидемия) с сердечно-сосудистым риском, остеопорозом, бесплодие и приверженность к сексуальности и качеству жизни. Тем не менее в некоторых исследованиях подчеркивается важность влияния этих факторов на здоровье взрослых женщин с ВДКН (Arlt W., 2010; Costa-Barbosa F., 2014). Данные ряда исследований продемонстрировали снижение качества жизни пациентов с ВДКН, особенно в психосоциальных аспектах. Тем не менее долгосрочные последующие исследования с ВДКН среди взрослых женщин по-прежнему актуальны.

На сегодняшний день в Узбекистане, по данным регистра орфанных эндокринных заболеваний, созданного под руководством Г.Н.Рахимовой, на диспансерном учете состоит 49 пациентов, из них дети – 17, подростки – 12, взрослые – 20 человек. Распространённость у взрослых варьирует в пределах 0,2% (Рахимова Г.Н., 2015). По данным Ф.А.Хайдаровой в нашей стране ВДКН встречается у 5,4% женщин с гиперандрогенемией; его неклассическая форма – у 8% женщин (Хайдарова Ф.А., 2012).

С внедрением в Узбекистане генетического обследования методом ПЦР в реальном времени эти цифры могут значительно возрасти. Учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования данной патологии надо отметить, что существуют популяции с более высокой частотой данной патологии, например, некоторые этнические группы на Северном Кавказе, где так же, как и в Узбекистане, распространены близкородственные браки.

Следует отметить, что в Узбекистане у больных репродуктивного возраста не изучены клиничко-гормональные, метаболические и социальные аспекты ВДКН. Применительно к ВДКН не оценена роль надпочечниковых стероидов в развитии стойких нарушений функции гипоталамо-гипофизарной системы.

Проведение подобных исследований имело бы принципиальное значение для понимания патогенеза таких распространенных причин бесплодия или сниженной фертильности женщин, как хроническая ановуляция, синдром поликистозных яичников, недостаточность лютеиновой фазы цикла. Таким образом, несмотря на оптимизацию диагностики и медикаментозного контроля над заболеванием, остается множество нерешенных проблем, касающихся состояния репродуктивной системы пациенток с ВДКН.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планами научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии в рамках прикладного гранта № ИТСС-13.2 «Пути усовершенствования диагностики, лечения и медико-социальной помощи пациенткам с наличием мутации гена СУР21 при ВДКН» (2017–2018).

Целью исследования является усовершенствование оценки клиничко-гормональных, метаболических и психосоциальных особенностей пациенток с врожденной дисфункцией коры надпочечников.

Задачи исследования:

оценить частоту встречаемости синдрома гиперандрогении среди женщин репродуктивного возраста в четырех пилотных регионах Узбекистана (г. Ташкент, Ташкентская, Ферганская и Бухарская области);

оценить проведение анализа клинико-гормональных показателей, особенности менструальной и репродуктивной функций у женщин с ВДКН, СПКЯ и ИГ в сравнительном аспекте;

оценить метаболические и молекулярно-генетические особенности у пациенток репродуктивного возраста с наличием ВДКН, СПКЯ и ИГ в сравнительном аспекте;

изучить психосоциальные особенности у женщин репродуктивного возраста с ВДКН;

разработать алгоритм диагностики и ведения пациенток с ВДКН.

Объектом исследования являются 1512 женщин репродуктивного возраста, проживающих в четырех пилотных регионах Узбекистана (г. Ташкент, Ташкентская, Ферганская и Бухарская области).

Предметом исследования является сыворотка крови для оценки уровня углеводного, липидного и гормонального обменов.

Методы исследований. В диссертации применены антропометрические, клинические, биохимические, гормональные, молекулярно-генетические, инструментальные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования:

обоснованы клинико-гормональные особенности женщин с ВДКН и СПКЯ и ИГ в сравнительном аспекте;

доказана частота встречаемости и тип мутаций в гене 21-гидроксилазы на основе врожденной дисфункции надпочечников у женщин-узбечек с гиперандрогенией;

обоснованы отличия в клинических и биохимических анализах и особенности репродуктивной системы больных с ВДКН, СПКЯ, ИГ в сравнительном аспекте;

доказаны гетерозиготные мутации гена CYP21A2: G1683T, T999A и C89T;

обоснована роль референсных показателей 17-гидроксипрогестерона, тестостерона, дегидроэпиандростерона, адренокортикотропного гормона, секс-стероидсвязывающих глобулинов, андростендиона и кортизола у женщин с ВДКН.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработана анкета-опросник, позволяющая провести скрининг на первичном этапе звена здравоохранения для выявления женщин с гиперандрогенией;

создана база данных пациенток с врожденной дисфункцией коры надпочечников, что позволяет проводить клинический мониторинг отдаленных результатов лечения и социальных аспектов жизни пациенток;

обоснованы референсные значения уровней 17-ОКС, тестостерона, АКТГ и ДГЭА, у женщин с ВДКН, для дифференциальной диагностики СПКЯ и ВДКН;

разработан алгоритм диагностики и ведения взрослых пациенток с ВДКН для своевременного выявления больных данной категории, оказания качественного и целевого лечения.

Достоверность результатов исследования подтверждается применением в научном исследовании теоретических подходов и методов, достаточным количеством больных, обработкой полученных данных с использованием антропометрических, клинико-биохимических, гормональных, молекулярно-генетических и статистических методов. Полученные результаты и заключения были подтверждены полномочными структурами. Применение статистических методов обеспечило достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Теоретическая значимость результатов исследования определяется тем, что полученные выводы и предложения имеют теоретическое значение в установлении клинико-гормональных особенностей женщин с ВДКН, СПКЯ, ИГ в сравнительном аспекте; определении сравнительной характеристики и оценке особенностей нарушений менструальной и репродуктивной функций.

Практическая значимость результатов исследования состоит в разработке алгоритма дифференциальной диагностики гиперандрогенемии различного происхождения, включающего данные гормонального, ультразвукового, молекулярно-генетического исследования.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по клинико-гормональным, метаболическим и социальным аспектам у пациенток с врожденной дисфункцией коры надпочечников:

утверждены методические рекомендации «Оптимизация ведения пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников» (Заключение Министерства здравоохранения № 8н-р/124 от 07 мая 2018 года). Методические рекомендации позволили спрогнозировать у женщин с ВДКН риск рождения больных детей, достичь своевременного выявления таких больных, оптимизировать тактику диагностики и повысить эффективность лечебных мероприятий у больных с врожденной дисфункцией коры надпочечников;

полученные научные результаты исследований по усовершенствованию оценки клинико-гормональных, метаболических и социальных аспектов у женщин с ВДКН внедрены в клиническую практику РСНПМЦ Эндокринологии им. академика Я.Х.Туракулова МЗ РУз, Ташкентского городского эндокринологического диспансера (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8 н-з/12 от 29 января 2019 г.). Внедрение результатов исследования позволило улучшить качество диагностики и повысить эффективность лечебных мероприятий у больных с ВДКН.

Апробация результатов исследования. Результаты работы доложены на 6 научно-практических конференциях, в том числе на 3 международных и 3 республиканских.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 5 в республиканских и 1 в зарубежных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырёх глав, заключения, списка используемой литературы. Объём диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведённого исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современная интерпретация врожденной дисфункции коры надпочечников»** приводится обзор литературы с обоснованием актуальности и востребованности диссертации, соответствия исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, а также обзор международных научных исследований по теме диссертации. Проанализированы этиология и патогенез врожденной дисфункции коры надпочечников, подробно описаны клиника, диагностика и дифференциальная диагностика врожденной дисфункции коры надпочечников. Изложены современные аспекты психосоциального и сексуального здоровья, качество жизни при врожденной дисфункции коры надпочечников. В данной главе также освещаются вопросы изученности проблемы, связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполняются исследования, а также цель и задачи данной научной работы.

Вторая глава диссертации **«Материалы и методы исследования диагностики заболевания у женщин с врожденной дисфункцией коры надпочечников»** включает в себя общую характеристику клинического материала, гормонально-биохимических и статистических методов исследования.

В соответствии с поставленной целью и задачами данное исследование было проведено в 3 этапа. На каждом этапе исследования были сформированы разные когорты женщин.

Первый этап – скрининг женщин репродуктивного возраста. Цель данного этапа – оценить частоту встречаемости гиперандрогенных состояний (ВДКН, СПКЯ и ИГ) среди женщин репродуктивного возраста в четырех пилотных регионах Республики Узбекистан (г. Ташкент, Ташкентская, Ферганская и Бухарская области). В 2017 году на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии РУз был запущен научный проект «Пути усовершенствования диагностики, лечения и медико-социальной помощи пациенткам с наличием мутации гена CYP21 при врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН)», в рамках которого были проведены исследования.

Выбор пилотных регионов осуществлялся слепым «методом конвертов», т.е. регионы были выбраны случайно. На момент анкетирования в Ташкенте проживало 635949 женщин, в Ташкентской области – 755685, Ферганской области – 971533 и в Бухарской области – 511814 женщин соответствующего возраста. В общей сложности в пилотных регионах проживало 2874988 женщин с периодом ценза 15–49 лет. В соответствии с целью исследования был рассчитан оптимальный объема выборки для каждого пилотного региона.

Критерии включения в программу первого этапа: женщины репродуктивного возраста (15–49 лет); с нарушениями менструальной функции и/или различными проявлениями гиперандрогении (акне, гирсутизм, выпадение волос по андрогенному типу); бесплодие.

Критериями исключения были наличие андрогенпродуцирующих опухолей яичников или надпочечников; наличие синдрома/болезни Кушинга; наличие пролактиномы гипофиза; прием препаратов, содержащих андрогены; беременность; послеродовой период; лактация; прием средств гормональной контрацепции или заместительной гормональной терапии в течение 3 месяцев, предшествующих исследованию; наличие объемных образований яичников; данные за выраженные сосудистые нарушения; выраженные нарушения функции печени или почек; сахарный диабет 1-го типа; наличие злокачественного новообразования любой локализации в активной форме или в анамнезе.

В общей сложности скрининг прошли 1512 женщин фертильного возраста. До проведения эпидемиологических исследований нами был разработан опросник женской фертильности. Все женщины дали информированное согласие на участие в исследовании. После проведения анкетирования женщинам по соответствующим критериям включения предлагали заполнить «Menstrual Cycle Diary» для определения типа нарушения МЦ.

По результатам анкетирования 233 женщины соответствовали критериям включения, из них у 25 (10,7%) обследованных жалобы носили субъективный характер. Кроме того, в ходе анализа результатов анкетирования выявлено 12 испорченных анкет. В результате в дальнейшем анализировались данные 196 женщин, выявленных в ходе скрининга. В контрольную группу были включены 25 гинекологически и соматически здоровых женщин соответствующего возраста без признаков гиперандрогении.

Все данные вводились в созданную нами на основе анкеты базу данных пациенток с ВДКН (патент № ВГУ2018 0001).

Второй этап – изучение клинико-гормональных и метаболических особенности пациенток репродуктивного возраста с наличием ВДКН. В рамках данного этапа проводилось анкетирование с подробной регистрацией анамнестических данных, жалоб, наследственная отягощенность по ВДКН, с определением факторов риска.

Степень вирилизации половых органов определяли с помощью шкалы Прадера. Стадии полового созревания девочек определяли также по шкале. Для оценки степени тяжести акне использовали классификацию, предложенную Американской академией дерматологии.

Третий этап – оценка психосоциальных особенностей женщин с ВДКН. В рамках данного этапа проводилась оценка качества жизни с помощью Quality of Life (QoL) assessment by Short FormSF-36® Health Survey, а также определение сексуальной ориентации женщин с ВДКН с помощью Klein Sexual Orientation Grid, KSOG.

Всем женщинам были проведены следующие исследования: клинико-анамнестические методы – стандартное клиническое обследование, включающее осмотр гинеколога, невропатолога и психиатра; сбор анамнеза с учетом генеалогических особенностей, оценивалось наличие нарушений менструальной и репродуктивной системы у пациентки, матери, особенности репродуктивного периода у пациентки и матери (количество и особенности течения беременностей и родов); проводился анализ акушерско-гинекологического анамнеза в период становления менструальной функции (возраст менархе, возраст появления нарушений менструального цикла, регулярность и продолжительность циклов); проводился осмотр кожных покровов для оценки наличия гирсутизма и акне; пальпация молочных желез; изучались антропометрические показатели (измерение роста и массы тела, оценка индекса массы тела (ИМТ), измерение ОТ и ОБ, вычисление индекса ОТ/ОБ). Наличие СПКЯ определялось на основании классификации Европейской ассоциации репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) (Роттердам, 2003), включающей два из следующих трех признаков (The Rotterdam ESHRE, 2004): 1) гиперандрогемия и/или гирсутизм; 2) овуляторная дисфункция; 3) поликистозная структура яичников по результатам УЗИ.

Идиопатический гирсутизм был диагностирован у пациенток с гирсутизмом, у которых был нормальный менструальный цикл, нормальная концентрация андрогена и не были идентифицированы причины гирсутизма.

Выраженность гирсутизма определяли по шкале Ферримана–Голлвея.

Гормональный статус исследовали путем определения в сыворотке крови уровней 17-гидроксипрогестерона (17ОНП), общего тестостерона (Т), дегидроэпиандростендиона (ДГАС), адренкортикотропного гормона (АКТГ), секс-стероидсвязывающего глобулина (СССГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), андростендиона и кортизола при помощи радиоиммунологического метода с использованием стандартных наборов IMMUNOTECH (Чехия).

Оценка углеводного обмена включала определение содержания глюкозы в капиллярной крови натошак глюкозооксидазным методом с помощью наборов фирмы «Cypress Diagnostics» (Бельгия). Содержание инсулина определяли радиоиммунным методом.

Исследование липидного спектра крови проводили ферментативным колориметрическим методом (Human, Германия). ОХС и ТГ в сыворотке крови определяли стандартным ферментативным способом, ХС ЛПВП в супернатанте – после преципитации липопротеинов других классов декстрансульфатом.

Ультразвуковое сканирование матки и яичников проводили на аппарате «Philips HD 11 XE» с использованием трансабдоминального и

трансвагинального датчика с частотой 5,0 МГц. Генетические исследования проводились в НДЦ Immunogentest при Институте иммунологии и геномики человека АН РУз. Всего генетическое обследование методом ПЦР в реальном времени для исследования мутации в гене CYP21 было проведено 54 женщинам, из них 23 женщинам с ВДКН, 23 женщинам с повышенным уровнем 17ОНП, а также 8 здоровым женщинам (группа контроля).

В рамках данного этапа проводилась оценка качества жизни с помощью Quality of Life (QoL) assessment by Short Form SF-36® Health Survey. Полученные данные обрабатывали с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Stat Soft, USA).

Третья глава «**Результаты собственных исследований**» представлена тремя подглавами.

В первой подглаве «Частота встречаемости гиперандрогенных состояний у женщин фертильного возраста» проведено скрининговое обследование 1512 женщин в возрасте 15–49 лет, проживающих в четырех пилотных регионах Республики Узбекистан (г. Ташкент, Ташкентская, Бухарская и Ферганская области). Средний возраст $36,9 \pm 9,9$ лет (Me 37 лет; 30,0–45,0). Среди обследованных женщин – 434 (28,7%) жительницы Ташкента, 366 (24,2%) – Ташкентской области, 350 (23,1%) – Бухарской области и 362 (23,9%) – женщины, проживающие в Ферганской области. Клинические признаки гиперандрогемии (ГА) были выявлены у 233 (15,4%) женщин, из них у 37 (15,9%) обследованных жалобы носили субъективный характер. В ходе анализа результатов анкетирования выявлено 12 испорченных анкет. В общей сложности у 196 (13,0%) женщин отмечалось сочетание клинических проявлений гиперандрогемии, которое в дальнейшем подтвердилось при проведении биохимических и инструментальных исследований.

Установлено, что ГА из общего числа обследованных в зависимости от региона проживания достоверно чаще встречается в Ташкенте (94, 21,7% из 434) и в Ферганской области (63, 17,4% из 362) по сравнению с жительницами Ташкентской (27, 7,4% из 366) и Бухарской (12, 3,4% из 350; $\chi^2=73,74$; $df=3$; $p<0,00001$) областей (рис. 1).

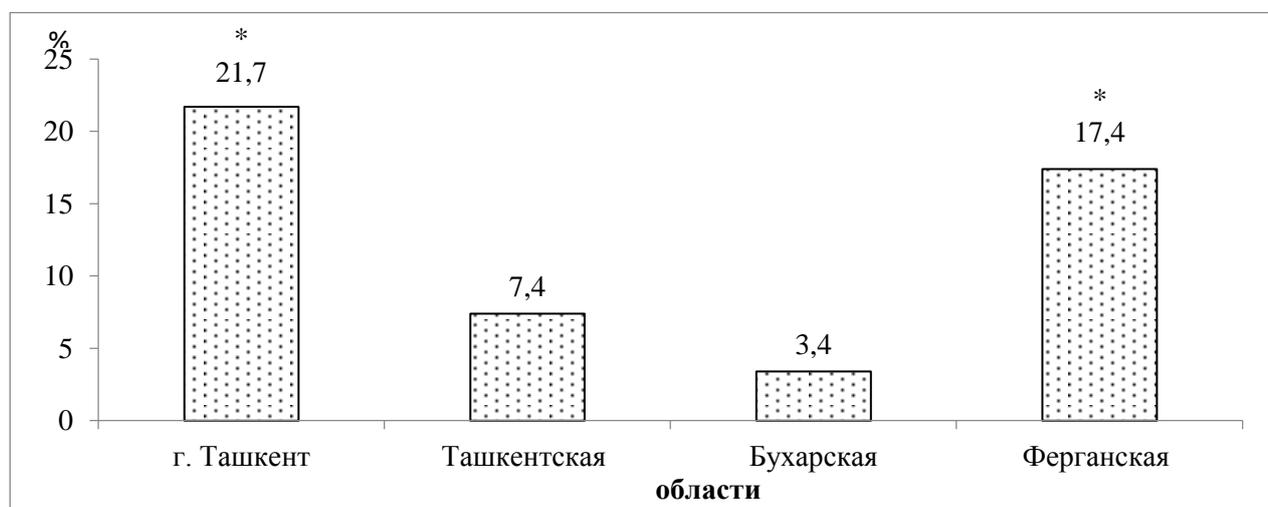


Рис. 1. Частота встречаемости гиперандрогенных состояний в зависимости от региона проживания

По данным клинико-лабораторных исследований в структуре гиперандрогенных состояний встречались ВДКН в 23 (11,7%) случаях, СПКЯ – в 82 (41,8%), идиопатический гирсутизм – в 91 (46,4%) случае (рис. 2).

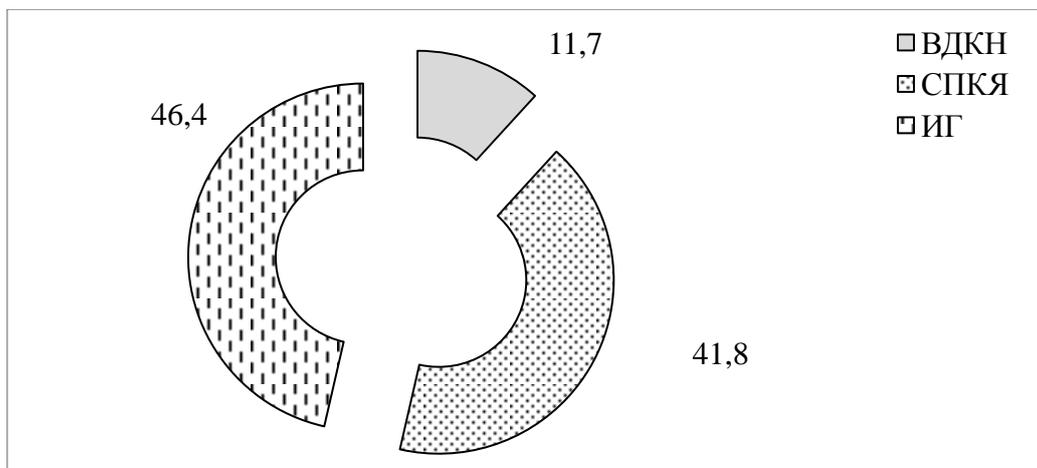


Рис. 2. Структура гиперандрогенных состояний.

Проведенный анализ показал, что ВДКН ($\chi^2=30,3$; $df=3$; $p<0,00001$) и СПКЯ ($\chi^2=44,9$; $df=3$; $p<0,00001$) достоверно чаще встречаются в городе Ташкенте по сравнению с другими регионами, тогда как ИГ ($\chi^2=51,2$; $df=3$; $p<0,00001$) больше регистрируется в городе Ташкенте и Ферганской области.

Таким образом, частота гиперандрогении в изученной популяции женщин репродуктивного возраста составила 13,0%, наиболее частыми жалобами явились избыточный рост волос (10,3%), нарушение менструального цикла (6,2%) и бесплодие (3,9%). Значительное количество женщин с ГА проживало в городе Ташкенте (21,7%) и Ферганской области (17,4%). В структуре ГА наблюдались ВДКН (11,7%), СПКЯ (41,8%) и идиопатический гирсутизм (46,4%). ВДКН (65,2%), СПКЯ (51,2%) достоверно чаще встречаются в городе Ташкенте.

Во второй подглаве «Клинико-гормональные показатели женщин с врожденной дисфункцией коры надпочечников» представлены клинико-гормональная характеристика женщин с врожденной дисфункцией коры надпочечников, связанной с недостаточностью 21-гидроксилазы.

На данном этапе исследования изучены клинико-гормональные особенности женщин с ВДКН, СПКЯ и ИГ. В первую группу вошли 23 женщины с ВДКН, во вторую 82 пациентки с СПКЯ и в третью 91 женщина с ИГ. Такие данные как средний возраст, возраст менархе, дебюта НМЦ и появления акне в группах достоверно не различались.

При оценке данных анамнеза нарушения менструального цикла достоверно чаще отмечаются у женщин с СПКЯ (80,5% против 56,5%; ОШ 3,17; 95% ДИ 1,18–8,53; $p=0,04$) по сравнению с таковыми с ВДКН. Причем в обеих группах нарушения МЦ были по типу олигоменореи. В группе с ИГ не выявлено женщин с НМЦ (табл. 1).

Гирсутизм был диагностирован почти у трети женщин – 34,8% с ВДКН, у 56,1% пациенток с СПКЯ и у 50,5% женщин с ИГ. Существенных различий

между группами не выявлено ($\chi^2=3,28$; $df=2$; $p=0,19$). При оценке случаев избыточного роста волос в андрогенчувствительных областях также не выявлено значимых отличий между группами ($\chi^2=5,62$; $df=2$; $p=0,06$). Появление акне и гирсутизма почти у четверти (23,7%) совпадало с возрастом наступления менархе. Время появления гирсутизма и нарушение менструального цикла сочетались у 26,6%.

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинических проявлений гиперандрогении в изученных группах

Показатель	ВДКН, n=23		СПКЯ, n=82		ИГ, n=91	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нарушение менструального цикла	13	56,5	66	80,5	-	-
<i>олигоменорея</i>		47,8	54	65,9	-	-
<i>аменорея</i>	2	8,7	12	14,6	-	-
Гирсутизм (гирсутное число ≥ 8 баллов)	8	34,8	46	56,1	46	50,5
Появление на коже акне	4	17,4	10	12,2	24	26,4
Бесплодие	9	39,1	39	47,6	11	12,1
<i>первичное</i>	5	21,7	27	32,9	6	6,6
<i>вторичное</i>	4	17,4	12	14,6	5	5,5
Алопеция	6	26,1	16	19,5	28	30,8
Неразвитые молочные железы	2	8,7	0	0,0	0	0,0
Барифония	3	13,0	5	6,1	10	11,0
Маскулинизация	8	34,8	9	11,0	9	9,9
Клиторомегалия	5	21,7	1	1,2		
Сексуальная дезориентация	5	21,7				
Остеопения	5	21,7	1	1,2		
Остеопороз	3	13,0			1	1,1
ИМТ ≥ 27 кг/м ²	4	17,4	21	25,6	23	25,3

Частота случаев бесплодия в группах с ВДКН и СПКЯ не различалась (ОШ 1,41; 95% ДИ 0,55–3,62; $p=0,63$). Бесплодие значительно реже встречалось у женщин с ИГ (12,1%) по сравнению с ВДКН (39,1%; ОШ 0,21; 95% ДИ 0,08–0,61; $p=0,006$) и СПКЯ (47,6%; ОШ 0,15; 95% ДИ 0,08–0,33; $p<0,0001$). Первичное бесплодие регистрировалось у трети женщин с СПКЯ. Значительных отличий между группами по частоте вторичного бесплодия не установлено ($\chi^2=4,98$; $df=2$; $p=0,08$). Алопеция в значительной степени в зоне темени и лба, а также центрального пробора с расширением в боковые стороны была диагностирована у четверти (25,5%) обследованных женщин. Частота встречаемости алопеций между группами не различалась ($\chi^2=2,88$; $df=2$; $p=0,24$). У 2 женщин с ВДКН наблюдалось недоразвитие молочных желез (при пальпации отмечались небольшие участки железистой ткани в области сосков),

причем у обеих нарушение МЦ по типу аменореи и соответственно бесплодие. Снижение тембра голоса незначительно чаще отмечалось в группе с ВДКН ($\chi^2=1,70$; $df=2$; $p=0,43$). Признаки маскулинизации с увеличением плечевого пояса существенно чаще наблюдались у женщин с ВДКН (34,8%) по сравнению с пациентками с СПКЯ (11,0%; ОШ 4,33; 95% ДИ 1,44–13,0; $p=0,02$) и ИГ (9,9%; ОШ 4,86; 95% ДИ 1,62–14,6; $p=0,008$). В группе с СПКЯ у одной пациентки также выявлена клитеромегалия. Дальнейший генетический анализ показал наличие у больной мутации С89Т-полиморфного маркера гена СУР21А2. Значительная часть пациенток с ВДКН идентифицировали себя в качестве женщины, однако у 5 (21,7%) отмечалась сексуальная дезориентация.

Нами был проведен сравнительный анализ содержания гонадотропинов и андрогенов, в крови обследованных женщин определены референсные уровни гормонов, характерные для ВДКН. Уровень 17 ОНП был >6 нмоль/л, что является пороговой величиной, используемой для скрининга ВДКН. В ходе исследования нами были определены референсные значения гормонов. Таким образом, референсными значениями для дифференциальной диагностики ВДКН и СПКЯ соответствовали показатели 17 ОНП – $>4,48$ нмоль/л, общего тестостерона – $>2,5$ нмоль/л и ДГЭА – $>174,2$ мкг/мл, АКТГ – $>45,1$ нг/мл, кортизола – $<254,8$ нмоль/л, СССГ – $<43,8$ нмоль/л, андростендиона – $>2,15$ нг/мл.

По данным лабораторного исследования установлено, что средний базальный уровень 17-гидроксипрогестерона ($18,8 \pm 7,1$ нмоль/л) был значимо выше у женщин с ВДКН по сравнению с женщинами других групп (табл. 2).

Таблица 2

Содержание гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы у женщин обследованных групп

Показатель	ВДКН, n=23	СПКЯ, n=22	ИГ, n=21	Контроль, n=25
17ОНП, нмоль/л	18,8±7,1●	4,14±1,2	2,63±0,7	3,51±1,1
Тестостерон, нмоль/л	3,96±1,5●	2,90±1,1*	1,84±0,4	1,46±1,08
ДГЭА, мкг/мл	192,2±72,4●	170,7±48,0●	143,7±44,2	133,7±44,5
АКТГ, нг/мл	66,3±19,7	41,8±21,7	34,3±11,1	32,2±14,1
Кортизол, нмоль/л	218,8±61,9	307,2±70,2	328,9±93,0	334,9±140,1
СССГ, нмоль/л	50,7±17,7#	64,6±25,8	65,6±19,6	59,9±20,1
Андростендион, нг/мл	3,19±1,3●	1,86±0,9	1,72±0,9	1,77±0,61
ЛГ, МЕ/л	9,13±7,6	7,93±4,5	6,26±2,3	9,79±9,6
ФСГ, МЕ/л	7,04±4,9	4,12±2,4*	3,93±1,7#	8,90±7,5
ЛГ/ФСГ	1,54±1,1	2,24±1,3●	1,56±0,8	1,12±0,49

Примечание. * – различия относительно данных ВДКН значимы (* – $p<0,05$, # – $p<0,01$, ● – $p<0,001$).

Уровень общего тестостерона и дегидроэпиандростерона (ДГЭА) у женщин с ВДКН (соответственно $3,96 \pm 1,5$ нмоль/л и $192,2 \pm 72,4$ мкг/мл) и СПКЯ (соответственно $2,90 \pm 1,1$ нмоль/л и $170,7 \pm 48,0$ мкг/мл) были достоверно выше, чем в группах ИГ и контроля. Содержание СССГ ($50,7 \pm 17,7$ нмоль/л) у женщин с ВДКН было достоверно ниже по сравнению с показателями из групп СПКЯ ($64,6 \pm 25,8$ нмоль/л) и ИГ ($65,6 \pm 19,6$ нмоль/л). Уровень андростендиона ($3,19 \pm 1,3$ нг/мл) у женщин с ВДКН существенно выше по сравнению с показателями из других групп. Уровень ЛГ в сыворотке крови женщин сравниваемых групп не имел достоверных отличий. Среднее значение ФСГ у женщин с СПКЯ ($4,12 \pm 2,4$ МЕ/л) и ИГ ($3,93 \pm 1,7$ МЕ/л) было существенно ниже, чем у пациенток с ВДКН ($7,04 \pm 4,9$ МЕ/л). Соотношение ЛГ/ФСГ оказалось повышенным у женщин с СПКЯ ($2,24 \pm 1,3$), чем с ВДКН ($1,54 \pm 1,1$) и ИГ ($1,56 \pm 0,8$). Нами изучена частота встречаемости пороговых значений гормонов в изученных группах. У достоверно большего числа пациенток с ВДКН отмечались случаи повышенного уровня гормонов (17–ОКС $>4,48$ нмоль/л – 82,6% и тестостерона $>2,5$ нмоль/л – 65,2%) по сравнению с группой с СПКЯ (соответственно 36,4% ОШ 18,4; 95% ДИ 3,39–99,7; $p=0,0004$ и 22,7%; ОШ 6,38; 95% ДИ 1,71–23,8; $p=0,01$) (табл. 3).

Таблица 3

**Частота встречаемости пороговых значений гормонов
среди обследованных женщин**

Показатель	ВДКН, n=23		СПКЯ, n=22		ИГ, n=21	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
17ОНП >6 нмоль/л	17	73,9	1	4,5	-	-
17ОНП >75 перц ($4,48$ нмоль/л)	21	82,6	8	36,4	1	4,8
Тестостерон >75 перц ($2,5$ нмоль/л)	15	65,2	5	22,7	1	4,8
ДГЭА >75 перц ($174,2$ мкг/мл)	11	47,8	3	13,6	2	9,5
АКТГ >75 перц ($45,1$ нг/мл)	9	39,1	2	9,1	-	-
Андростендион >75 перц ($2,15$ нг/мл)	16	69,6	2	9,1	1	4,8
Кортизол <25 перц ($254,8$ нмоль/л)	12	52,2	4	18,2	1	4,8
СССГ <25 перц ($43,8$ нмоль/л)	8	34,8	1	4,5	1	4,8

Дальнейший анализ также показал, что значения ДГЭА (47,8%) и АКТГ (39,1%) >75 перц существенно чаще встречаются в группе с ВДКН, чем среди женщин с СПКЯ (соответственно 13,6% ОШ 5,81; 95% ДИ 1,34–25,2; $p=0,03$ и 9,1%; ОШ 6,92; 95% ДИ 1,29–37,3; $p=0,04$).

Кроме того, среди женщин с ВДКН значительно чаще лица с уровнем кортизола (52,2%) и СССГ (34,8%) <25 перц по сравнению с СПКЯ (соответственно 18,2% ОШ 4,91; 95% ДИ 1,26–19,1; $p=0,04$ и 9,1%; ОШ 4,5; 95% ДИ 1,26–99,3; $p=0,03$).

В третьей подглаве диссертации «Частота встречаемости полиморфных маркеров гена CYP21A2» представлены данные о частоте встречаемости полиморфных маркеров гена CYP21A2. В этой главе проанализирована частота

встречаемости полиморфных маркеров гена CYP21A2 у женщин с врожденной дисфункцией надпочечников, с синдромом поликистоза яичников, идиопатическим гирсутизмом.

Всего генетическое обследование методом ПЦР в реальном времени для исследования мутации в гене CYP21 было проведено 86 женщинам, из них 46 женщин с повышенным уровнем 17-ОНП, а также 42 здоровым женщинам (группа контроля).

В нашем исследовании делеция p.Pro30Leu (с.89C>T) гена CYP21A2 в гетерозиготном состоянии обнаружена у 6 больных основной группы и 1 женщины из группы контроля. Делеция I172N гена CYP21A2 в гетерозиготном состоянии идентифицирована у 5 женщин и в гомозиготном у 2 женщин основной группы. В группе контроля гетерозиготное носительство мутации выявлено у 1 пациентки. Мутация V281L в гетерозиготном состоянии выявлена у 1 женщины основной группы и 1 женщины из группы контроля (табл. 4).

Таблица 4

Генотипические мутации CYP21

Мутация	Локализация в гене	Изменения в последовательности 21-гидроксилазы	Основная, n=46		Контроль, n=42	
			абс.	%	абс.	%
C89T	Экзон 1	P30L	6	13,0	1	2,4
T999A	Экзон 4	I172N	7	15,2	1	2,4
G1683T	Экзон 7	V281L	1	2,2	2	4,8

У 3 женщин с ВДКН выявлены мутации по 2 генам (C89T и T999A, G1683T и T999A). Наиболее часто мутациями в данной когорте пациенток были делеции I172N (15,2%) и P30L (13,0%). У 4 (36,4%) мутации, характерные для неклассической формы ВДКН, у 3 (27,3%) – как для классической, так и для неклассической формы заболевания.

В четвертой главе «**Психосоциальные аспекты и качество жизни пациенток с врожденной дисфункцией коры надпочечников**» представлены данные о психосоциальных аспектах и качестве жизни пациенток с врожденной дисфункцией коры надпочечников.

В рамках данного этапа проводились оценка качества жизни с помощью Quality of Life (QoL) assessment by Short Form SF-36® Health Survey, а также определение сексуальной ориентации женщин с ВДКН с помощью Klein Sexual Orientation Grid, KSOG.

Проведено анкетирование 27 женщин с ВДКН в возрасте от 18 до 43 лет (средний возраст 24,9±6,8 лет). В эту группу кроме 23 женщин с ВДКН вошли также 3 пациентки с СПКЯ и 1 с ИГ, у которых при генетическом исследовании обнаружены мутации CYP21A2. Более половины (55,6%) женщин были в возрасте от 20 до 30 лет.

В контрольную группу вошли 23 женщины с регулярным овуляторным менструальным циклом без признаков гиперандрогенемии, средний возраст 31,3±7,3 лет.

Изучение социального статуса женщин с ВДКН показало, что уровень образования в основном средний и средне-специальный 17 (63,0%), более четверти пациенток имели высшее образование 7 (25,9%), не имели никакого образования 3 (11,1%) женщины. По социальному статусу почти половина (13, 48,1%) имели рабочие специальности, студенток и служащих оказалось почти одинаковое количество (соответственно 5 – 18,5% и 6 – 22,2%) и домохозяйками были 3 (11,1%) женщины. Что касается семейного положения, то более половины пациенток были замужем 14 (51,9%), более трети (10 – 37,0%) никогда не состояли в браке, разведенными оказались 3 (11,1%) женщины. Следует отметить, что 5 (35,7%) замужних и 3 (66,7%) разведенных женщины были бездетными.

В результате анализа показателей качества жизни у женщин с ВДКН нами было выявлено наличие достоверного снижения качества жизни по сравнению с показателями группы контроля (табл. 5).

Таблица 5

Показатели физического и психологического компонентов здоровья качества жизни больных ВДКН (по SF-36), баллы

Шкалы SF-36	Контроль, n=23	ВДКН, n=27	% ↓
Физическое функционирование, PF	76,7±9,0	50,2±12,7*	-34,5
Ролевое функционирование, RP	74,5±11,7	40,7±11,7*	-45,4
Телесная боль, BP	79,7±8,8	56,0±7,8*	-29,7
Общее состояние здоровья, GH	83,0±8,4	47,0±9,5*	-43,4
Физический компонент здоровья, GH	74,5±5,7	46,1±4,9*	-38,2
Жизненная активность, VT	83,7±8,7	52,4±12,5*	-37,4
Социальное функционирование, SF	86,3±10,4	61,0±11,6*	-29,3
Ролевое эмоциональное функционирование, RE	80,9±9,9	53,6±15,4*	-33,8
Психическое здоровье, MH	79,0±10,0	54,3±9,5*	-31,3
Психологический компонент здоровья, MH	78,4±5,2	52,5±8,5*	-32,9

Примечание. * – $p < 0,0001$ достоверность по отношению к контролю.

Самые низкие показатели качества жизни при ВДКН, не превышающие 50 баллов, отмечались по шкалам ролевое физическое функционирование (у 74,1% женщин), общее состояние здоровья (у 59,3% пациенток), физическая активность (у 48,1% пациенток). В меньшей степени изменения коснулись показателя физической боли (у 22,2%). Интегрированный показатель физического компонента здоровья менее 50 баллов наблюдался у 66,7% пациенток.

Анализ составляющих физического компонента здоровья показал, что ВДКН оказывал влияние на возможность выполнения различных физических нагрузок (снижение PF по сравнению с показателем контрольной группы на 34,5%), на повседневную ролевую деятельность (RP – на 45,4 %), на возможность заниматься повседневной деятельностью (BP – на 29,7%), что отражало снижение субъективной оценки пациентами своего здоровья (GH – на 43,4%).

Наличие клинических проявлений ВДКН оказывало влияние на психологический компонент здоровья, показатели, не превышающие 50 баллов, отмечались по шкалам ролевое эмоциональное функционирование (у 44,4% женщин), жизненная активность (у 37,0% женщин) и психическое здоровье (у 33,3% женщин). Интегрированный показатель психологического компонента здоровья менее 50 баллов наблюдался у 40,7% пациенток.

При анализе составляющих психологического компонента здоровья наблюдалось значительное снижение показателя жизненной активности, отражающего субъективное ощущение жизнерадостности (на 37,4% ниже по сравнению с клиническим контролем), эмоционально-ролевого функционирования (на 33,8%). Пониженный уровень VT свидетельствует о наличии у больных проблем (чувство тревоги за свое здоровье, снижение настроения), которые оказывают значительное отрицательное воздействие на их социальную активность (снижение SF на 29,3%) и повседневную ролевую деятельность. Самооценка психического здоровья снизилась на 31,3%.

Вирилизированная ВДКН является наиболее распространенной причиной сомнительных половых признаков и в 90–95% случаях обуславливается недостаточностью 21-гидроксилазы.

Типичным результатом у девочек с тяжелой патологией являются сомнительные (неясные) мужеподобные наружные гениталии с перинальной гипоспадией, искривленным половым членом и неопущенными яичками. Однако не все женщины с КФ ВГН имеют одинаково выраженную степень сомнительности гениталий. При рассмотрении вопроса влияния перинатальных половых гормонов на личность необходимо различать половую роль, сексуальную ориентацию и половую идентичность личности (White P., 2001).

Половая роль подразумевает стереотипное половое поведение – выбор игрушек детьми. Во время опроса родители 3 девочек с ВДКН в возрасте 15–18 лет сообщили, что в детстве их дочери предпочитали игрушки и игры, больше подходящие для мальчиков, чем для девочек. Кроме того, о низком интересе к материнскому поведению, начиная с редких игр в куклы в раннем детстве и нарастании недостаточной заинтересованности к поведению в старшем возрасте, сообщили 4 женщины с ВДКН.

Наличие особенностей строения половых органов при ВДКН, которые имели место в исследуемой группе, а также тот факт, что 35,7% замужних и 66,7% разведенных женщины были бездетными, натолкнули нас на мысль о возможных стигмах в исследуемой группе женщин.

Дальнейшей целью исследования было выявление стигм, связанных с особенностями строения гениталий при ВДКН, в контексте сексуальной и психологической адаптации.

У 6 (22,2%) пациенток отмечались изменения строения наружных половых органов различной степени выраженности. Главными фокусами исследования были изучение гендерного поведения, сексуальная ориентация, сексуальное поведение и сексуальная дисфункция, а также выявление возможных психических расстройств.

С каждой пациенткой было проведено детальное интервью с участием врача-психотерапевта женщины. Для интервьюирования применялась специально разработанная схема интервью с использованием специфических тестов по выявлению сексуальной ориентации, гендерного поведения. В ходе интервьюирования вопросы были открытыми и не использовались явные термины «стигма» или «различие», но были сформулированы так, что сообщения пациенток отражали стигматические переживаниям и чувства.

В ходе исследования были выявлены три вида стигм.

1. Опытная или принятая стигма, т.е. стигма, которая была принята сексуальными партнерами, она была выявлена у 8 (40,0%) пациенток. Таким образом, у всех женщин, имевших сексуальный опыт, была стигматизация.

2. Ожидаемая стигма или стигма переживания по поводу предстоящего брака или сексуальной близости. Данная стигма начинала формироваться, когда пациентки начинали обращаться к врачам с жалобами на отсутствие менструации или нарушение менструального цикла, либо с другими жалобами гинекологического или эндокринологического характера. В дальнейшем проводились необходимые обследования, консультации. После постановки и диагностирования заболевания и объяснения диагноза и начинала формироваться данная стигма. Эта стигма имеет неблагоприятные последствия для датировки и будущих ожиданий долгосрочного партнерства и брака, 7 (35,0%) женщин упомянули, что наследуемость заболевания также добавила барьеры к заключению брака.

3. Социальная стигма, 9 (45,0%) пациенток (возрастной диапазон 21–42 года) восприняли свое заболевание как недуг, при котором невозможно вести полноценную жизнь. Эти пациентки не имели сексуального опыта, социальные контакты были единичные, их жизнь ограничивались только семейным кругом: как правило, они занимались работой на дому. При этом большинство опрошенных женщин стеснялись внешнего вида. Основная причина связана с выраженным гирсутизмом и маскулинизацией.

Из количества исследованных женщин лишь 3 (11,1%) имели одну стигму, 17 (85,0%) несколько стигм. Общим для всех пациенток было наличие отрицательных комментариев сексуальных партнеров относительно генитальных признаков, такие как общий вид, клиторомегалия, клиторальные эрекции, а также не генитальные соматические симптомы, особенно гирсутизм, некоторые партнеры прямо ставили под сомнение подлинный пол женщин. Последствия стигмы для женщин были многообразны. Согласно их сообщениям, стигма, введенная в романтическую/сексуальную жизнь, привела

к немедленным и сильным эмоциональным реакциям, таким как трагедия, смущение и стыд. Как способ справиться с риском прямой стигматизации, женщины прибегали к сокрытию своего тела и особенно половой области от взгляда и прикосновения даже во время интимного контакта, сталкивались с повышенной осторожностью в выборе пола-партнера, и имели тенденцию сохранять секретный статус. Ожидаемая стигма или переживания стигмы подчеркивается низкой самооценкой и самооценка как «ненормальная», о которой сообщали 3 (15,0%) женщины, может способствовать повышению уровня психиатрических проблем, таких как депрессия, обнаруженной некоторыми исследователями: 6 женщин сообщили, что часто прибегали к употреблению алкоголя с целью нивелирования своей проблемы.

Практической ценностью данного этапа исследования является разработка специально-ориентированной психологической программы.

В каких-то случаях мы давали информацию о болезни на более простом (бытовом) уровне, иногда мы прибегали к представлению убедительных доказательств с помощью научных публикаций. Помимо информации мы предлагали и пути решения, говорили о необходимости поддерживающей терапии, возможностях пластической хирургии, использовании различных гелей (субликонтов) при половом контакте и т.д. Самое важное – пациент должен понимать, что его болезнь имеет решение.

Таким образом, результаты этого исследования показывают, что выявленные стигмы трех типов, опытных, ожидаемых и социальных, довольно распространены в романтической/сексуальной сфере жизни женщин с классической врожденной гиперплазией надпочечников. Разработанное интервью по выявлению стигм имеет важный социальный контекст; подразумевает инструмент скрининга стигмы, специфичный для индивидуумов с соматической интерсексуальностью, который может использоваться в клинических и исследовательских целях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации на тему: «Клинико-гормональные, метаболические и социальные аспекты у пациенток с врожденной дисфункцией коры надпочечников» могут быть сделаны следующие выводы.

1. У женщин репродуктивного возраста частота гиперандрогенных состояний составляет 13,0%. Среди женщин с гиперандрогемией частота ВДКН составляет 11,7%; частота СПКЯ – 41,8%, идиопатического гирсутизма – 46,4%.

2. Сравнительный анализ клинико-anamнестических данных больных ВДКН и СПКЯ показал, что в обоих случаях клиническая картина схожа, но родственный брак (34,8% против 9,8%), клитеромегалия (21,7% против 1,2%), барифония (13,0% против 6,1%), маскулинизация (34,8% против 11,0%) чаще наблюдаются у больных с ВДКН (%), тогда как нарушения менструального цикла (80,5% против 56,5%) чаще отмечаются у больных с СПКЯ. Частота бесплодия, аллопеции, акне, себореи и гирсутизма достоверно не различается.

3. Содержание в крови у пациенток с ВДКН 17-ОНП (82,6%) достоверно выше, чем у женщин с СПКЯ (36,4%). Референсное значение 17-ОНП > 4,48 ммоль/л является маркером для проведения генетических исследований гена CYP 21 A2.

4. Анализ мутаций в гене CYP21A2 позволил определить спектр мутаций, приводящих к развитию недостаточности 21-гидроксилазы у женщин с синдромом гиперандрогении: мутация p.Pro30Leu (с.89C>T) гена CYP21A2 в гетерозиготном состоянии обнаружена в 6 (13,0%) случаях. Делеция I172N гена CYP21A2 идентифицирована в 5 (10,9%) случаях в гетерозиготном состоянии и в 2 (4,3%) гомозиготном. Мутация V281L в гетерозиготном состоянии выявлена в 1 (2,2%) случае. Кроме того, в 2 случаях выявлены мутации по 2 генам (C89T и T999A).

5. Анализ компонентов качества жизни показал, что из физических компонентов наиболее существенное влияние ВДКН оказывает на параметры ролевого функционирования (снижение КЖ на 45,4%) и общее состояние здоровья (снижение КЖ 43,4%), из психологических – на жизненную активность (снижение КЖ 37,4%) и ролевое эмоциональное функционирование (снижение КЖ 33,8%).

6. Результаты психосоциального исследования показывают, что выявленные стигмы трех типов, опытных, ожидаемых и социальных, довольно распространены в романтической/сексуальной сфере жизни женщин с классической врожденной гиперплазией надпочечников, что подтверждает необходимость ведения данных пациенток и психотерапевтом.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING
OF THE SCIENTIFIC DEGREES DSc.27.06.2017.Tib.30.02
AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC-PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF ENDOCRINOLOGY**

KALANHODJAEVA SHAHNOZA BAHTIYAROVNA

**CLINICAL-HORMONAL, METABOLIC
AND SOCIAL ASPECTS FOR PATIENTS WITH
CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA**

14.00.03 - Endocrinology

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

TASHKENT – 2019

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 B2018.1.PhD/Tib448.

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:	Khaidarova Feruza Alimovna Doctor of Science in Medicine
Official opponents:	Urmanova Yulduz Mahkamovna Doctor of Science in Medicine Nurillaeva Nargiza Muhtarhanovna Doctor of Science in Medicine, Docent
Leading organization:	Kazakh Medical University of Continuing Education

The defense of the dissertation will be held on _____ «__» 2019 at _____ at the session of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at The Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Farabi street, 2. Tel/fax: (+99871)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation is available at the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy (registered No. ____). (Address: 100109, Tashkent, Farabi street, 2. Tel/fax: (+99871) 150-78-25).

Abstract of the dissertation submitted on «__» _____ 2019 year.

(Registry protocol No. ____ of «__» _____ 2019 year).

A.G. Gadaev

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

B.H. Shagzatova

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

S.I. Ismailov

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

NTRODUCTION (Abstract of the doctor of philosophy (PhD))

The aim of the research was to assess metabolic and psycho-social peculiarities of patients with congenital adrenal hyperplasia (CAH)

The object of the research were 1512 women of reproductive age, residents of four pilot regions of Uzbekistan (Tashkent-city, and Tashkent, Ferghana and Bukhara regions).

Scientific novelty of the research lies in determination of clinical-hormonal peculiarities of patients with congenital adrenal hyperplasia, polycystic ovarian syndrome and idiopathic hirsutism

assessment of mutation frequencies in 21-hydroxylase gene in women with hyperandrogenism with determination of mutation types

identification of three CYP21A2 gene mutations: G1683T, T999A и C89T in genotyping

development of specifically oriented psychological counseling program for women with congenital adrenal hyperplasia.

Implementation of research results. On the basis of findings from study on clinical-hormonal, metabolic and social aspects for patients with congenital adrenal hyperplasia, «Optimization of management of patients with congenital adrenal hyperplasia» guidelines were developed (conclusion of Uzbekistan Public Health Ministry No.8/124 dated 07.05.2018) to improve health, treatment and early interventions among patients with congenital adrenal hyperplasia

The findings from the study on clinical-hormonal, metabolic and social aspects for patients with congenital adrenal hyperplasia were translated into practical healthcare, to clinical practice of Academician Ya.Kh. Turakulov Center for the Scientific and Clinical Study of Endocrinology, Uzbekistan Public Health Ministry, in particular, as well as into endocrine practices at all levels, of Tashkent Endocrinological Dispensary, in particular (conclusion of Uzbekistan Public Health Ministry No.8/147 dated 12.06.2018). Introduction of the findings from the study allowed predicting risk of sick children birth by the patients with CAH, early identification of the patients, as well as optimizing diagnosis tactics and increasing efficacy of therapeutic interventions among patients with CAH.

«Registry of patients with congenital adrenal hyperplasia» computer database was generated for early identification of patients at CAH risk among women of reproductive age for their timely therapy (Uzbekistan Agency for Intellectual Property, BGU2018 0001 dated 22.01.2018).

The structure and volume of the dissertation. The 120-page computer-aided text of the PhD thesis consists of introduction, description of personal research, discussion, conclusions, practical recommendations and references.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Хайдарова Ф.А., Каланходжаева Ш.Б. Репродуктивная функция при классической и неклассической формах ВГКН // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2015, № 1. – С. 60-65 (14.00.00; № 15).

2. Хайдарова Ф.А., Каланходжаева Ш.Б., Бахадыров С., Таджиева И. Проблемы взрослых пациенток с врожденной гиперплазией коры надпочечников вследствие недостаточности 21-гидроксилазы // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2017, № 3. – С. 296-302 (14.00.00; № 15).

3. Хайдарова Ф.А., Каланходжаева Ш.Б., Бахадыров С., Таджиева И. Буйрак усти беги пустлоги тугма гиперплазияларида репродуктив фаолият // Журнал теоретической и практической медицины. – Ташкент, 2017, № 5. – С. 141-145 (14.00.00; № 3).

4. Хайдарова Ф.А., Каланходжаева Ш.Б. Клинико-гормональная характеристика ВДКН // Педиатрия. – Ташкент, 2018, № 2. – С. 57-61 (14.00.00; № 16).

5. Хайдарова Ф.А., Каланходжаева Ш.Б., Таджиева И. Андрогены у женщин в норме и при патологии // Педиатрия. – Ташкент, 2018, № 2. – С. 110–113 (14.00.00; № 16).

6. Kalankhodjaeva Sh., Haydarova F.A. Psychosocial factors of quality of life associated with helth in women with congenital adrenal hyperplasiya // European Science Review, 2018. – № 7-8. – P. 109–113 (14.00.00; № 19).

II бўлим (II часть; part II)

7. Хайдарова Ф.А., Музафарова С.А., Каланходжаева Ш.Б., Максудова Ф.Т. Вторичные формы синдрома поликистоза яичников // Международный Эндокринологический журнал. – Украина, 2011, № 4. – С. 135-138.

8. Каланходжаева Ш.Б., Шомуратова М.С., Тажиева И.М., Хайдарова Ф.А. Клинико-гормональная характеристика синдрома поликистозных яичников и врожденной дисфункции коры надпочечников // Молодой ученый. – М., 2016, № 14. – С. 226-230.

9. Kalankhodjaeva Sh., Haydarova F.A. Non-classic adrenal hyperplasia among women with hyperandrogenism // Abstracts from the ISGE World Congress / Gynecological Endocrinology. Italy, 2016. – P. 123.

10. Kalankhodjaeva Sh., Haydarova F.A. Comparative analysis of clinical and hormonal parameters in women with hyperandrogenemia adrenal and ovarian genesis // Abstracts from the ISGE World Congress. Italy, 2018. – P. 123.

11. Каланходжаева Ш.Б., Шигакова Ф.А. Стигмы в сексуальной жизни женщин, связанные с классической врожденной гиперплазией надпочечников // Сборник тезисов: Всероссийский конгресс с международным участием.

Женское психическое здоровье: междисциплинарный статус. – СПб., 2018. – С. 68-69.

12. Исмаилов С.И., Хайдарова Ф.А., Музафарова С.А., Каланходжаева Ш.Б. Синдром гиперандрогенемии / Методические рекомендации. – Ташкент, 2012.

13. Хайдарова Ф.А., Каланходжаева Ш.Б. Оптимизация ведения пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников / Методические рекомендации. – Ташкент, 2018.

14. Kalankhodjaeva Sh., Haydarova F.A. Non-classic adrenal hyperplasia among women with hyperandrogenism // Abstracts from the ISGE World Congress / Gynecological Endocrinology. Italy, 2016. – P. 123.

15. Kalankhodjaeva Sh., Haydarova F.A. Comparative analysis of clinical and hormonal parameters in women with hyperandrogenemia adrenal and ovarian genesis // Abstracts from the ISGE World Congress. Italy, 2018. – P. 42

16. Хайдарова Ф.А., Каланходжаева Ш.Б. Клинико-гормональные особенности у пациенток с ВДКН и СПКЯ // Конференция молодых ученых в РСНПЦЭ. – Ташкент, 2017.

17. Хайдарова Ф.А., Каланходжаева Ш.Б. Врожденная неклассическая гиперплазия надпочечников // Актуальные и современные проблемы эндокринных заболеваний / Республиканская научно-практическая конференция. – Ташкент, 2014.

18. Каланходжаева Ш.Б. ВДКН // Мастер-класс «Гормонально-ассоциированные заболевания репродуктивной системы женщин». – Самарканд, 2016.

19. Хайдарова Ф.А., Каланходжаева Ш.Б. Гирсут аёллар фенотиби: тугма буйрак усти беги етишмовчилигида тухумдонлар поликистози синдроми // Конференция молодых ученых в РСНПЦЭ. – Ташкент, 2010.

20. Хайдарова Ф.А., Каланходжаева Ш.Б. Дифференциальная диагностика НВГН и СПКЯ // Конференция молодых ученых в РСНПЦЭ. – Ташкент, 2015.

Автореферат «Til va adabiyot ta'limi» журналі тахририятида тахрирдан
ўтказилди (22.02.2019 йил).

Босишга рухсат этилди: «___» _____ 2019 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурада рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 3,25. Адади: 100. Буюртма: № 26.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.