

Адренкортикал карцинома учун, жарроҳлик йўли билан олиб ташлаш — ягона даволаш усули бўлиб, шубҳасиз яхши натижа беради ва умрни узайтиради, айниқса, агар касаллик I ёки II босқичда аниқланган бўлса. Радикал резекция, ўсманнинг маҳаллий ўсишидаги битта блокни резекция билан бирга даволашнинг ёки узоқ муддат яшашнинг энг яхши имконини беради. Кенг субкостал кесим ёки торақаабдоминал ёриш билан эришилган кенг очиқ кесим зарурий ҳисобланади. Жарроҳлик усули билан даволанган беморлар, кейинчалик ҳам узоқ муддатли кузатувни талаб қилади.

Митотен адренкортикал карциномаси бўлган беморларда кенг қўлланилган, лекин у касалликнинг ўтиб кетган босқичларида кам самаралидир. Митотаннинг ножўя таъсирлари — унинг катта миқдори билан боғлиқ. Давоаланган беморларнинг ярмида дармонсизлик, уйқучанлик, безовталиқ, летаргия ва бош оғриғи кузатишган. Атаксия ва дизартрия каби жиддий нейротоксик таъсир ҳам вужудга келиши мумкин. Кўпчилик беморларда ошқозон-ичакка тааллуқли ножўя таъсирлар келиб чиқиши мумкин, шунингдек анорексия, кўнгил айниши ва ич кетиши (диарея). Яқинда, митотаннинг зардобдаги миқдорини назорат қилиш, ножўя таъсирларнинг кам миқдори билан узоқ муддатли даволашни таъминлайдиган усул сифатида таклиф қилинган.

Тасодифан аниқланган буйрак усти беzi ўсмалари, улар гормонал фаол бўлса, уларнинг катталигидан қатъий назар, жарроҳлик йўли билан олиб ташланиши лозим. Бундан ташқари, барча гормон ажратмайдиган 5 см ёки ундан катта ўсмалар олиб ташланиши зарур, чунки ўлчамлари билан бирга уларнинг ёмон сифатлилиги эҳтимоли ҳам ошади. Гормон ажратмайдиган 5 см дан кичик ва ёмон сифатлилиқ белгилари бўлмаган ўсмали беморларда, кузатув таркибига, ташҳис қўйилгандан 3 ой кейин КТ билан давом этиш киритилади.

Истиқболлар

Буйрак усти беzi онкогенезига олиб келувчи ҳолатлар кетма-кетлиги ноаниқ бўлса ҳам, жараён кўп сонли босқичларга эга ва бир вазиятдан бошқа вазиятга ўтганда ўзгаради. Кўпгина генетик фарқланишлар, фенотипик ҳилма-ҳилликни ва адренкортикал ўсмалар характерини тушунтириши мумкин. Ўсиш омиллари, цитокинлар ва нейроэндокрин омилларининг келиб чиқиши, буйрак усти беzi (адренал) онкогенезига ҳисса қўшади ва жойидан кўчган рецепторлар аберрант ифодаланиши — адренкортикал ҳужайраларнинг, уларнинг физиологиясига номеъёрий жалб қилинадиган тропик омиллар билан бошқарилишига имконият беради.

Бизнинг адренкортикал онкогенезнинг молекуляр ва ҳужайравий механизмларни тўғри тушунишимиз, дори воситаларини ва қўлланилиш тартибини самарали танлашда ёрдам бериши мумкин. Метёрий ҳужайралар ва саратон ҳужайралари орасидаги ҳужайравий циклнинг бошқарилишидаги фарқланишда фойдаланиладиган янги бирикмалар, эҳтимол, уларнинг даволаш самарадорлиги ошириш ва ножўя таъсирларини камайтириш учун, янада ривожлантирилади. Ниҳоят, янги, яхшиланган ва кам даражада шикастлайдиган жарроҳлик усуллари, лапароскопия каби, буйрак усти бези касаллигининг давосини яхшилаш учун мажбурий ҳисобланади.

Феохромоцитома

Юқорида айтилганидек, буйрак усти бези, пўстлоқ ва мия қаватларидан таркиб топган, уларнинг ҳар бири ўз навбатида мустақил эндокрин бези ҳисобланади. Улар бир-биридан морфологияси, гистологик тузилмаси, турли гуруҳ гормонларини ишлаб чиқарилиши ва келиб чиқиши билан фарқланади. Агар буйрак усти безининг пўстлоқ қисми, ҳомила ривожланишининг 4-5 ҳафтасида, уrogenитал эгатчадан медиал жойлашган мезодермал ҳужайралардан шаклланишни бошласа, кейинги ҳафталар давомида бу ҳужайралар юқори жойлашган ретроперитонеал мезенхима ичига ўтади ва буйрак усти безининг пўстлоқ қисмини ҳосил қилади.

Буйрак усти безининг мия қисми — нерв тожи эктодермал ҳужайраларининг ва симпатик нерв тизими бирламчи ҳужайралари-симпатогонийлар ҳосиласи бўлиб, хомиладорликнинг охириги 5-нчи ҳафтасида нейробластлардан ривожланади, улар ўз навбатида нерв тожидан вентрал кўчади, ҳамда паравертебрал ва преаортал симпатик тугунларни ҳосил қилади, уларда кейинчалик нейробластлар феохромобластларга ва феохромоцитларга айланади. Хомиладорликнинг 6-чи ҳафтасида симпатогонийларнинг муайян бир қисми марказий вена бўйлаб кўчади ва буйрак усти безининг эмбрионал пўстлогига киради ва мия қаватини ҳосил қилади — у хомиладорликнинг 8-нчи ҳафтасида аниқ кўринади. Симпатогонийлар бу ерда феохромобластларга табақаланади, улар аста-секин феохромоцитларга ёки хромаффин катехоламин ажратувчи ҳужайраларгача ўсади. Ривожланишнинг 12 ҳафтасида кўрсатилган ҳужайраларда секретор гранулалар аниқланади. Туғилгандан кейин буйрак усти безидан ташқаридаги хромаффин ҳужайралар инволюцияга учрайди, лекин доимо қорин ва мезентериял артериялар атрофида сақланади ва буйрак

усти безидан ташқаридаги хромаффин ҳужайралар тўпламини ифода-
далайди, ҳамда буйрак усти безидан ташқарида жойлашган феохро-
моцитоманинг ҳосил бўлиши учун манба бўлиши мумкин.

Феохромоцитома — хромаффин тўқимасининг ўсмаси бўлиб,
катехоламинлар ортиқча миқдорини ажратиб чиқаради. Охиргилар
кимёвий тузилиши бўйича пирокатехин 3,4-диоксифенол ёки кате-
хол ҳосиласини ифодалайди ва шундан таркибида ушбу бирикма
бўлган гормонларнинг бутун гуруҳи номи келиб чиққан. Касаллик
ҳар қандай ёшда вужудга келади, лекин кўпинча 25-50 ёшларда. Ёш
болалар, асосан ўғил болаларда феохромоцитома кўп учрайди.

Адабиётда битта оилادا касалланишнинг бир неча ҳоллари кўрса-
тилган, бу ерда наслдан наслга ўтишнинг аутосом-доминант тури
кузатилади. Буйрак усти бези мия қаватининг ўсмалари — кўп сон-
ли, 2-томонлама, қалқонсимон безнинг медулляр саратони (рак) ва
қалқон орқа безлари аденомаси билан кечувчи — гиперпаратиреоз
(Сиппл ёки MEN IIa синдроми) бўлиши мумкин. Феохромоцитома
кўпинча қалқонсимон безнинг медулляр саратони, шиллиқ қават-
лар нейромалари, ичак ганглионейромалари, гиперпаратироз, Мар-
фанга ўхшаш синдром (MEN IIb ёки III) билан кечади.

Таъкидланадики, касалликнинг наслдан наслга ўтишида, 10-нчи
хромосомада жойлашган RET протоонкогени қатнашади ва MEN II
синдромида бу геннинг 10-чи ва 11-чи экзонида мутация аниқланади. N.
Lindor ва ҳаммуаллифлари (1995) феохромоцитомаси бўлган, лекин
MEN II синдроминанинг бошқа компонентлари бўлмаган 29 бемордаги
RET протоонкогенининг 10-нчи, 11-нчи ва 16-нчи экзондаги мута-
цияни ўрганганлар, ва 29 бемордан фақат 3 тасида (10%), экзонлар-
нинг 3 тасидан 1 тасида мутациялар аниқланган. Муаллифларнинг фик-
рича, RET протоонкогеннинг соматик мутациялари, спорадик феох-
ромоцитомаларнинг туморогенезига сезиларли таъсир кўрсатмайди.

Феохромоцитома ҳам буйрак усти безини мия қисми (90%), ҳам
буйрак усти безидан ташқарида жойлашган хромаффин тўқималардан
ривожланиши мумкин (бўйин соҳасидан тос бўшлиғигача бўлган сим-
патик занжир, кўпинча аортанинг бифуркацияси соҳасида, сийдик
пуфаги деворида ва бошқа соҳаларда жойлашган (Цукеркандл органи).

Баъзи муаллифлар, буйрак усти безидан ташқарида жойлашган
феохромоцитомаларни параганглиомалар деб номлашни таклиф қил-
моқдалар. Буйрак усти безидан ташқарида жойлашган феохромоци-
томалар асосан болаларда учрайди.

Феохромоцитома, артериал гипертония барча қолларининг 0,4-
0,6% да қон босими ошишига сабаб бўлади.

Феохромоцитомалар — одатда капсула билан қопланган, қон томирлари билан яхши таъминланган 1 дан 12-24 см диаметрғача ва 1 дан 60 г гача вазнли ўсмалар ҳисобланиб, ундан катта ҳажмдаги ўсмалар ҳам учрайди. Ўсманинг гормонал фаоллиги унинг катталигига алоқаси йўқ. Ўсманинг кесимида кулранг-жигарранг некроз, қон қуйилиш ўчоқлари аниқланади. Гистологик ўсма буйрак усти бези мия қисмининг ҳужайраларидан тузилган бўлиб, ҳужайралар хром тузлари таъсирида жигар рангга яхши бўялади, бу — цитолит гранулаларида бўлган катехоламинларнинг оксидланиши натижасидир. Ўсмалар (феохромоцитомалар) ёмон сифатли бўлиши мумкин, лекин метастазлар камдан кам учрайди.

Клиник манзараси

Катехоламинларнинг ортиқча ажратиб чиқарилиши билан чақирилган. Касалликнинг асосий белгилари бўлиб артериал гипертензия, гиперметаболизм ва гипергликемия ҳисобланади. Буйрак усти безида жойлашган феохромоцитома адреналин ва норадеранлин ишлаб чиқаради, буйрак усти безидан ташқарида жойлашган ўсма эса — фақат норадреналин, у эса, маълумки, моддалар алмашинуви ва гликогенолизга кам даражада таъсир қилади.

Феохромоцитоманинг энг кўп учрайдиган белгиси — артериал гипертензия бўлиб, пароксизмал кечади, ҳуруж даврида қон босими кескин кўтарилганда, ҳуружлар орасидаги даврда эса у метёрлашади. Қон босимининг доимий кўтарилиши билан кечадиган ва уларнинг фонида ҳуружлар ривожланадиган шакли камдан кам учрайди. Бундан ташқари, феохромоцитома ҳуружларсиз, турғун ошган қон босими билан кечиши мумкин.

Феохромоцитомада ҳуруж ўз ўзидан, баъзида унинг ривожланиши музлаш, жисмоний ёки ҳиссий таранглик, кескин ҳаракатлар, ўсмани пайпаслаш, спиртли ичимлик ёки гистамин ёки баъзи анестетиклар каби дори ичиш таъсирида бўлади. Ҳуружлар мароми турлича: кунига 10-15 ҳуруждан, бир неча ойда бир мартагача. Ҳуружнинг давомийлиги ҳам ҳар қил — бир неча дақиқадан 2-3 кунгача.

Қон босимининг ошиши билан бирга, феохромоцитомадаги ҳуруж асабий-руҳий ва моддалар алмашинувининг бузилишлари билан тавсифланади: бош оғриғи, кўришнинг бузилиши, терлаш, безовталик, қўрқув ҳисси, қўзғалувчанлик, титраш, юрак уриши, ҳансираш, кўнгил айниши, қусиш, ошқозон, кўкрак оғриғи, юз терисининг оқариши ёки қизариши. Ҳуруж, миёга қон қуйилиши, қоринчалар

фибрилляцияси ёки ўткир юрак етишмовчилиги ва ўпка шиши натижасида келиб чиқадиган ўлимнинг сабаби бўлиши мумкин.

Хуруж қандай тез бошланган бўлса, шундай тез тугайди. Қон босими дастлабки кўрсаткичларга қайтади, тери қопламаларининг оқариши қизариш билан алмашади, баъзида кўп миқдордаги терлаш ва сўлак безларининг гиперсекрецияси кузатилиши мумкин; 5 л га яқин, солиштирама оғирлиги паст, оч рангли сийдик ажралади. Хуруждан кейин узоқ вақт давомида умумий дармонсизлик, кучли ҳолсизлик сақланади.

Гиперметаболизм ва углеводлар алмашинувининг бузилиши белгилари, адреналиннинг ортикча ажралиши ва унинг алмашув жараёнларини тезлашишига таъсири, гликогенолиз ва липолиз туфайли келиб чиққан. Феохромоцитомда учрайдиган асосий алмашувнинг кучайиши, тахикардия, терлаш, диарея, озиш каби белгилар, гиперметаболизм келиб чиқиши сабабли бўлади ва қалқонсимон без функцияларининг бузилиши билан боғлиқ эмас.

Шу билан бир қаторда, беморларда кўпинча углеводларга турғунликнинг бузилиши, диабет ривожланишига кузатилади. Хуруж даврида лейкоцитоз $1, 0-3, 0 \times 10^6$ (10000-30000) эозинофилия ва лимфоцитоз, ҳамда гипергликемия билан аниқланади.

Ташҳис ва қиёсий ташҳислаш

Феохромоцитом ва хуружли гипертоник касалликни дифференциал ташҳислашда, қуйидаги белгиларни ҳисобга олиш зарур:

1) Феохромоцитомда, қалқонсимон без функцияси меъёрий кўрсаткичларида бўлиб, асосий алмашув ошади;

2) 6-10 кг га озиш, баъзи ҳолларда тана вазнининг 15% ва ундан ортиқ камайиши;

3) беморларнинг ёши ва гипертензиянинг камида 2 йил кечиши, ҳамда ганглиоблокаторларни қўллашда қон босимининг парадоксал ўзгариши;

4) углеводларга турғунликнинг бузилиши.

Р. Plouin ва ҳаммуаллифлари (1988), гипертензияси бўлган 2585 беморларнинг касаллик тарихини синчиклаб текшириш, бу беморларда бош оғриғи, юрак уриши ва терлаш мавжудлиги, феохромоцитом ташҳиси учун юқори даражада хос (93,8%) ва сезувчан (90,9%) мезон ҳисобланишини кўрсатди. Феохромоцитом мавжудлиги билан чақирилган гипертоник хуружда тез-тез учрайдиган белгилар — тери оқариши ва безовталиқ ҳисобланади. Кўпинча қабзиятлар кузатилади.

Касалликнинг тўғри ташҳисланишида махсус синамаларни ўтказиш ёрдам беради. Ҳуружни чақириш учун синамалар гипертензиянинг ҳуружли шаклида қўлланилади. Гистамин ёрдамидаги синов қон босимининг меъёрий пайтида ўтказилади. Горизонтал ҳолатда бўлган беморда қон босими ўлчанади, кейин томир ичига 0,05 мг гистамин 0,5 мл физиологик эритмада юборилади ва ҳар 15 дақиқада қон босими ўлчанади. Гистамин юборганда биринчи 30 сония ичида қон босими пасайиши мумкин, лекин кейинчалик унинг ошиши кузатилади. Рақамларнинг гистамин юборилгандан кейин биринчи 4 дақиқада ичида 60/40 мм сим. уст га кўтарилиши, феохромоцитом мавжудлигидан далолат беради. Гистамин билан синов ўтказилганда қон босими кучли ошган ҳолларда, беморга а-адреноблокаторлар фентоламин ёки тропафен юбориш зарур.

Тирамин ёрдамидаги синама. 1 мг тирамин томир ичига юборилади, систолик босимнинг 2 дақиқада ичида 20 мм сим. уст га ошиши, феохромоцитом мавжудлигига шубҳа уйғотади.

Глюкагон синамаси. Оч қоринга ва худди шу шароитларда ўтказилади: 0,5 ёки 1 мг глюкагон томир ичига юборилади, қон босими ҳар 30 сонияда 10 дақиқада давомида ўлчанади. Синама натижалари, гистамин ва тираминдаги сингари қайд этилади.

Клофелин (клонидин) синамаси. Алоҳида хонада ётган беморга, томир ичига катетер киритилади ва 30 дақиқададан кейин, плазмада адреналин ва норадреналинни аниқлаш учун қон олинади. Сўнгра бемор 3 мг клофелин қабул қилади ва 3 соатдан кейин, ўша гормонларни аниқлаш учун қон олинади. Феохромоцитомаси бўлган беморларда қон плазмасидаги гормонлар миқдори, клофелин ичгандан кейин ўзгармайди, эссенциал гипертензияси бўлган беморларда эса, норадреналин миқдори меъёргача ва ундан ҳам пастга тушади.

A. Grossman ва ҳаммуаллифлари (1991) клофелин-глюкагонли синамасини таклиф қилдилар. Клофелин (клонидин) қабул қилишдан олдин ва 3 соат кейин, 0,3 мг/кг ҳисобида қон олинади — плазмада адреналин, норадреналин, дофамин, дофа, дигидрокси-фенилгликола ва 3,4-дигидрооксифенилсирка кислотаси таркибини аниқлаш мақсадида. Бундан кейин 1 мг глюкагон юборилади ва 2 дақиқададан сўнг, плазмада катехоламинлар миқдорини аниқлаш учун қон олинади. Клонидин, юқорида айтилганидек, қон плазмасида норадреналин концентрациясини камайтиради, глюкагон эса оширади. Муаллифлар бу синамани, қон плазмасидаги катехоламинларнинг асосий миқдори айтарли ошмаган беморларда қўллаш-ни маслаҳат берадилар.

Турғун гипертона ва камида 160/110 мм сим. уст. қон босимида а-адреноблокаторлар фентоламин (регитин) ёки тропафен билан синама ишлатилади. Худди шу шароитларда, гистамин синамаси ўтказгандаги сингари, томир ичига 5 мг фентоламин ёки 1 мл 1% ёки 2% тропафен эритмаси юборилади. Қон босимнинг дастлабки кўрсаткичларга нисбатан 5 дақиқада давомида 40/25 мм сим. уст. га пасайиши, феохромоцитома мавжудлигига шубҳа уйғотади. Шунини ҳисобга олиш керакки, а-адреноблокаторларни қўллагандан кейин ортостатик коллапс ривожланиш эҳтимоли бор, шунинг учун синамани ўтказгандан кейин беморлар 1, 5-2 соат ётишлари лозим.

Феохромоцитомада гормонал тадқиқотларга катта аҳамият берилади: қон плазмасида ва сийдикда катехоламинлар миқдорини аниқлашга. Плазмадаги катехоламинлар 100-500 нг/л ни ташкил қилади, феохромоцитомада эса уларнинг миқдори 800-1000 нг/л гача ошади, криз даврида эса — 20-30 баравар. Гистамин билан синама ўтказган пайтда катехоламинларнинг плазмадаги миқдори 5-15 баравар ошади.

Қонда катехоламинлар миқдорининг ошиши, сийдик билан ҳам катехоламинларнинг, ҳам уларнинг метаболитлари — метадреналин ва метнорадреналин экскрециясининг ошиши билан бирга кечади. Бир суткада меъёردа сийдик билан 100 мкг гача катехоламинлар ажралади, шундан 15-17 мкг адреналинга, 65-68 мкг эса — норадреналинга тўғри келади. Ҳуруж даврида катехоламинлар экскрецияси 24 соат ичида 200 мкг дан ошади. Ҳуружгача тўпланган сийдик порциясида катехоламинлар миқдорининг, уларнинг ҳуруждан кейин тўпланган сийдик порциясидаги миқдорларнинг таққосланиши аниқсанамоёйишкоронадир. Катехоламинлар ва улар метаболитларининг миқдори бир неча ўнлаб бараваргача ўзгаради.

Сийдикдаги умумий катехоламинлар ва улар фракцияларини аниқлаш учун, юқори самарали хроматографияни юқори босим остида қўллаш, феохромоцитомаларни ташхислашда таъсирчан ва ўзига хос синов ҳисобланади. Бу усулни қўллаганда касалликнинг 95% ҳолларида, катехоламинлар юқори экскрециясини 2 бараваргача ва ундан ортиқ аниқлаш мумкин.

Шу билан бирга, катехоламинлар метаболитлари ҳам ўзгаради ва уларнинг сийдик билан экскрецияси ошади, хусусан, ванилил-бодом кислотаси, унинг бир кундаги сийдик билан ажралиши тахминан 7 мг ни ташкил қилади. Шунини таъкидлаш керакки, беморлар текширув ўтказишдан камида 48 соат олдин шоколад, қаҳва, музқаймоқ, таркибида ванил кислотаси бўлган моддаларни қабул қил-

масликлари даркор, акс ҳолда натижалар шубҳали чиқиши мумкин. Баъзи дориларни қабул қилиш — а-метилдофа, хлорпромазин ва бензодиазепин — сохта-мусбат натижаларга сабаб бўлиши мумкин.

Феохромоцитома ва эссенциал гипертонияни дифференциал ташхислашда, қон зардобиди А хромогранин миқдорини аниқлаш муҳим ҳисобланади (М. Canale ва Е. Bravo, 1994). Хромогранин-А буйрак усти беzi мия қисмидан ва симпатик нейронал гранулалардан катехоламинлар билан бирга ажралади. Хромогранин-А шунингдек, пептид-ҳосил қилувчи нейроэндокрин ўсмаларнинг маркери ҳисобланади. 44 соғлом одам, феохромоцитома ташхиси тасдиқланган 50 бемор ва эссенциал гипертонияси бўлган 82 беморнинг қон зардобиди бу гормон миқдорини ўрганиб, айтилган тадқиқотчилар аниқладиларки, бир вақтнинг ўзида катехоламинлар ва хромогранин-А ни қон зардобиди аниқлаш, усулнинг ўзига ҳослигини 95% гача, аниқлигини 88% гача ва ташхиснинг ижобий бўлишини 91% гача оширади. Қон зардобиди хромогранин-А нинг миқдори феохромоцитомаси бўлган беморларда юқори даражада ошган, эссенциал гипертонияси бўлган беморларда эса, соғ одамларга нисбатан — деярли ошмайди. қон плазмасида хромогранин-А, ҳамда нейропептид Y миқдори ва катехоламинларнинг тромбоцитлардаги миқдори, катехоламинларнинг плазмадаги миқдоридан анча турғун бўлиб, бу усуллар келажакда, ҳозирги пайтда кенг қўлланилаётган қон ва сийдикда катехоламинларни аниқлаш усуллари ўрнини босади.

Ўсманинг жойлашган жойини аниқлаш учун юқорида кўрсатилган ва альдостеромаларни аниқлашда ишлатиладиган усуллар қўлланилади (131I-метайодобензилгуанидин инъекциясидан 48-72 соат кейин, катехоламинлар миқдорини аниқлаш учун, буйрак усти безларини УТТ, КТ ёки МР-томография, сканерда текшириш, пастки ковак венани катетерлаш ва ҳар ҳил босқичларда қон синамаларини олиш). Шунини таъкидлаш лозимки, 131-I-метайодобензилгуанидин билан сканерлаш, ҳам феохромоцитомани, ҳам нейробластомани ташхислашда самарали ишлатилмоқда.

Даволаш Жарроҳлик усуллари

Феохромоцитомали хуружларда фентоламин (тропафен, регитин) ни 2-4 мг дан ҳар 5-10 дақиқадада, хуружнинг бостирилишигача парентерал юбориш тавсия қилинади. Нитропруссид натрия қўлланилишидан ҳам ижобий таъсир олинган. Агар мақсадга эришилган бўлса,

адренолитиклар худди шу миқдорларда доимий равишда ҳар 2 ёки 4 соатда юбориш давом эттирилади (босим ўзгаришига боғлиқ равишда). Ундан кейин, операциягача бекор қилинмайдиган, адренолитикларни ичиш орқали қўллашга ўтилади. Бу мақсадда, феноксибензамин а-адренергик блокаторини (дибенцилин) кунига 20-40 мг дан қўллаш, ҳамда пирроксан, празозин (минипресс) ни 2-5 мг дан кунига 2-3 маҳал ёки лабетололни 200-600 мг дан кунига 2 маҳал, қон босими назорати остида қўллаш кўрсатилган.

Оғир тахикардия, баъзида аритмия билан кечувчи, в-адреноблокаторларни (пропранолол, индерал, обзидан, анаприлин) қўллаш учун кўрсатма бўлиб хизмат қилади. Индералнинг перорал миқдори кунига 40-60 мг ни ташкил қилади. Шуни ёдда сақлаш муҳимки, в-адреноблокаторларнинг қўлланилиши фақат а-адреноблокаторлар юборилгандан кейин (тропафен, регитин ва ҳоказо) рухсат берилади. Бу шартга риоя қилмаслик, қон босимининг янада ошишига сабаб бўлиши мумкин. Бир вақтнинг ўзида а- ва в-адреноблокаторларнинг қўлланилиши, тўқима соҳасида катехоламинларнинг таъсирини пасайтиради.

а-метилпаратирозин— тирозин гидроксилланишини, демак, катехоламинлар синтезини ҳам блоклайдиган модданинг самарали қўлланилиши ҳақида маълумотлар бор, феохромоцитомани даволашда, а-метилпаратирозин кунига 1-2 г миқдорида ўсманнинг кичрайиши, плазмада ва сийдик билан ажралишда катехоламинлар миқдорининг камайиши, қон босимининг меъёрланишига олиб келган. Даволашни ҳар 6 соатда 250 мг миқдордан бошлаш тавсия қилинади, кейин миқдори кунига 250-500 мг га оширилади, баъзида кунига 4 г гача.

Кальций каналларининг блокаторлари — нифедипин ёки никардипин билан даволаш ижобий натижа кўрсатади. Томирларни кенгайтирувчи ва қон босимини камайтирувчи таъсирдан ташқари, бу препаратлар, феохромоцитомга хужайраларига кальций киришини қамаб, катехоламинлар ажралишини тўхтатади.

Феохромоцитомаси олиб ташланиши лозим бўлган беморларда, операция вақтида катехоламинли ҳуруж ривожланиш хавфини, операциягача тайёргарлик билан камайтириш мумкин. Операциядан олдинги 3 кунда феноксибензамин инфузиялари ўтказилади (бемор вазнининг 1 кг га 0, 5 мг дан 250 мл-5% глюкоза эритмасида 2 соат давомиди). Биринчи инфузиядан кейин анаприлин (индерал) 40 мг дан кунига 1-2 маҳал тайинланади. Агар гипертония кам ифодаланган бўлса, феноксибензамин инфузиясини, худди шу воситани (ёки празозинни ва б.) ичиш учун 10-15 мг дан кунига 3-4 маҳал қабул қилишга алмаштириш мумкин. Анаприлин (индерал) миқдори худ-

ди шундайлигича қолади. Феноксibenзамин, гипотензия ҳолатлари аниқланган, феохромоцитомали беморларга қарши кўрсатилган.

Агар кўрсатилган консерватив даволаш натижасида катехоламинли ҳуруж 2-3 соат давомида бартараф қилинмаса, шошилишч жарроҳлик муолажасига ўтиб — феохромотомани олиб ташлаш керак, чунки, кризли гипертензиянинг турғун сақланиши ёки гипер- ва гипотониянинг сақраб алмашиниши билан тавсифланадиган, ривожланаётган “бошқарилмайдиган гемодинамика” ҳолати, қатъий равишда, ўткир юрак етишмовчилиги вазиятида ўлимга олиб келади. Феохромоцитома олиб ташлангандан кейин қон босими тез меъёрлашади.

Ўсмага яқинлашганда ёки уни олиб ташлаётганда, қон босимининг кескин кўтарилиш, у олиб ташлангандан кейин эса, унинг таҳликали пасайиб кетиши эҳтимоли бор, шунинг учун анестезиологда дори воситалари (фентоламин ёки тропafen), ҳамда қон босимининг пасайиши ҳолатида, тезкор қон қуйиш ва бошқа қон ўринбосарларини, баъзида 1-2 л дан ортиқ, қуйишни ўтказиш имкониятига эга бўлиши керак.

Феохромоцитомани олиб ташлагандан кейин гипертензиянинг сақланиши, ўсмининг бутунлигича олиб ташланмаганидан далолат беради. Бундай эҳтимолини тасдиқлаш учун, операциядан 8-10 кун кейин сийдикнинг бир кунлик миқдорини, ҳамда катехоламинлар миқдорини аниқлаш учун қон олиш лозим (эрта муддатларда текширувни ўтказиш, операция туфайли вужудга келган стресс ҳолатининг сақланиши сабабли, тавсия қилинмайди). Бундан ташқари, операциядан кейин сақланаётган гипертензия, беморларда феохромоцитома ривожланишигача 14-20% ҳолларда аниқланадиган эссенциал гипертония мавжудлиги натижасида бўлиши мумкин. Эссенциал гипертония ёки бутунлай олиб ташланмаган феохромоцитомани дифференциал ташхислашда фентоламин ёки клофелин синамасини ўтказиш тавсия қилинади.

Ёмон сифатли феохромоцитома, 8-10% ҳолатларда учрайди ва унинг метастазларида феноксibenзамин, празозин ёки а-метилпаратирозин (ёки а-метилметатирозин) билан даволаш ўтказилади. Ёмон сифатли феохромоцитома ва унинг метастазларининг ¹³¹I-метайодбензилгуанидин билан самарали даволаш ҳоллари таъкидлаб ўтилган. Нейробластомаларда цитостатикларнинг (циклофосфамид, винкристин, дакарбазин ва б.) қўлланилиши кўрсатилган.

5.4. Адено-генитал синдром (АГС)

АГС йиғма тушунча бўлиб, унинг ривожланиш асосида стероидлар биосинтезида иштирок этадиган ферментларнинг етишмовчилиги ётади. Бу синдром учун қуйидаги триада белгилар — кортизол синтези ва секрециясини бузилиши, АКТГ миқдорининг ортиши ва БУБ пўстлоқ қисмини гиперплазияси хосдир. АГС аутосом-рецессив равишда ўтувчи наслий касаллик бўлиб, стероидгенезда иштирок этувчи ферментларнинг генетик дефекти натижасида юзага келади. Ушбу ферментлар гормонлар биосинтезини нафақат БУБ пўстлоқ қисмида, балки жинсий безларда ҳам амалга оширади, шунинг учун бу патологияларда жинсий гормонлар синтези ва секрецияси ҳам бузилади.

Бу касаллик 1: 5000дан 1: 67000 гача нисбатда учрайди, оқ танли irqқа мансуб миллатларда 1: 100000 нисбатда учраса, сефардлар (Шимолий Африкалик яхудийлар) да кўпроқ учрайди.

Этиология

Адено-генитал синдромнинг сабаби, ушбу безлар пўстлоқ қисмида стероид гормонларнинг синтезланишида иштирок этадиган бир неча турдаги ферментларнинг туғма етишмовчилигининг аутосом-рецессив йўл билан наслдан — наслга ўтишидир. Ушбу касалликнинг бир оиладаги бир неча болаларда учраши бу хасталикни ирсий эканлигини тасдиқлайди.

Патогенез

Ушбу касалликнинг ҳамма турлари патогенезининг асосий занжири кортизол синтезининг бузилишидир. Натижада кортизолнинг доимий етишмовчилиги келиб чиқади, бу эса ўз навбатида ўзаро тескари алоқа принципіга асосан аденогипофизда АКТГ секрециясини кучайтиради, у эса ўз навбатида буйрак усти безининг пўстлоқ қисми гиперплазиясига сабаб бўлади. Бундан ташқари ортикча

миқдорда секретцияланган АКТГ-стероидогенезни янада кучайтиради, бундай ҳолатда нафақат блокланган босқичлардаги балки, блокланган соҳани айланиб ўтувчи гормонлар ҳосил бўлиши ҳам ортади. Касалликнинг кўпгина турларида буйрак усти безлари нўстлоқ қисми андрогенларининг секретцияси кучаяди, бунинг натижасида ўз навбатида аёл жинсидаги индивидумларда вирилизиция жараёнига олиб келади. Аутосом-рецессив равишда ферментларнинг тўлиқ ёки қисман етишмовчилиги ушбу касалликнинг ҳар қил клиник белгиларини ўз ичига олган бир неча турларини келтириб чиқаради (1-расм).

Адреногенитал синдром таснифи. Ферментлар етишмовчилигига асосланиб ҳасталикнинг қуйидаги клиник турлари тафовут этилади:

1. Вирил тури - 21-гидроксилаза ферментининг қисман етишмовчилиги натижасида келиб чиқади ва қизларда эркакларга хос белгиларнинг пайдо бўлиши билан кечади.

2. Туз йўқотувчи тури — 21-гидроксилаза ферментининг тўлиқ етишмовчилиги натижасида келиб чиқади оқибатда глюкокортикоидлар ва минералокортикоидлар ҳосил бўлиши бузилади.

3. Гипертоник тури — 11- β гидроксилаза ферменти етишмовчилиги натижасида ривожланади.



1-расм. Адреногенитал синдром
изосексуал шакли

АГС нинг эркаклардаги кечиши

А. Ўғил болаларда АГСнинг туғма изосексуал тури. Ўғил болаларда 21-гидроксилаза ферментининг қисман етишмовчилиги натижасида келиб чиқади. АКТГ секретциясини ошириши ҳисобига қонда кортизол миқдори бироз камаяди ёки норманинг қуйи чегарасида бўлади. Аммо андрогенлар ҳосил бўлиши жуда юқори кўрсаткичларда, айниқса андростендион, прогестерон, прегнадиол ва 17-гидропрогестероннинг миқдори ошириб кетади. Андростендионнинг кўп миқдори ўз навбатида, унинг тестостеронга ўтишига ёрдам беради. Тестостерон эса маълумки вирилизиция учун жавобгардир. Касалликнинг ушбу турлари, андроген

гормонларининг ҳомила давридаёқ кўп миқдорда ишлаб чиқарилиши натижасида юзага келади. Андрогенларнинг кўпчилиги, буйрак усти безларининг пўстлоқ қисмининг гиперплазиясига олиб келади. Шуларнинг натижасида АГС — ли бола етук эркакка ўхшаш бўлади: қовуқ устида туқлашиш, ташқи жинсий аъзолар катталашади, ёрғоқ пигментланади. Болала эрекция кучаяди, ўсини тезлашади, скелетнинг суякланиши ҳам ўз навбатида тезлашади. Суяк скелети ва мушаклар тизими катта ёшдаги эркак индивидуумга ўхшаш бўлади. Уларнинг товуши йўғонланади, товуш тембри ўзгаради, сексуал агрессивлиги юзга келади. Хасталикнинг бошланғич даврида бемор болалар ўз тенгдошларидан бўй жиҳатидан илгарилаб кетадилар, 4-5 йиллардан кейин ўсини зоналарини эрта ёнилиши натижасида улардан бўй ўсишдан орқада қолади. Бундай болалар “Геркулес”га ўхшайди. Моякларни гистологик текширилганда, уларда гипоплазия ва атрофия аниқланади. Ҳақдан ташқари андрогенларнинг кўп ишлаб чиқарилиши, гипофиздан гонадотропинлар ажралишини пасайтиради, бу эса моякларда гипоплазияга ва улар фаолиятини бузилишига олиб келади.

Б. АГС нинг эркакларда орттирилган изосексуал тури. Бу тур буйрак усти безларининг пўстлоқ қисми ёмон сифатли ўсмалари натижасида юзага келади. Агар, ушбу синдромни туғма формаси чақалоқларда туғилиши билан бирданига ривожланса, орттирилган тури эса, фақат эрта болалик ёшларида юзага келади. Бундан ташқари гистологик текширишда мояклар гипоплазияси ва атрофияси кузатилади (2-расм).



2-расм. Аденогитал синдром изосексуал шакли

Аёлларда адено-генитал синдроми

А. Қизларда АГСнинг туғма вирилланувчи гетеросексуал тури (псевдогермафродитизм). Андрогенларнинг ҳақдан зиёд секретацияси, уларнинг генетик жинсдан оғишига олиб келади. Бундай бемор болалар хроматин ва хромосомалар нуқтан назаридан қараганда, аёл жинсига



3-расм. Адреногенитал синдром вирил шакли

нинг ҳаддан кўп ажратиши тухумдон, бачадон ва қиннинг атрофиясига, катта уятли лабларнинг катталишиб кетишига ва ёргоқсимон бўлишига олиб келади. Танада тукланиш эркак жинсига ўхшаш бўлади. Товуши дағаллашиб, эркаклар овозига ўхшаган бўлади. Сут безларининг паренхимаси ҳам атрофияга учрайди. Хасталик бошлангандан сўнг, қизлар ўз бўйлари билан тенгдошларидан илгарилаб кетадилар, кўпинча 12 ёшларга келиб бўй ўсиши тўхтайдди. Баъзи бир бемор қизларда, эркакларникига ўхшаш руҳият ривожланиб, аёл жинсига қизиқинг ортади, аксарият ҳолларда, кўпинча буйрак усти безларининг пўстлоқ қисмида ёмон сифатли ўсма борлиги аниқланади.

мансубдирлар. Ҳасталанган қиз болаларда бачадон, тухумдон пайлари бўлмайди, уларда олатсимон клитор ва ёргоқлар борлиги кузатилади. Сийдик канали олатсимон клитор тагидан очилади ва гипоспадияни эслатади. Қин майда, тор ва атрофияга учраган бўлади. Катта уятли лабларнинг гипертрофияси кўшилиб, ёргоқни эслатади, тукланиш 3 ёшдан 6 ёшгача ривожланиб, 10-12 ёшларда тутади.

Б. Қизларда АГСнинг орттирилган вирилланувчи гетеросексуал тури. Касаллик балоғатга етиш олди даврида бошланади. Бу вақтга келиб ички ва ташқи жинсий аъзолар шаклланиши туталланган бўлади.

Андрогенлар-



4-расм. Адреногенитал синдром вирил шакли

«Туз йўқотувчи» тури

21-гидроксилаза ферментининг тўлиқ етишмовчилигидан келиб чиқади. Ушбу ферментнинг тўлиқ етишмовчилигида кортизол камаيини баробарида, альдостерон синтезининг тўсатдан анчагина камаиини кузатилади. Бу синдромнинг юзага келиши, бошқа томондан, корти-

золдан олдинги ҳосилаларни қўпайиши билан боғланган ҳолда ана шу моддаларни альдостеронга қарши активлигидандир. Натрий ва хлорнинг қўп миқдорда организмдан чиқиб кетиши натижасида, ушбу организмнинг сувсизланишига ва гипотонияга олиб келади.

“Туз йўқотиш” (Дебре-Фибигер) синдроми болаларнинг туғилгандан кейинги ҳаётининг 1-ҳафталарида, баъзан 1-кунларида ривожланади: чақалоқ кўкрак эмишдан бош тортади, қусиш юзага келади.

Баъзи болаларда ич кетиши кузатилади. Қусиш кун сайин кучайиб “фаввора” симптоми намоён бўлади. Сувсизланиш белгиларининг қўшилиши, меъда қисқаришининг кўриниши “қумли соат” - феномени юзага келиб, пилоростеноз ёки пилороспазмнинг клиник манзарасига қўп жиҳатдан ўхшаш бўлади. Бундай кризлар қўп ҳолатларда ўлим билан тугайди. Сабаби ўз вақтида ташхис қўйиш қийин, чунки ўғил болаларда туғилиш вақтига келиб, ташқи жинсий аъзолар томонидан ўзгаришлар кузатилмайди. Бундай шароитларда буйрак усти безининг пўстлоқ қисми АКТГ билан стимулланганда, буйрак томонидан йўқотилаётган тузларни олдини олиш учун, етарли миқдорда глюкокортикоидлар ва минералокортикоидлар синтезлай олмайди. Қонда калийнинг миқдори ортиб, натрий ва хлорнинг миқдори камаяди. Касалликнинг 5-10 кунларига келиб, буйрак усти безларининг ўткир етишмовчилиги: қусиш, диарея, қоринда оғриқ ва апатия ҳолатлари зўраяди. Ушбу ҳолатда патогенетик даволаш муолажалари олиб борилмаса, гиперкалиемия оқибатида юрак бирданига тўхташидан, беморнинг ўлимига олиб келади.

Гипертоник тури

Ушбу тури юзага келишида, 11- бетта гидроксилаза ферментининг тўлиқ етишмовчилиги асосий аҳамият касб этади. Шунинг учун, кортикостероидларнинг биосинтези 11-дезоксикортикостерон ва 11- дезоксикортизол босқичида тўхтаб кортикостерон ва кортизол ҳосил бўлмайди.

11-дезоксикортикостеронни қўп миқдорда ҳосил бўлиши натижасида, кучли даражада минералокортикоид таъсир юзага келади, у ўз навбатида натрийни организмда ушланиб қолишига ва артериал гипертензия ривожланишига олиб келади. Кортизол синтези ва секрециясини етарли даражада бўлмаслиги, АКТГни қўп миқдорда ишлаб чиқарилиши, буйрак усти безларининг гиперплазиясига олиб келади. Бундай ҳолатларда, қўп миқдорда андрогенлар ишлаб чиқарилиши ва уларнинг анаболик таъсири, турли даражадаги вирилля-

нишга олиб келади. 11-бетта-гидроксилаза ферментининг тўлиқ, етишмовчилиги, янги туғилган чақалоқларда тана ҳарорати кўтарилиши билан намоён бўлиши мумкин, бу эса этиохоланолон ва шунга ўхшаш моддаларни ҳаддан ташқари кўп ажралиши билан боғлиқдир. Болаларда артериал босимни кўтарилиши, ҳаётининг биричи йилларидан юзага келади. Юрак чегаралари, чап қоринчаси гипертрофияси натижасида, чап томонга кенгаяди. Юрак товушлари кучайган бўлиб, аортада 2-товуш акценти кузатилади. Кўз туби текширилганда, турли қаватда ангиоспазм кузатилади. Худди шундай ўзгаришлар буйрак томирларида аниқланиб, оғир ҳолатларда, буйракни иккиламчи буришишига олиб келади. Болалардаги адрено-генитал синдромида, буйрак усти безларининг пўстлоқ қисмининг ташхис қилишда рентгенологик текшириш усуллари шужумладан, кафт суяклар, бош қопқоқ ва турк эгари рентгенографияси катта ёрдам беради. Кафт суяклари ва бармоқлар рентген суратидаги суякланиш ядроларини ҳосил бўлиш муддатларини ўрганиш, суяк ёшининг хронологик ёшига нисбатан тезлашганлигини кўрсатади. Бу симптом 2-3 ёшдан ошган болаларда ҳамма вақт учрайди. Бола ёшининг улғайиши билан, паспорт ёши ва суяк ёши ўртасидаги тафовут катталашади, баъзан 100% гача етиши мумкин. 10 ёшдан ошган болаларда, қоидага мувофиқ ўсиш зонаси беркилади. Барча бемор болаларда скелет тузилиши (кўкрак қафас, чанок суяги) эркакларникига яқинлашади.

АГС ташхисига хос кўрсаткичлар (3, 4-расмлар).

1. Клиник хос белгилар: вириланиш, “туз йўқотиш” синдроми, қон босимининг ошиб кетиши.
2. Пешоб орқали прегнандиол, андростерон, этиохоланолон 17-кетостеронидларнинг кўп чиқиши кузатилади.
3. Қон зардобиди кортикотропин, тестостерон, 17-гидропрогестерон ортиб кетиши кузатилади.
4. Ультратовуш ва компьютер томография йўли билан текширганимизда буйрак усти безларининг учбурчак ҳолатини сақлаган ҳолда, 2-томонлама гиперплазиясини кузатамиз. Ички жинсий органлари ультратовуш билан текширилганда, бачадон ва тухум донларнинг кичрайганлигини, баъзан овоид ҳолатига келганини кўради.
5. Кафт суякларининг рентген текширувида, суякларнинг етилиши тезлашганлиги (паспорт ёшига нисбатан) тасдиқланади.
6. Бемор жинсини аниқлашда, жинсий хроматин ва кариотипдан фойдаланилади. АГС синдромли қиз болаларда, аёллар кариотипи

46 XX, жинсий хроматин мусбат бўлади. Эркакларнинг сохта гермафродитизмининг ҳамма ҳолатларида, эркаклар кариотиби 46 XV, ёки мозаика тури 46 XV / 45 X0, ва жинсий хроматин манфий бўлади. Жинсий хроматин аёлларнинг соматик хужайраларига хос бўлади. Жинсий етилишдаги бузилишларда, X- хромосомалар сони цитологик текширилиб ташхис қўйилади. Бу ядро массаси ёки Барр таначалари ноактив X- хромосомадир. Барр таначалари 10–12% дан юқори бўлганда жинсий хроматин мусбат бўлади. Агар Барр таначалари 5% дан кам бўлса, унда жинсий хроматин манфий дейилади. Соғлом ўғил болаларда 46 XV кариотиби бўлади, уларда жинсий хроматин аниқланмайди.

7. “Туз йўқотиш” турида гиперкалиемия, гипонатриемия кузатилади.

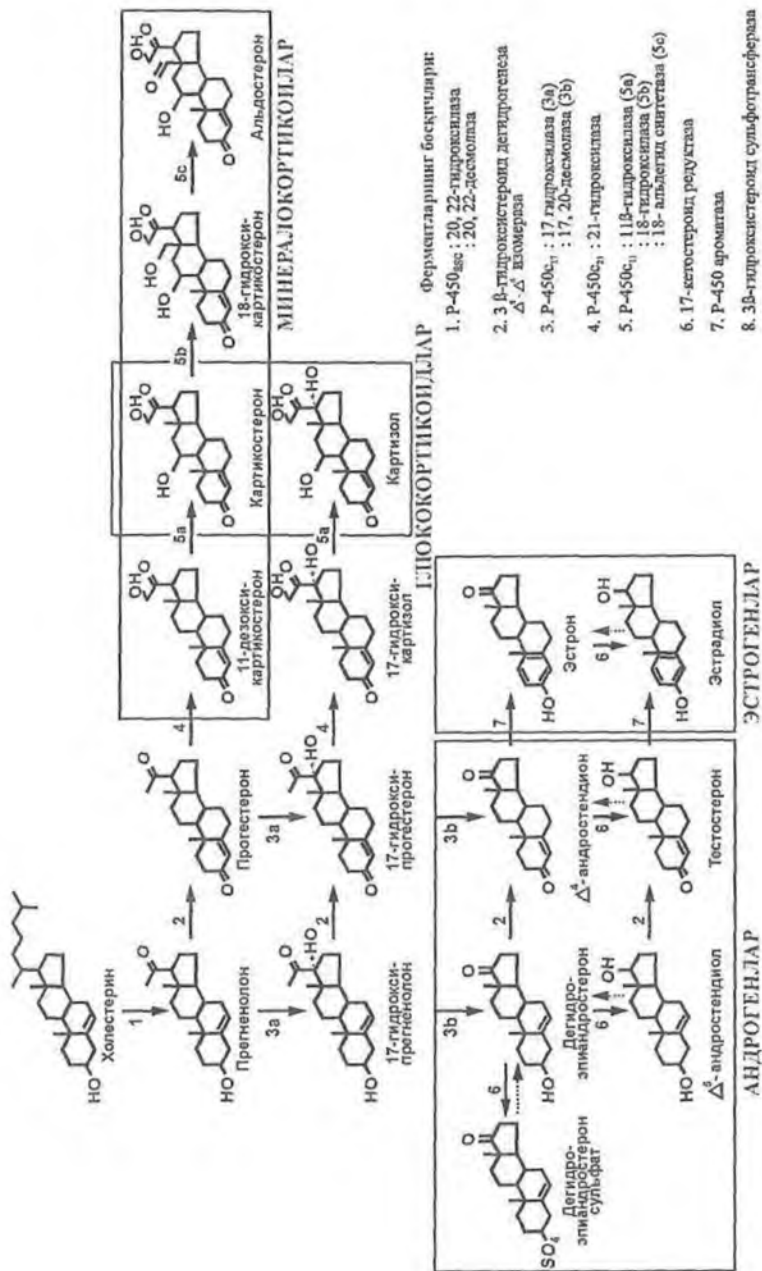
8. Касалликнинг гипертоник турида қонда кортизол, кортикостерон ва альдостерон миқдори камроқ бўлиб, 17- КСлар ва дезоксикортикостерон миқдори юқори бўлиб, АКГГ ва тестостерон қонда ортади, гонадотропинлар миқдори пасаяди. Буйрак усти безларининг гиперплазияси солиштирма ташхисида дексаметазон билан синама қилиш (2-8 мгдан 2-3 кун берилади) катта аҳамиятга эга. Ушбу касалликда синама мусбат бўлади, 17-кетостероидларнинг пешобдан чиқиши нормага келади.

Адреногенитал синдроми солиштирма ташхислаш

Бу касалликни андростеромадан (буйрак усти беzi пўстлоқ қисми ўсмаси) гипоталамус-гипофиз системасидаги ўзгаришлар туфайли ривожланадиган жинсий эрта вояга етилишдан, мойклар ўсмасидан, тухумдонлар ўсмаси (арренобластома)дан, Штейн-Левентал синдроми каби касалликларидан фарқлаш зарур.

Андростерома касаллиги кечаётганлиги, вирилланиш жараёни жуда тез ривожланиши, кортикостероид препаратлари (преднизолон ёки дексаметазон) беморга берилганда, пешобда 17-КСни камаймаслиги, ҳамда компьютер томограммада, буйрак усти безларининг бир томонида ўсма борлиги далолат бўла олади.

Гипоталамус-гипофиздаги ўзгаришлар негизда ривожланадиган эрта жинсий вояга етилишда, жинсий етилиш ҳақиқий бўлиб, у изосексуал турда бўлади. Мойклар меъёрда ривожланиб, ўлчамлари катта ёшдаги эркакларникига хос бўлади. Мойкларни гистологик биопсиясида кўп миқдорда glanduloцитлар (Лейдиг хужайралари) ва сперматогенез аниқланади.



Стероидлар биосинтезининг йўли, сонлар ферментланиш босқичлари билдиради. 1, 2, 3a, 4 ва 5a рақамлари остидаги ферментлар етишмовчилиги туғма АГСага олиб келади.

Эпифизнинг патологиясидан келиб чиқадиған эрта жинсий ривожланишда АГСдан фарқли равишда, яққол кечадиған неврологик симптомлар (бош қопқоқ босимни кўтарилиши, бош оғриши, кўриш нервида қон димланиши, нистагм ва ҳ. к), жинсий ривожланиш ҳақиқий изосексуал турда бўлади, буйрак усти безидан ажраладиған андрогенлар метаболитлари (дегидроэпиандростерон, андростерон, этиохоланолон)нинг пешобдаги миқдори ортмайди.

Моякларнинг гормонал-актив ўсмасида эса, мояк хажмларини бир томонлама катталашиши, унинг пальпацияда зич ва ғадир-будир бўлиши биопсия натижалари, АГСдан тафовут қилишда ёрдам беради.

Тухумдондаги вирилланишни келтириб чиқарувчи ўсмаларда қуйидагилар пешобда буйрак усти бези андрогенлар фракцияси ортмайди, пневмо-гинекографияда тухумдон ўсмаси борлиги кузатилади.

Штейн-Левентал синдроми (тухумдонлар поликистози)да, АГСдан фарқли равишда тана тузилиши аёлларга хос, сут безлари интакт бўлади. Бу беморларга хорионик гонадотропин юборилганда, пешобда 17-КСни кўпроқ миқдорда ажралиши кузатилади. Бу синдромда қонда буйрак усти безларининг андрогенлари кўпайиб кетмайди ва пневмогинекограммада тухумдонлар поликистоз ҳолати аниқланади.

Адреногенитал синдромини даволаш

Болаларда АГС ни даволаш босқичли характерга эга. Биринчи навбатда, ўринбосар даволашни глюкокортикоидлар ва минералокортикоид гормон препаратлари билан амалга оширилади. Натижада, адеиногипофиздан ажралаётган АКТГ миқдори ва буйрак усти безларининг пўстлоқ қисмида андрогенлар синтези камаяди. Бундай даволаш бутун умр давомида доимий олиб борилади. Ҳар бир бемор учун старли даражада глюкокортикоид ва минералокортикоид хусусиятларга эга бўлган дори минимал дозада танлаб олинади. Глюкокортикоидлар тавсия этишда сийдикдаги 17-КС, боланинг жисмоний ривожланиши, суяк ёши, бола организмдаги вирилланиш даражаси ҳисобга олинади. Преднизолон ва кортизон билан даволашда, дозалар индивидуал танлаб олинади, чунки беморларда гормонал дориларга сезувчанлик турличадир. Дорилар кортизолнинг табиий суткалик ритмини ҳисобга олиб, эрталабки ёки тунги соатларда қабул қилинади. Глюкокортикоидлар доимий равишда умр бўйи берилади.

Преднизолон:	1 — 3 ёш	2,5 мг
	4 — 6 ёш	5 — 7,5 мг
	7 — 10 ёш	5 — 10 мг
	11 — 14 ёш	7,5 — 10 мг
	15 — 16 ёш	10 — 15 мг

Кортизон:	2 ёшгача	25 мг
	2 — 6 ёш	50 мг
	6 ёшдан катталарга	100 мг

2/3 — 1/2 суткалик доза эрталабки соатларда (соат 8 гача) ва 1/3- 1/2 доза тунги соатлар (соат 23 ларда) қабул қилиниши зарур.

Жарроҳлик усули билан даволаш

Ушбу усул, терапевтик даволаш бошлангандан сўнг олиб борилади. Бу вақтга келиб андрогенлар таъсири тўлиқ бартараф қилинади, клиторни қонга тўлиши камаёди, қинга кириш кенгаяди, бу эса жарроҳлик аралашувини енгилаштиради. Бу муолажада клитор резекция қилиниб, урогенитал синус кесилиб, кичик уятли лаблар ҳосил қилинади. Бу муолажа ўтказишдан аввал беморни руҳан психотерапевт томонидан даволаш зарур. Ушбу усул жинсний тарбиясига ёки генетик жинсига молик равишда, ташқи жинсий аъзолар оралиқ ҳолатда бўлганлиги учун олиб борилади. Муолажа фақат бола туғилгандан кейин, ҳаётининг биринчи йили ва аҳволи стабил ҳолатларда ўтказилади.

Агарда бу ҳасталикда жинсий гормонлар етишмовчилиги кузатилса, пубертат ёшида жинсига монанд равишда, андрогенлар ёки эстрогенлар билан қўзғатувчи таъсир ўтказилади.

Ҳозирги кунда 21 гидроксилаза етишмовчилиги бор бўлган беморлар, гонадолиберин аналоглари ва глюкокортикоидлар билан даволанмоқда. Ҳозирча бундай даволаш, беморнинг ўсиш кўрсаткичларига қандай таъсир кўрсатиши номаълум.

Болаларда АГСнинг “туз йўқотиш” турини даволаш

1. NaCl — изотоник эритмаси, 5 % глюкоза эритмаси, ацесоль, плазма - 40 — 100 мл/ кг тана вазнига.

2. Гидрокортизон - 25 — 150 мг/ сут вена ичига ёшига қараб.

3. ДОКСА - 0, 5% ёғли эритма 0, 5 мг/кг тана вазнига, аҳвол яхшилангандан сўнг, дозани секин - аста 1 млгача 1-2 кундан кейин камайтирилади.

4. Минералокортикоид — кортинеф ёки флоринсф: 0,025 — 0,15 мг/сут, баъзи бир авторлар 0,1 — 0,3 мг/сут таклиф қиладилар.

5. Бемор буйрак усти безларининг ўткир этишмовчилиги ҳолатидан чиқариладиган минералокортикоидлар адекват дозаларда берилади.

АГСнинг олдини олиш чора тadbирлари

Бу касаллик аутосом-рецессив равишда наслдан — наслга ўтувчи бўлганлиги сабабли, шу нарса аёнки, боланинг ота-онаси ҳам дефект гени ташувчи гетерозиготлар ҳисобланади. Демак, кейинги фарзанд унбу касаликка дучор бўлиши 1:4 нисбатда бўлиб, уларнинг 50% гетерозигот ташувчи бўладилар.

Шунинг учун аввало яқин қариндошлар ўзаро турмуш қурмаслиги, ҳомиладорлик даврида инфекцион касалликлардан ҳолис бўлиши зарур. Ҳозирги вақтда перинатал тапхис қўйиш ва даволаш йўлга қўйилмоқда. Бунинг учун ҳомиладорликни 5 ҳафталигидан бошлаб, 21-гидроксилаза этишмовчилигини аниқлаш учун, онани қон зардобила базал эстриол (5 ҳафталик ҳомиладорликда), ҳар ойда оч қоринга она қонида глюкоза, ҳар ойда эстриол миқдорини (8 ҳафталикда ҳомиладорликда) аниқлаш, кейинроқ эса, ҳомила кариотиپини, HLA - генларини, CYP-21 В, С4 ва С4В генларини аниқлаш, амниоцентез қилиш, хорионни текшириш, 17-гидропрогестерон, андростендион, тестостерон, 21-дезоксикортизол миқдорлари текширилади, бундан ташқари онанинг вазни, артериал босими ўлчанади, қондаги глюкоза миқдори, Кушинг синдромига хос белгилар кузатиб борилади, глюкозага толерантлик синамаси ўтказиб турилади. (L. Levine, S. Pang, Prenatal Diagnosis and Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia. In A. Milunsky (ed), Genetic Disorders and the Fetus. Baltimore: J. Hopkins University Press 1992)

6-БОБ. ЖИНСИЙ БЕЗЛАР КАСАЛЛИГИ

6.1. Қизларда жинсий ривожланишидан ортда қолиш турлари

Қиз болаларда жинсий ривожланишнинг кечикиши(ЖРК). Аёл организмнинг жинсий ривожланишини гармонал бошқариш тизими жуда ҳам мураккаб ва ажойиб ҳусусиятларга эга. Вахоланки ушбу тизим қатъий равишда мунтазам ишлаб туриши лозим, қайсики бу кўпгина анатомик, гуморал ва нейроген таркибий қисмларнинг доимо ўзгариб турувчи жуда аниқ ўзаро мутаносиблиги билан таъминланади, улардан энг муҳимлари қуйидагилар: МНС, гипоталамус, гипофиз, тухумдон. Ҳар қандай даражада бузилиш ушбу тизимнинг издан чиқишига олиб келади.

Таъриф

Қиз болаларда 13 ёшда иккиламчи жинсий белгиларнинг йўқлиги, ёки 15 ва ундан катта ёшда камдан — кам номунтазам ҳайз кўришларни жинсий ривожланишнинг кечикиши (ЖРК) сифатида баҳолайдилар. ЖРКни бирламчи аменорея — 16 ва ундан катта ёшда менархенинг йўқлиги билан тенглаштириш керак эмас. ЖРК — анча кенг тушунча ва бирламчи аменорея кўпинча унинг белгиси бўлади. Қатор муаллифлар менархенинг селектив кечикиши, бунда жинсий ривожланиш ўз вақтида бошланади, бироқ 5 йил давомида ҳайз кўрилмайди ва тўла бўлмаган жинсий ривожланиш — баъзи иккиламчи жинсий белгиларнинг ўз вақтида пайдо бўлиши ва бошқаларининг ортда қолиши каби ҳолатларни ажратиб кўрсатадилар.

Қиз болаларда жинсий ривожланишнинг ёшга қараб мезон ва меъёрлари I-жадвалда келтирилган.

Этиология

Жинсий ривожланишнинг кечикишига, жинсий гормонлар етишмовчилиги — гипогонадизм сабаб бўлади. Аёл гипогонадизмининг ҳозирги замон классификацияси ва этиологияси қуйидаги 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

Аёлларда гипогонадизм шакллариининг таснифи ва этиологияси (И. И. Дедов бўйича 2000 й.)

I. Бирламчи гипергонадотроп гипогонадизм - тухумдонларнинг бевосита зарарланиши билан боғлиқ бўлган етарлича фаолият кўрсатмаслиги:

1. Ирсий бузилишлар.

- Гонадалар дизгенезияси синдроми (Шершевский – Тернер синдроми (45,X), гонадаларнинг соф агенезияси (46,XX, 46,XY); икки жинсли гонадалар синдроми, тухумдонлар дизгенезияси;

- Хужайра захирасининг ирсий жиҳат билан боғлиқ пасайиши (толиққан тухумдонлар синдроми).

1. Тухумдонларнинг ҳар қил зарарланиши (ионлашган нурланишдан, инфекцион жараёндан, офорит, тухумдонларнинг операция йўли билан олиб ташланиши)

2. Аутоимун касалликлар.

3. Фермент бузилишлари.

4. Гонадотропинлар синтезининг ва/ёки функционал фаоллигининг бузилиши.

- Резистент тухумдонлар синдроми

- Гонадотропинларнинг биологик нофаол шакллариининг секрецияси Гонадотропинларнинг айланиб юрувчи антителлари.

II. Иккиламчи гипогонадотроп гипогонадизм.

1. Гипофизар гонадотроп етишмовчилиги

- ЛГ – РГ синтезининг ирсий жиҳатидан етишмовчилиги (Каллман синдроми)

- ЛГ – РГ синтезининг орттирилган етишмовчилиги (гипоталамус ўсмаси, жароҳатланиш, жарроҳтик операцияси, қон қуйилишлари, нейроинфекциялар ва бошқалар оқибатида зарарланишлар).

2. Гипофизар етишмовчилиги («бўш турк эгари» синдроми, фаолият кўрсатмайдиган ўсмалар, гипофиз кистаси, гиперпролактинемик гипогонадизм).

III. Нормогонадотроп гипогонадизм
Поликистоз тухумдонлар синдроми
Рокитанский — юстнер синдроми
Ашерман синдроми



1, 2-расмлар. Жинсий ривожланишнинг орқалиқ қолиш ирсий формалари

ЖРКнинг турли шакллари тавсифи

1. Бирламчи гипергонадотроп гипогонадизм — бевосита тухумдонлар зарарланиши келтириб чиқарилган тухумдонларнинг етарлича фаол ят кўрсатмаслиги ва эстрогенлар секрециясининг кескин пасайиши ёки йўқлиги билан боғлиқ ва бачадон, ташқи жинсий органлари, ҳамда сут безларининг се-

зиларли даражада етарли ривожланмаслигига, гонадотроп гормонларнинг ҳаддан ташқари кўп ишлаб чиқарилишига олиб келади.

Қиз болалардаги гипогонадизм бирламчи шакллариининг энг кўп учрайдиган жинсий хромосомалар аномалияси (Шершевский — Тернер синдроми ва бошқалар) билан боғлиқ бўлган гонадаларнинг бирламчи эмбрионал дисфункцияси билан алоқалордир. (1-2 расм)

Шершевский-Тернер синдроми (гонадалар дистегнезияси) — бирламчи гипогонадизмнинг энг кўп учрайдиган сабабидир, жинсий хромосомалар аномалияси билан боғлиқ бўлган ушбу касаллик оқибатида дастлабки эмбрионал даврда гонадалар ривожланишнинг кескин бузилиши юз беради; тутилган 2000-2500 қиз болаларга 1 та ҳолат тўғри келади. 50-60% ҳолатларда синдром тўла моносомия билан боғлиқ (45, X кариотип), қолган ҳолатларда мозаицизм аниқланади (кариотип 45X/46, XX; 45, X/46XY; 45, X/47, XXX ва б.), шунингдек X хромосомасининг таркибий аномалиялари. Шершевский-Тернер синдромиининг клиник кўриниши ушбу синдромга хос бўлган қуйидаги учликдан ташкил топади:

- жинсий инфантилизм;
- соматик аномалиялар мажмуи (калта бўйин, бўйиннинг қанотсимон қатлари (буришиқлари), бўйинда сочнинг паст ўсиши, мик-

рогнатия, гипопластик кўкрак безлари, ораси кенг жойлашган қалқонсимон шаклдаги кўкрак қафаси, қўл ва оёқ панжаларининг лимфатик шиши, тирсак бўғимларининг вальгус деформацияси);
- паст бўйлик.

Таъкидлаш жоизки, мозаицизмда ҳаммадан кўпроқ кузатиладиган синдромнинг унча билинмайдиган шакллари минимал клиник аломатлар билан ажралиб туради.

Шершевский-Тернер синдромини гонадаларнинг аралаш дизгенезиясидан, 46, XX ва 46, XV кариотипили гонадаларнинг «соф» дизгенезиясидан ва Нунан синдромидан фарқламок лозим.

Гонадаларнинг аралаш дизгенезиясида бир томондан тухум (мояк) аниқланади, бошқа томондан эса тасмасимон гонада аниқланади; кўпинча кариотип аномалиялари (45, X/46, Y; 46, XX/46, XV ва бошқа вариантлар) аниқланади.

Гонадаларнинг соф дизгенезиясида беморларда соматик аномалиялар бўлмайди, гавда тузилиши диспропорцияларсиз. Аёл ташқи гениталиялари инфантил, ички гениталиялар — рудиментар бачадон ва найлар, инфантил қин, гонадалар бўлмайди — уларнинг ўрнида икки томондан бириктирувчи тўқима тасмаси аниқланади; кариотип меъёрида; ёки 46, XX, 46, XV.

Нунан синдроми — ҳар икки жинс кишиларининг умумий популяциясида 1: 8000 даражада учрайди; клиник аломатлари бўйича Шершевский-Тернер синдромига жуда яқин, аммо ундан фарқли ўлароқ хромосомалар тўплами патологияси билан алоқадор эмас, аутосом-доминант йўл билан наслдан ўтади. Нунан синдроми бўлган қиз болаларда тухумдонлар фаолияти тўла сақланганликдан то дизгенезияли вариантларга қадар — ўзгаради; баъзида троп гормонлар даражасининг пасайиши кузатилади.

Хужайра захирасининг ирсиятга боғлиқ камайиши (толиққан тухумдонлар синдроми (ТТС). Одатда қиз болаларда эмас аёллардаги гипогонадизмнинг шаклларида бири сифатида қаралади, чунки кўпчилик беморларда менархе ўз вақтида бошланади, клиник ҳолат эса (аменорея, олигоопсоменорея) ҳаётнинг 2-10 йиллигида ривожланади. Толиққан тухумдонлар синдромининг (ТТС) пайдо бўлишида кўплаб муҳитга оид ва ирсий омиллар роль уйнайди. Беморларнинг 80%идан кўпида қорин ичида ривожланиш даврида, пре — ва пубертат даврларда салбий омилларнинг таъсири (хорионалдорлар токсикози, онадаги экстрагенитал патология, болаликдаги юқори инфекцион индекс) аниқланади, беморларнинг қарийб ярмида қариндошлари ҳайз кўриш функцияси бузилиши ва кўпинча — эрта

климакс кузатилади. Беморларнинг маълум қисмида хромосома тўплаганининг патологияси аниқланиши, ирсий мутациялар ҳам этиологияк омил бўлиши мумкин.

Оғир инфекцион касалликлар (туберкулез), бирламчи гипогонадизмда овариал (тухумдонга оид) тўқима зарарланишининг бошқа сабаблари бўлиши мумкин. Болалар инфекциялари (эпидемик паротит, скарлатина ва б.), ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлигида тератогенлар таъсири, турли препаратларни қабул қилиш, онанинг бошдан кечирган касалликлари; жарроҳлик амалиётида тухумдонларнинг зарарланиши.

Нишон-хужайралардаги рецептор андрогенларнинг таркибий нуқсонлари, шунингдек тестостеронни фаол шаклга — 5 α дегидро-тестостеронга айлантирадиган 5 α — редуктазанинг тўқима ферменти нуқсон билан боғлиқ бўлган касаллик — тестикуляр феминизация синдроми (андрогенларга тўла резистентлик синдроми) бирламчи гипогонадизмда ферментлар бузилиши гуруҳига киради. Эмбрионал даврда андроген фаол тестикулалар мавжудлигига қарамай ташқи гениталиялар аёл («нейтрал») тузилиши ҳолида қолади. Туғилганда боланинг аёл жинсига мансублиги шубҳа туғдирмайди, фақат қатор ҳолатларда қиз боланинг жинсий лабларида, чов каналларида ёки чов чуррасида тухумдонлар мавжудлиги сабабли ушбу шубҳа пайдо бўлиши мумкин.

Тестикуляр феминизацияда кариотип эркекларга хос (46, XY), аммо фенотип (мазкур бўлимда синдромнинг тўла шакли назарда тутиляпти) аёлларга хос. Феминизация — сут безларининг ривожланиши, қоматнинг аёлларга хос аниқ белгилари периферик тўқималарда андрогенларнинг эстрогенларга айланиши билан боғлиқ; пубертатда менархеннинг кечикиши, мурожаат қилишига сабаб бўлади. Клиник жиҳатдан беморларда қов ва қўлтиқ туклари сийрак ёки йўқ; сут безлари яхши ривожланган; қин кўр тугалланади, бачадон ва тухумдон ортиғи йўқ.

Гипергонадотроп гипогонадизм гонадотропинлар синтези ёки функционал фаоллигининг ирсий жиҳатдан бузилишларида ҳам пайдо бўлади.

Резистент тухумдонлар синдроми — нормал 46, XX кариотипли қиз болаларда тухумдонлар гонадотропинларига мембрана рецепторларидаги нуқсонлар мавжудлигида кузатиладди. Клиник кўринишлар аменореяни нормал овариал фолликулалар билан биргаликда ўз ичига олади. Гонадотропинлар миқдори юқори, чунки тухумдонлар уларнинг таъсирига сезгир эмас, гормонлар стимуляцияга жавобан секрет ажратмайди ва гипофиз функциясига салбий таъсир кўрсатмайди.

2. Иккиламчи гипогонадотроп гипогонадизм — гипоталамо гипофизар бошқаришнинг бузилиши натижасида овариал функциянинг

пасайиши. Тухумдонларнинг морфологик тузилиши ва функционал имкониятлари одатда сақланган бўлади, шу сабабли бирламчи шаклга қараганда гипогонадизм кўриниши камроқ. Бўйига ўсиш даврининг чўзилишига суякланиш жараёнларида муҳим рол ўйнайдиган эстрогенлар тақчиллиги сабаб бўлади. Бундай қизларда евнухоидларга хос гавда тузилиши шаклланади: оёқ ва қўлларнинг узунлашиши, танага нисбатан калта, чаноқ кўндаланг ўлчамларининг кичраиши. Уларнинг бўйи одатда тенгдошлариникига қараганда баландроқ. Хронологик ёш одатда биологик (суяк) ёшдан ўзиб кетади. Беморларда 16-18 ёшда ташқи ва ички жинсий органлар 10-11 ёшдагиларникига, яъни пубертат ривожланишнинг биринчи фазасига тўғри келади (намоён бўлган жинсий инфантилизм). Тухумдонлар тўғри шаклланган, аммо уларда фолликулогенез ва овуляциянинг нормал жараёни кечмайди. Аслида иккиламчи гипогонадизм — турли этиология ва патогенез ҳолатларининг фақат симптомидир. Зарарланишнинг бирламчи бўлини МНС, гипоталамус ва гипофизда бўлиши мумкин.

Гипофизар гонадотроп етишмовчилик (гонадотроп гормонларнинг селектив танқислиги) — ушбу ном остида ЛГ ва ФСГ ишлаб чиқарилишининг пасайиши ва аденогипофизнинг бошқа гормонларининг нормал секретцияси бўлган касалликлар гуруҳини бирлаштирадилар. Деярли доим гипоталамус ва фақат камдан-кам ҳолларда аденогипофиз патологияси мазкур ҳолатнинг сабаби бўлади.

ЛГ ва ФСГнинг утиб кетувчи танқислиги — бунда секретиянинг бузилиши унча кўп эмас ва функционал характерга эга бўлиб, қуйидагиларда кузатилади:

— қадди бастга онд ЖРК (жинсий ривожланишнинг кечикиши) — патология бўлмаган жинсий тизим шаклланишининг оилавий ўзига хослиги. Аёлларда жинсий ривожланиш 15 ёшдан сўнг бошланган, аммо кейин бирор бир бузилишларсиз кечган, менструал ва репродуктив функциялар зарарланмаган ва менопауза популяциядаги аёллардагига қараганда эрта бошланмаган оилалар тасвирланган;

— стресслар (оиладаги, мактабдаги низолар, кучли эмоционал таъсирлар) келтириб чиқарувчи неврозлар ва психозларда ЖРК. Неврозли анорексия (анорексия — *anorexia nervosa*) яъни овқатланишдан воз кечиш (бу организмдаги пубертат ўзгаришларга жавоб бўлган невротик реакция сифатида баҳоланади) ЖРКнинг шундай шаклларида биридир. Ушбу патология, одатда оғирлашган руҳий ирсиятга эга қизларда бўлгани сабабли психиатр томонидан синчиклаб текширилиши зарур;

— гавда массасини йўқотиш шароитида ЖРК (жинсий ривожланишнинг кечикиши): баъзи эмоционал тез ўзгарувчан қизлар жин-

сий етилиш даврида 13-15 ёшларда гавда массаси катта қисмининг йўқотилишига олиб келадиған косметик деб аталмиш пархезга риоя қила бошлайдилар. Озиш шароитида ҳайз кўришлар тўхтайди, агар менархе ҳали йўқ бўлса бирламчи аменорея кузатилади, жинсий безларнинг ривожланиши тўхтайди, жинсий туқлар ўсиши сийрак-лашади, бачадон ўлчамлари камаяди;

— ЛГ ва ФСГнинг вақтинчалик танқислиги шунингдек қандли диабет, Иценко-Кушинг касаллиги, иккиламчи гипотиреоз, СТГнинг ажралган танқислиги ва бошқалар каби сурункали эндокрин касалликларда кузатилади

Гонадотропинларнинг сурункали танқислиги гипоталамо-гипофизар тизим туғма ва орттирилган касалликлари билан боғлиқ.

Калманн синдроми — ЛГ ва ФСГ ажралган танқислигининг энг кўп тарқалган шакли ва туғма иккиламчи гипогонадизмнинг энг тез учрайдиған сабабчисидир, наслнинг аутосом-рецессив тури кўзда тутилади. Синдром гипогонадизмнинг аносмия ёки гипосмия билан бирга қўшилиши билан характерланади. Беморларда гонадотропин-релизинг-гормон (ГРГ) секрецияси етарли бўлмаған гипоталамус ривожланишининг туғма нуқсони мавжуд бўлади, ЖРК ёки менархенинг ажралган кечикиши, кўпинча турли соматик аномалиялар (“қуён лаб”, “бури таълаги”, полидактилия, юзнинг асимметрияси ва б.) клиник жиҳатдан аниқланади. Диагностикада ЛГ, ФСГ паст даражаси билан ҳидлар сезувчанлигининг пасайиши биргаликда қўшилиши аниқланади.

Гипофизар етишмовчилик — бир қанча гипофизар гормонлар танқислиги билан характерланади, гипофизнинг турли этиологиялардаги зарарланиши, шу жумладан органик характердаги (2 жадвал), генетик жиҳатдан боғлиқ бўлган касалликларда (Бард-Бидл, Прадер-Вилли синдромлари ва бошқалар) кузатилади.

Гиперпролактинемияк гипогонадизм — гипофизар етишмовчилик шаклларида бири. Гиперпролактинемияда микро ва макропролактиноманинг функционал шакллари ажратилади. Гиперпролактинемия тухумдонлар фаолиятига эстрадиол ва прогестерон синтезининг бирлаш йўли билан бевосита таъсир этиши, шунингдек пролактин (ПРЛ) билан гонадотропинлар ўртасида овариал рецепторлар даражасида рақобатга олиб келиши мумкин.

Аёл фенотипида (бўй ва гавда тузилиши ёш меъёрларига мувофиқ келади, сут безлари тўғри ривожланган ёки бир оз гиперплазиялашган) клиник жиҳатдан қуйидагилар аниқланади:

а) бачадон ва тухумдон ортиғи гипоплазияси, бирламчи аменорея ёки овуляциянинг турли бузилишлари;

- б) галакторея — 30-70% беморларда;
- в) гирсутизм — 20% беморларда;
- г) гормонал текширувларда ЛГ, ФСГ даражаси меъёрдан пастроқ ёки унинг пастки чегарасида, ПРЛ даражаси кўтарилган.

3. Нормогонадотроп гипогонадизм — анатомик аномалиялар (қин ёки бачадон агенезияси), бўлган беморларда аниқланади, шунингдек ушбу гуруҳга тухумдонларнинг бирламчи поликистози — андрогенлар даражасининг кўтарилиши билан эстрогенларга айланишини катализловчи фермент тизимларнинг етишмовчилиги билан боғлиқ касаллик. Гиперандрогения натижасида беморларда ЖРК гирсутизм, ёғли себорея, акне, семириш, янада оғир ҳолларда вирилизация (овознинг дағаллашиши, клиторомегалия) белгилари билан бирга кечиши мумкин бўлган, сурункали ановуляция (олигоменорея, опсоменорея, спаниоменорея) кузатилади.

Рокитанский-Кюстнер синдроми (камдан-кам учрайдиган ирсий касаллик) иккиламчи жинсий белгилар, ортиқлар ва ташқи гени-талиялар меърида ривожланиши, бачадон, найлар ва қиннинг гипо-ва аплазияси билан ажралиб туради.

Ашерман синдроми — бачадон ичи синехияларининг мавжудлиги билан боғлиқ бўлган ҳайз кўриш фаолиятининг бузилиши.

Ташхис. ЖРК бўлган беморлар одатда камида 17-18 ёшларда врачга мурожаат қиладилар. Бу вақтга қадар уларнинг ўзи, ота-оналари ва афсуски, хатто врачлар жинсий ривожланиш белгилари пайдо бўлишини кутиб турадилар. ЖРК ташхисини қўйиш учун қуйидаги белгилардан фойдаланиш зарур:

- 16 ёшда менархенинг йўқлиги;
- 13-14 ва ундан катта ёшда жинсий етилишнинг бошланиши белгиларининг йўқлиги;
- сут безларнинг ривожланиши ва жинсий тукларнинг ўсиши бошланишидан 3 ва ундан кўп йил давомида менарханинг йўқлиги;
- бўй ва гавда массаси кўрсаткичларининг хронологик ёшга тўғри келмаслиги.

ЖРК бўлган қиз болалар ва ўсмирларни текшириш босқичлари

Анамнез. Қуйидаги маълумотлар йиғилади:

- ўсиш ва вазн кўшилишининг тезлиги;
- бошдан кечирилган ва йўлдош сурункали касалликлар, шу жумладан ошқозон-ичак тракти ва эндокрин безлар (иккиламчи

гипотиреоз, иккиламчи буйрак усти беши етишмовчилиги, қандсиз диабет ва б.);

- дори воситаларини қабул қилиш, жарроҳлик операциялари, нур ва кимё терапияси;
- оилавий анамнез (энг аввало ота-оналарнинг ўсиши ва жинсий ривожланишининг ўзига хосликлари);
- ҳид билишнинг бузилиши.

Физикал текшириш. Умумий ҳолат, бўй, гавданинг юқори ва қуйи қисмлари узунликларининг ўзаро нисбати баҳоланади. Неврологик статусни баҳолаш учун кўз туби, кўриш майдони ва ҳид билиш текширилади.

Лаборатор ва инструментал ташхис қуйидагиларни ўз ичига олади:

- гонадотроп гормонлар, кортикостероидлар ва тухумдон стероидларини аниқлаш;
- қўл панжалари рентгенографиясида ўсиш соҳалари ва суяк ёшини аниқлаш;
- цитогенетик текширувлар;
- бачадон ва тухумдонлар ўлчамларини аниқлаштириш учун кичик чаноқ органларининг ультратовуш сонографияси;
- қўшимча кўрсатмалар мавжуд бўлганида — гонадаларнинг биопсияли лапароскопияси.

ЛГ ва ФСГ базал даражалари ёш меъёридан паст бўлган ҳолларда (иккиламчи гипогонадизм белгиси) гипоталамо-гипофизар тизимнинг функционал етилмаганлиги, гипоталамус ёки гипофиз касалликлари ЖРКнинг сабаблари бўлиши мумкин.

Суяк ёшини аниқлаш маълумотларидан келиб чиққан ҳолда гипоталамо-гипофизар тизимнинг етуклигига баҳо берилади ва кўрсатмалар бўйича қатор қўшимча текширувлар “турк эгар” ининг компьютер ёки магнит-резонанс томографияси, СТГ, ТТГ, АКТГ, пролактин даражалари текширув, гонадолиберин билан синаш, ЛГ импульс секрециясини баҳолаш).

ЛГ ва ФСГ базал даражаларининг ёш меъёридан юқори кўтарилиши бирламчи гипогонадизм мавжудлигини кўрсатади, бунда:

- агар ЖРКнинг сабаби маълум бўлса (тухумдонларнинг олиб ташланганлиги, нур терапияси ёки тухумдон ўсмаси кимётерапияси), келгусидаги текширув талаб етилмайди.

- ЛГ ва ФСГ даражалари меъёрдан бирмунча ошган ёки унинг юқори чегарасида бўлган ҳолларда гонадолиберин билан синама кўзда тутилади; 46, XX гонадаларнинг соф дизгенезиясини ва Шершевский-Тернер синдроми вариантларини минимал клиник кўринишлари билан фарқлаш учун цитогенетик текширувлари ўтказилади;

- тухумдон етишмовчилигининг аутоиммун табиатига шубҳа қилинганда ва бошқа эндокрин безларнинг йўлдош аутоиммун касалликларида тухумдонлар антигенларига аутоқариштаналар аниқланади.

- буйрак усти безлари пўстлоғи дисфункцияси симптоми бўлган беморларда кортикостероидлар даражаси қўшимча текширилади.

Даволаш

Бирламчи ва иккиламчи гипогонадизмни даволаш жинсий гормонлар ёрдамида жинсий ривожланиш индукциясига ва уни қўллаб қувватлашга йўналтирилган. Дори-дармонлар билан даволашни режалаштиришда барча йўлдош эндокрин касалликлар, барча ижтимоий ва психологик муаммолар ҳисобга олинади ҳамда беморнинг тўла (энг сўнгги) бўйи прогноз қилинади. Врач беморни даволаш режасини унинг ота-онаси билан муҳокама қилиши лозим.

Даволаш этинилэстрадиол 0,02 – 0,1 мг/сут ёки конъюгирланган эстрогенлар 0,3 – 1,25 мг/сут қабул қилишни тайинлашдан бошланади. Эстрогенларни қабул қилишни минимал дозалардан бошланган маъқул, чунки дастлабки доза қанча кам бўлса таъсир шунча секин бошланади ва уни тўғрилаш шунча осон кечади. Бир йилдан кечикмай эстрогенлар ва прогестагенлар билан ўринбосар циклик терапияга ўтиладики, бу пубертат давр ҳодисаларининг табиий кетма-кетлигига монандликни таъминлайди. Агар эстрогенларни ҳар куни қабул қилиш ҳолатида бачадондан қон кетиш пайдо бўлса, циклик терапия бир йилдан кейин бошланади. Менархе бошлангандан сўнг бир маромда ҳайз кўришларни сақлаш учун эстрогенларнинг минимал дозаларидан фойдаланилади.

- Шершевский-Тернер синдромида пубертат ёшга қадар (8-15 ёш) даволаш тактикаси ласт бўйликни тўғрилашга қаратилган бўлади ва у қуйидагиларни ўз ичига олади:

- анаболик стероидлар тайинлаш (оксандролон кунига 0,05 мг/кг дозасида)

- рекомбинант ўсиш гормонини мустақил ёки анаболик стероидлар билан бирга қўшиб тайинлаш.

Рекомбинант ўсиш гормони препаратларини ҳозирги вақтда «Генотропин» - «Upjohn», «Хуматроп» «Элай Лилли» «Сайзен» «Арес-Сероно», «Нордитропин» «Ново-Нордикс» каби қатор фирмалар ишлаб чиқаради. Киритиладиган ўсиш гормонининг дозаси одатда соматотроп етишмовчиликни даволаш учун қўлланиладиган юқори ва 0,125 – 0,15 бирлик/кг/сут. ни ташкил этади, инъекциялар ҳар куни, тери остига кечки соатлар 20. 00 – 22. 00 да қилиниши керак.

Қиз бола 15 ёшга тўлгандан сўнг юқорида келтирилган жадвал бўйича эстрогенларни қўллаш билан даволаш амалга оширилади.

Тухумдонлар дизгенезиясининг вариантларида беморларни даволаб кузатиб бориш гонадалар дизгенезияси шаклига ва беморлар кариотипига боғлиқ. Терапия асосида қуйидаги қоида бўлиши лозим: кариотип 46, XV ёки 46, XV ҳужайравий клоннинг иштироки билан мозаицизмнинг ёхуд V – хромосомалар фрагментларининг мавжудлигида дисгенетик гонадалар жаррохлик йули билан олиб ташлаш учун абсолют кўрсатма бўлиб хизмат қилади. Бу гонадалар дизгенезиясининг мазкур шаклларида малигнизациянинг юқори даражадаги хавфи муносабати билан амалга оширилади. 46, XX кариотипида гонадалар дизгенезиясининг типик ва соф шакллари бўлган беморлар юқоридаги жадвал бўйича жинсий гормонлар билан даволанадилар. Ушбу терапия қиёфани феминизациялаш, сут безлари ривож, жинсий туклар, ташқи ва ички жинсий органлар ва циклик ҳайзсимон қон кетишларни чақириш учун зарур. Кўрсатилган ўзгаришлар қизларни қусурлилиқ (тўла-тўқис эмаслик) туйғусидан халос этади ва уларнинг ижтимоий адаптациясига кўмаклашади. Аммо бу зарур бўлган бундай терапиянинг ягона сабаби эмас. Жинсий гормон препаратларини қўллаш, гипофиз томонидан хавфли қайта ўсиш хавфини камайтиради.

Функционал етук тухумдонлари бўлган беморлар учун овуляцияни рағбатлантиришга йўналатирилган бошқача даволаш талаб этилади. 1000-1500 ЕД хорионик гонадотропиндан ҳафтасига 2-3 марта 20 кун давомида фойдаланилади, 10 кунлик танаффусдан сўнг даволаш қайтарилади; ҳайз кўриш циклининг 5-кундан бошлаб 5 кун давомида кунига 50-100 мгдан кломифен, кlostильбегит тавсия этилади. Эстроген ва хорионик гонадотропин(ХГ) алмашилиб қўлланилади: гипогонадизм белгилари тўла қоплангунча 14-16 кун эстрогенлар ва 6-7 кун ХГ.

Гипогонадотроп гипогонадизм ва потенциал гипофизнинг меърий фаолиятида овуляцияни рағбатлантириши ва хатто ҳомиладорликнинг бошланиши учун сўнгги вақтда гонадолиберинларнинг синтетик аналогларини қўллаш имконияти ҳам пайдо бўлади.

Башоратлаш

Овуляция кучайтирилгандан сўнг функционал етук тухумдонлари бўлган беморларда ҳомиладорлик кузатилади. Тухумдон нофаол, аммо нормал бачадони бўлган бепушт беморларга эса экстракорпорал урулантириш тавсия этилади.

6.2. Ўғил болаларда жинсий ривожланишнинг кечикиши

Ўғил боларнинг жинсий ривожланиши икки даврдан иборат: 10 ёшдан 15 ёшгача жинсий аъзоларнинг ва иккиламчи жинсий аломатларнинг ривожланиши, 15 ёшдан кейин эса сперматогенез даври бошланиши. Иккиламчи жинсий аломатларнинг пайдо бўлиш вақти этник, конституцион омиллар ҳамда овқатланиш ва иқлимга боғлиқ бўлади. Бу омиллар у ёки бу ўғил боланинг қайси ёшда пубертат даврининг бошланишида катта фарқланишга олиб келади. Жинсий етилишни кечикишини клиник баҳолаш пубертат давригача ва ундан кейинги вақтдаги нормал анатомик ва эндокринологик ўзгаришлар ҳақидаги аниқ маълумотларга эга бўлишликни талаб этади.

Пубертат даври беш босқич билан фарқланади (1-чи ва 2-чи жадваллар). Жинсий ривожланиш 12 ёшдан 17 ёшгача бўлган даври қамраб олади. Пубертат даврининг эрта — 10 ёшдан ва кеч — 14 ёшдан бошланиш ҳоллари ҳам кузатилади. Тез ёки секин жинсий етилиш биринчи ҳолатда 2-3 йил мобайнида, иккинчи ҳолда эса 6-8 йилгача давом этиши мумкин.

1-жадвал

Ўғил болаларнинг жинсий ривожланиш босқичлари (Таннер бўйича)

Босқичлар	Ташқи жинсий органлар	Ков туклари	Ёш, йиллар ($X \pm s$)	Мояклар ҳажми ($X \pm s$)
1	Мояклар, ёрғоқ ва жинсий олат эрта болаликдаги пропорцияларда	Йўқ. Қоринда туклар бўлиши мумкин	Пубертатдан аввалги давр	$4,98 \pm 3,63$
2	Ёрғоқ ва мояклар катталашади; ёрғоқ териси йўғонлашади ва қизғиш ранг олади	Сийрак, узун, ингичка, тўғри ёки бир оз жингалаклашган, кам пигментлашган, асосан жинсий олат илдизида	$11,7 \pm 1,3$	$6,74 \pm 3,54$

3	Жинсий олат узунлашади ва бир оз қалинлашади; мояклар ва ёрғоқ катталашади	Туклар тўқлашади, қалинлашади ва жингалаклашади, коғза тарқалади	$14,7 \pm 1,1$	$20,13 \pm 6,17$
4	Жинсий олат узунлашади ва қалинлашади, жинсий олатни бош қисми шаклланади, мояклар ва ёрғоқ катталашиши давом этади, ёрғоқни териси тўқлашади	Катталарникига ўхшаб, лекин соннинг ички қисмига тарқалмайди	$14,7 \pm 1,1$	$20,13 \pm 6,17$
5	Катталарникидек	Катталарникидек: учбурчак шаклида, соннинг ички қисмига тарқалган, лекин қориннинг оқ чизиги бўйича тепага тарқалмаган	$15,5 \pm 0,7$	$29,28 \pm 9,1$

X – ўртача; s – ўртачанинг стандарт чекланиши

Чақалоқда моякнинг катталиги 10 x 10 мм бўлади. Жинсий етилиш давригача мояклар катталиги деярли ўзгармайди. Пубертат даври келиши билан ва жинсий безларни фаол гормонал фаолиятининг бошланиши билан, уларнинг етилиши кескин тезлашади ва улар қисқа муддат ичида катта ёшдаги кишилардаги катталикка тенг бўлади. Жинсий ривожланиш аста-секин содир бўлади ва бу ёрғоқда тери остидаги ёғ қаватини йўқолиши, унда пигментация ва кўп бурмаларни пайдо бўлиши билан бошланади. Жинсий олат ўса бошлайди. Жинсий олат узунлиги 4,5 см дан ва диаметри 1,8 см дан кам бўлиши яққол пубертадан аввалги аломатлар деб ҳисобланади. Худди шу кўрсаткичлар 6 см ва 2,2 см дан каттароқ бўлиши жинсий олатларни пубертат ўсиш аломатлари деб ҳисобланади. Нормал жинсий ривожланишда жинсий олатнинг узунлиги 12 ёшда 4,3 см, 16 ёшда эса 8,6 см га тенг бўлади. Пубертат даврининг бошланишида мояклар катталиги 12 x 12 мм га тенг бўлса, пубертат даврининг охирига бориб улар катталиги 30 x 35 мм га тенг бўлади (2-жадвал).

Жинсий ривожланиш босқичларини баҳолаш
(Tanner J. , 1962; Скородок Л. М. , Савченко О. Н. , 1984)

Бос- қич	Ёш (йил- лар)	Жинсий олатлар ривож- ланиш даражаси	Ўртача катталиги (см):		Тукланиш даражаси:	
			Мояк- ларни	Жинсий олатни	ковда- ги	аксил- ляр
I - а	7 - 10	GI	2, 0 x 1, 5	3, 5 - 4, 5 x 1, 5	PI	AI
I - б	11 - 13	GII	2, 5 x 2, 0	4, 0 - 4, 5 x 1, 5	PI	AI
II	12 - 14	GII	3, 0 x 2, 5	4, 0 - 5, 0 x 2, 0	PII	AI
III	13 - 15	GIII	3, 5 x 3, 0	5, 0 - 7, 0 x 2, 5	PIII	API
IV	14 - 16	GIV	4, 0 x 3, 5	6, 0 - 9, 0 x 3, 5	PIV APII Юқори лабда тук ўсиши, поллюциялар	
V	16 - 18	GV	4, 5 x 4, 0	6, 0 - 12, 0 x 3, 5 - 5, 5	PV - PVI	APII

Жинсий ривожланишнинг бошқа аломатлари (қўлтиқ ва юзда тукнинг пайдо бўлиши, биринчи поллюция, овознинг мутацияси) жинсий ривожланишнинг охирида 14-15 ёки ҳатто 15-16 ёшда пайдо бўлади. Ков туки аввал аёллар 16-17 ёшдан эса эркекларда пайдо бўлади. Юмшоқ сочлар — юқори лабдаги, лунждаги, даҳандаги туклар аста секин асл сочлар билан алмашади. Простата беги катталашади, сут безлари тўқималари ўса бошлайди ва қўкраклар конус шаклига айланади. Қўкрак атрофи доиралари катталашади ва пигментлашади, ҳиқилдоқ катталашади, овоз мутацияси содир бўлади, тез-тез хуснбузарлар пайдо бўлади.

Тушунча. Ўғил болаларда жинсий ривожланишнинг кечикиши (ЖРК) — бу 14 ёшдан кейин (жинсий ривожланиш бошланишининг ўрта ёши плюс икки йил стандарт четлашиш) жинсий етилиш аломатларининг йўқлигидир. ЖРКнинг уч тури мавжуд: конституционал

ЖРК; сурункали тизимли касалликлар муҳитида кечадиган ЖРК (соматоген); гипогонадизм натижасида пайдо бўлган ЖРК. Қатор муаллифлар нотўғри (пайма - пой) пубертат синдромини ҳам ажратади. Бу ҳолда ҳеч қандай пубертат ўзгаришларсиз ташқи жинсий органларда иккиламчи мўй пайдо бўлиши билан таърифланади.

Жинсий етилишни конституционал (физиологик) кечикиши (ЖЕKK) бевосита ўғил болалардаги гипогонадизмга тааллуқли эмас, лекин секинлашган пубертат кўринишдаги ўхшаш клиник ҳолатга эга ва тез-тез гипогонадизм билан бирга дифференциал ташхис тайинлашда қийинчиликларга олиб келади. Бундай ўсмирларда жинсий етилишга жавоб берадиган марказий механизмлар кечикиб фаоллашади ва шунга яраша гипоталамо — гипофизар — гонадалар тизими кечикиброқ фаоллашади. ЖЕKK шароитида иккиламчи жинсий аломатлар ҳудди оддий етилишга ўхшаб пайдо бўлади ва ривожланади, лекин ўрта муддатларга нисбатан 1, 5 — 2 йилга кечикади.

Сурункали тизимли касалликларни барча турлари ўсишни секинлашуви, скелетни етилишини ҳамда жинсий ривожланишни кечикишига олиб келиши мумкин. Бундай касалликлар гуруҳига биринчи навбатда сурункали буйрак етишмовлиги, сурункали гепатит, муковисцидоз, целиакия, бронхиал астма, ичакларнинг сурункали яллиғланиш касалликлари, оғир гипотиреоз каби касалликлар жўради.

Гипогонадизм — бу патологик ҳолат. Унинг клиник ҳолати организмда андрогенлар даражасини пасайиши, жинсий органларни ва иккиламчи жинсий органларни ривожланмагани ва одатда фертиллиكنи бузилиши ҳамда наслсизлик билан таърифланади. Бевосита жинсий безларни патологияси натижасида пайдо бўлган гипогонадизм бирламчи (гипергонадотроп) гипогонадизм деб номланади. Гонадотропинларни пасайган секрецияси натижасида пайдо бўлган гипогонадизм иккиламчи (гипогонадотроп) деб номланади. Гипогонадизм нормогонадотроп ҳолда ҳам учрайди. Бу ҳолат гипоталамо — гипофизар тизимни нуқсонлиги натижасида гонадотроп гормонларни нормал даражасида андрогенлар кам ҳосиллиги билан таърифланади. Эркакларнинг гипогонадизминини таснифланиши ва этиологияси қуйида келтирилган.

Гипергонадотроп (бирламчи) гипогонадизм мойяклар томонидан тестостеронни ишлаб чиқишни кескин камайиши ёки умуман ишлаб чиқмаслиги билан боғлиқ. Натижада гонадотроп гормонларни гиперсекрецияси вужудга келади. Гипергонадотроп гипогонадизмда мойякларни уруниши туғма бўлиши мумкин (мойякларнинг шаклланиши ва пасайиши, хромосом кетма-кетлигининг патоло-

гияси, моноген мутациялар) ҳамда орттирилган (шикастланиш натижасида мойяларнинг нобуд бўлиши, жарроҳлик аралашув, уруғ йўлакчасининг ўралиб қолиши, яллиғланиш жараёни, иммунологик бузилишлар 3-жадвал).

3-жадвал

**Ўғил болаларда жинсий ривожланиш кечикиши ва
гипогонадизмни клиник мезонлари**

Ёш, йиллар	Жинсий ривожланиш кечкиши	Гипогонадизм
Мояклар ҳажми		
12	1,0 - 1,5	0,8 дан камроқ
13 х	2,5 - 3,5	2,0 дан камроқ
15	8,0 - 10,0	8,0 дан камроқ
16 х дан каттароқ	12,0 - 14,0	12,0 дан камроқ
Жинсий олат узунлиги		
12	2,5 - 3,0	2,5 дан камроқ
13х	3,0 - 4,0	3,0 дан камроқ
15	4,5 - 5,5	4,5 дан камроқ
16 х дан каттароқ	5,5 - 6,5	5,5 дан камроқ
Ковнинг тукланиш босқичи		
14 -15	P2 йўқлиги	P2 йўқлиги
15 дан каттароқ	-	-
15 -16	P2 борлигида	P3 йўқлиги
16 х дан каттароқ	P3 йўқлиги	-
Поллюциялар		
15 х - 16 х	Йўқ	-
16 х каттароқ	-	Йўқ

Бирламчи (гипергонадотроп) гипогонадизмни туғма шакллари-нинг янада батафсилроқ таснифи қуйида келтирилган.

Крипторхизм — мойянинг она қорнидаги даврда қорин бўлишидан ёрқоғга ўтиш жараёнида тўхтаб қолиши. Асл ва сохта турларга ажратила-

ди, мoyaкларнинг йўқлигига қараб бир томонли ва икки томонли абдоминал ва чов шакллarga ажратилади. Крипторхизм насл касалликлар ва синдромларни тез учрайдиган симптоми деб ҳисобланади.

Анорхизм — генотип ва фенотип бўйича нормал ўғил болаларда мoyaкларнинг йўқлиги. Клиник ҳолатда эркак хромосомининг нормал кетма-кетлик шароитида (46, XY) гениталияларни аномал тузилиши билан таърифланади (ёрғоқнинг гипоплазия/аплазияси, каверноз таначаларининг йўқлиги, жинсий олатнинг бош қисмининг ривожланмаганлиги).

Клайнфельтер синдроми — эркаклар гипогонадизмини энг тез учрайдаган сабаби деб ҳисобланади. Ўғил бола чақалоқларнинг 500 — 1000 тасидан биттасида учрайди. Кўпинча пубертат ва пубертатдан кейинги даврларда аниқланади. Клиник симптомлари минимал ва ўз ичига тананинг евнухонд пропорциялари, гинекомастия (25–50 фоиз касалларда), тестикуллар ҳажмларини камайиши ва уларни қуюқ консистенцияси каби симптомларни қамраб олади. Конюлятив функциялар бузилмаган бўлади. Асосий шикоятлар наслсизлик билан боғлиқ. Эякулятни ўрганганда азооспермия кузатилади, камроқ ҳолларда — олигоспермия. Тапхис қўйиш усули сифатида кариотиплаш қўлланилади (47, XXV кариотиби ва мозаика вариантлари).

Рейфенштейн синдроми (1-чи расм) — андрогенларга қисман сезувчанлик. Рecessив кўринишда X-боғланиш билан наслланади. Клиник ҳолати гипогонадизм, жинсий олатни кичикланиши ва қийшайишига олиб келган гипоспадия ва крипторхизм билан таърифланади. Эякулят ҳажми кескин пасайган, азооспермия аниқланади. Кариотип 46, XY, дигидротестостерон норма даражасида.

Эркакларда Тернер синдроми ва Нунан синдроми (2-чи расм) — клиник йўл билан Тернер фенотиби аниқланади (бўй пастлиги, гипогонадизм, кўкрак қафасини бочкасимон шаклиги, калта кенг бўйин, бўйинда қанот кўриниш бурмалар, ривожланишнинг кўп соғли аномалиялари, юрак етишмовлиги ва бошқа-



1-расм. Рейфенштейн синдроми, 15 ёш

лар). Кариотип 45, X; 46, XV/45, X аномалиялар аниқланган ҳолларда эркекларда Тернер синдроми деб таснифланади. Нуна синдромида касалларда кариотип нормал эркекларники 46, XV; касаллик моногенли, аутосом — доминант йўл билан наслланади.

Дель Кастильо синдроми (сертоли хужайрали синдром) — мойяларнинг бирламчи герминатив аглазияси. Жинсий ва жисмоний ривожланиш соғлом эркеклардан фарқланмайди (кариотип 46, XV). Мурожатлар олатда наслсизлик билан боғлиқ. ЛГ ва ФСГларни паст даражаси аниқланади. Ташхис қўйиш учун гистологик ўрганиш ҳал қилувчи роль ўйнайди.

Гипогонадотроп (иккиламчи) гипогонадизм — гипоталамо — гипофизар етишмаслик ва гонадотроп гормонлар маҳсулчилиги камайиши натижасида кейинчалик мойяларни функциясини пасайишига олиб келиши асоратида пайдо бўлади. Икки хил шакли ажратилади: генетик мутациялар, гипоталамус ва гипофизни эмбрионал ривожланишинини бузилиши натижасида пайдо бўладиган туғма ҳамда юкма — яллиғланиш касалликлар, жароҳатлар, гипоталамо — гипофизарлаги ўсмалардан кейин ривожланадиган орғитирилган. Иккиламчи орғитирилган гипогонадизм Иценко — Кушинг касаллиги, микседема, буйракдан юқори қоплам ўсмалари ва бошқа эндокрин касалликлар натижасида ҳам ривожланиши мумкин. Гипогонадизмни аломатлари баъзи эндокрин касалликлар қаторига кирмаган касалликларда ҳам пайдо бўлиши мумкин, масалан, жигар циррози.



3-расм. Каллман синдроми



2-расм. Нуна синдроми, бемор 14 ёш.

Каллман синдроми (3-чи расм) — эркекларда гипогонадизмни сабаблари қаторида Клайнфельтер синдромидан кейинги иккинчи ўринда туради. Ўғил болаларда 1: 10 000 пропорцияси билан учрайди. Каллман синдроми туғма касаллик бўлиб (X-болан-

ган аутосомно-рецессив турдаги наслланиш назарда тутилади) гипогонадизмни аносмия ёки гипоосмия билан бирга бўлиши билан таърифланади. Беморларда гипоталамус ривожланишида гонадотропин-резлингормон (ГнРГ) етишмовлик туғма нуқсони мавжуд бўлади. Клиник йўл билан евнухидизм, тез-тез крипторхизм ва микрофаллия, кўпинча турли соматик аномалиялар («куён лаб», «бўри таълак», полидактилия, юзнинг асимметрияси ва бошқалар). Ташхис ўрнатиш пайтида ЛГ, ФСГ ва тестостеронни паст даражаси аниқланади ҳамда шу билан биргаликда ҳидларга сезгирлик пасайиши кузатилади.

Паскуалини синдроми (фертил евнухлар синдроми) — ЛГ секрециясини ажратилган туғма етишмовлиги ҳамда Т даражасининг пасайиши билан боғлиқ. ФСГ даражаси метёрда. Шу сабаб сперматогенезни барча давлари сақланган. Клиник йўл билан жинсий олатни гипоплазияси, иккиламчи тукни камлиги, евнухидал тан тузилиши, наслсизлик аниқланади. Эякулятни ўрганганда унинг кичик ҳажми, сперматозоидларни паст ҳаракатчанлиги ва олигоспермия аниқланади. Даволашда гонадотропин ва андрогенлар тайинланади.

Мэддок синдроми — кам учрайдиган касаллик. Гипофиз гонадотроп ва адренотропкортикотроп функцияларини биргаликда етишмовлиги натижасида пайдо бўлади. Пубертатдан кейин вужудга келади. қонда ЛГ, ФСГ, АКТГ ва кортизолларни паст даражалиги аниқланади. Сийдик билан экскрецияланувчи 17 — ОКС пасайган бўлади.

Нормогонадотроп гипогонадизм - жуда кам учрайди ва гонадотропинлар даражаси нормал ёки бир оз пасайган шароитда тестостеронни кам маҳсуллиги билан таърифланади. Гипогонадизмнинг бу тури асосида репродуктив тизимни аралашган бузилишлари жойлашган — тестикулларни фақат бирламчи шикастланганлиги эмас балки гипоталамо — гипофизар доирасининг яширин етишмовчилиги.

Клиник кўриниши

Гипогонадизмни клиник аломатлари андроген етишмовчилиكنинг даражаси ва шакли ҳамда касаллик пайдо бўлган ёш билан аниқланади. Гипогонадизмнинг эмбрионал пубертатдан аввалги пубертатдан кейинги клиник аломатлари ажратилади. Андроген етишмовчилиكنи эмбрионал шакллари эписпадия, гипоспадия, анорхизм каби ташқи жинсий органларни ривожланишидаги нуқсонлар кўринишида шаклланади. Эмбрионал даврининг эртанги қисмда (йигирманчи ҳафтагача) пайдо бўлган андрогенлар камлиги тўлиқ бўлмаган маскулинизация ёки сохта эркак гермафродитизм синдроми каби

оғир патологияга олиб келади. Пубертатдан аввалги шакллари гипогонадизмни худди эмбрионал шаклларига ўхшаб иккиламчи жинсий аломатларнинг йўқлиги ёки паст даражада намоён бўлиши ва евнухoid фенотипни (узун бўй, узун оёқ-қўллар, нисбатан калталашган тан, скелет мускулатурасини кам ривожланганлиги, асл гинекомастия, иккиламчи мўйни йўқлиги, овознинг мутацияси ва бошқалар) шаклланиши билан бирга бўлади. Гипогонадизмни пубертатдан кейинги шакллари аввал соғлом етук эркекларда иккиламчи жинсий мўйни йўқолганлиги, иккиламчи мўйни камайиши, тестикулни гипоплазияси, жинсий функцияларни бузилиши билан таърифланади. Беморларнинг онанинг қорнида ривожланишни иккинчи ярмида ёки ҳаётининг биринчи йилларида пайдо бўладиган пубертатдан аввалги гипогонадизмни ташқи жинсий органларда яққол бузилишлар йўқ бўлганда жинсий етилиш бошланишига қадар ташхис қилиш жуда қийин. Ундан ташқари, кичик ёшдаги ўғил болаларда ташқи гениталиялар катталиги сезиларли даражада катта индивидуал вариацияларга эга. Масалан, моякларнинг ҳажми 0,7 см дан 3 см гача, жинсий олатнинг узунлиги эса — 2,5 см дан 5,5 см гача ўзгариши мумкин. Бу ҳолат кўп вазиятларда пубертатдан аввалги гипоплазия ёки жинсий олатни каверноз таначаларини кам ривожланганлиги синдромини (микропенис синдроми) аниқлашни қийинлаштиради. Андроген етишмовчилиги ўсмирлик даврида яққол намоён бўлади. Сабабдан қатъий назар бу етишмовчилик ўзига хос симптомокомплексни (жинсий инфантилизм) таъминлайди. Типик ташқи қиёфа — евнухoid фенотип — 15-16 ёшдан вақтлироқ шаклланимайди. Аммо баъзи ўсмирларда унинг ривожланишини 13-13,5 ёшдан бошлаб кузатиш мумкин. Оёқ - қўллар нисбатан узун, бел юқорида жойлашган. Тан тузилиши инфантил кўринишда кўпинча соннинг эни гавданинг юқори қисмидан кенгроқ бўлади. Тери ости ёғининг йиғилиши типик кўринишда бўлади ва у сут безлари, қориннинг пастки қисми ва қовурға билан қорин орасидаги суякларнинг юқори қисмида кўпроқ бўлади. Мушаклар сўлиган, кучсиз, овоз юқори, болаларникига ўхшаш. Энг кўзга ташланадиган ҳолат бу ташқи жинсий органларнинг инфантиллиги: жинсий олат ва мояклар катталиги пубертатдан аввалги давридагидек қолади (жинсий олат узунлиги 5 см дан камроқ, мояклар ҳажми 4 см дан камроқ), жинсий етилиш даврига хос пигментланиш, бурмаланиш, ёрғоқнинг осилиб қолиши йўқ. Ков ва қўлтиқдаги тук йўқ ёки кам даражада, тегишли ёш нормасига мос эмас. Ўсмир ўғил болаларда 14-14,5 ёшда бошланадиган поллюциялар йўқ.

Кўп ҳолларда жинсий ривожланиши кечиккан ва гипогонадизмга дучор бўлган ўсмирларнинг руҳиятида ва ўзини тутишида ўзгаришларни таъкидлаш зарур. Улар жамоа спорт ўйинларидан ўзларини олиб қоча бошлайди, йиғлоқи бўлиб қолади ёки аксинча жиззани, тутатқи бўлиб яккаланиб қолади.

Бу барча ҳусусиятлар айнан ўсмирлар ўз тенгдошларига қараганда жинсий ривожланишда орқада қолаётган даврда пайдо бўлади ва ўсмирлар ўз заифлигини оғир ҳис қилади. Доимий руҳий эмоционал кескинлик ўз заифлигини намоён этиб қолишдан кўрқув, баъзи ҳолларда ҳаттоки уларни ўз жонига суиқасд қилиш ҳаракатларига олиб келиши мумкин.

Касаллик ташҳиси. ЖРКга дучор бўлган беморлар шифокорга одатда 16-17 ёшдан аввалроқ мурожаат қилмайдилар. Бу даврга қадар улар ўзлари ҳам, уларнинг ота-онаси ва афсуски ҳатто шифокорлар ҳам жинсий ривожланиш аломатлар пайдо бўлишини кутишади. ЖРК ташҳисини ўрнатиш учун қуйидаги мезонлардан фойдаланиш керак (4-жадвал):

Ташқи жинсий органларнинг инфантиллиги: масалан, 16 ёшда жинсий олат ва мойқлар катталиги пубертатдан аввалги давридагидек қолиши (жинсий олат узунлиги 5 см дан камроқ, мойқларнинг ҳажми 4 см дан камроқ);

15 -16 ёш ва ундан каттароқ ёшда жинсий етилиш бошланиши аломатларини йўқлиги;

Бўй ва тана оғирлиги кўрсаткичларини хронологик ёшга номуносиблиги

ЖРКга дучор бўлган ўғил болалар ва ўсмирларни ўрганиш босқичлари

1-чи босқич ўз ичига анамнез йиғиш, объектив кўрик (антропометрия, орхидометрия, фаллометрия) маълумотларини таҳлил этишни қамраб олади. Мойқлар катталиги орхидометр ёрдамида аниқланади. Мойқларнинг тўлақонлигини (асиллигини) аниқлаш масаласида уларнинг катталиги ҳамда консистенциясига аҳамият бериш зарур. Нормал мойқ куюқ — эластик консистенцияли, эллипс шаклида ва пальпацияга сезгир бўлиши керак. Мойқларнинг ҳаддан ташқари юмшоқлиги ёки қаттиқлиги уларнинг патологиясидан далолат беради. Шартли равишда мойқларнинг ҳолати аниқланади.

2-чи босқич ўз ичига жинсий ривожланишни конституционал кечиқишни (ЖРКК) ва гипогонадизмни дифференциал ташҳисига қаратилган лаборатор ҳамда инструментал ташҳис қўйишни қамраб

олади: тестикулалар ультратовуш ёрдамида ўрганилиши, чап панжанинг, турк эгарининг ва кичик тос органларининг рентенографияси; гормонал ўрганишлар, яъни радиоиммун ёки иммунофермент усуллар ёрдамида қондаги гонадотроп ва жинсий гормонлар (тестостерон, дигидротестостерон, дигидроэпиандростерон, эстрадиола, лютеинлаштирадиган ва фолликуло раббатлантирадиган гормонлар (ЛГ ва ФСГ) миқдорини аниқлаш.

Суяк ёши ўсмирнинг гормоник, биологик етилаётганлигидан далолат берувчи бир мунча муҳим индикатор деб ҳисобланади, чунки ўсмир ёшида ўсиш зоналардаги суякларнинг қотиши асосан жинсий гормонлар таъсирида прогрессивлашади. Мазкур рентенологик аломат жинсий етилиш бошланиши ва ўсиш сакрашини аниқ билишга имконият беради. Нормал ҳолатда ўғил болаларда мояклар суяк ёшининг 11-12 ёшида катталаша бошлайди. Ков мўйи суяк қотиш зоналарида 12 ёшда пайдо бўлади. Шундай қилиб, агар ўсмирнинг суяк ёши камида 13,5 ёшга тенг бўлса, лекин пубертатнинг бирор бир аломати йўқ бўлса, бу ҳолда ЖРКК таъхиси гумонлар туғдиради. ЖРКК шароитида жинсий ривожланиш кечикиши ва суяк етилиши кечикиши бир-бирига мос. Шунга таъкидлаш жоизки, ЖРКК ва гипогонадизмни дифференциал таъхислаш бир мунча қийин муаммодир. Бу муаммонинг ҳал етилиши учун комплекс ўрганиш натижаларини баҳолаш талаб қилинади (3-жадвал).

3-чи босқич ўз ичига гипогонадизм этиологик шаклини аниқлаш зарур бўлган ўрганишлар ва махсус кўрикни қамраб олади. Гипергонадотроп шаклларда Клайнфельтер синдроми ва бошқа хромосом кетма-кетлиги аномалияларини бартараф этиш учун шартли равишда кариотиπλαш ўтказилади. Гипогонадотроп ва нормогонадотроп гипогонадизмда функционал пробалар (хорион гонадотропинли проба) ўтказиш йўли билан гонатни функционал ҳолатини баҳолаш керак. Натижаларга кўра сийдик билан 17-КС экскрецияси, тестикул биопсияси аниқланади. 16 ёшдан каттароқ ўсмирларда спермограмма ўрганилиши мумкин.

Даволаш усуллари. Гипогонадизмни даволаш унинг этиологик шаклини, беморнинг хронологик ва суяк ёши бўйича маълумотлар ва бошқа кўрсаткичларни ҳисобга олишни назарда тутати.

ЖРК ва жисмоний ривожланиш кечикиши шароитида сифатли овқатланиш витаминотерапия (Е, В1, В6, А) курсларини ташкил этиш, стероид бўлмаган анаболик (калий оротати, кальций глицерофосфати) воситаларни қўлланилиши керак.

ЖРКК шароитида медикаментоз даволашга фақат ўсмир ўз ҳолатини оғир қабул қилган ҳолда мурожаат этилади. Даволаш учун оксандролонни 3-4 ой давомида кечасига 1,25-1,5 мг дан ичиш курси тайинланади.

Гипергонадотроп гипогонадизмни даволаш. Гипогонадизмнинг яққол бирламчи кўринишига дучор бўлган, ўз андрогенезация даражаси ёшига мос жисмоний ривожланиш скелетни қиёслаш ва маскулинизацияси етарли бўлган ўсмирларни даволаш 14-15 ёшдан бошлаш мумкин. Лекин бундай вазият кўп учрамайди. Аксарият ҳолларда бирламчи гипогонадизмли ўғил болаларда андроген етишмовлиги кўрсатилган ёшдан вақтлироқ билинади ва кучлироқ намоён бўлади. Шунинг учун бу беморларни фаол даволаш 12-13 ёшдан бошлаш мақсадга мувофиқдир. Ундан кичикроқ ёшда ўсиш зоналарини муддатдан илгарироқ ёпилишига йўл қўймаслик ва тез-тез қайтариладиган оғриқ берадиган эрекцияларнинг олдини олиш учун дорилар миқдори нисбатан камроқ, даволаш жараёни эса қисқароқ бўлади. Клайнфельтер, Тернер, Нунан синдромлари, ХVV, ХХ-male, крипторхизм, анорхизм ҳолларида андрогенлар ёрдамида ўтказиладиган ўрин босувчи терапия индивидуал равишда танланган миқдорларда тайинланади. Рейфенштейн синдромида жинсий олатни жарроҳлик йўли билан коррекцияланади

Ўринбосар терапия қуйидаги схема бўйича амалга оширилади: тестостерон препаратлари (тестостерон энантати, тестостерон пропионати) 4 ҳафтада бир марта 50 грамм миқдорида мушак остига инъекция йўли билан юбориш тайинланади. Кейинчалик дори миқдорини ҳар 6 ойда 50 мг га оширилади ва ҳар 2-3 ҳафтада бир марта 200 мг гача етказилади. Шу билан бирга тестостерон терининг ташқи тарафига қўлланиш учун пластырь шаклида ишлаб чиқарилади ва циклодецстрин билан биргаликда қўлланилади. Ундан ташқари эркак жинсий гормонлар препаратлари инъекция қилинади. Жинсий ривожланиш кўрсаткичларини қониқарли даражасига эришилганидан кейин узоқ муддатли ўрин босувчи даволаш учун узайтирилган препаратлар (сустанон 250 ёки омнадрен 250) бир ойда бир марта 1 мл миқдорда қўлланилиши мумкин.

Иккиламчи гипогонадотроп гипогонадизмда индивидуал равишда экзогенгонадотропинлар билан терапия тайинланади. Сперматогенезни рағбатлантириш учун Лейдиг ҳужайралари томонидан тестостерон маҳсуллигини кўпайтирадиган лютеинлайдиган гормонни экзоген йўл билан киритиш керак. Хорионик гонадотропини (ХГ) препаратини (прегнил, профази) ҳафтада 3 марта 2000 МЕ миқдо-

рида юбориш одатда тестостероннинг адекват синтезини рағбатлантиришга ва тўлиқ вирилизациялашга эришишга самарали таъсир кўрсатади. Агар даволанувчида вирилизация адекват кўринишида бўлса ва 8-12 ой мобайнида ХГ препаратлари билан терапия ўтказиш сперматогенез жараёнини бошланишига олиб келмаган бўлса, у ҳолда ФСГ препаратлари билан даволашни бошлаш керак. Бу препаратлар одам менопаузал гонадотропин кўринишида ишлаб чиқарилади. Пергонал тижорат препарати 75 МЕ ФСГ ва 75 МЕ ЛГ аралашмаси кўринишида бўлади. Стандарт миқдорланиши: ҳафтада 3 марта мушакнинг остига $\times$ дан 1 ампулагача.

Гонадотропинларни экзоген йўллар билан киритиш ўрнига қўлланадиган бошқа усул ЛГ ва ФСГ синтезини рағбатлантириш учун гонадотропин рилизинг гормонидан фойдаланиш. ГнРГнинг киритилиши махсус инфузион насос ёрдамида пульсация режимида амалга оширилиши керак. Бошланғич миқдорланиш 25-50 нг/кг га тенг бўлиши керак. Гонадотропин ва ГнРГ препаратлари бир мунча қиммат дорилар. Холбуки гонадотропин — рилизинг гормони билан гипофиз ёрдамида гонадотропин синтези янада кўпроқ физиологик рағбатлантирилса ҳам, лекин ГнРГ экзоген йўл билан терапиясини афзаллиги ҳалигача исботланмаган. ГнРГ экзоген даволанишга резистент бўлган гипофизни касалликларида одам ХГЧ ва менопаузал ХГ препаратларини биргаликда қўллаш йўли билан даволашга ўтиш керак. Яккаланган ЛГ дефицитлик синдромли (фертил евнух синдроми) даволанувчиларга ижобий жавоб ХГ препаратлар билан монотерапия шароитида бўлиши мумкин.

Иккиламчи гипогонадизм самарали даволанишнинг биринчи аломатларидан деб мойяклар ҳолатининг динамикаси ҳисобланади. Агар 2-3 даволаниш курслардан кейин мойяклар аслида катталашган бўлса, тарангроқ бўлиб қолган бўлса, бу ҳолда терапияни фақат шу препарат билан олиб бориш мақсадга лойиқ. Агар яққол самара йўқ бўлса, бир неча курслардан кейин даволанишга эркак жинсий гормонларни қўйиш керак.

Башоратлаш. Агар гипогонадизм сабаби гипоталамо — гипофизар ўсма бўлмаса, у ҳолда ЖРКни турли шаклларида яшаш учун башорати доимо ижобийдир. Фертилликка фақат иккиламчи гипогонадизмда мойякларни функционал сақланиб қолганлиги ва тўғри, ўз вақтида амалга оширилган даволаниш натижасида эришиш мумкин.

ЖРККга дучор бўлган ўсмирларда иккиламчи жинсий аломатларни ривожланиши, кейинчалик эса жинсий ҳаётга қобиллиги ҳамда фертиллиги бузилмайди.

Эркактардаги гипогонадизм этиологик шакллариинг таснифи
(И. И. Дедов , 2000 йил)

Бирламчи (гипергонадотроп) гипогонадизми

I. Бирламчи туғма гипогонадизм

анорхизм

крипторхизм

генетик аномалиялар:

- Клайнфельтер синдроми (47XXY) ва шунга ўхшаш синдромлар;

- эркактарда Тернер синдроми ва Нунан синдроми;

- Рейнфеншейн синдроми;

- XYY синдроми.

Сертоли ҳужайравий синдром.

II. Орттирилган гипогонадизм:

мояктарнинг юқма — яллиғланиш касалликлари;

мояктарнинг ўсмалари;

мояктарнинг шикастланиши;

ташқи муҳитнинг ноқулай омилларининг таъсири.

Иккиламчи (гипогонадотроп) гипогонадизм

I. Иккиламчи туғма гипогонадизм:

Каллманн синдроми;

Паскуалини синдроми (фертил евнухлар);

Мэддок синдроми;

Прадер — Вилли синдроми;

краниофарингиома.

II. Иккиламчи орттирилган гипогонадизм:

Гипоталамо — гипофизар тизимини бузилишига сабаб бўлган шикастланишлар, гипофиз ўсмаси, бўш турк эгари синдроми.

гиперпролактенемик гипогонадизм;

бошқа эндокрин касалликлар (гипотиреоз, тиреотоксикоз, Иценко — Кушинг синдроми, гипофизар нанизм, акромегалия) шароитидаги гипогонадизм;

оғир соматик касалликлар (жигар циррози, буйрак етишмовлиги, асаб анорексияси) шароитидаги гипогонадизм.

2. Жинсий формула

Жинсий формулада умуман қабул қилинган қисқартиришлардан фойдаланилган:

P (pubis — ков) — ков мўйланиши;

Ax (axilla — қўлтиқ) — қўлтиқларнинг мўйланиши;

F (facies — юз) — юзнинг мўйланиши;

C (cartillago — тоғай) — қалқонсимон тоғайни (қўштомоқни) ўсиши;

ҳиқилдоқ тузилишини ўзгариши;

V (vox — овоз) — овознинг мутацияси;

Ma (mamma — сут беzi) — сут безларини ўсиши;

Me (mense — хайз) — менархе ҳолатини келиши ва овариал — хайз циклининг мунтазамлигини таърифи.

Ўғил бола ўсмирларда иккиламчи жинсий алюматларни баҳолаш

Ков ва қўлтиқларни тукланиши:

Ax0P0 — ков ва қўлтиқларда тукланишини йўқлиги;

Ax1P1 — ягона туклар;

Ax2P2 — кичик майдончада сийрак туклар;

Ax3P3 — сочлар тўғри, бутун қўлтиқни эгаллайди ва ков майдонида нотекис тақсимланган;

Ax4P4 — қуюқ жингалак туклар, сонларнинг ички қисмига ва киндик тарафга тарқалган;

Ax5P5 — қуюқ жингалак туклар қўлтиқнинг бутун юзига ва ковининг бутун юзига учбурчак кўринишда тарқалган;

Юзнинг тукланиши:

F0 — юзда тукнинг йўқлиги;

F1 — юқори лаб устида бир оз тук бор;

F2 — даҳанда бир неча сочлар пайдо бўлиши;

Қалқонсимон тоғайни ўсиши:

C0 — қалқонсимон тоғайни ўсиши бошланмаган;

C1 — қалқонсимон тоғай кўринмайди, лекин бўйинни олдинги қисмини пальпация қилишда сезилади;

C2 — қалқонсимон тоғай (қўштомоқ) кузатишда кўринади.

Овознинг мутацияси:

V0 - болаларча овоз;

V1 - овоз мутацияси (синиши);

V2 - шаклланган эркак овози.

3. Ўғил бола ўсмирларда иккиламчи жинсий аломатлар ривожланиш кетма-кетлиги

(В. П. Медведев ва А. М. Куликов бўйича, 1999 йил)

мойаклар қатталашнинг бошланиши — 11 — 12 ёшда;

ков тукланишнинг бошланиши — 12 — 13 ёшда;

пенисни сезиларли ўсишининг бошланиши — 12 -13 ёшда;

овоз мутацияси — 13 — 14 ёшда;

қўлтиқ тукланишини бошланиши — 14 ёшда;

юзнинг тукланишини бошланиши — 14 -16 ёшда.

6. 3. Барвақт жинсий ривожланиш

Барвақт жинсий ривожланиш (БЖР) иккиламчи жинсий белгиларнинг қиз болаларда 8 ёшгача ва ўғил болаларда 9 ёшга қадар пайдо бўлиши бўлиб, болаларда энг кўп учрайдиган жинсий етилиш бузилишининг биридир. 8 ёшгача бўлган қиз болаларнинг 1%дан 3% и у ёки бу иккиламчи жинсий белгиларнинг вақтли ривожланишига эга. Ўғил болаларда касаллик анча кам учрайди. БЖР ўзининг этиологияси ва патогенези бўйича ғоят гетерогендир. Патогенетик жараённинг гипоталамус- гипофиз- буйрак усти бези тизимида бирламчи жойлашишини ҳисобга олувчи патогенетик принцип БЖР синдроми таснифлаш асосига қўйилган

Барвақт жинсий ривожланиш таснифи (Дедов И. И. , Семичева Т. В. , Петеркова В. А. 2002 й)

ҳақиқий БЖР

1. 1. Идиопатик

1. 2. Церебрал

1. 1. 1. МНС ўсмалари.

(гипоталамус гамортомалари, кўриш тракти ва 3-қоринча туби глиомалари, пинеаломалар).

1. 1. 2. МНСнинг ўсмасиз зарарланиши

(3-қоринчанинг арахноидал кистаси, гидроцефалия, туғруқ вақтидаги жароҳатлар, менингит, энцефалит, токсоплазмоз, МНСнинг нурланиши, жарроҳлик амалиётидан кейинги жароҳатлар).

1. 1. 3. Туғма синдромлар

1-тип нейрофиброматоз

Тубероз склерози

Рассел-Сильвер синдроми

Ван-Вик-Громбах синдроми (компенсацияланмаган бирламчи гипотиреозда).

1. 3. Жинсий стероидларнинг узоқ вақт қўлланилиши туфайли келиб чиқувчи БЖР (стероид секретловчи ўсмалар олиб ташлангандан сўнг БПТД нинг кеч даволаниши).

Сохта БЖР

2. 1. Ўғил болаларда

2. 1. 1. ОХГ секретловчи краниал ва экстракраниал жойлашган ўсмалар.

2. 1. 2. Мояклар ўсмалари (лейдигомалар)

2. 1. 3. Буйрак усти безлари ўсмалари (андростеромалар)

2. 1. 4. Буйрак усти безлари пўстлоғининг туғма дисфункцияси (21 ва 11b гидроксилаза тақчиллиги)

2. 2. Қизларда

2. 1. Тухумдонлар ўсмалари (гранулез хужайравий овариал карциномалар).

2. 2. 2. Буйрак усти безлари ўсмалари (кортикоэстромалар)

2. 2. 3. Овариал фолликуляр кисталар

3. Гонадотропинларга боғлиқ бўлмаган турлар.

3. 1. Мак-Кьюн Олбрайт Брайцев синдроми.

3. 2. Тестотоксикоз

4. БЖР нинг тўлиқ бўлмаган турлари

4. 1. Тезлаштирилган адренархе

4. 2. Тезлаштирилган телархе.

4. 3 Тезлаштирилган менархе

Ҳақиқий БЖР, этиология ва патогенези

БЖР гонадотроп гормонлар- ЛГ ва ФСГ секретциясини кучайтирувчи гипоталамик пульс генератори ГнРТ импульс секретциясининг вақтидан илгари фаоллашуви БЖРнинг ҳақиқий шаклини юзага келтиради. Касалликнинг ушбу тури БЖР бўлган қиз болаларнинг 90%да ва ўғил болаларнинг 47%да учрайди. ҳақиқий БЖР бўлган беморларнинг аксариятида МНСнинг турли патологияси аниқланади, БЖРнинг ушбу шакллари церебрал деб аталади. МНСнинг зарарланиши турли хусусиятларга эга бўлиши мумкин. Бош чаноғи ички босимнинг кўтарилишига олиб келувчи МНСнинг шикастланишидан (шу жумладан туғруқ шикастида) сўнгги яллиғланишдан сўнгги ёки туғма ўзгаришлари энг кўп учрайди. Касалликнинг идиопатик шакллари асосан қиз болаларда учрайди. Церебрал тури, айниқса МНСнинг ўсмалари билан боғлиқ холлари кўпроқ ўғил болаларда учрайди. Ҳозирги вақтда диагностика имкониятларини кенгайтириш жумладан бош мия МРТ ва КТсини амалга ошириш кўп ҳолларда касалликнинг церебрал генезини тасдиқлаш имконини бермоқда. БЖРнинг конституционал шакли популяциядаги болалар

нинг 0,6 %да учрайди ва аниқ ирсий хусусиятга эга. Касалликнинг ушбу тури бўлган болаларда иккиламчи жинсий белгилар физиологик пубертатнинг эрта вариантга яқин ёшда қизларда 6 ёшдан 8 ёшгача, ўғил болаларда 7 ёшдан 9 ёшгача пайдо бўлади. БЖР билан кечадиган МНС нинг ўсмалари кўпинча орқа гипоталамус, 3- қоринча тубида кул ранг дўмбоқ соҳасида жойлашади.

Гипоталамик гамартома ҳақиқий БЖР бўлган болаларда ҳаётнинг 3- йилига қадар энг кўп аниқланадиган ўсмадир. Гамартома мия шаклланиши бузилишининг туғма вариантдан иборат бўлиб, улар секин ўсади ва атрофдаги тўқималарни эзиб қўймаслиги гамартомага хос хусусиятдир. Гамартоманинг гипоталамус доирасида жойлашувининг уч варианты мавжуд. Инфрагипоталамик (педункуляр тур кўпроқ учрайди, бунда гамартома гипоталамуснинг вентрал юзасига ингичка оёқча билан бириккан бўлиб унинг силжиши ва эзилишига олиб келмайди. Интрагипоталамик (сесил) тур камроқ учрайди, бунда дўмбоқчанинг бир қисмини эгаллайди ва гипоталамик тури 3 — қоринча хиазмаси соҳасида жойлашади ва кул ранг шаклига эга, унинг ҳажми унча катта бўлмай диаметри камдан-кам ҳолларда 1,5 см дан ошади. Гамартомани фақат МРТ ўтказиш чоғидагина ташхис қилиш мумкин.

Гамартома асосан БЖР клиникаси билан кечади. У ГнРГ ажратувчи нейронларга эга бўлган гипоталамик тўқима эктопиясидан иборат бўлиб, эрта эмбриогенез даврида бунёдга келувчи Гн-РГ ажратувчи нейронлар миграцияси туфайли пайдо бўлади. Ушбу нейронлар гипоталамус чегарасидан ташқарида бўлиб пубертатгача бўлган даврда Гн-РГ секрециясини ингибирловчи физиологик омиллар таъсирига учрамайди ва Гн-РГ импульс секрециясининг эктопик генератори сифатида фаолият кўрсатади. Натисжада гонодотроп ва жинсий гормонлар секрециясининг барвақт фаоллашуви юз берадики бу ҳақиқий БЖР намоён бўлишига олиб келади. БЖРдан ташқари гипоталамик жойлашув гамартомалари неврологик ва феъл-атворга оид аномалиялар билан кечиши мумкин. Гамартомаларнинг сесил тури зўраки кулгу (*gelastic seczures*, кўпинча эмоционал ўзгарувчанлик агрессивлик, хотиранинг сусайиши билан кечади, ақлий қобилият заифлашади. Гамартоманинг супра-гипоталамик тури қандсиз диабет синдромини келтириб чиқариш мумкин. Гамартомалар ривожланишининг туғма аномалиялари: краниофациал деформациялар, скелет дисплазиялари, юрак нуқсонлари, полидактилия билан бирга кечиши мумкин.

Глиомалар ҳақиқий БЖРнинг сабаби сифатида анча кам учрайди. БЖР клиникаси билан кечадиган кўпчилик глиомалар 3-қоринча хиазмаси ва туби соҳасида жойлашади ёки оптик йўл бўйлаб

тарқалади. Глиомаларнинг аксарияти паст пролифератив фаолликка эга ва секин ўсишга мойил бўлган хавфсиз пилоид астроцитомалардан иборат. Анапластик астроцитомалар асосан катталарда учрайди. Унча катта бўлмаган оптик глиомалар фақат БЖР симптомлари билан намоён бўлиши мумкин, 3-қоринча хиазмаси ва тубининг катта ўсмалари қандсиз диабет, СТГ-тақчиллиги, кўрув ўткирлигининг бузилишлари ва бош чаноғи ички босимини ошиши билан боғлиқ умуммий белгилари билан намоён бўлиши мумкин.

Оптик глиома БЖРнинг сабаби сифатида тизим касалликда-1-тур нейрофиброматозда (Реклингаузен касаллигида) кузатиш мумкин. Ушбу касаллик наслдан ўтишининг аутосом доминант турига эга ва аҳолининг 3500:1 нисбатида учрайди. Ўғил болалар қизларга қараганда 2 марта кўпроқ касал бўлади. Касалликка хужайралар пролиферациясининг исканжаловчи (прессловчи) нейрофибролин оқсил синтезини кодловчи ген мутацияси сабаб бўлади. 5 ёшдан кейин пайдо бўладиган ва катталашадиган диаметри 5 мм. дан катта бўлган оч жигар ранг пигмент доғларнинг турли шу жумладан интракраниал жойлашган нейрофибромаларнинг, рангдор парда гамартомаларнинг (Лиш тугунлари) суяк дисплазияларнинг мавжудлиги ушбу касалликка хосдир. Оптик глиомалар 1-тур нейрофиброматозларнинг яна бир ўзига хос намоён бўлишдир. Бу ўсмалар эндофит ўсади, иккила кўрув нерви ва хиазмага зарар етказиш мумкин. Бундай турдаги глиомалар хиазмага ва 3-қоринча тубини шикастлайдиган глиомаларга нисбатан анча кўпроқ БЖР клиникаси билан кечади.

Хиазмал-селляр соҳа ва 3-қоринча тубининг арахиноидал кисталари, гидроцефалия ва бош миянинг перинатал ёки орттирилган жарроҳатлари, менингит, энцефалит асоратлари БЖРнинг ўсмага хос булмаган сабаблари орасида энг кўп учрайди.

Тубероз склероз, Рассел-Сильвер синдроми, даволанмаган бирламчи гипотиреоз, буйрак усти безлари туғма дисфункциясини даволашнинг кеч бошланганлиги, ҳамда буйрак усти безлари ва гонадаларнинг стероид ишлаб чиқарувчи ўсмаларининг олиб ишланиши ҳам ҳақиқий БЖРнинг камдан-кам учрайдиган сабабларига киради.

Тубероз склерози (Бурневил синдроми) эмбрионал эктодерма (тери, МНС, кўз тўқималари) ва (ошқозон-ичак йўлининг эпителиал қопламасидаги) эндодерманинг системик факомтозалари, туғма дисплазиялари қаторига киради. 1-тур нейрофиброматоз ҳам шу касалликлар жумласидандир. Касаллик аутосом-доминант типдаги наслий касаллик бўлиб, аҳолининг 500000:1 да учрайди ва ҳар қандай тан аъзосини зарарланиши билан кечиши мумкин. Бош мия ва тўр

парданинг кўплаб гамартомалари, қоринчалараро тешик соҳасида суб-эпидермал жойлашган ва гидроцефалиянинг обструктив турини келтириб чиқарадиган қоринча ичи гигант астроцитомалари патогномоник ҳисобланади. Клиник манзарада неврологик аломатлар: кўплаб полиморф эпилептик тутқаноқлар ва ақлий қобилиятнинг идиотияга (овсарликка) қадар пасайиши кўпчилликни ташкил этади ва 14% ҳолларда жарроҳатлар оқибатида БЖР келиб чиқади.

Рассел-Сильвер синдроми ўсишнинг она қорнида ва постнатал кечикиши ва скелет шаклланишининг бузилишлари бўлган туғма касаллик. Ўз вақтида туғилган боланинг оғирлиги кам бўлади, юз скелетининг ўсиб етилмагани, унинг ўзига хос учбурчак шаклидаги оғиз бурчакларини осилиб тушганлиги билан ажралиб туради. Кўпинча, гавда ва қўл-оёқлар асимметрияси кузатилади. 5-6 ёшда жинсий ривожланиши кучая бошлайди.

Ван-Вик-Громбах синдроми болаларда кеч аниқланган, даволанмаган бирламчи гипотиреоз билан барвақт жинсий ривожланишининг кечиши билан характерланади. БЖР аломатлари 5-7 ёшларда оғир компенсацияланмаган бирламчи гипотиреоз шароитида пайдо бўлади. Тухумдонларнинг икки томонлама кистоз катталашиши, сут безларининг катталашиши ва иккиламчи туклар ўсишининг мавжуд эмаслиги, лакторея ва мунтазам ҳайз кўриш циклининг шаклланиши билан кечмайдиган эрта менархе қиз болаларга хос. Ўғил болаларда андрогенизация аломатларини мавжуд эмаслиги ёки суст намоён бўлиши билан мойкаларнинг катталашуви кузатилади. Гистологик текширишлар чоғида фақат тубуляр эпителий гиперплазияси ва Лейдиг ҳужайраларининг суст намоён бўлиши маълум бўлади. Ҳар икки жинс скелети суякларинг дифференцировкаси (фарқланиши) кечиккан бўлади.

Гормонал текшириш чоғида компенсацияланган бирламчи гипотиреозга хос ТТГ ва ГнРГ даражаларининг анча кўтарилганлиги аниқланади. ЛГ ва ФСГ даражаси ҳам кўтарилган бўлади, аммо ЛГ-РГ стимуляциясига реакция унча кучли булмайди. Тиреоид гормонлар билан даволашда БЖР аломатларининг йўқолгани қайд этилади.

Буйрак усти безлари лўстлогининг туғма дисфункциясини (ББПТД) даволашнинг кеч бошланиши ҳақиқий БЖРнинг кучайишига олиб келиши мумкин. Худди шу феномен (ҳодиса) буйрак усти безлари ва гонадаларнинг стероид ишлаб чиқарувчи ўсмалари олиб ташланадигандан сўнг, тестотоксикозда андроген махсулот блокадаси чоғида кузатилиши мумкин. Одатда бу беморларда ҳақиқий жинсий ривожланишининг кучайиши суяк ёши пубертат аҳамиятига

етганда: қиз болаларда 11-12 ёшда ва ўғил болаларда 13-13,5 ёшда кузатилади. Бундай трансформация (ўзгариш) механизми жинсий стероидлар периферик маҳсулоти билан эришиладиган соматик ривожланишнинг маълум нозик балоғат (критик) даражасида пубертатининг бошланишини назорат қилувчи марказий жараёнларнинг фаоллашуви билан изоҳланиши мумкин. Ушбу жараён қайтарилмас бўлиб, унинг жинсий стероидлар ортикча секрецияси манбаи барта-раф эгилган чоғда (ББПТДни даволаш ёки ўсманинг жарроҳлик усули билан олиб ташлаш) орқага кетиши мумкин эмас.

Клиник гормонал тавсиф

Жинсий ривожланишнинг ўзига хосликлари. Ҳақиқий БЖР одатда 3-5 ёшларда намоён бўлади. Гипоталамик гамортомаси бўлган беморлар бундан мустасно бўлиб уларда БЖР аломатлари 3 ёшга қадар пайдо бўлади. Қиз болаларда сут безлари катталашади, ташқи жинсий гениталиялар эстрогенизациялашади. Кўп ҳолларда жинсий йўллар пайдо бўлади, аммо бунинг интенсивлиги (тезлиги) қиз болаларда нормал пубертат давомида анча кам. Шунингдек жинсий етилишнинг бошқа андрогенга боғлиқ аломатлари: акне, ёғли себорея, тер безларининг фаоллиги ҳам ўзига хос эмас. Ушбу аломатлар БЖР бўлган қиз болаларда 6-7 ёшдан кейин буйрак усти безлари андроген функциясининг физиологик фаоллашиши адренархе юз берганда пайдо бўлади. Патологик жараёнининг юқори фаоллигида мунтазамлик ҳусусиятига эга бўлиши мумкин бўлган ҳайз кўришлар бошланади. Гипоталамик гамортомаси бўлган қиз болалар учун ҳайз кўришларининг ғоят эрта, сут безларининг катталашгани сезилганидан сўнг бир неча ой ўтгач бошланиши хосдир. Аммо ҳақиқий БЖР бўлган қиз болаларнинг 50-60% да иккиламчи жинсий белгилар пайдо бўлганидан сўнг 5-6 йил давомида ҳайз кўришлар бўлмаслиги мумкин. Кичик тос (чанок)нинг УТТ (ультратовуш тадқиқоти) ўтказилганда тухумдонларнинг катталашиши, уларда йирик фолликулаларнинг мавжудлиги аниқланади. Бачадонинг эхографик ўлчамлари пубертат ўлчамларга қадар катталашган бўлади.

Ўғил болаларда мойка ва жинсий олат ўлчамлари катталашади, акне, ўзига хос тер ажралиши, жинсий туклар пайдо бўлади, овоз дағаллашади, мушак массаси ортади. Жинсий етилиш жараёнлари интенсивлиги катта вариабелликка эга бўлган қиз болалардан фарқли, ўғил болаларда иккиламчи жинсий белгилар тез ривожланади ва мойкалар ҳажми катталашади (1-расм).

Ўсишнинг ўзига хосликлари. Ҳар икки жинста мансуб болаларда ўсиш тезлиги ортада ва у пубертат «ўсиш сакраши» учун ҳоҳ даражага йилга 10-15 см га етади. Ўсишнинг тезлашиши иккиламчи жинсий белгилар пайдо бўлишидан 6-12 ой аввал кузатиш мумкин. Шунингдек келгусида ўсиш сохаларининг вақтидан илгари эпителинига ва пировардидаги бўйнинг анча пасайишига олиб келувчи скелет суяклари дифференцировкасининг тезлашиши кузатилади. Ҳақиқий БЖР бўлган қиз болаларнинг ўртача охириги бўйи 146 дан 150 см. гача, ўнил болаларники 150 см. дан 156 см. гача ўзгариб туради. «Суюк ёшнинг» тезлашиши жинсий этилиш жараёнининг тезлигини энг аниқ аке эътиради. Хиазмал соҳала жойлашадиган буртма ўсмалар бўлган болаларда БЖРнинг СТГ- танқислиги билан бирга қўшилиши мумкин. Бундай ўсиш тезлиги амалда ошмайди, аммо БЖР бўлган, қолган болаларда каби суяк скелетининг дифференцировкаси тезлашади.



1-расм. БЖР билан хасталанган ўнил болани кўриниши (8 ёш)

Психоневрологик таснифи. Ҳақиқий БЖР бўлган болаларнинг психоневрологик статусида органик психосиндром деб аталадиган ҳаракатчанлик ва руҳий фаолиятнинг кучайиши, феъл атвордаги эйфория билан хиралик (инилқимлик), масофа сезгисининг етишмаслиги каби хусусиятлар кузатилади. Ўнил болаларда тажовузкорлик, асабий феъл-атвор кузатилиши мумкин. Мулоҳазалик, катталар муомала тарзига тақлид қилиш ҳар икки жинста мансуб болаларга хос. Одатда ақлий қобилиятининг умумий даражаси зарарланмайди.

Гормонал тавсифлар. Гонадотрон гормонларнинг базал кўрсаткичлари пубертат даражалар доирасида бўлиши мумкин, аммо 30-50 % болаларда улар препубертат доирасида бўлиши мумкин. Одатда ЛГ миқдорини аниқлаш кўпроқ маълумот беради. ЛГ-РГ стимуляциясига жавобан ФСГ, ЛГ-РГ билан стимуляцион синама шароитида пубертат нормативларга мос келадиган ЛГ ва ФСГнинг ошиши қайд этилади. ЛГ-РГ стимуляциясига жавобан (ЛГ жавобининг хусусияти ҳақиқий БЖРнинг асосий гормонал маркеридир) ҳақиқий БЖР ҳолатда ЛГнинг стимуляцияланган даражаси 10м ЕД млдан ошиши лозим. Қиз болаларда Э2 даражаси ва ўнил болаларда тестостерон даражаси хронологик ёшга нисбатан кўтаришган, ҳолбуки баъзи ҳолларда кўп маргалик тадқиқотларда Э2 пубертатгача бўлган даражадан пубертат даражагача ўзгариши мумкин.

Адренал андрогенлар даражаси: ҳақиқий БЖРда 7-8 ёшгача бўлган болаларда ДГЭА ва ДГЭА-С хронологик ёшга мос келади, каттароқ ёшда адренал андрогенлар даражаси суяк ёшига мослиги қайд этилади. Бу гонадал ва адренал ўқнинг мустақил ривожланиш жараёнидан далолат беради.

Сохта барвақт жинсий ривожланиш

Касалликнинг бу тури гонадотропинлар секретциясидан боғлиқ бўлмаган, стероид секретловчи ўсмалар ёки буйрак усти бези стероидогенезининг туғма ферментатив нуқсонлари натижасида жинсий безлар ва буйрак усти безлари томонидан жинсий гормонларнинг автоном гиперсекретцияси туфайли вужудга келади.

Гонадалар ёки буйрак усти безлари томонидан ажратиладиган жинсий гормонлар изоксексуал тип бўйича БЖРни келтириб чиқариб бола жинсига мос келиши мумкин ёки бирор хусусиятга эга бўлмаган иккиламчи жинсий белгилар гетеросексуал БЖРни келтириб чиқариб бола жинси учун нотабиий бўлади.

Сохта БЖРга шунингдек гонадотропин ажратувчи ўсмалар: хорионэпителиомалар, гепатомалар, тератомалар герминомалар ҳам сабаб бўлади. Ушбу ўсмалар одатда ўғил болаларда БЖРни келтириб чиқади. ЛГга ўхшаш биологик фаолликка эга бўлган ОХГ тестикулаларда Лейдиг хужайраларини бевосита рағбатлантиришга қодир. ОХГ ажратадиган ўсмалар келтириб чиқарувчи БЖРда гонадостатининг гипоталамо-гипофизар қисмининг вақтидан илгари фаоллашуви кузатилмайти, шундай қилиб БЖРнинг одатий белгилари кузатилмайти.

Андрогенларни эстрогенларга айлантирувчи фермент-ароматаза фаоллигини ортиши сабаб бўладиган эстрогенларнинг гонадалардан ташқари ишлаб чиқарилишининг кўпайиши иккала жинс болаларида сохта БЖРга камдан-кам сабаб бўлади. Бу ҳолда ўғил болаларда БЖР гетеросексуал тип бўйича, қизларда эса изосексуал тип бўйича ривожланади.

Буйрак усти бези пўстлогининг туғма дисфункцияси (21 ва 11 В- гидросилаза тақчиллиги)

Сохта БЖРга кортизол биосинтези ферментатив нуқсони оқибатида адренал андрогенлар даражасини кўтарилишига олиб келувчи буйрак усти бези пўстлогининг туғма дисфункцияси энг кўп сабаб бўлади.

Икки ферментатив тизим : 21 гидроксилаза ва 11 б- гидроксилаза нуқсони буйрак усти безларининг андрогенлар синтезига манба

бўлиб хизмат қилувчи ферментатив блокдан олдин содир бўладиган кортизол биосинтези занжиридаги оралиқ стероид 17-гидроксипрогестероннинг кўп миқдорда ошишига олиб келади. Касаллик ауто-сом-рецессив типда наслдан наслга ўтади. 21-гидроксилаза танқислиги ҳар 14000 чақалоқ бирида учрайди. 11 β -гидроксилаза танқислиги 10 марта кам учрайди.

Клиник-гормонал тавсифи

Ўғил болалар туғилганидаёқ жинсий олатнинг катталашгани кузатилиб, андрогенизация аломатлари жуда вақтли пайдо бўлади. 2 ёшга бориб жинсий олатнинг катталashi, эрекция, ташқи гениталиялар гиперпигментацияси кузатилади, жинсий туклар ва акне пайдо бўлади, овоз дағаллашади, мушаклар гипертрофиялансада, аммо мойкалар катталиги боланинг хронологик ёшига мос келади.

Қизларда 21-гидроксилаза ва 11 β -гидроксилаза танқислиги вирилизация аломатларининг ривожланишига сохта аёллар гермафродитизмига олиб келади. Намоён бўлган ферментатив нуқсонлар она қорнидаёқ ташқи гениталияларнинг гиперандрогенияси ва вирилизациясига олиб келади. Қиз боланинг туғилиши вақтига келиб ташқи гениталиялар бисексуал тузилишига эга бўлади: дилок (клитор) катталашади, сийдик йўли (уретра) ва қин (вагина) ё чоғда ё катталашган дилок ўзагида жойлашган ягона сийдик таносил тешиги орқали очилади. Тери қопламларининг гиперпигментацияси кўпчилик болаларга хос. Ҳаётнинг биринчи ойларидаёқ жисмоний ривожланиш ва суяк ёшининг сезиларли даражада тезлашиши кузатилади. Ўсиш зонаси 9-10 ёшларга борибоқ ёпилишига яқин бўлиши мумкин. 21-гидроксилаза танқислиги аниқланади.

Минералокортикоидларнинг сезиларли танқислигида ҳаётнинг биринчи ҳафталаридаёқ, андрогенизация аломатлари пайдо бўлгунга қадар гипотрисмия, гиперкалимия, ацидоз, суюқлик йўқотилиши кузатилади. Дегидратация тез-тез ва катта миқдордаги қусишлар билан оғирлашади.

11 β -гидроксилаза танқислигида ўғил болаларда БЖР ва қизларда вирилизация симптомлари 21-гидроксилаза стипшовчилигидаги каби схема бўйича ривожланади. Ферментатив блокдан олдин Na ва суюқликни ушлаб қолиш (секинлатиш)га қодир бўлган 11-дезоксикортикостерон даражасининг кўгарилиши келтириб чиқарадиган артериал гипертензия ушбу касаллик турига хос аломатдир. Баъзи ҳолларда минералокортикоидларнинг сезиларли даражада ортиқлигидан

далолат берувчи гипокалиемиа ва алкалоз аниқланиши мумкин. Ёш учун белгиланган меъёр кўрсаткичларидан 10 баробар юқори бўлган 17-гидроксипрогестерон даражасининг кўтарилиши 21-гидроксилаза етишмовчилиги гормонал диагностикасининг асосий мезонидир.

АКТГ гиперсекрециясининг сусайтирадиган ва буйрак усти безлари андрогенлари ишлаб чиқарилишини нормаллаштирадиган глюкокортикоид терапия 21-ва 11 β -гидроксилаза етишмовчилиги терапиясининг асосий усулидир. Туз йўқотувчи компонент мавжудлигида қўшимча равишда минералокортикоид препаратлар билан ўринбосар терапия белгиланади.

ОХГ ажратувчи ўсмалар Этиология ва патогенез

Ҳомила герминатив хужайраларнинг аберрант миграцияси (кўчиши) ОХГ ажратувчи ўсмаларнинг вужудга келишига сабаб бўлади. Бу билан интракраниал, гонад ва эстрогонад жойлашувига эга бўлган герминатив-хужайравий ўсмаларнинг кенг тарқалиши изоҳланади. Болалик ёшида ОХГ ажратувчи гепатобластомалар тез-тез, гонадаларнинг медиастинал тератома, тератобластома, ретроперитонеал карцинома ва хориокарциномалари камроқ учрайди. Краниал ОХГ ажратувчи герминатив хужайравий ўсмалар ўғил болаларда БЖРга етарли даражада кўп сабаб бўлади. Ушбу ўсмаларнинг болаларда Европа мамлакатларда барча бош мия ўсмаларининг 0,3 дан 3,4%гачасини, Японияда 4,8-15% часининг ташкил этади. Ушбу ўсмалар бош мия КТ ва МРТда аниқланади. Герминатив хужайравий ўсмаларнинг 30%гачаси хавфли хусусиятга эга. Краниал ОХГ ажратувчи ўсмаларда турли неврологик аломатлар (бош чаноғи ички босимнинг кўтарилиши, кўришдаги бузилишлар), ва эндокрин бузилишлари (қандсиз диабет, СТГ танқислиги) бўлиши мумкин.

Ароматазанинг экстрагонад кўтарилишининг оялавий шакли

Касалликнинг бу тури ўғил болаларда гинекомастия ва қиз болаларда барвақт жинсий ривожланиш кўринишида намоён бўлади. Касаллик наслдан ўтишнинг аутосом-доминант турига эга. P450-ароматаза ферментини кодловчи CYP 19 гени гонадаларда, буйрак усти безларида, мияда, терининг фибробластларида бўлиб, ароматаза экспрессиясининг ошиши сезиларли даражадаги экстрагонад эстрогенемияга олиб келиши мумкин.

Клиник аломатлари 6-7 ёшдан физиологик адренархе даври билан бир вақтда намоён бўлади. Бу даврда андрогенлар: ДГЭА ва андростендион ажрала бошлайди. Андростендион периферик ароматизацияга ва эстрогенга айланишига хизмат қилади. Хар икки жинсга мансуб болаларда эстрогенларнинг ортиқлиги суяк ёшнинг анча тезлашишига ва якуний бўйнинг пасайишига олиб келади. Ўғил болаларда ҳақиқий пубертат кечикади. Мояклар катталиги катта ёшдаги беморларда норманинг қуйи чегарасигача етади холос. Фертиллик пасайган бўлади. Ароматаза гиперактивлиги бўлган аёлларда ҳайз кўриш фаолияти ва фертиллик бузилмаган, аммо кўпинча гиперэстрогенемия билан боғлиқ бўлган сут безлари ва бачадоннинг макростастияси ва патологик ўзгаришлари кузатилади.

Ароматазанинг ошган фаоллигидаги гиперэстрогенемияни даволаш ароматаза фаоллигини сусайтирадиган препаратлар (тестотактон) билан амалга оширилади.

Гонадотропинга боғлиқ бўлмаган БЖР

Ҳозирги вақтида икки касаллик: Мак-Кьюн-Олбрайт-Брайцев синдроми (МОБ) ва ўғил болаларда БЖРнинг оилавий шакли — тестотоксикоз киритилади.

Мак-Кьюн-Олбрайт-Брайцев синдроми туғма касаллик бўлиб, учта аломат: ўзига хос географик ташқи кўринишларга эга бўлган қаҳва рангидаги пигмент доғлар, полиостал флюороз-кистоз дисплазия ва энг кўпи БЖР бўлган эндокрин бузилишлар билан ажралиб туради. Ушбу синдромда БЖР касаллигининг эрта бошланиши, ҳайз кўриш синдроми, суяк етилишининг секин ривожланиши ўз-ўзидан ремиссия ва ўз-ўзидан қайталаниши каби қатор ўзига хосликларга эга. Тухумдонларда катта миқдорда эстрогенлар ажратувчи йирик фолликуляр кисталар аниқланади. Касаллик спорадик асосан қиз болаларда учрайди. БЖРдан ташқари бошқа эндокрин бузилишлар икки томонлама адrenal гиперплазия, ноиммун генезли тиреотоксикоз учраши мумкин. Гонадотроп гормонлар даражаси паст бўлади, ЛГ-РГ синамасига таъсирланиш (реакция) бўлмайди. МОБ синдроми бўлган аёлларда сақланилган фертиллик ҳақида маълумотлар мавжуд.

Тестотоксикоз-мояклар стероид ва фертил фаолиятининг гонадотроп рағбатлантиришсиз автоном фаоллиги билан ажралиб турувчи ўғил болаларда БЖРнинг оилавий шакли. Касаллик бир оиладаги эркак жинсига мансуб шахсларда учрайди, наслдан ўтишнинг аутосом-доминант турига эга, спорадик ҳолатлар бўлиши мумкин. Касалликка сигнал трансдукция ва тестостерон секрециясининг орти-

шига олиб келадиган ЛГ рецептори генида мутацияларнинг мавжудлиги сабаб бўлади. Бунда БЖР клиник симптомларини эрта бошланиши ва тез ривожланиши хос. Кўпчилик беморларда мойкалар бироз катталашган ва аниқланган тестостерон даражасига ҳамда етилган пубертат босқичига мос келмайди. Катталарда меъёрадаги фертиллик бўлиши мумкин.

БЖРнинг тўлиқ бўлмаган шакллари барвақт ажралган телархе тарқалиши, патогенези

Сут безларининг катталаниши — барвақт телархе (БТ) БЖРнинг энг кўп учрайдиган хавфсиз вариантдир. БТнинг учраш тезлиги БЖР ҳақиқий шакллари учраши тезлиги 2-3 баробар ортиқ. Кўп ҳолларда БТ қиз болаларда ҳаётнинг биринчи уч йилларида аниқланади. Қиз болалар орасида чала туғилиши ва чақалоқ оғирлиги камлигини жуда тез-тез учраши ҳақида маълумотлар бор. Клиник текширувлар чоғида жинсий ҳолат ва жисмоний ривожланиши жинсий стероидлар даражасининг кўтарилиши ҳақида далолат берувчи ҳеч қандай ўзгаришлар аниқланмайди. 90% ҳолатда сут безларнинг тескари регрессияси кузатилади ва пубертат одатдаги муддатларда бошланади. БТ бўлган болаларнинг гормонал ҳолатида ЛГ-ФСГ нинг ёш учун белгиланган меъёр кўрсаткичларидан четланишлар аниқланмайди. Аммо Э2 даражасининг оз вақт кўтарилиши ҳақида маълумотлар мавжуд. Кичик чаноқни ультратовуш текширишда тухумдонлар ва бачадон ривожланишининг тезлашиши аниқланмайди, аммо транзитор овариал кисталар мавжудлиги ҳақида хабарлар бор. Бу баъзи муаллифларнинг БТни ҳақиқий БЖРнинг транзитор варианты деб ҳисоблашларига имкон берди. Ушбу тахмин экзоген ЛГ-РГ билан рағбатлантириш ҳолатида гонодотроп фаолиятини текширишда олинган маълумотлар билан қисман тасдиқланади. БТ бўлган қиз болалар худди шу ёшдаги соғлом қиз болаларга нисбатан ФСГ жавоби даражасининг кўтарилиши билан ажралиб туради. ЛГ жавоби пубертатгача бўлган ҳусусиятга эга. Гонодотроп гормонлар жавобини гипофизар тизимининг етуклиги билан ажралиб турувчи ЛГ-жавобини асосан кўтарилишига эга бўлган болалардаги гипоталомо- гипофизар бошқариш тизимидаги бундай дисфункция сабаблари ноаниқ.

Шу тариқа БТ ўзига хос клиник ва гормонал ҳусусиятларга эга. Улар ушбу касаллик турини аста ривожланиб боровчи ҳақиқий БЖР вариантларидан фарқлашга имкон беради. Тезлаштирилган телархе бўлган қиз болалар сут безларнинг эрта, ҳаётнинг 2-3 йилигача катталаниши ўсиш бачадон ҳажмининг катталашмаслиги билан ажра-

либ туради. Аммо барча клиник параметрлар фақат динамик кузатишда амалий диагностик аҳамиятга эга, бунда БЖР бўлган қиз болаларда жинсий етилишнинг кучайиб боровчи аломатлари ёки БТ бўлган қиз болаларда ушбу аломатларнинг йўқлиги қайд этилади. БЖР бўлган қиз болаларда ЛГ жавоби юқори бўлгани ҳолда ЛГ-РГ рағбатлантиришга ФСГ жавобининг анча ортиши фақат ажралган телархеси бўлган қиз болаларга хос муҳим гормонал белгидир. Телархе бўлган қиз болаларда ФСГнинг фаоллашуви фолликула ўсиши ва транзитор эстрогенемиянинг қисқа вақт рағбатлантиришга сабаб бўлиши мумкин. Ушбу ўзгаришлар вақтинчалик хусусиятга эга ва гонадотроп функциясининг кучаювчи етилишига олиб келмайди.

Тезлаштирилган адренархе

Қизларда 8 ёшгача ва ўғил болаларда 9 ёшгача бўлган даврда жинсий тукларнинг (кўпинча қов соҳасида, қамроқ қов билан оқсиллар қўшилган ҳолда) пайдо бўлиши билан ажралиб туради. Кўпинча ушбу ҳолат қиз болаларда 6 ёшдан 8 ёшгача бўлган даврда кузатилади. Жинсий мўйлар гонадалар фаоллик аломатларидан (қиз болаларда сут безларнинг катталашиши, ўғил болаларда гонадалар ҳажмининг катталашишидан) олдин келадиган ҳолатлар тезлашган адренархе ёки «нотўғри пубертат»ни англатади. Ҳам барвақт ҳам тезлашган адренархе адrenal андрогенлар ажралиши ўсиши пубертатдан олдин келади ва 6-8 ёшдаги ҳар икки жинс болаларида 17, 20-лиазалар фаоллигини ортиши билан боғлиқ (физиологик шароитлар ажралиши кучайишини оқибатидир).

Барвақт адренархе бўлган болалар гормонал терапияга муҳтож эмас. Қиз болалар бугун пубертат даври давомида эндокринологик назорати остида бўлишлари лозим. тухумдонлар поликистоз синдроми ривожланишининг кучли эҳтимоли мавжуд. 21-гидроксилаза етишмовчилигининг фақат гиперандрогения: суяк ёшнинг сезиларли тезлашиши, гирсутизм, гениталиялар вирилизациялари белгилари кузатилади.

БЖРнинг шакллари ташхиси ва қиёсий ташхисининг умумий принциплари

БЖРнинг турли шакллари ташхиси ва дифференциал ташхиси асосий мақсади қуйидагилардан иборат:

- касаллик шакллари аниқлаш (тўла ва тўла бўлмаган);
- гонад функция фаоллашуви хусусиятларини (гонадотропинга боғлиқ бўлган ва гонадотропинга боғлиқ бўлмаган) аниқлаш;

- гонадотроп ва жинсий гормонлар секрециясининг ошиши манбаини аниқлаш.

Қиз болалар ва ўғил болаларда БЖРнинг турли шакллари дифференциал диагнозининг алгоритмлари 1-2-расмларда келтирилган. Ушбу масалаларини ҳал қилишда люлиберин билан синамалар ва диагностиканинг визуал усуллари (бош мия, буйрак усти безларининг МРТ си, гонадаларнинг ультратовуш текшируви) муҳим ўрин тутати. Аммо диагностика қидирув ўтказишда беморларнинг клиник ҳолати (статуси)нинг ўзига хосликлари, иккиламчи жинсий белгилар ривожланишнинг намоён бўлиши муддатлари, жадвали ва ҳусусиятлари, стероид секрециясининг ўзига хосликларини эътиборга олиш лозим.



2-расм. Рассель Сильвер синдроми

Клиник ва анамнестик белгиларни баҳолаш

Жинсий ривожланишининг клиник баҳолаш 1 босқич пубертатгача бўлган даражага, 5 босқич жинсий етук даражага мос келадиган Таннер таснифи асосида амалга оширилади. Қизларда сут безлари ва ареола ривожланиши даражаси, гавда тузилиши тури, ташқи гениталиялар ҳолати ҳайз кўриш фаолияти баҳоланади. Ўғил болаларда мойаклар ҳажми (пубертатгача бўлган ҳажми-3мдан кам) уларнинг консистенцияси аниқланади. Бундан ташқари жинсий олат ўлчамлари аниқланади, эрекция мавжудлиги ва тезлиги қайд этилади, мушакларнинг ривожланиши даражаси, овознинг ўзгариши асне vulgaris мавжудлиги, коьда ва аксилляр тук ўсишнинг даражаси қайд этилади. Хар икки жинс болаларида стандартдан четга чиқишлар(SDS) коэффицентини ҳисобга олиш билан бўй ва оғирлик кўрсаткичлари аниқланади.

Анамнестик белгиларни таҳлил қилишда қариндошларда жинсий ривожланиш ҳусусиятларини аниқлаш лозим. Ҳам она, ҳам ота томони бўйича онладаги эркакларда эрта пубертат тестотокенкозга қаратилган ҳусусиятлардир.

Рентгенологик таҳлис. БЖР бўлган беморларни баҳолашда суяк етилиши (суяк ёши) муҳим мезон саналади, чунки у жинсий стероидларини суяк тўқимасига таъсири даражасини акс эттиради. БЖРнинг тўлиқ бўлмаган шакллари бўлган беморларда суяк ёши хронологик ёшдан ўтиб кетади. Жинсий гормонларнинг юқори дара-

жаси уларнинг узоқ вақт таъсири чоғида суяк ёшини анча тезлаштирадики, бу гипоталамик гамартомаларга, тестотоксикозга, буйрак усти безлари пўстлоқнинг туғма дисфункциясига хосдир. Айнан шундай манзара МНС нинг баъзи ўсмаларида (астроцитомалар, герминомалар) қачонки БЖР ўсиш гормони танқислиги билан бирга келганда кузатилади. МНС нинг катта ўсмаларини истисно қилиш учун КТ ва МРТ ўтказиш зарур. Гипоталамик гамартомалар фақат МРТ қўлланилганда кўзга кўринади. Кескин фарқ килувчи моддаларнинг авж олиб бораётган йиғилиши ОХГ ажратувчи герминомаларга хос патогномоник хусусиятдир.

Қиз болаларда ультратовуш усулида текширув ўтказиш тухумдонлар ва бачадон катталашуви даражасини баҳолаш Мак-Кьюн-Олбрайт-Брайцев синдромида йирик фолликуляр кисталар мавжудлигини аниқлаш, тухумдон ўсмаларини диагностика қилишга имкон беради. Ўғил болаларда УТТ тестотоксикоз учун хос бўлган мояк ўсмалари ва аденоматоз тугунларни аниқлашга имкон беради. УТТ буйрак усти безларини катта ҳажмдаги ўсмаларини аниқлашда муҳим аҳамиятга касб этмайди, қўшимча равишда МР ва КТ диагностика усуллари қўллаш лозим.

Гормонал диагностика

БЖР нинг турли шакллари диагностикасида жинсий гормонлар даражасининг аниқлаш етакчи ўрин тутмайди. Ўғил болаларда касалликнинг барча шаклларида тестостерон даражаси анчагина кўтарилган бўлади. Ҳақиқий БЖР да тестостерон даражаси эришилган пубертат босқичи билан ўзаро боғланган бўлади. Тестикулалар тестотоксикозида тестостерон даражаси жинсий етук ёшга мос келади. Ҳақиқий БЖР бўлган қиз болаларда Э2 даражаси бир марталик аниқлашда пубертат даражалардан ошмаслиги мумкин. Мак-Кьюн-Олбрайт-Брайцев синдромида Э2 концентрацияси (куюқлиги) 1000 пмол/дан ошиши мумкин, аммо овариал кисталар регресси даврида Э2 даражаси яна препубертат даражагача пасаяди. Касалликнинг буйрак усти безлари шакллари диагностикаси учун кортизол ва андрогенлар биосинтезидан олдингилар даражасини текшириш зарур.

Синамалар ўтказиш тартиби. Синама ўтказиш учун табиий люлиберин (ЛГ-РГ) препарати 50-100мкг дозасида бир марта вена ичига юборилади ёки люлибериннинг қисқа яшовчи аналоглари: диферелин 0,1мг п/к ёки бусерелин ҳар бир катагига бир томчидан юборилади. ЛГ-РГ вена ичига юборилганда қон намуналари препа-

рат киритилгандан олдин ва 30, 60, 90, 120 дақиқа кейин олинади. ЛГнинг энг юқори кўтарилиши 30- дақиқада қайд этилади, ФСГ тестнинг 60-90 дақиқасида қайд этилади. ЛГ-РГ аналогларидан фойдаланишда қон намуналари препарат киритилгунча (қуйилгунга) қадар ва қуйилгандан сўнг 1 соат ҳамда 4 соат ўтгач олинади. Текширилганларнинг кўпчилигида ЛГ ва ФСГнинг кўтарилишига препарат киритилгандан сўнг 1 соат ўтгач эришилади. Аммо текширилаётганларнинг баъзиларида гонодотропинларнинг кўтарилиши фақат препарат қуйилгандан сўнг 4 соат кузатилади.

1-жадвал

Ҳақиқий БЖРнинг дори-дармон терапияси

Препаратлар гуруҳлари	ЛГ-РГ аналоглари	Гестогенлар	Тестостерон дериватлари
Препаратлар ўртача дозалар	Бусерелин (супрефакт) 600-1800 мкг/сутка интраназал 2-3 марта қабул қилинади. Нафарелин (синарел) 800-1600 мкг/сутка интраназал 2 марта қабул қилинади. Диферелин (декаптилдепо) 50-100 мкг/кг мушак ичига 4 ҳафтада 1 марта юборилади. Лейпролин (люпрондело) 300 кг/кг мушак ичига 4 ҳафта 1 марта юборилади.	Ципротерон ацетат (андрокур) 50-100 мг/м2 энтерал 1 марта қабул қилинади медроксипрогестерон ацетат (депо проvera) 100-200 мг сушак ичига 2 ҳафтада 1 марта.	Даназол (доновал, донол) 100-400 мг/сутка энтерал 1 марта қабул қилинади.
Даволаш муддати	12-13 ёшгача	9-10 ёшгача (аста секин бекор қилинсин)	9-10 ёшгача

Ҳақиқий БЖРни даволаш усуллари

БЖРни даволашга асосий талаблар:

- Захарловчи таъсирининг йўқлиги;

-Бола ва унинг ота-оналарига руҳий ва психологик таъсир этувчи иккиламчи жинсий белгиларнинг ривожланишининг бартараф этиш;

-ўсиш прогнозларини яхшилашга имкон берадиган суяк етилиши суръатларини пасайиши;

-ЛГ, ФСГ тестостерон даражаларини меъёрлаштириш. Ҳақиқий БЖРни даволаш учун сўнгги ун йилликларда таркибида антигонадотрон таъсир кўрсатувчи прогестинларнинг тўғри синтетик аналоглари бўлган тиббий препаратлардан фойдаланилади. Ципротерон ацетат (андрокур), медроксипрогестерон ацетат, доназолдан жуда кенг фойдаланилади. Ушбу стероид дериватлар иккиламчи жинсий белгиларни бартараф этди, қизларда ҳайз кўришларини тўхтатиб, ўғил болалар феъл-атворини нормаллаштирди. Аммо препаратларнинг фармакологик дозаларидан фойдаланиш гонадотроп секрецияни тўла бартараф этишга олиб келмади, жинсий стероидлар даражасини пубертат даражаларини сақлаб қолди. Беморларнинг кўпчилигида даволаш шароитида ўсиш ва суяк етилишининг юқори суръатлари сақланиб қолади, беморларнинг энг сўнгги бўйи даволанмаган беморларнинг энг сўнгги бўйидан аниқ фарқ қилмайди. Бундан ташқари прогестерон, ципротерон ацетатнинг глюкокортикоид функцияни тўхтатиб қўйиши улардан энг хавфлиси саналади.

Ҳақиқий БЖРни даволашда ЛГ-РГ агонистлари. Клиник амалиётга агонистларни (ЛГ-РГ аналогларни) киритиш билан ҳақиқий БЖРни даволашда сезиларли тараққиётга эришилиган эди.

1-чизма

Glu-Yis-Trp-Ser-Tur-Glu-leu-Arg-Pro-Gly-NH₂
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11

ЛГ-РГ аналоглари

Лейпромид	Люкрин	D-Trp6 Pro 9 Ne	Abbot
Бусерелин		D-Ser-Bu-Pro9 Ne	Hechst
Госерелин	Золюлекс	D-Ser (t-Bu)6-Aza-glu	
Тринторелин	Декаптил	D-Trp6K полимер	Ferring
Трипторелин	Деферелинекаптил	D-Trp6K полимер	Bcaufour Ipsen

Таббий люлиберин молекуласидаги 6-ўриндаги глициннинг Д-аланин, Д-лейцин, Д- триптофан ёки Д-серинга кимёвий алмаштирилиши ЛГ-РГ рецепторлирига яқинлигининг ортиши ва уни парчалов-

чи энзимларга резистентликнинг ортиши билан кечади. Бу пептидларнинг биологик фаоллигини кучайтиради ва улар таъсирини узайтиради. Уларнинг циркуляциядаги барқарор юқори даражадаги қуюқлигини таъминлайдиган антагонистларнинг доимий киритилиши гипофиз гонадотрофларнинг десенситизациясига гонадотроп гормонлар секретациясининг пасайишига ва пировардида жинсий стероидлар секретациясининг пасайишига олиб келади. ЛГ-РГ таъсирининг бундай механизми, унинг доимий равишда киритилиши чоғида ҳақиқий БЖРни даволашда аготестларни клиник қўллашга асосланган.

ЛГ-РГнинг барча аналоглар декапептид бўлиб пептидозларнинг парчаловчи таъсирига дучор бўлади, шу сабабли перорал киритиш самарасиз бўлиб чиқади. Аналогларнинг биринчи генерациялари интравеноз ва тери остига юборилган ва уларни доимий концентрацияси даражасини сутка бўйи сақлаб туриш даволашда кўп марта киритилиши тилаб этарди ва бу катта қийинчиликларни туғдириб даволаш самарасини пасайтирар эди.

ЛГ-РГ агонистларини сақлашга қўйилган (депонентланган) препаратларнинг яратилиши даволашда инқилобий ўзгаришларга олиб келди. ЛГ-РГ аналогларнинг депо-препаратлари 2-расмда кўрсатилган диферелин БЖР давомида энг мақбул саналади. Препарат Ўзбекистонда рўйхатга олинган, БЖР давомида қўлланилади. Трипторелин-синтетик аналог диферелиндаги фаол молекула бўлиб ундаги 6-позициядаги I-глицин аминокислоталари D-триптофанга алмаштирилган. Ушбу ўзгариш натижасида трипторелин гипофизда ЛГ-РГ рецепторлар билан боғланишнинг анча юқори қобилиятига эга ва пептидозларнинг парчаловчи таъсирига анча чидамли. Олинган молекула табиий пептид 100 марта фаолроқ ва анча узоқ вақт таъсир кўрсатади.

Фаол компонент трипторелин лактид-гликолид-полимерга эга бўлган микросфералар таркибига киритилган. Бу фаол таъсир этувчи триптореминнинг аста-секин ажралишини ва 4 ҳафта давомида унинг доимий концентрациясининг тутиб туриши таъминлайди. Препарат мушак ичига юборилади ва тайёрловчи фирма томонидан таркибига ичида микрокапсулалар ва эритма-суспензия бўлган шприц кирувчи фойдаланишга тайёр бўлган тўла қўлланма шаклида тақдим этилган. Препарат 28 кунда 1 марта юборилади. Препарат дозаси ўртача 100 мкг/кг оғирликка мос келиши лозим. Амалиётда оғирлиги 30 кгдан юқори бўлган барча болаларга 3,75 мг диферелин (ампуладаги препаратларнинг тўла таркиби) юборишни тавсия этиш мумкин. Оғирлиги 30 кгдан кам бўлган болаларга 1,8 мг диферелин юбориш керак.

ЛГ-РГ агонистлари билан терапия белгилаш учун қуйидаги мунозаралардан фойдаланиш лозим бўлади:

1. БЖР гонадотропинга боғлиқ бўлган хусусиятининг (ЛГ-РГни рағбатлантиришдан ЛГнинг максимал кўтарилиши 10 даражагача).

2. Касаллик клиник аломатларининг тез ривожланиши (суяк ёшининг тезлашиш ўсиш тезлиги тезлашишидан амалда 2 ва ундан ортиқ йил олдинга ўтиб кетади ўтган йил мобайнида 2 SD)

3. 7 ёшгача бўлган қиз болаларда такрорий ҳайз кўришлар ва ўғил болаларда мояклар ҳажмининг катталаниши 8 ёшгача 8 мл. қиз болаларда 5-6 ёшдан сўнг БЖРнинг аста-секин ривожланувчи шакллари терапияни талаб этмайди.

Диферелин инъекциядан сўнг 7 кун ўтгач ЛГ-РГ рецепторлар дисрегуляцисини бошлайди ва 3 ҳафта охирига бориб уларни бутунлай тўсади барча кўрсатилган параметрларнинг пасайган даражаси, агар препаратни ҳар 28 кунда юбориб туриш тартибига риоя қилинса бутун даволаш курси давомида сақланади. Гонадотроплар даражасини ишончли пасайиши ЛГ-РГ нинг қисқа яшовчи аналоглари билан синама ўтказиш ёрдамида исботланади. Синама давомида рағбатлантиришга ЛГ, ФСГ жавобнинг даволаш бошлангуча қадар қайд этилган бошлангич даражага нисбатан пасайгани кузатилади.

Терапия бошлангандан сўнг 3 ой иккиламчи жинсий белгиларнинг яққол регесси сусайиши кузатилади. Барча қизларда ҳайз кўриш тўхтайдди, аммо биринчи инъекциядан сўнг менструал реакция бўлиши мумкин. Сут безлари тўқималари ривожланишнинг ҳажми ва тезлиги камайдди, аммо уларни бутунлай йўқолиб кетади, деб ўйлаш керак эмас. Тухумдонлар ҳажми ва бачадон ўлчамлари аниқ камайдди ва биринчи даволаш охирига бориб ушбу кўрсаткичлар пубертатгача бўлган даражага мос келиши мумкин.

Ўғил болаларда эрекция тезда йўқолади, теридаги акне бутунлай йўқолади, боланинг феъл-атвори яхшиланади, ҳиссий беқарорлик, аффективлик, агрессивлик пасаяди. Иккиламчи тук ўсишнинг ривожланиши барқарорлашади, аммо бутунлай йўқолиб кетмайди. Даволаш шароитида ўғил болаларда мояклар ҳажми катталашмайди ва терапия йил охирига бориб тестикуляр ҳажмининг кичиклашганини кузатиш мумкин.

Ҳар икки жинс болаларида депо-аналогларни киритиш шпироитида 1-1,5 йилдан сўнг ўсиш тезлиги 12-10 см/ йилдан 4-5 см/ йилгача пасаяди ва бу боланинг амалдаги ўсиш меъёрига мос келади. Бу билан бир вақтда скелет етилиши секинлашади.

Даволаш бекор қилингандан сўнг 3-12 ой ўтгач гонадотроп супрессиянинг тез дастлабки ҳолига камайиши ва жинсий етилиш жараёнларини тикланиши терапиянинг муҳим йўналишидир. Препаратнинг барча беморларга яхши таъсир кўрсатади ва у захарловчи таъсирга эга эмас. Препарат узоқ вақт қўлланилганда болаларда суяклар зичлиги пасайиши мумкин (остеопения). Кальций препаратлари ва ДЗ нинг белгиланиши суяк тўқимасининг минералашувини яхшилайти. Қайд этиш жоизки, препаратнинг барча нохуш таъсирлари жинсий стероидлар даражасининг тез пасайиши билан изоҳланади ва фақат даволаш кеч бошланганда, болада 2-3 йил давомида жинсий гормонлар юқори даражада бўлганида кузатилади.

МНС ўсмаларига доир даволаш тактикаси

Гипоталамик гамартома ўсишга мойил эмас ва беморнинг ҳаётига бевосита хавф туғдирмайди. Аммо ўсманнинг кучли неврологик аломатлари ва тез-тез тиришиш билан кечадиган интаргипоталамик жойлашувида юқори технологик усуллар билан олиб ташлаш ва парчалаш (радиожарроҳлик усули, стеротоксик радиочастотали терморегуляция усули) мумкин. Касалликнинг етакчи клиник кўриниши фақат БЖР аломатлари бўлган ҳолларда ЛГ-Ргнинг депо-аналоглари муваффақият билан қўлланилиши мумкин.

Хиазмал-оптик соҳа ва 3-қоринча туби глиомаларнинг жарроҳлик ва нур терапияси нейрожарроҳлик кўрсатмалари бўйича амалга глиомалар ўсишнинг торпид ҳусусиятга эга ва ўз-ўзидан инволюция таъсири остида бўлиши мумкин, шу сабабли бу болалар доим эндокринолог назорати остида бўлишлари лозим. Барча турдаги глиомаларда БЖР аломатларини бартараф қилиш учун ЛГ-РГ аналогларини қўллаш самаралидир.

Ҳар қандай ҳолатда жойлашган герминатив ҳужайравий ўсмалари юқори радиосезувчанликка эга шу сабабли, нур терапияси бундай турдаги ўсмаларни даволаш учун танлаш усули саналади. Интракраниал жойлашган ўсмаларни нурлатиш келгусида гормонал реабилитацияни тегишли усуллари талаб қилувчи эндокрин бузилишлар билан кечадиган гипофизар етишмовчиликнинг ривожланишига олиб келиши мумкин.

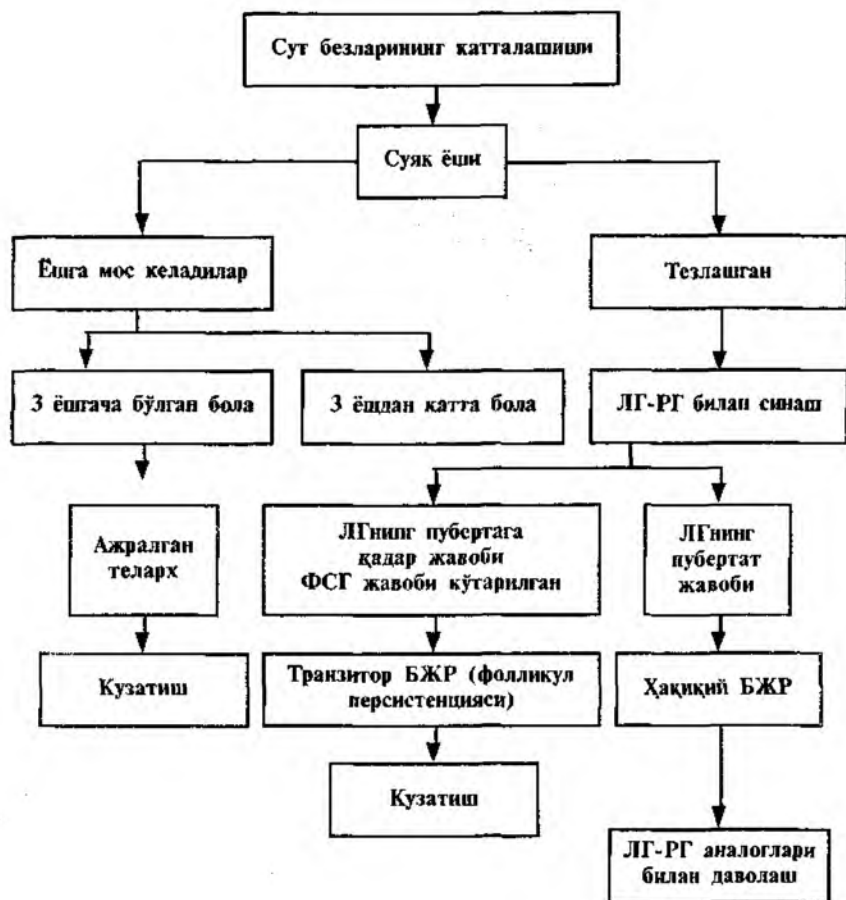
БЖРнинг гонадотропинга боғлиқ бўлмаган шаклларнинг доридармон терапияси. Келиб чиқиши ўсмага алоқадор бўлмаган БЖРнинг гонадотропинга боғлиқ бўлмаган шаклларни даволаш учун стероидлар секрециясини тўсuvчи, стероидларнинг периферик метаболиз-

мига таъсир этувчи ёки рецепторлари даражасида жинсий стероидлар билан рақобатлашувчи препаратлардан фойланилади. Мак-Кьюн-Олбрайт-Брайцев синдромида терапияни фақат тез-тез ва кўп қон кетишлари билан кечадиган узоқ муддатли гиперэстрогенемияда қўллаш керак бўлади. Ушбу мақсадда андрокур (ципротерон ацетат) 100 мг/сут *per os* дозада қўлланилади. Мазкур синдромда андрокурнинг терапевтик таъсири унинг гонадотропиннинг бартараф этувчи (босувчи) таъсири билан боғлиқ. Андрокур эндометрийга локал контрэроген таъсир кўрсатади ва бу полеферация жараёнларнинг пасайишига ҳамда ҳайз кўришларнинг тўхтатишига олиб келади. Гиперэстрогенемияни пасайтириш учун ароматаза фаоллиги ингибитори-тестолактондан суткасига 20-40 мг/к дозада ёки эстрогенларга рецепторларни тўсадиган тамоксифендан ҳам фойдаланиш мумкин. Таъкидлаш жоизки, ушбу терапия ҳозирча экспериментал хусусиятга эга. Суяк бузилишлари терапияси усуллари ишлаб чиқилмаган, аммо бифосфонатларнинг ижобий таъсири ҳақида маълумотлар бор.

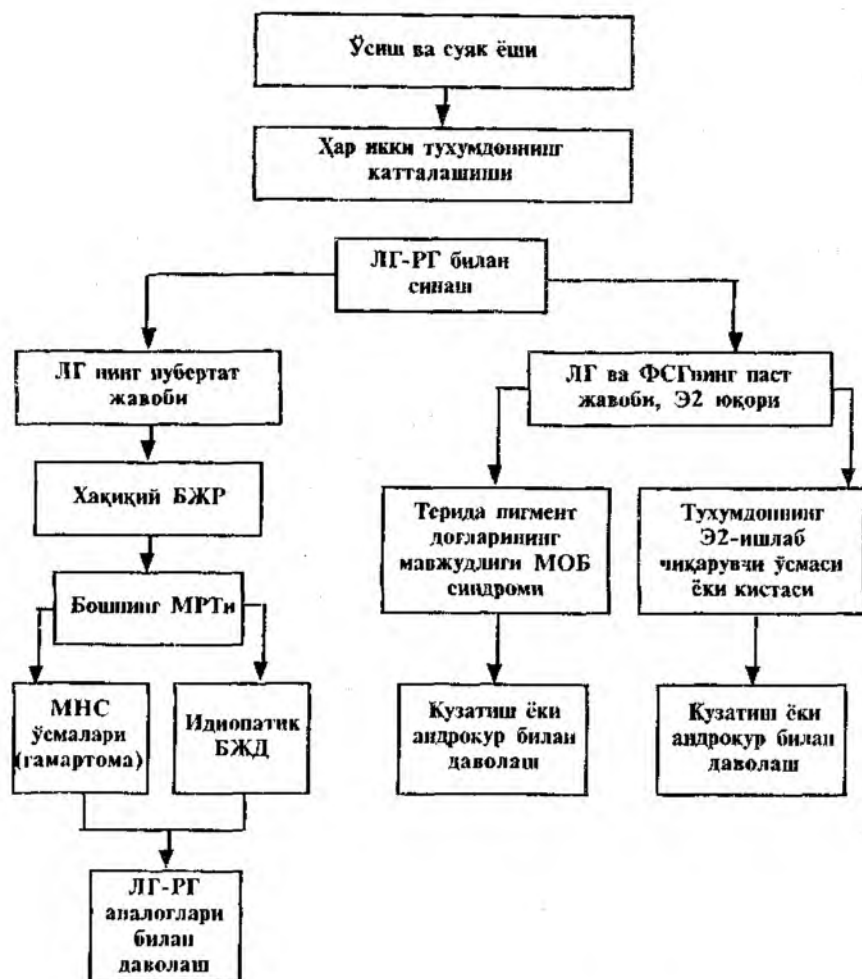
Тестотоксикозда десмолаза даражасида стероидогенезни ингибирловчи (21-стероидларнинг 19-стероид-андрогенларга айланиш) кетокеназол суткасига 30 мкг/кг *per os* дозада белгиланади. Бунда буйрак усти бези етишмовчилиги ва жигар фаолиятининг бузилиши ципротерон ацетат, спиронолактон, флутамиддан фойдаланилади. Антиандроген ва антиэстроген препаратлар спиронолактон ва тестолактон бирикмасининг мувафақиятли қўлланиши ҳақида маълумотлар мавжуд.

Кетоканазолдан фарқли равишда ушбу препаратлар тестостерон секретациясига ва унинг циркуляциядаги даражасига таъсир этмайди. Аммо унинг ҳужайрага таъсири спиронолактон билан тўсилган, тестолактон эса ҳам аёл, ҳам эркак организмида суяк дифференцировкасига (фарқланишга) асосий таъсир этувчи андрогенларнинг эстрогенларига периферик конверсиясининг (ўзгартиришини) бартараф этади (йўқотади).

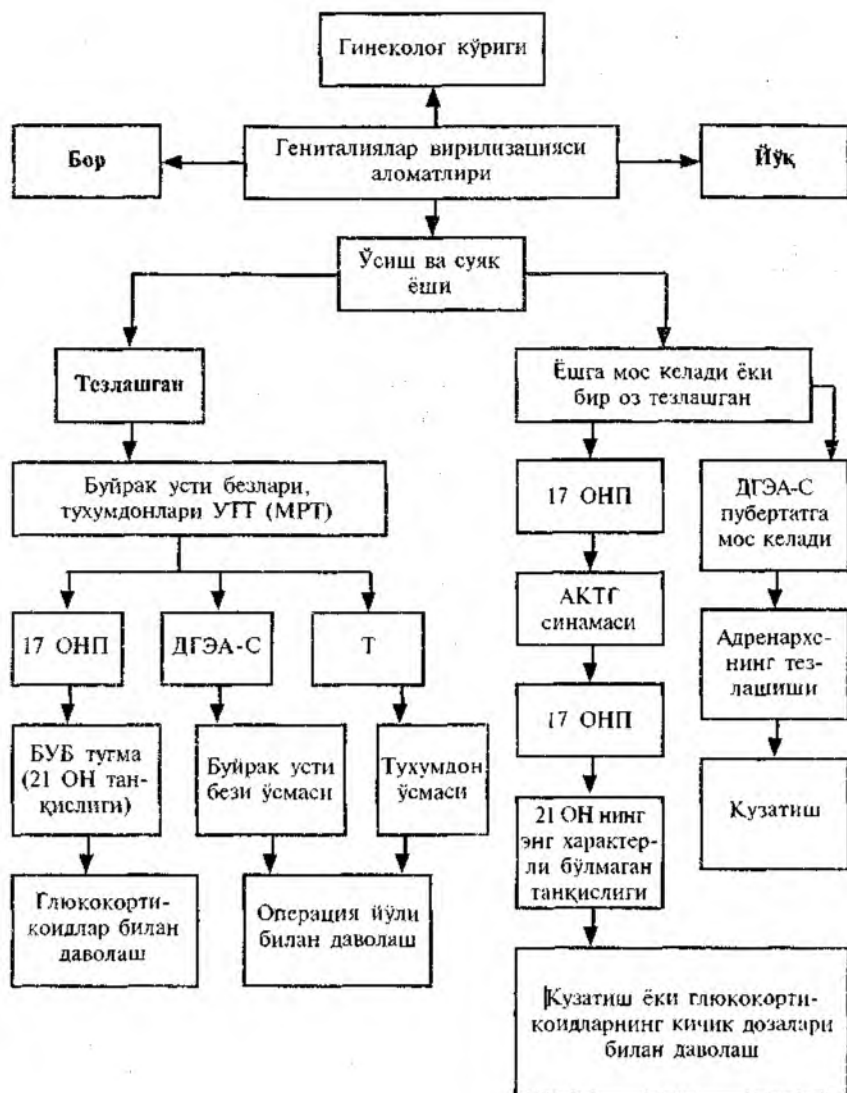
Даволаш 12-13 етган суяк ёшида кеч бошланган ҳолларда ҳақиқий БЖР жараёни бошланиши мумкин ва ЛГ-РГ аналоглари билан даволаш (терапия) талаб этилади.



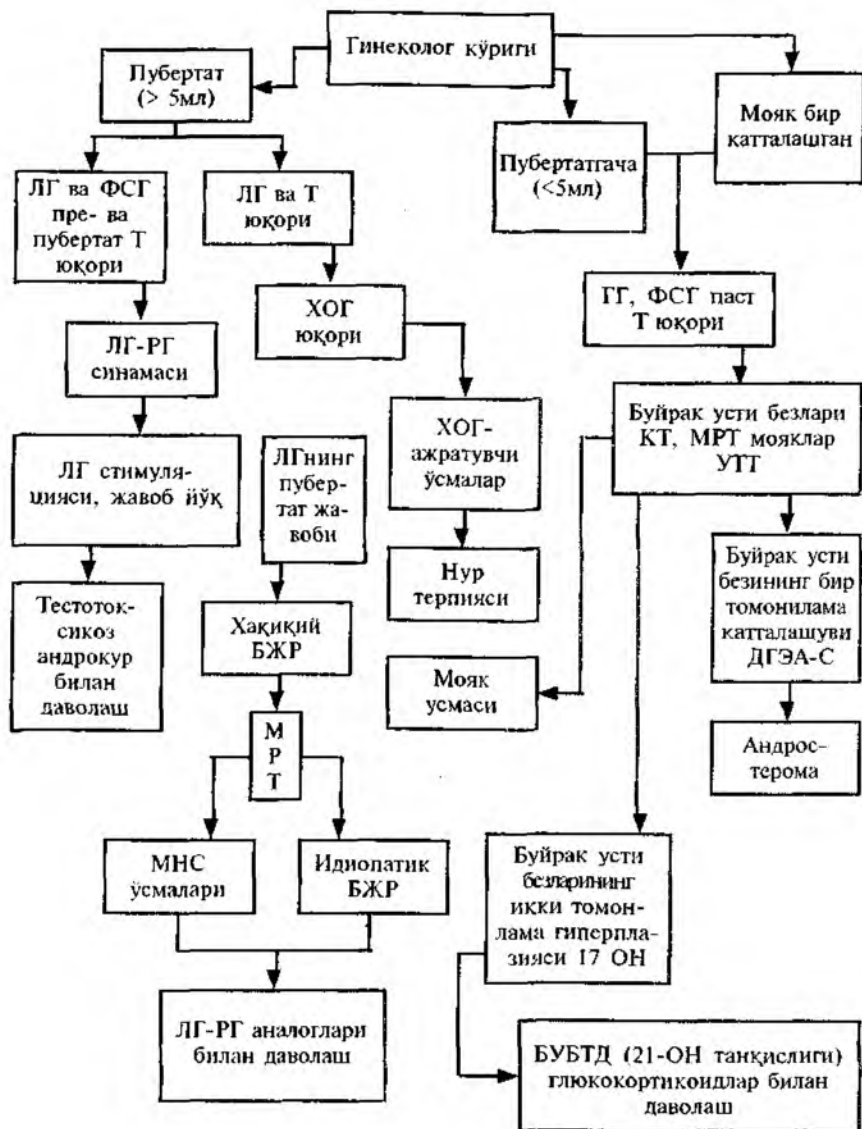
1-чизма. Сут безларининг катталашини бўлган қиз болаларда БЖР диагностикаси алгоритми.



2-чизма. Сут безларининг катталашини ва ҳайз кўриш реакцияси бўлган қиз болаларда БЖР диагностикаси алгоритми.



3-чизма. Барвақт адренархеси бўлган қиз болаларда БЖР таъхиси алгоритми.



4-чизма. Ўғил болалар БЖР диагностикаси алгоритми.

7-БОБ. Гастроинтестинал нейроэндокрин ўсмалар

Меъда ости безининг эндокрин ўсмалари. Бугунги кунга қадар ҳам меъда ости безининг эндокрин ҳужайралари гиперплазияси эндокринолог жарроҳлар учун муаммо бўлиб келмоқда. Larson et al кўрсатларича, оролча ҳужайра гиперплазияси, гиперсекрецияловчи ўсмалар туркумига киради. Гиперплазия ўз-ўзидан қандайдир клиник синдром учун жавобгар бўла олмайди, ва худди MEN-I нинг спорадик шаклдагидек антогонист гормонлар секрециясига олиб келади. Анча вақтгача гиперплазия ва незидиобластоз орасида адашмовчилик бўлиб, уларнинг аниқ фарқлари қатор қийинчиликларга олиб келди. Ваҳоланки, гиперплазия деганда оролча ҳужайраларининг сони ошиши тушинилса, незидиобластоз бу панкреатик йўллар эпителийси ва эндокрин ҳужайраларининг ҳажман катталашувидир.

Спорадик гиперсекретор незидиобластоз ҳақиқатдан ҳам катталар орасида, лекин фақат эндоген гиперинсулинизмда учрайди. Бу жуда кам учрайдиган ҳолатлардан бўлиб, Мейо клиникасининг тажрибаларига кўра 313 та гиперинсулинизми бор беморнинг бирида шундай ҳолат учраши мумкин ва адабиётда келтирилган 13 та бемор тарихига асосланади. Бундан ташқари, бу бирламчи гиперсекретор ҳолат эмас, балки инсулинга бўлган антиганалар билан боғлиқ бўлган аутоиммун касалликдир. Биринчи ҳолат учун пеницилламин жавобгар бўлиши мумкин, иккинчи ҳолат эса Ходжкин касаллигида ва суяк кўмиги кўчириб ўтказилганда кузатилади. Худди қалқонсимон безнинг Грейвс касаллигида бўлганидек, бу ҳолат жарроҳлик усули билан даволанилмайди, лекин шу йўл касалликка таъсир кўрсата олиш мумкин. Агар diaзоксид терапияси муваффақиятли бўлса, бу дори узоқ муддатгача тавсия қилинади. Агар diaзоксид терапияси кутилганидек натижа бермаса, 60% субтотал панкреатэктомия мўлжалланилади. Агар diaзоксид терапияси умуман фойда бермаса 90% тотал панкреатэктомия бажарилиши шарт. Бундай жарроҳлик кўрсатмалар, Грейвс касаллигида карбимазол терапиясидан кейин қўлланиладиган усулга жуда ўхшаб кетади.

Ўсма топикаси. Жарроҳлик стратегиясини тўғри аниқлаб олиш учун операциядан олдин ўсмани жойлашишини, яъни топикасини

аниқлаб олиш зарурдир. 1980 йилда проф. Проуенинг миллий текширишлари натижалари кўнгилдагидай бўлмади. Ўсманинг топи-касини аниқлашда қўлланилган кенг қамровли, инвазив усулларда яхши натижалар 61% инсулиномаларда, ва фақатгина 31% гастриномаларда кузатилди. Гап шундаки, ўсманинг жойлашишини жарроҳлик усулидан олдин аниқлаш шартми, ёки жарроҳлик усули вақтида меъда ости безини ультрасонография ёрдамида ревизиясига таяниш керакми? Меъда ости безининг интраоперацион ультрасонографияси 1980 йилларни охири ва 1990 йилларнинг бошида жадал қўлланилди ва натижада, кичик ҳажмдаги қўл билан пайпасланмайдиган ва меъда остининг бошчасида кўпроқ жойлашган инсулиномаларни аниқлашда қимматли усул эканлиги аниқланди. Ва аксинча, интрапанкреатик гастриномалар учун, бу усул жарроҳларни сохта йўлга бошлади ва кўпчилик ҳолатларда яхши натижага олиб келмади. Ҳақиқатдан ҳам, панкреатик «инсиденталомалар» жуда кўп учрайди, интрапанкреатик тугунлар бўлса ҳам, цистостеатонекроздан қолган чандиқлар ёки клиник аҳамиятга эга бўлмаган эндокрин ўсмалар бўлса ҳам, некроскопияда 10% ҳолатларда аниқланади. Шунга қарамасдан, интраоперацион ультрасонография тавсия қилинади ва қайта жарроҳлик усули вақтида қўлланилиши шарт деб ҳисобланилади. 1990 йилларда жарроҳлик вақтида шу усулдан фойдаланиш анча олдинга силжишларга олиб келди, айниқса гастриномаларда секретинни селектив артериал инъекциясини қилиш усули, Imamura & Takahashi томонидан ўсмани гиперсекрецияловчи қисмини аниқлаш учун таклиф қилинган бўлиб, унинг 100% муваффақиятли эканлиги таъкидланди, шу қаторда жарроҳлик натижаларини юқори бўлиши билан бундай усул инсулиномалар учун ҳам ишлатилди. Doppman et al, кальцийни артерия орқали юборилиши билан 90% яхши натижага эришган; аммо бу усуллар ўз камчиликларига эга эди; улар ўсмани жойлашганлигини аниқламай, фақатгина гиперсекрецияловчи қисмини меъда ости безининг ўнг, чап ва медиал қисмларида ёки ўн икки бармоқли ичак соҳасида эканлигини аниқлар эди. Бу усуллар қиммат, потенциал хавфли, кўп вақт талаб қилиб, кўпгина марказларда ҳам бажарилиши мушкул, ҳаттоки меъда ости бези жарроҳлигига қаратилган бўлса ҳам тажрибаси етарли бўлмаган қўлларда эса нохуш ҳолатларга олиб келиши мумкин. Кейинчалик, туб ўзгариш содир қилган иккита усул яратилди: эндоскопик ультрасонография (EU) ва соматостатин-рецепторлар скантиграфияси (CPC). Аввалига, янги усуллар муаллифларининг таъкидлашича, ЭС сез-

гирлиги 82%, махсуслик даражаси 95% ва СРС ни гастринома ва глюкагономаларда қўллаганда эса 100% сезгирлик мавжуд деб қайд қилинди. Сезгирлик ВИПомааларда, карциноидларда ва бундай рецепторлардан махрум бўлган инсулиномаларнинг 50%ида, изотопни тутилиши кўрсатилиб, бу усулларнинг сезгирлиги 90% бўлиши аниқланган. Бу иккита усул жарроҳликдан олдин ўсмани жойлашишини аниқлашда яхши натижалар берди. Шунга қарамадан кейинчалик олиб борилган текширишлар бу усулларни чеклаб қўйди. Хаттоки ЭСнинг 12 мгц ли датчиклари ёрдамида ошқозон ости беши оёқчасидаги ўсмани, ёки дум қисмидаги ўсмани аниқлай олмадлиги мумкин эди, аммо худди шу ўсмалар жарроҳликда осонгина аниқланар эди. Умуман олганда ЭС сезгирлиги меъда ости беши соҳасида 70-90% гача етарди ва 3 мм дан кичик бўлган ўсмалар аниқланар эди, аммо 12 бармоқли ичак гастриномаларида 29-33% гача етади. 86% MEN-1 синдромида ЭС кўрсаткичлари ижобий эди, жарроҳлар резекция қилган барча ўсмаларни 76%да ўсмаларни аниқланганлигини кўрсатди. Инсулиномаларда мазкур усулнинг сезгирлиги 55-79% атрофида бўлиб, гастриномаларда эса 38 дан 84% гача эди. Ruszniewski et al. томонидан ўтказилган текширувлар шуни кўрсатдики панкреатик гастриномаларда сезувчанлик 75% ташкил қилди, дуоденал деворнинг гастриномаларида 50% ни, ва позитив тугунларда 62, 5% ва шунга монанд равишда махсуслиги 86% ни ташкил этди. Позитив тугунларда ЭС нинг махсуслиги нисбатан паст бўлди ва бу кўрсаткич келажакда биопсия олиш имконияти бор ЭС мосламаси ишлаб чиқмасдан сўнг бартараф қилинди. Соматостатин рецепторлари сцинтиграфияси — СРС етарлича специфик эмас, аммо позитивдир, яъни Ходжкин бўлмаган лимфомаларида 80%, Ходжкин лимфомаларида 96% ва абсцесс ва грануломатозларда 100% ташкил этди. Қизиги шундаки экзокрин ҳужайралардан чиқувчи панкреатик карциномаларда у ҳеч қачон позитив бўлмайди ва эндокрин ўсмаларида қамраб олиш интенсивлиги ўсмаларнинг дифференцияси билан узвий боғлиқ бўлади.

Эндокрин дуоденал панкреатик ўсмаларининг диаметри 2 смдан кичик бўлса СРСнинг умумий сезувчанлиги 47-35%, ўсманинг диаметри 2 смдан йирик бўлса бу кўрсаткич 87% ташкил этди, бироқ ҳажми ва қамраб олиш интенсивлиги орасида бевосита боғлиқлик йўқ, бу эса рецепторларнинг зичлигига боғлиқдир. Соматостатинни фақат 40-50% ҳолатларда инсулиномалар, 67% дуоденал панкреатик гастриномалар қамраб олиши мумкин. Кичик дуоденал панкреатик гастриномаларни аниқлашда жигар шовқини мавжудлиги ту-

файли анчагина қийинлашади. Даниялик фаол олимлар гуруҳи бу кўрсаткични жигар томонидан қамраб олинадиган Iodine – 123Tg3 ўрнига, буйрак орқали чиқувчи Indium 111 ни қўллаб, инсулиномаларда 63%, гастриномаларда эса 91% ижобий натижаларга оширди. Булардан ташқари қўшимча жигар, суяклардаги метастазлар, бўйин лимфа тугунларидаги метастазлар 50% ҳолларда аниқланади. Бирламчи гастриномаларда 100% ва метастазларда 88% сезувчанликни берувчи, яқка фотон-эмиссион компьютер томограф (SPECT), қўлланилиши билан натижалар яхшиланди. Француз олимлари жигар метастазларида сезувчанликни 100% лигини кўрсатишди, КТ сканерлаш натижалари позитив бўлганда бирламчи метастазларда 84%, ва бошқа визуализация усуллари натижасиз, яъни негатив бўлганда 17%, ҳамда барча комбинациялашган дуоденал ва панкреатик гастриномалар учун 57% эканлигини аниқлашди.

Шундай қилиб, СРС 90% гача умумий локал сезувчанликни оширади, жарроҳлик амалиёти вақтида кичик иссиқ учоқларни майда ўсмалар каби аниқлашга ёрдам беради, шунингдек кўпинча шубҳа қилинмаган жигардаги ва узоқлашган метастазларни аниқлашга ёрдам беради, лекин дуоденал панкреатик соҳада бу сезувчанлик ҳамиша ҳам етарли эмас. СРС билан ЭС бирга қўлланилиши мумкин.

Сезувчанлик гастриномаларда 90% гача ортади, ўн икки бармоқли ичак ўсмаларида 87%гача, ўн икки бармоқли ичак ўсмаларининг позитив тугунларида 91%гача бўлади.

Вазо-интенстинал пептид(ВИП) скантиграфия рецепторларини қўлланилиши билан янги технология ишлаб чиқилди. Натижалар ҳали ҳам таҳминий эндокрин ўсмаларда сезувчанлик худди СРС каби бўлиши, лекин спецификлиги паст бўлади.

СРС афзаллиги қатор текширувчиларга қулай имконият яратди, операция вақтида гамма детектор ёрдамида Йод -125, Tug-3octreotid ёки lancroetid инъекциясидан сўнг ўсма жойлашишини аниқлашга ҳаракат қилинди. Йод-125 контакт детекцияга имкон беради, лекин жигардаги фон шовқинлари ҳали ҳам муаммо туғдиради ва умумий жигар йўлига ҳали ҳам қисқич қўйилмоқда. Бу усулга ҳалигача тажрибавий деб қаралади.

Субмукоз дуоденал микрогастрономаларни аниқлаш учун меъда ости безининг интраоперацион ультрасонографияси интраоперацион дуоденал транслюминация билан тўлдирилади. Сезувчанлик - 64%; спецификлиги - 75%. Транслюминация дуоденумни ички юзасини меъда ости беzi томонидан акс эттириб бера олмайди, гастриномалар жарроҳликда дуоденотомияга бўлган мухтожликни инкор қил-



1, 2-расм. Карциноид синдром

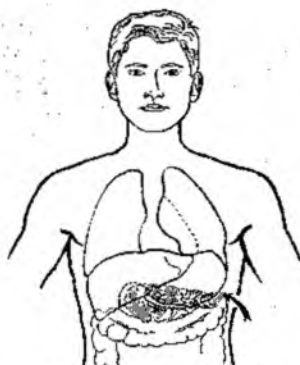
майди. Эндокрин ўсмаларни жойла-
шишини аниқлашдаги бу эришин-
лар у ёки бу абсолют усуллارни
қўллаш информацион жойлашини
гормонларни миқдорини босқичма-
босқич аниқлашга имкон берди. Ушбу
аниқлик муолажанинг сўнггида фой-
дали бўлиб, айниқса Золлингер-Эл-
лисон синдромида ва MEN-1
синдромида жарроҳликни тўлалиги-
ни баҳолашда ёрдам беради. Инсулиномалар жарроҳлигида гликемия-
ни мониторинг, интраоперацион нейрогликопептияни олдини олишда
ва MEN-1 синдромида жарроҳликнинг тўлалигини баҳолашда ҳали
ҳам тавсия этилади.



3-расм. Глюкогоннома

Гастрономалар Дуоденал ўсмалар

Гастрономалар Howard et al. томонидан ёзилган бўлиб, одатда
«гастрономалар учбурчаги» деб аталувчи асосда жойлашади ва улар,
чап мезентерал артерияси юқориги соҳасида жойлашган гастринио-
маларга нисбатан камроқ хавфли бўлишади. Улар кўпинча экстра-
панкреатик ёки эктопик жойлашади (4-расм. Ошқозон ости бези-
нинг схематик кўриниши).



4-расм. Ошқозон ости беzi
схематик кўриниши

Ушбу сеҳрли учбурчакда дуоденал микрогастрономалар жойлашади ва таҳминан, уларнинг 37% спорадик ва 90%и эса MEN-1синдромида кўламида учрайдиган гастрономалардир. Улар одатда кичик, 1, 5-10 мм диаметрида, ўртача ўлчами 6 мм, алоҳида (биттадан) бўлади, лекин MEN-1синдромида эса кўпчилик шаклида учрайди. Аслида барча ўсмалар шиллиқ ости қаватида жойлашади ва инвазив бўлмаса пайпасланмайди, Brunneria гиперплазияси бурмаларига беркинган бўлади. Трансляминация ёрдамида барча ўсмаларни жойлашишини 64% аниқлаш мумкин,

аммо рутин дуоденотомия барибир шарт бўлиб қолаверади. Улар кўпинча дуоденумни проксимал қисмида бўлади, достал қисмига нисбатан: 70% дуоденумнинг биринчи қисмида, 21% иккинчи қисмида ва 8% учинчи қисмида.

Эутопик G-хужайраларни жойлашишидаги бу тарқоқлик доимийдир. Жарроҳлик вақтида 50% локал инвазив ва 50% позитив тугунларга эга, жигар метастазлари фақатгина 10% ҳолатларда бўлади ва доимо касалликни кечки босқичларида кузатилади. Бу уларнинг хавфли табиатини нисбатан камлигини исботлайди.

Панкреатик ва эктопик ўсмалар

Гастрин секрецияси асосан фетал меъда ости безида, катталарда эса меъданинг антрал қисмида ва дуоденумда бўлади. Катта одамларни меъда ости бези нормада гастрин ишлаб чиқмайди. Демак, панкреатик гастрономаларга эктопик ўсмалар сифатида қаралиши керак. Imatiga et al дуоденал ва панкреатик гастрономаларни клинко-патологик белгилари таққослаган ва қуйидаги хулосаларга келган. Панкреатик гастрономалар дуоденал гастрономаларга нисбатан ёмон сифатли ҳисобланади ва 11 марта кўпроқ жигар метастазларига олиб келади ва улар гастриндан ташқари доимо GI гормонларига нисбатан позитив бўялади. Бу белгилар уларни эктопик ва хавфли табиатидан дарак беради.

Аксинча, барча гастрономаларнинг 40%ини ташкил қилувчи экстрапанкреатик гастрономалар эутопик деб қаралиши керак. Улар ичак тутқичини проксимал, меъданинг антрал, дуоденумнинг прок-

симал қисмида, тухумдонларда, баъзан парадуоденал тугунларда ва жигарда бўлиши мумкин.

Arnold et al фикрича, фақат 33% гастриномалар панкреатик, 43%-дуоденал ва 27% экстрапанкреатик ёки экстраинтестинал бўлади. Аниқ бирламчи лимфонодуляр гастриномаларни 63 ҳолати муаллифлар томонидан аниқланган. Меъда резекцияси бажарилган беморларни ҳисобга олган ҳолда ва жарроҳликдан сўнг секретин билан стимуляция қилинмаганлардан ташқари қолган 8 та ҳолатдан 6 таси икки максимал кузатув давомида соғайиб кетган. Миллий Саломатлик Институти (NIH) тажрибаси бўйича 21/204 гастринома ҳолатларидан (19%) бирламчи лимфонодуляр деб белгиланади, лекин резекциясидан сўнг фақат 9 та ҳолатдагилар (43%) беш йилдан кейин биокимёвий соғлом бўлади.

Frisen and Delcore et al шуни кўрсатдиларки, аслида микрогастриномаларни барча ҳолатлари, илгари резекция қилинган гастродуоденал тўқималарни кесмасида аниқланган. Дуоденал микрогастриномаларни биологик тавсифи буқоқ безининг яширин папилляр карциномасига ўхшайди, бу ҳолат бўйин лимфа тугунларини метастазини пайпаслаганда аниқланади. Ажаблантирувчи топилма экзокрин карцинома сабабли резекция қилинган 1% лимфа тугунларида нейро-эндокрин ҳужайраларнинг мавжудлиги бўлиб ҳисобланади, аммо буларнинг бирортаси ҳам гастринга позитив бўялмайди.

Terada et al камдан-кам аутопсияларда жигарда гетеротопик панкреатик тўқимани борлигини кўрсатиб бердилар, ўт йўлларига яқин 4,1% ҳолларда, бу эмбриологик тўқимага хосдир. 5 йил давомида жигар гастриномаси резекциясидан кейин кузатилган 4 беморда доимий агастринемия ҳолати пайдо бўлиб, улардан биттасида бирламчи ўчоқ меъда ости безида эканлиги аниқланган. Шунинг учун гастриномаларнинг бирламчи ўчоғи жигарда бўлиши мумкин деган фикр ҳам ҳақиқатдан ҳоли эмас.

Спорадик гастриномаларда жарроҳлик даво стратегияси

«Тахминий спорадик гастринома» (ТСГ) «спорадик бўртма»га нисбатан яхшироқ ибора бўлиб, Zollinger et al тажрибаси бўйича 40 та ҳолатдан 36 тасида спорадик деб тахмин қилинган ва текширув охирида уларнинг фақатгина 21 тасида ҳақиқатдан ҳам улар спорадик эканлиги аниқланди.

Тахминий спорадик гастриномада қачон жарроҳлик усули қўлланилиши керак? Жарроҳликка тайёрловчи муолажалар ўсмани жой-

лашишини аниқловчи қандай усулларни ўз ичига олиши керак, шунингдек жигарда метастазлар мавжудлигини инкор этиши мумкин? Бу жарроҳлик қандай амалга оширилиши керак?

Гастрономаларда очиқ жарроҳлик усули қўлланилиши керак. Гастрономаларнинг бу босқичида лапароскопик жарроҳлик қўлланилмайди. Қорин бўшлиғи очилгандан кейин барча ҳаракатлар центрипитал (марказга қаратилган) бўлади. Жарроҳликдан олдин ўсмани жойлашишини аниқлаш усуллари қўлланилганлигидан мустасно ҳолда систематик назорат ва пайпаслаш бажарилиб турилади. Аввалига жигарда IOUS бажарилади ва инфрамезоколон соҳасига ўтилади, тухумдонлар, ичак тутқичи ва ингичка ичакнинг проксимал қисми пайпасланади. Тўсатдан меъда ости безини пастки қисмида ёки uncus да, яъни оёқчада бўлган гастринома аниқланади. Кейин супрамезаколонга ўтиб, гастронома учбурчагини пайпасланиши орқали ревизия қилинади. Кохер усулини қўллаб ушбу учбурчак ва меъда ости безининг бошчасининг орқа томонидаги лимфатик тугунлар уларнинг макроскопик ҳолатидан қатъий назар кесиб олинади. Бунда ярали жараёни эса сақлаш лозим. Кўпинча гастриномаларда меъда ости безининг дум қисмининг орқа соҳасида жойлашиши эътиборга олиниб, ушбу жой кесилади. Аслида, бутун меъда ости беги шошилмасдан пайпасланиши шарт, айниқса безнинг бош қисмига эътибор қаратилади, чунки гастриномаларнинг 90% ушбу соҳасида жойлашишди.

Меъда ости безини бошча соҳасида жойланган гастриномани катта қисмининг диаметри 1 см дан ҳам каттароқ бўлади. Бундай ҳолларда зийраклик даркордир, сабаби гастринни трофик самараси бўлмиш меъда ости безини (МОБ) диффуз гипертрофияси билан адаштирмаслик керак. Бу босқичда МОБ IOUS қилинади, чунки гастриномаларнинг 11% пайпаслаш усули билан аниқланади.

Агар учбурчакдаги лимфа тугунларнинг музлатилган кесмалари мусбат бўлса, демак учбурчакда гастриномалар жойланган бўлиши мумкин. Сўнгра интралуминал пайпаслаш мақсадида транслюминация ва дуоденотомия бажарилади. Ҳар қандай аниқланган ўсмани резекция қилиш шарт (айниқса ўсма кўплик шаклида бўлса), формал резекциядан кўра эса энуклеация кўпроқ тавсия қилинади, чунки бу усул кўпинча ноинвазивдир. Жарроҳлик амалиёти тугагач, музлатилган кесмаларни жавоби чиққунча, дарвоза венасидан олинган қонда секретинни стимуляция йўли билан гармонлар миқдорини тез аниқлаш билан интраоперацион синамани такрорлаш зарур. Агар тасодифан жигарда метастазлар аниқланса уларни резекция қилиш керак.

Кеч ривожланган хемо-эмболизация ёки узоқ муддат саматостатин ҳосилалари билан даволаш ҳолларида рутин холецистэктомия қўллаш ўринлидир.

Жарроҳлик амалиётидан сўнг қандай натижаларни кутиш мумкин? Жарроҳликнинг натижаси, яъни беморнинг соғломлаштирилганлиги негатив секретин стимулловчи синама ёрдамида аниқланади. МОБ гастриномалари натижаларига қараганда экстропанкреатик ўсма-ларда бу кўрсаткичлар яхшироқ эканлиги аниқланган. Муаллифларнинг таъкидлашича, кузатув муддати 9 ойни ташкил этганда, соғломлашиш фоизи-82% бўлган. Узоқ муддатдаги кузатувларда эса соғломлаштириш тезлиги 11% ва 21% ташкил этади. Ellison берган маълумотига кўра 678 та гастриномалар резекциясидан кейин уларнинг 21% да эугастринемия кузатилганлигини, бироқ жарроҳликдан 5 йил кейин 50% беморда касаллик қайталанганлиги қайд этилган.

MEN-1 синдромидаги гастриномаларда жарроҳлик стратегияси. Бу синдромда иккита умумий позиция бўйича келишувчилик мавжуд:

1- бу қалқонсимон олди безида бирламчи босқич сифатида жарроҳлик амалиётини ўтказиш. Чунки гиперкальциемия гастриннинг эндоген стимуляциясини кучайтиради ва ўтқир панкреатитга олиб келиши мумкин. Гиперпаратиреодизмни даволаш гастринома синдроми 20% ҳолларда клиник ва биокимевий узоқ муддатли ремиссиясига олиб келади, ва протон насос ингибиторлари терапиясига бўлган мухтожлигини камайтиради. Бундан ташқари тимэктомия ҳам қўлланилади, чунки бунда 13-30% ҳолларда кўпгина қалқонсимон олди безлари ва шунингдек камдан-кам ҳолларда айрисимон без карциноиди олиб ташланади.

2- агар жигарда метастазлар бўлса, унда жарроҳлик амалиётини бажариш керак эмас, чунки бундай ҳолларда беморнинг соғайиб кетишига умид йўқдир. Ҳар ҳолда альтернатив ёндошишлар мавжуд. Бир гуруҳ муаллифлар жарроҳлик амалиётини бажармасдан, консерватив терапияга бўйсинайдиган ёндош гиперинсулинизм пайдо бўлишига қадар кузатувни тавсия этишади. Иккинчи гуруҳ муаллифлар, агар маҳаллий синамалар мусбат чиқса жарроҳлик амалиётини бажаришади. Учинчи гуруҳ олимлар эса, ҳар ҳил вазиятда жарроҳлик амалиётни бажаришади агар дарвоза венасида диффуз гиперсекретор қатори инкор қилинадиган бўлса. Тўртинчи гуруҳ муаллифлар ҳар қандай вазиятда ҳам MEN-1 синдромидаги гуморал маркерлар синамаси мусбат бўлса, жигардаги метастазларни олдини олиш мақсадида жарроҳлик амалиётини бажаришади. Альтернатив ёндошишлардан бири шунга асосланганки генетик текширишда уму-

мий шикастланиш акс эттирилади, патологик жараён бутун МОБ бўйлаб диффуз тарқалган ва узоқ муддатли ремиссиянинг имконияти йўқ. Иккинчи ёндошиш ҳам ўзининг камчиликларига эга бўлиб, бунда тарқоқ метастазлар кечиктирилган жарроҳлик амалиётларига олиб келади ва гастринома ўрнига бошқа эндокрин ўсмани олиб ташлашга сабаб бўлиши мумкин.

Учинчи ёндошиш Thompson et al. Thompson тавсияси бўйича кўпгина жарроҳларга қулай келади ва узоқ муддатли ремиссияга эришилади. Сўнгги ёндошиш, баҳолаш босқичида бўлиб ва ҳозирги пайтда кўпчилик томонидан маъқулланилаяпти. Proye, учинчи альтернатив ёндошишни, яъни Thompson et al ва Thompson таклифларини қўллаиди.

Жарроҳлик амалиётидаги кейинги босқичлар қуйидагилардан иборат:

а) гастрин ёки ногастрин секреция қилувчи хавфли эндокрин ўсмаларни олиб ташлаш мақсадида чап томонлама панкреатэктомия;

б) IOUS ва пайпаслашдан сўнг барча мавжуд бўлган меъда ости бези бошчасини ўсмаларини энуклеацияси;

в) учбурчак лимфа тугунларини олиб ташлаш;

г) дуоденотомия ва аниқланган микрогастриномаларни олиб ташлаш 60%-90%;

д) интраоперацион секретин стимулловчи синама назорати остида жарроҳлик амалиётини тўлиқлигини аниқлаш, бу йўналиш узоқ эугастринемияга олиб келадиган 91% ва 27% ҳолларда секретин стимуляциясини негатив синамасига олиб келади, кузатув муддати 1 дан 13 йилгача.

Гастриномаларни даволашда ҳал қилинмаган саволлар ва келишмовчиликлар. Селектив ҳолларда Виппл (Whipple) жарроҳлик амалиётини бажариш тавсия қилинадими? Ўтмишда ўлим сонини ортиши ва соғломланиш имкониятини чегараланиши туфайли Виппл жарроҳлик амалиётини бажариш тақиқланган эди. Протон насос ингибиторлари ихтиро қилингандан сўнг касалланиш кескин камайди. Яқинда, Imamura & Takahashi, Declore, Friesen, Stadil et al шуни исботлашдики, 12 бармоқли ичак деворининг ўсмасини кўпчилик шаклида, катта периампуляр инвазив гастриномаларда ва экстенсив перидуоденал лимфа тугунларда жигарга метастаз бермаган бўлса, ҳамда спорадик ҳолатларда, хаттоки касалликдан соғайиб кетиш билан бу муолажа хавфсиз бажарилиши мумкин.

Гастриномани муваффақиятли резекциясидан кейин антисекретор дори воситаларини қўллашни тўхтатиш мумкинми? Йўқ. Таъкидланишича, узоқ муддат мавжуд бўлган гипергастринемия авто-

ном секретловчи фундус гиперплазиясига олиб келади. Жарроҳлик амалиётидан бир йилдан кейин ҳам 23% ҳолларда персистенция билан ва бу ҳол уч йилдан кейин йўқолади. Бу ҳол буйракни муваффақиятли кўчириб ўтказишдан кейин автоном учламчи гиперпаратиреодизм ривожланиши билан кечувчи қалқонсимон олди безининг паратгармон секрециясига ўхшайди. Антисекретор дори воситаларини эрта муддатга тўхтатиб қўйиш ўтқир меъда гиперсекрециясига ва оғир рефлюкс эзофагитга олиб келиши мумкин.

Жигарда метастазлар бўлганда циторедуктив жарроҳлик амалиёти тавсия қилинадими? Ҳа. Агар метастазлар солитар ёки ҳар ҳолда унилобар бўлса, бирламчи учоқ резекция қилинган бўлса ва бемор жарроҳлик амалиётига тайёр бўлса. Метастазлар олиб ташлангандан кейин 5 йиллик яшаш муддати 28% дан 79% гача ортмоқда. Кўпчилик муаллифлар бирламчи учоқни муваффақиятли резекциясидан кейин метахром жарроҳликни тавсия қилади.

Жарроҳлик йўли билан даволаниладиган гастринома турлари мавжудми? «Бирламчи лимфа тугунлар» деб номланувчи ва юқори мезентерал артериядан ўнгда жойлашган дуоденал гастриномалар, панкреатик гастриномаларга нисбатан яхшироқ натижаларга олиб келади.

MEN-1 синдромидаги дуоденал локализацияли спорадик ўсмалар нисбатан яхшироқ натижаларга эга; 5-10 ва 20 йил яшаш муддати билан 62%га қарши 94%, 50%га қарши 75% ва 31%га қарши 58% монанд равишда. Бу оилавий скрининг ўтказилиши туфайли эришилган эрта ташхис ютуғидир.

Болаларда гастринома ўзини қандай тутади? Бу жуда қизиқарли савол. Wilson 16 ёшгача бўлган болаларда метастатик гастриномаларни 5 та ҳолати ҳақида маълумот берди ва уларда тотал гастрэктомия усули билан даволангач 25 йил давомида кузатилган, шулардан жарроҳлик амалиётидан 14 йилдан сўнг битта ўлим ҳолати кузатилган.

ВИПома

Випомалар (вазоинтестинал пептид секрецияловчи ўсмалар)-диарея қўзғатувчи ўсмалар бўлиб, камдан-кам ҳолларда учрайди ва 10 миллион аҳолига 1 та бемор тўғри келади. 1987 йилда 201 ҳолат ҳақида баён қилинган эди (3-расм. Глюкогонома).

Сувсимон деарея клиник синдроми, гипогликемия ва ахлоргидрия (WDHA) ҳоллари яхши таърифланган. 80% ҳолатларда ўсмалар меъда ости безида жойлашади, 10% MEN-1 синдромида учрайди. Улар кўпинча меъда ости беи танасини чап қисмида ёки дум қисмида

жойлашади, диаметри 3 см дан кўпроқ бўлади, хавфли бўлиб 60% ҳолларда жарроҳлик вақтига яқин метастазлар беради. КТ ва СРС усуллари ёрдамида жарроҳликдан олдин жойлашишини осон аниқланади.

Жарроҳлик усули бирдан-бир ҳаётни сақлаб қолувчи усул ҳисоблансада, фақатгина 15% беморларда узоқ яшаш имкони бўлади.

Випомалар 10-20% ҳолларда экстрапанкреатик бўлиши мумкин, кўпинча болаларда. Улар ретроперитонеал ўсмалар сифатида ҳосил бўлади ганглионеврома, нейробластома ёки феохромоцитомга кўринишида бўлади. Меъда ости безини эндокрин ўсмалари орасида соматостатин рецепторлари аналоглари таъсирига энг яхши респондёрлар — випомалардир. Жарроҳлик амалиётидан олдин, шунингдек хавфли ўсмаларни узоқ муддатли терапиясида ҳам уларни қўллаш зарурдир. Уларнинг таъсирида диарея бир неча соат давомида ҳатто қабзиятга ҳам ўтиши мумкин, метастазлар камайиб ва ўсмани ўсишининг секинлашуви ҳақида ҳам тахминлар бор. Ўсма хажмларининг кичрайиши учун хавфли жарённинг узоқ муддатли соматостатин аналогларига терапияси ва стрептозоцин ва интерферондан тўғал парентерал озикланиш усуллари асосланган. Гиперкальцемиянинг 50%ида випомалар кузатилади ва бу ҳолларда камдан-кам қалқонсимон олди бези ҳисобига бўлади ва у панкреазалар олиб ташлангандан кейин у йўқолиб кетади. Бу жуда қизиқ ҳол бўлиб охиригача аниқланмаган.

Агар панкреатик ўсмалари бор беморларда ВИП даражаси доимо юқори бўлса, одам панкреатик полипептиди (hPP), простагландинлар, нейротензин, меъда ингибирловчи полипептиди (GIP) ва бошқалар, пептид гистидин, изолейцин ва метионин каби гормонларнинг миқдори ҳам ошади.

Глюкогономалар

Випомаларга ўхшаб глюкогономалар ҳам аниқ, клиник синдромлари билан тўлиқ ҳолда жуда кам учрайди. 1982 йилга қадар 130 та ҳолат ҳисобга олинган бўлиб, 1987 йилга келиб уларнинг сони 201 тага етди. Ҳисоблашларича 20 миллион аҳолига 1 та ҳолат тўғри келади. Биринчи марта бу ҳолат Францияда 1979 йилда тасвирланган бўлиб, Виппл жарроҳлик амалиётидан кейин, бемор хавфли ўсма бўлишига қарамасдан 14 йил яшаган (4-расм. Глюкагонома).

Шунга қарамасдан, глюкагономалар қандли диабетдан ўлганларни ёриб кўрилганда 1% топилади (реактив глюкагонома), яна тўсатдан меъда ости безини кесиб олишганида инсулома ёки гастринома

билан олинган беморларда MEN-1 билан тез-тез учраб туради. Бундай ҳолларда ўсмаларга ташхис қўйишда иммун бўёқлари ёрдамида ҳам аниқласа бўлади, агарда жарроҳлик амалиётига қадар бемор зардобидида глюкагон бўлган бўлса синдромда шундай ҳолатларни қаторига инсулинга боғлиқ бўлмаган қандли диабет, некротик кўчиб юривчи эритема, озиб кетиш, камқонлик, гипоаминоацидемия, тромбоз ва депрессиялар киритиш мумкин. Бу касаллик патофизиологияси охиригача аниқланмаган. Глюкагонни миқдорини қон плазмасида 10-100 марта ошириш ташхис қўйишда катта аҳамияти эга, аммо хромотографик текширувлар иммунреактивликнинг гетерогенлигидан далолат беради («катта зардобли глюкагон» ёки макроглюкагон).

Ўсмалар яқка ҳолда, катта, кўпинча чап томонлама ва 70% ҳолларда ҳавфли бўлиб, секин ўсувчи ва тез қайталоғчи бўлиши мумкин. Ўсма метастазлари диметил-триазено-имидазол-карбоксимид (ДТИС) ларга яхши жавоб беради. Аниқроғи ҳамма глюкагономалар ва унинг метастазлари соматостатинни яхши қамраб олади, шундай қилиб жарроҳлик амалиётидан олдинги жойлашиши СРС ёрдамида бевосита аниқлансада, лекин ўсма ҳамма вақт ҳам СРС аналоглари билан даволанишга сезувчан бўлавермайди.

Инсулиномалар

Инсулинома — эндокрин ўсмалар ичидаги меъда ости безининг энг кўп учрайдиганидир ва 1 млн, аҳолига 5 та ҳолат тўғри келади. Амалиётда агар нейрогликопения аниқланса бу ташхис осонгина қўйилади. Ташхис қўйиш учун касаллик ҳуружи пайтида бемор қонидаги инсулин миқдори аниқланилади. Агарда зарурият бўлса - оч қолдириш усули бор, шу пайтда эдоген инсулин ва С пептиди секрециясини ноадекватлиги юзага келади. Инсулинома жарроҳлик амалиётидан олдин соматостатин рецепторларини йўқ бўлишига қарамасдан одатдагидай жойлашади. Ўсмалар одатда интрапанкреатик жойлашган бўлади, аммо МОБ гетеротопик ҳолатида ҳам жойлашиши мумкин бунини ЭС усулида осонгина аниқласа бўлади.

Камдан-кам ҳолларда, агарда ўсма безининг дум қисмида ёки оёқчалар томонида бўлса, жарроҳлик амалиёти пайтида жарроҳ, қўли етадиган жойда бўлса ЭС усули сохта-манфий натижалар бериши мумкин. Агар ўсма жуда кичик бўлиб, безининг бош қисмида жойлашса, интраоперацион ультратовуш ташхиси керак бўлади. Шундай экан инвазив усуллардан, мисол учун селектив бирламчи эксплорациядан илгари интерартериал кальций юбориш шарт эмас.

94% инсулиномалар хавфсиз ўсмалар ҳисобланади, айниқса ўсма безнинг бош қисмида жойлашган бўлса, ўсмаларнинг асосий жарроҳлик усули — энуклеациядир. Шунга қарамасдан 31% гача оғриқлар, 11% гача оқмалар учрамоқда. Оғриқни камайтириш мақсадида кириш найчасини безнинг IOUS усули билан ва яна жарроҳлик амалиёти даврида ва ундан сўнг даволаш олиб бориш зарур.

Хавфли ўсмалар 6% ҳолатларда кузатилди, агарда проинсулин 40% дан (нормада 22%) юқори бўлса унинг хавфлилигига шубҳаланиш мумкин. Шу гуруҳ, беморлар учун кенгайтирилган резекция таклиф қилинади.

Рецидивларнинг учраши 5 йил ичида 63% да кузатилган. Жарроҳлик амалиёти агрессиясидан кейинги метастазлар ўртача ҳисобда 1 дан 4 йилгача бўлади.

Соматостатиномалар

Соматостиномалар жойлашиши бўйича панкреатик ёки дуоденал бўлиши мумкин. Панкреатик соматостиннома синдроми Ganda et al томонидан 1977 йилда ўт қопида тошлар билан, енгил диабет ва стеатореяси бўлган 50 ёшли аёл мисолида таърифланган. Ўсма кўпинча хавфли, лекин секин ўсувчидир. Соматостатинни қон зардобида аниқлаш зарурдир, чунки уни миқдори 50 мартагача (1000 мартагача) ортиши мумкин. Дуоденал соматостиномалар уларнинг периампуляр жойлашиши сабабли билиар обструкция билан кечади. Улар хавфли, лимфа тугунлардаги локал инвазияси билан, улар соматостатин секрециясидан кўра, кўпроқ позитив бўялиш билан характерланиши мумкин. Улар псамоматоз таначаларга эга ва Реклинггаузен нейрофиброматоз индикаторлари сифатида қаралиши керак, чунки уларнинг 50% и шу гуруҳ беморларида аниқланган ва ретроспектив ташхис қўйилган.

Соматокрининомалар

Бу ўсма жуда кам учрайди. Бугунги кунда фақат 31 ҳолда шундай ташхис қўйилган, булардан 21 таси экстрапанкреатик жойлашган ва 10 таси панкреатик.

Экстрагипофизар ўсмалар 1/125 ҳолларда экстрапитуитар ўсмада ўсиш гормонини секрециясини ортиши сабабли акромегалияни келтириб чиқаради, ва турк эгарчаси катталашуви билан кечиши мумкин. Шундай қилиб акромегалияли беморни МРТ қилган вақтда

гипофиз аденомаси кўринмаса, албатта қорин бўшлиғининг КТ ўтказилиши шарт.

Бу ўсмалар кўпинча мультисекрецияловчи, катта, хавфли ва меъда ости безини чап қисмида жойлашган ва уларни олиб ташлаш акромегалияни дарҳол тузалишига олиб келади. Соматостатинни ушлаб қолишига қарамасдан, кўпинча рецидив беради ва айрим ҳолларда дифференциалланмаган.

hPPомалар

Камдан-кам учрайди, одам панкреатик полипептидини (Human pancreatic polypeptid -hPPomas) ажратувчи ўсмалар, ўсмада ва қон зардобда hPP миқдорининг юқори бўлиши билан 20 ҳолати ҳақида баён қилинган. Улар кўпинча нофаол бўлади ва ҳеч қандай специфик абдоминал оғриқлар ва вазни камайиши каби белгилар билан намоён бўлмайди, аммо баъзан випомаларга ўхшаб диарея кўринишида намоён бўлади. Улар панкреазаларда тенг тақсимланган, ҳажми катта ва хавфли, кўпинча метастазлар беради, лекин секин ўсади. hPPспецифик эмас деб қабул қилинган, чунки яра касаллигида, диабетда, яллиғланиш жараёнларида, буйрак етишмовчилигида ва носпецифик диареяда унинг даражаси юқори бўлади. Овариал карциноид ва гиперпластик меъда ости бези ҳам hPPни ажратмайдиган эндокрин панкреатик ўсмага яқин бўлса ҳам hPPни секреция қилиши мумкин. Бу пептидни муҳимлиги шундаки уни MEN-1 синдромининг диагностикасида қўлланилиши бугунги кунга қадар турли мунозараларга сабаб бўляпти.

Тиреокальцитонин ишлаб чиқарувчи ўсмалар

Соф кальцитонин ажратувчи меъда ости бези ўсмаларини ҳаммаси бўлиб 7 та ҳолати ҳақида баён қилинган. Бундай ўсмалар спорадик ва хавфлидир ҳамда диарея билан намоён бўлади. Фарқловчи белги бўлиб пентагастринни стимуллаш синамасига реакция бўлмаслиги, уни қалқонсимон безни медулляр саратонидан фарқлашга ёрдам беради.

Қалқонсимон безда қўшимча тугун бўлса бу яна ҳам кўпроқ англашилмовчиликка олиб келиши мумкин. Бу ўсмалар стрептозоцин ва соматостатинга яхши жавоб беради. Меъда ости безини мультисекрецияловчи эндокрин ўсмаларини ярмида кальцитонин ажратилиши кузатилади.

Паратгормонга монанд протеин ажратувчи ўсмалар

ВИПомалар бўлимида айтиб ўтилганидек, эктопик гиперкальцемика синдром панкреатик учоқ туфайли бўлиши мумкин. ПТГ ажратувчи ўсмаларни 10 та ҳолати ҳақида баён қилинган. Экзокрин панкреатик йўлларда ПТГга-монанд протеин ажратувчи эндокрин ва эндокрин бўлмаган тўқимадан ўсмалар пайдо бўлиши мумкин. Касаллик намоён бўлган пайтда беморлар кўпинча оғир аҳволда бўлади ва жарроҳлик амалиётидан олдин гиперкальцемиyani тиббий назорати зарурдир. Ўсмалар хавфли бўлмаганлиги учун жарроҳлик амалиёти уларни олиб ташлашдан иборат.

Wynick et al MEN-1 синдроми кўламида ягона бемор ҳақида маълумот берган.

Мультисекрецияловчи ўсмалар

Кўпгина эндокрин панкреатик ўсмалар у ёки бу синдром учун жавоб берувчи махсус гормондан ташқари, ўзида бошқа пептидларни ҳам сақлайди. Мультисекреция — хавфлилик белгиси.

Кўпинча уларда кальцитонин ажралиши кузатилади, аммо у одатда клиник аҳамиятга эга эмас. АКТГ ёки КРГ гиперсекрецияси туфайли юзага келган ўткир ёки нимўткир эктопик Иценко-Кушинг синдроми 5% хавфли гастриномаларда ва 20% MEN-1 синдромидаги хавфли гастриномалар кўламида учрайди. Бу синдромлар соматостатин рецепторлари аналоглари билан даволашдан ташқари митотен терапиясини ва фақат мажбурий билатерал адреналэктомиyani талаб қилади.

Эндокрин ўсмаларнинг камёб кўринишлари

Эндокрин панкреатик ўсмаларнинг айрим ноёб кўринишлари борки, уларни кўриб чиқиш керак. Булар қуйидагиларни ўз ичига олади:

1) Ўсма ва уларни метастазларини кистоз дегенерацияси. Ўсмаларни метастазлари кистоз характерга эга 30% карциноидларни ўз ичига олган ҳолда, бирламчи ўсмаларни ўзи кистоз бўлиши мумкин ёки сохта киста деворидан ривожланиши мумкин. Улар панкреатик кистoadеномалардан ҳам ривожланиши мумкин Von Hippel Lindau синдроми бундан мустасно.

2) Кимёвий терапия билан индуцирланган мультисекреция. Стрептозотоцин билан кимётерапия ўтказилгандан сўнг ягона бир ходиса

ҳақида баён қилинган инсулинома синдромини глюкагономага айланиши ва яна бир ҳодиса кальцитонин ажратувчи ўсма Золлингер-Эллисон синдромига айланиши кузатишган.

3) Индуцирланган кимётерапия билан таққослаш. Кимётерапиядан сўнг анапластик ўсмага айланган.

4) Ноёб биокимёвий топилмалар. Оролча ҳужайраларини ўсмаси туфайли бажарилган чап томонлама панкреатэктомиядан сўнг гиперрамонемияга олиб келган ягона ҳолат.

5) «Нопанкреатик» интрапанкреатик ўсмани пайдо бўлиш имконияти. Мультицентрик катехоламин секрецияловчи, панкреатик ганглио-нейробластомаси бўлган 2 ёшли болада Whipple резекцияси туфайли тузалган ягона ҳолат баён қилинган.

Оролча ҳужайраларининг нофаол ўсмалари

Умуман меъда ости безининг эндокрин ўсмаларининг 15% гормонлар гиперсекреция аломатларисиз намоён бўлади ва шунинг учун улар нофаол деб ҳисобланилади. Шунга қарамасдан улар ўзларининг эндокрин хусусиятларини йўқотмайдилар, хроматографии А ва нейроспецифик эналазага (NSE) позитив билан бўяладилар, ва прогормонларни секреция қилиши мумкин, лекин рецепторлари бўлмаганлиги туфайли клиник белгилари кузатилмайди.

Бундай ўсмалар 70% ҳолларда меъда ости безининг бошчасида жойлашган бўлиб, ўзининг вазни билан ёки абдоминал оғриқлар билан ёки билиар обструкция билан клиник намоён бўлади. 50% ҳолларда улар пайпасланади ва кўпинча кистоз ва секин ўсувчи бўлади.

Ҳар қандай ҳолларда ҳам секин ўсувчи экзокрин панкреатик ўсмаларни келиб чиқишида эндокрин табиатини ҳисобга олиш керак. Агар жарроҳлик пайтида шубҳа пайдо бўлса, дарвоза венасидан қон олиб гормонларни аниқлаш зарур, иммун бўяқларини кўргазмали қилиб, айрим ҳолларда позитив hPP га олиш керак. Бунда 72% негатив лимфа тугунларда, 44% локал инвазияда ва 40% метастазлар мавжудлигида, 5 йиллик яшаш муддати билан шиддатли жарроҳлик кўрсатма бўлиб ҳисобланади.

Гормонал фаол ўсмали беморларни жарроҳлик амалиётига тайёрлаш

Ҳозирги вақтда жарроҳлик амалиётига беморларни тайёрлаш ва уларни эуметаболик ҳолатига олиб келиш учун қатор дори-дармон-

лар мавжуд. Бундан ташқари, метаболик ҳолатлар хавфи юқори бўлганда, тезкор жарроҳлик амалиётига ўрин йўқдир.

Инсулиномаси бор беморлар жарроҳлик амалиётига диазоксид гуруҳи препаратлари билан тайёрланиши керак. Агар ушбу препаратлар билан синов ижобий бўлса, жарроҳлик амалиёти катта хавф туғдирса ёки бемор ҳолсиз бўлса жарроҳлик амалиёти қолдирилиши мумкин. С. Proye (1998) тажрибасида каердадир кўр-кўрона ўтказилган, чап томонлама резекциядан кейинги беморнинг 20 йиллик муваффақиятли медикаментоз даволагани, ва шундай қилиб Whipple жарроҳлик амалиётидан кейин келиб чиқувчи диабет касаллигидан қочгани (айрим бир бошқа ҳолларда бу жарроҳлик амалиётисиз бўлмас эди) тўғрисида ёзган эди.

Гастрономали беморлар протон насос ингибиторлари билан жарроҳлик амалиётига тайёрланиши керак. Чунки бу усул Брунерий (Brunerian) реактив гиперплазиясини пасайтиришга ва шу билан ошқозондаги кислота гиперсекрециясини пасайтиришга ёрдам беради.

ВИПомалардаги метаболик ўзгаришларни SMS аналоглари ва шунингдек бундай беморларда жарроҳлик амалиётигача тўлиқ парентерал озиқлантириш йўли билан назорат қилиниши керак. Глюкогонома синдромида катаболик бузилишлар ҳам худди шундай усул билан даволаниши мумкин.

Панкреатик фистулаларни жарроҳлик амалиёти вақтида ва ундан сўнг олдини олиш чоралари

Тажрибали жарроҳлар томонидан бажарилган энуклеацияда ҳам панкреатик фистулаларнинг пайдо бўлиши ҳанузгача 10%ни ташкил этади. Бу асоратни олдини олиш учун айрим муаллифлар қисман панкреатэктомиyani, Ру бўйича илмоқ кўринишли Y-шаклидаги анастомоз қўйишни тавсия қилишади, энуклеациядан кўра, бу усул кенг тарқалмаганлиги сабабли, бу усулни қўллаганда фистулаларнинг асорати 15% етар эди. Меъда ости безини асосий йўлини резекциясидан сўнг ёки меъда ости безини ўрни энуклеациядан сўнг елим модда сифатида фибринни ишлатилаши кенг тан олинган.

Маълумотларга кўра 52та Whipple бўйича панкреатоген анастомозсиз бажарилган жарроҳлик амалиётидан кейин, лекин меъда ости бези йўлини боғлаш билан ўтказилган жарроҳликда фистулалар учраши 4%гача бўлган. Жарроҳлик амалиётидан илгари соматостатин аналогларини қўллаш фистулалар ҳосил бўлишини камайтирмаган, лекин секретнинг ажралишини камайиши ва фистулаларни узоқ мавжудлиги кўринишида ижобий самарадорлигини оширди.

С. Proye меъда ости безида бажарилган жарроҳлик амалиётидан сўнг сўрувчи дренажни таклиф қилади. Агар шунга қарамасдан фистула ҳосил бўлса, тотал парентерал озиклантириш ўрнига С. Proye SMS аналогларини ва кам миқдорларда темир радиотерапиясини ҳам қўллайди, шу тариқа бир неча кундан сўнг эса фистулалар қуриydi.

Жигар метастазларини ва уларнинг секрециясини даволаш

Жарроҳлик амалиётидан олдин қўлланилган дорилар, жарроҳлик амалиётидан кейин метастазлардаги гиперсекреция назорати учун ҳам қўлланилиши мумкин. SMS аналоглари бўйича, рецепторларни бошқарувини пасайиши бир неча ҳафтадан сўнг сезувчанликни пасайишига олиб келиши мумкин. Бунда дори воситаларини миқдорини кўпайтириш керак эмас, аксинча уни қўллашни бекор қилиш керак, бу эса қайтадан дори воситаларини қабул қиғунча рецепторлар бошқарувини орттиришига имконият яратади. SMS аналогларини узоқ муддат қўллаганда С. Proye катта самарага эришиш учун ҳафтасига бир маротаба дори восита инъекциясини қолдиришни тавсия этади.

ВИПомаларни ўсишида SMS аналогларни қўллаш имконияти ҳақида савол туғилди. Кейинги текширишлар бундай самара йўқлигини кўрсатди.

Moertel et al нейроэндокрин ўсмаларда цитостатик кимётерапия таъсирини ўрганишди. Барча кўринишдаги ўсмалар учун стрептозотин, 5-флюорорацил, доксорубицин ва хлорототин ва глюкономаларда диазено-триазено имидазол карбоксамид (DTIC) қўлланилди. Яхши натижалар стрептозотин билан доксорубицин комбинациясида эришилди, сезувчанлик 69%, бироқ, ўртача яшаш муддати 2,2 йилни ташкил этди.

Erikson et al стрептозотинни биринчи қатор препаратлари сифатида тавсия этади, 45% талабга жавоб берувчи модда сифатида, бунда интерферон 63%, ва ниҳоят SMS аналоглари 28% бунинг натижасида дори воситалари шу кетма-кетликда қўлланилганда умумий яшаш муддати 6, 7 йилга етди.

Жигарни тотал деваскуляризацияси ва жигар артериясини боғлаш кўпинча карциноидларда қўлланилинади ва 25% ўлимга олиб келади. Жигарни вақтинчалик деартерилизацияси хавфсиз альтернативага айланиб, ҳамма натижалар ҳанузгача таҳминийдир. Бундан ташқари хемо-эмболизация ва SMS аналоглари билан комбинация кенг қўлланилади. Бир даволаш курси давомида жигарни

фақат бир бўлагида хема-эмболизация ўтказилиши керак. Портал тромбоз энг асосий қарши кўрсатмалардан биридир. Умуман 80% беморлар биокимёвий томондан, 30-50% ўсмани ўсиши жиҳатидан, 3 йиллик давомийлик билан, аммо яшаш муддатини давомийлиги ҳали ҳам муаммодир.

Жигарни кўчириб ўтказиш ёки меъда ости безини оролча ҳужайраларини бир вақтда имплантантациясиз метастатик карциноидлари каби панкреат эндокрин ўсмаларни метастазлари учун кўриб чиқилган. Ўлим кўрсаткичи ва касалланиш юқори бўлиб, Richmaуег et al томонидан кўрсатилган 5 йиллик яшаш муддати 82% га етганлардан ташқари уларнинг самараси етарли бўлмаган. Ва ниҳоят, жигар метастазларининг цито-редуктив жарроҳлиги агар беморда хавф юқори бўлса энг яхши усуллардан бўлиши мумкин. Бундай жарроҳлик 5 йиллик яшаш муддатини 28%дан 79%гача узайтиради. Шунга қарамасдан, 5 йилдан сўнг тарқоқ метастазларни резекцияси бор барча беморларда ўсма рецидивига эга бўлиб, 8 йилга келиб эса худди шулар чегараланган метастазлар резекцияси рецидивига ҳам эга бўлади.

8-БОБ. Далилларга асосланган тиббиёт

Хар бир шифокор ўз ҳаётида бир марта бўлса ҳам, албатта, шифокор маҳоратининг моҳияти ҳақида уйлаб кўрган. Ушбу саволга анъанавий жавоб таҳминан қуйидагича: «Шифокор маҳорати касалликларнинг сабаби ва патофизиологик механизмларини тушуниш учун зарур бўлган билимлар қўлами, клиник тажриба, интуиция билан биргаликда «клиник тафаккур»ни таъкил этувчи хусусиятлар йиғиндисидан таркиб топади». Анъанавий врачлик таълими доирасида сингдириладиган «клиник тафаккур» тушунчаси аниқ ва бир бутун даволаш концепциясini аниқлашмайди ва асосан буюк табиблар ҳаётидан ҳикоялар ва «катта шифокорлардан»дан ўрнак олиш ҳақидаги ўғитларга асосланган.

Ўтган аср 80-90-йиллар чегарасида инглиз забон тиббиётда янги фан соҳаси — клиник эпидемиология шаклланди. Шифокор маҳоратини илк бор қатъий илмий принциплар нуқтаи назаридан кўриб чиқишга ҳаракат қилган канадалик олимлар гуруҳи — Онтариодаги Мак Мастер университетидан D. Sackett, B. Haynes, G. Guyatt ва P. Tugwellнинг ишлари жуда машҳур бўлди. Мазкур илмий принциплар гарбдаги тиббий амалиёт услубига ва врачлар дунёқарашига жиддий таъсир кўрсатди ва кўрсатмоқда. Афсуски, сўнгги вақтларга қадар бизнинг шифокорларимиз янги концепция билан умуман таниш эмас эдилар.

Клиник эпидемиология шифокорлик амалиётининг илмий асослари — клиник ҳулосаларга келиш учун қоидалар тўпламини ишлаб чиқади. Клиник эпидемиологиянинг бош қоидаси қуйидагича: хар бир клиник ҳулоса аниқ исботланган илмий далилларга асосланиши лозим. Ушбу қоида «evidence-based medicine» номини олди. Бу айнан таржимада — «далилларга асосланган тиббиёт» маъносини, янада аниқроқ қилиб ифодалаганда «илмий асосланган тиббий амалиёт», ёхуд «илмий исботловчи тиббиёт» деганидир.

Врач клиник муаммо ечимларини излашда турли ахборот манбааларидан фойдаланиши ва ҳилма-ҳил, баъзан бир-бирини инкор этувчи далил ва тавсияларга эга бўлиши мумкин. Шу сабабли илмий асосланган тиббиёт амалиётининг фойт муҳим принципи - маълумот-

ни танқидий нуқтаи назардан таҳлил этиш билан боғланган: ҳар бир далилнинг “салмоғи” қанча катта бўлса далил қўлга киритилган тадқиқотнинг илмий услуби шунча қатъий бўлади. Рандомизланган, яъни ихтиёрий равишда танланган беморлар ва назорат гуруҳи беморлари мутлақо объектив ҳолда текшириш, назорат қилинувчи тадқиқотлар «олтин стандарт» ҳисобланади. Алоҳида шифокор тажрибаси ва экспертлар ёки «обруйи кишилар»нинг фикри етарлича илмий асосга эга эмас, деб қўриб чиқилади.

Ҳаммага маълумки, фақат тажриба фанда нима ҳақиқий эканини кўрсатиши мумкин. Тажриба қанча пухта ўтказилган бўлса натижаларнинг артефактларга ва воқеаларнинг тасодифан бир-бирига мос келиб қолишига эмас, балки ҳодисалар ўртасида амалда мавжуд алоқаларга боғлиқлиги эҳтимоли шунча юқори бўлади. Қайта такрорланиш — маълумотлар объективлигининг жуда муҳим шартларидан бири. Фундаментал биотиббиёт фанларидан фарқли ўлароқ, клиник тиббиётни экспериментал жониворлар устида, сунъий шароитда етиштирилган тўқималар ёки ҳужайра мембраналарида эмас, балки фақат жонли одамларда ўтказилган тадқиқотлар жавоб бериши мумкин бўлган масалалар қизиқтиради. Клиник тадқиқотларни «соф эксперимент»лар сирасига киритиб бўлмайди. Ҳақиқатда бу ерда тадқиқот объекти — ўз хатти-ҳаракатларини ўзи белгилайди, илмий тажриба ўтказувчи врач эса шахсий касб тажрибаси, баъзан хато фикрлари билан иш олиб боради. Шу сабабли клиник тадқиқотлар асосида доим мунтазам хатоликлар, (олдиндан янглишишлар) ётади ва фақат илмий принципларга риоя қилингандагина уларга йўл қўймаслик мумкин. Рандомизланган назорат қилинувчи клиник тадқиқотлар бундай тамойилларга тўла маънода жавоб беради. Улар албатта тажриба ва назорат гуруҳлари мавжудлигини назарда тутаяди, беморлар гуруҳларга тасодифий тарзда тақсимланади (рандомизация), бунда гуруҳларнинг касаллик қандай якун топишига таъсир этувчи параметрлар бўйича фарқланмаслигига эътибор қаратилади.

Тадқиқотчи врач, айниқса беморнинг ўзи плацебо ёки дори қабул қилаётганини билмайдилар (икки томонлама кўрмасдан (билмасдан) тадқиқот ўтказиш усули). Барча беморлар муайян, кўпинча узоқ вақт давомида кузатув остида бўладилар (перспектив тадқиқот), пировардида тажриба ва назорат гуруҳларидаги клиник жиҳатдан муҳим бўлган сўнгги ҳолатларнинг (соғайиш, ўлим, асоратлар) келиб чиқиш тезлиги таққосланади. Кўпинча бундай тадқиқотлар ўтказиш учун турли илмий марказлар ҳамда мамлакатлардаги минглаб ва ўнг минглаб беморлар жалб этилади.

Замонавий ғарб мезонларига мувофиқ ҳеч бир янги даволаш, профилактика ёки диагностика усули рандомизланган назорат қилинувчи тадқиқотлар давомида ўтказилиши шарт бўлган пухта текширувларсиз тан олинishi мумкин эмас. Бундай ёндашув Ўзбекистонда мавжуд амалиётдан кескин фарқ қилади. Масалан, бизнинг мамлакатимизда гипербарик оксигенация усули анча кенг тарқалган. Мазкур усулни қўллаш бўйича 446 та клиник иш таҳлил қилинганда улардан фақат 5,4%н назорат гуруҳи экани маълум бўлди. Ҳеч бир ишда рандомизлаш ўтказилмаган, плацебо қўлланилмаган. Бошқа мисол — қатор ички касалликларни даволашда интенсивлиги паст бўлган лазер нурланишидан фойдаланишни олайлик. 561 та эълон қилинган ишларнинг фақат 10%ида назорат гуруҳлари бўлган, 1,8% ҳолатда плацебо — назорат қўлланилган. Шу билан бирга рандомизлаш тадбирининг бирор ишда бўлса ҳам қўллангани номаълум бўлиб қолмоқда. Ўтказилган таҳлил ушбу тадбирларнинг фойдасизлигини эмас, балки уларнинг фойдаси ҳақида илмий асосланган далилларнинг йўқлигини кўрсатди. Бундай турдаги ҳолатларга ҳам Фоль диагностикаси усулини, ҳам электрон («Кремль») таблеткаларни киритиш мумкин. Илмий исботланмаган даволаш ва диагностика усуллариининг бундай кенг тарқалишига мойиллик танқидий фикрлайдиган ҳар бир кишини сергаклантириши лозим.

Илмий асосланган тиббий амалиёт ғоявий маънода — бу қарор қабул қилишда обрўли шахс фикрига ёки чуқур ўрнашиб қолган анъналарга эмас, балки масъулиятли, ўз соҳасини яхши биладиган ва танқидий фикрлайдиган врач фикрига асосланиб тиббиётда асрлар давомида шаклланган авторитар муносабатлар тизимини либераллаштиришга интилишдир.

Анъанавий тиббий дунёқараш ва илмий асосланган тиббий амалиёт

Клиник тажриба ва интуиция шифокор маҳоратининг зарур таркибий қисмларидан биридир. Аммо ҳеч бир клиницист ҳилма-ҳил клиник ҳолатларнинг барчасидан яхши хабардор бўлиш учун етарли даражада бевосита тажрибага эга бўла олмайди. Шахсий тажрибанинг ғоят муҳимлигини инкор этмаган ҳолда илмий асосланган тиббиёт қўйидагиларга асосланади:

Клиник ҳолатларнинг кўпчилигида диагноз, алоҳида беморни даволашнинг истiqбол ва натижалари номаълум бўлади ва шу сабабли улар эҳтимоллар орқали ифодаланади.

Клиник кузатувлар асосида тахминларга асосланиб фикр юритиш ва мунагазам хатоликлар ётади, чунки улар илмий тажриба ўтказувчи врач томонидан кузатув объекти одам устида олиб борилган.

Ҳар қандай тадқиқотлар, шу жумладан клиник тадқиқотларга қутилмаган ҳол таъсир этиши мумкин.

Шу сабабли янглишишларга йўл қўймаслик учун клиницистлар тахминларга асосланиб фикр юритишни камайтириш усуллари ва тасодиф ролини баҳолашни ўз ичига олувчи мустаҳкам илмий принципларга асосланган кузатишларга суянишлари лозим.

Анъанавий клиник таълим биокимё, анатомия, физиология ва бошқа фундаментал фанлар асосида касалликларнинг ривожланиш механизмларини билишга йўналтирилган. Ушбу фанлар талаба-шифокорларнинг илмий дунёқараши ва кейин клиник тадқиқотлар ҳамда матбуотдаги чиқишларда намоён бўладиган фикрлашнинг индуктив методини белгилайди. Бундай таълим муайян бемордаги патологик жараён тафсилотларини тушуниш, даволашнинг моҳиятини ташкил этишига ишончни тарбиялайди ва натижада касаллик механизмларини билган ҳолда унинг қандай кечишини олдиндан айтиб бериш ва шунга мос даволаш йўлини танлаш мумкин бўлади.

Аммо касаллик биологиясини билишга асосланган клиник прогнозлар — бу фақат гипотеза бўлиб улар клиник тадқиқотлар давомида синовдан ўтишлари лозим. Гап шундаки, касалликнинг ривожланиш механизмлари фақат қисман тушунарли ва унинг қандай оқибатга олиб келишига кўплаб бошқа (генетик, экологик, ижтимоий) омиллар таъсир этади. Кўп сонли мисоллар бизни шунга ишонтирмоқдаки, назарий жиҳатдан даволаш самарасини таъминлаши керак бўлган таъсирлар амалда иш бермайди. Масалан, миокард инфарктини бошдан кечирган беморларнинг кўпинча тўсатдан вафот этиши кўпчиликка яхши маълум. Қутилмаган(қўққисдан) ўлим механизми юрак ритмининг юрак қоринчаларига оид бузилиши экани ҳам яхши маълум. Аритмияга қарши воситалар ёрдамида қоринчалар аритмиясини бартарф этиш ёки камайтириш билан қутилмаган ўлим хавфини пасайтириш мумкин, деган тахмин мантиқли кўринади. Кўпчилик врачлар ушбу мантиққа амал қилган ва шундай даволашнинг самарасига ҳеч шубҳа қилмаган ҳолда бундай беморларга аритмияга қарши терапия белгилар эдилар. Бундай ҳолат рандомизланган назорат қилинувчи текширишлари антиаритмик препаратлар қутилмаган ўлим хавфини пасайтирадигина эмас, балки, аксинча, уни кўпайтиришини кўрсатгунга қадар давом этди (масалан лидокаин эритмасини ўтқир аритмик ҳуруж даврида томир ичига жўнатиш).

Илмий асосланган тиббий амалиёт клиник қарорлар қабул қилиш учун асос сифатида бирламчи, бевосита ва асосли маълумотларга алоҳида аҳамият қаратади. Гап шундаки, дарсликлар тез эскиради, экспертларнинг фикри эса кўпинча бир-бирига қарама-қарши бўлиб кимга ишонишни ҳам билиб бўлмайди. Баъзан обрўли эксперт томонидан бир марта билдирилган фикр очиқ-ойдин кўриниб турган қарама-қарши фактларга қарамай, бир қўлланмадан бошқасига кўчиб юради. Мисол тариқасида ўткир миокард инфарктида лидокаинни профилактик қўйиш бўйича тавсияларни келтириш мумкин. 1974 йили матбуотда ўткир миокард инфаркตินинг дастлабки икки кунда лидокаинни профилактик қўйиш, ўлимга таъсир этмасда, қоринчалар фибрилляцияси хавфини сезиларли даражада камайтиради, деган хабар пайдо бўлди (7). Е. Браунвальд таҳрири остида чоп этилган «Юрак касалликлари» номли машхур қўлланма муаллифлари ушбу маълумотларга асосланган ҳолда лидокаинни профилактик қўйиш бўйича эскирган тавсияларни бера бошладилар (Ажабланарлиси шундаки, қўлланма матнида, шу жумладан унинг 1988 йилдаги учинчи нашрида ҳам лидокаиннинг ўлимнинг олдини олишга ижобий таъсир этмаслиги ҳақида мулоҳазалар йўқ). Ушбу фикрни амалда ҳамма қабул қилди ва у 90-йиллар бошига қадар кўпчилик шархлар ва монографияларда такрорланди. Ҳолбуки, 1990 йилга келиб 12 та рандомизланган назорат этилувчи кузатишлар натижалари эълон қилинганди ва уларнинг деярли барчасида миокард инфарктида лидокаинни профилактик қўйиш ўлим ҳолатининг ортишига олиб келган (8). «Юрак касалликлари» қўлланмасининг фақат 1992 йилда чиққан тўртинчи нашрида муаллифлар лидокаин қўйиш тактикасининг хато ва хатто зарарли эканини тан олдилар.

Илмий асосланган тиббий амалиёт принциплари қандай жорий этилади. Evidence-based medicine концепцияси муаллифлари илмий асосланган тиббий амалиёт принципларини реал ҳаётга жорий этишни қандай тасаввур этишади. Мисол тариқасида қуйидаги клиник вазиятни кўриб чиқамиз: госпиталга ҳаётида илк марта эпилептик тутқаноқни бошдан кечирган 43 ёшли бемор ётқизилади. Анамнездан маълум бўладики, мия чаноғи шикастланмаган, бемор ўртача даражада спиртли ичимлик истеъмол қилади (ҳафтада 1-2 марта), тутқаноқ юз берган кун ичти спиртли ичимлик ичмаган. Физикал текшириш чоғида меъёрдан четга чиқишлар аниқланган. Бош мияни компьютер томография воситасида текширишлар ҳам патология топмаган. Электроэнцефалография чоғида фақат носпециффик ўзга-

ришлар аниқланган. Фенитоиннинг (Дифениннинг) қўшимча дозаси вена ичига юборилгандан сўнг бемор препаратни перорал қабул қилишга ўтказилган. Бемор келгусида қандай тактика бўйича кузатув остида бўлади?

Агъанавий ёндашув. Даволовчи врач катта ёшдаги ҳамкасбларига маслаҳат билан мурожаат қилади, улар такрорий тутқаноқ хавфи анча юқори бўлгани сабабли (гарчи хавф даражасини ҳеч қим аниқ айтиб бера олмасда) препаратни профилактик қабул қилишни давом эттириш ва узок номаълум муддат давомида яшаш жойи бўйича шифокор назорати остида бўлиш зарур, деган фикрни билдирадилар. Даволовчи врач беморга ушбу маслаҳатларни беради, унга автомобил бошқариш-ни ман этади ва унинг келажаги ҳақида ноаниқ фикр билдиради.

Илмий асосланган ёндашув. Врач бошдан кечирилган эпилептик тутқаноқдан сўнг, мен бу ҳақда нима биламан, деган саволни ўз олдига қўяди ва бунга жавоб бера олмаслигини тушунади. Шунда у кутубхонага йўл олади ва у ерда MEDLINE маълумотлар базасига сўров юборади. У худди шу нарсани модемга уланган шахсий компьютер воситасида ҳам амалга ошириш мумкин. Врач epilepsy (эпилепсия), prognosis (прогноз) ва recurrence (такрорий тутқаноқ) калит сўзлари орқали 25 рефератдан териб олинган маълумотларни олади. Улар ўрганиб чиқилгандан сўнг муайян бир мақоланинг клиник вазиятга аниқ мос келиши маълум бўлади. Врач мақолани ксерокопия қилишга буюртма беради ва ундан такрорий тутқаноқ хавфи биринчи йил давомида 43%дан 51% гачани, дастлабки уч йил давомида 51%дан 60% гачани ташкил этишини билиб олади. Агар биринчи эпи-тутқаноқдан сўнг 18 ой давомида такрорий хуружлар кузатилмаган бўлса хавф 20% фоизгача камаяди. Доктор бу ҳақда беморга маълум қилади ҳамда препаратни қабул қилишни давом эттириш ва келгусида дори-дармонлар билан даволаш зарурати ҳақида маслаҳат олиш учун ярим йилдан сўнг мурожаат этишни тавсия қилади. Бемор ўзининг келажаги ҳақида аниқ тасаввурга эга бўлган ҳолда клиникани тарк этади, даволовчи врач эса ўз ишидан ички қониқиш ҳосил қилади.

Шубҳасиз, илмий асосланган тиббий амалиётни жорий этиш йўлида кўпгина қийинчилик ва тўсиқлар мавжуд. G. Gyatt et al энг муҳимларини қайд этади.

Амалиётчи врачларнинг кўпчилиги матбуотдаги чиқишларни танқидий баҳолаш принципларига эга эмас, уларни бундай кўникмаларни эгаллашнинг мураккаблиги чўчитади.

Одамлар тез ва оддий жавобларни афзал кўришади. Бир маъноли ва оддий рецептга эга бўлган «ошпазлик китоби» шаклидаги тиббий қўлланмалар уларни ўзига жалб қилади. Илмий асосланган тиббий амалиёт қўшимча вақт ва куч сарфлашни талаб этади ва бунинг врач асосий фаолиятдан «чалғитиш» деб тушуниши ҳам мумкин.

Кўпчилик врачларда ўз одатларини ўзгартириш учун етарли сабаблар мавжуд эмас.

Шундай бўлсада, ахборотларга тўла ғарб дунёсида илмий асосланган тиббий амалиёт принциплари (қоидалари) кенг тарқалди. 1996 йилда ўтказилган сўровлардан бири шунини кўрсатдики, Буюк Британиядаги умумий амалиёт врачлари клиник қарорларнинг 80%гачасини evidence-based medicine принципларига (қоидаларига) мувофиқ қабул қиладилар.

Албатта умумий амалиёт врачидан клиник вазиятларни ҳал этиш учун зарур бўлган далилларни ҳар сафар мустақил излаш ва танқидий баҳолашни талаб этиб бўлмайди. Айниқса замонавий илмий ахборотнинг ғоят етишмаслиги сезилаётган бизнинг мамлакатимизда бунинг имконияти ҳам йўқ. Бундан ташқари дунёдаги тиббиётга оид мақолаларнинг 80%и инглиз тилида чоп этилишини ҳисобга олиш зарур, шу сабабли бу тилни яхши билиш фойдадан ҳоли эмас. Ва ниҳоят, амалиётчи врач ихтиёрида зарур бўлган барча вақтли матбуот нашрлари мавжуд бўлганида ҳам у ғоят катта ҳажмдаги янги маълумотларни ўзлаштириш имкониятига эга эмас. Агар ҳар йили матбуотда эълон қилинадиган 4 миллион мақоланинг 1%и врачнинг даволаш амалиётига бирор-бир тарзда алоқадор бўлганида ҳам, унинг ҳар куни 100 га яқин мақолани ўқишига тўғри келарди. Ҳақиқатда эса, ижтимоий сўровларнинг кўрсатишича, ҳатто ўқитувчилик фаолияти билан шуғулланувчи врачлар ҳам махсус адабиётларни ўқиш учун ҳафтасига ўртача 2 соат вақт сарфлашар экан. Бундан ташқари мақолани ўқиб чиқишнинг ўзи етарли эмас, шунингдек олинган натижаларнинг ҳаққонийлигини танқидий баҳолаш ва уларни амалиётда қўллашни билмоқ лозим. Муаммони ҳал этишни энг мақбул йўли — илмий исботланган тиббиёт принципларига асосланган ҳолда амалиётчи врачлар учун тиббиётнинг энг муҳим масалалари бўйича клиник тавсиялар, систематик обзорлар (мунтазам шарҳлар), адабиётларга оид дайджестлар шаклидаги ахборотлар тўпламини тайёрлайдиган экспертларни жалб этишдан иборат.

Баъзи эндокринология соҳасига таълуқли йирик текширишлар қуйидаги натижаларни кўрсатди.

Қандли диабетли бор беморларида артериал қон босимни даволаш принциплари

UKPDS ва HOT кузатувлари:

1. Қон босимини яхши назорат қилиш гликемияни назорат қилишдан кўра макроқон -томир асоратларини кўпроқ олдини олади;
2. Тиазидсимон диуретиклар кичик ва ўрта дозаларда қон-томир тизими касалланиши ва ўлимнинг олдини олади;
3. Бета-блокаторлар қон томир касаллигининг иккиламчи про-филактикасида самарали восита эканлиги исботланган;
4. Индапамид ва АПФи комбинацияси самаралидир;
5. Кальций антагонистлари метаболик нейтралдир;
6. Микроальбуминурияда верапамил ишлатиш мақсадга муво-фиқдир;
7. Узоқ муддатли(пролонгацияланган) антигипертензив дорилар тавсия этилади.

Британияда ўтказилган регионал юрак изланишида (British Regional Heart Study) 7735 ўрта ёшдаги эркеклар 12,8 йил давомида кузати-лган. Бунда ортиқча вазн КД 2 турининг асосий хавф омили эканлиги аниқланди. Ортиқча вазнга эга бўлган эркекларда КД 2 тури тана оғирлиги индекси (ТОИ) 27,9 дан баланд бўлган эркекларда вазни меъерда бўлган эркекларга нисбатан 7 марта кўпроқ учраган.

АҚШ тиббиёт ходимлари изланишида (US Health Professional Study) 45-75 ёшдаги 51529 эркек 5 йил давомида кузатилган. Нати-жаларга кўра:

1. ТОИ 25-26,9 бўлган эркекларда КД 2 тури 2,2 марта кўп учраган
2. ТОИ 35 бўлган эркекларда КД 2 тури 42,1 марта кўп учраган.
3. 5 йил ичида 13,6 кг семирган эркеклар вазни 4,5 кг гача ўзгарган эркекларга нисбатан 4,5 марта кўпроқ диабетга билан ка-салланганлар. Семизлик қанча узоқ давом этса КД 2 тури ривожла-ниши эҳтимолли шунча кўп бўлади. 10 йил давомида ТОИ 30 дан баланд бўлганларда 5 йил давом этган семизликка нисбатан 2 марта кўпроқ КД учраган.

Мальмо кузатувида кўра, ГТБ беморлар озиш ва жисмоний машқ-лар дастурига киритилган бўлиб, улар бир йил давомида 6 кг га оздилар. 5 йилдан сўнг эса уларнинг вазни аввалгидан 2-3,3 кг га фарқ қилган. Назорат гуруҳи беморлари эса 0,2-2,0 кг га семирган-лан. 5 йил мобайнида назорат гуруҳи беморларининг 29 % да КД ривожланган ва асосий гуруҳда эса 11% дагина КД ривожланган.

Хулоса шуки, хаттоки секин аста озиш ҳам КД ривожланишининг олдини ишонarli камайтиради.

Швеция семизликга эга бўлган беморлар изланишида (Swedish Obese Subjects Study) 28 кгдан 15 кг озган беморларда қон-томир асоратлари хавф омиллари кескин камайган:

- гипергликемия — 23 марта;
- гиперинсулинемия — 6 мартага.

Da Qing изланишида (1997), жисмоний машқ ва пархезнинг медицинаментоз давосиз самараси ўрганилган. Натижада КД ривожланиши 31-46 % га камайган.

DRP изланиш 1996 йилдан бери 27 илмий марказда ташкил этилиб у 1079 беморда кузатув олиб бормоқда. Илмий изланиш натижасида қуйидаги тавсиялар ишлаб чиқилди:

- пархезни индивидул тарзда ҳисоблаш (вазнини камайтириш учун),
- чекишни тўхтатиш;
- спиртли ичимликлар истеъмолини чегаралаш;
- жисмоний машқлар қилиш;
- диабетни назорат қилиш;
- асабийлашишни камайтириш;
- қон босимни назорат қилиш;
- холестеринни камайтириш.

Қалқонсимон безининг баъзи касалликлари бўйича олиб борилган йирик изланишлар натижаларидан қуйидагилар маълум бўлди:

Оддий тугунли буқоқ (ОТБ) саратон касаллигига ўтиш хавфи солитар ёки кўп тугунли буқоқ бўлишидан қатъий назар — 3-5 % ни ташкил этади. (Giuffrida D 1995, Marqusee E et al, 2000).

Данияда енгил йод етишмовчилиги бор аҳолининг 9, 8%, ўрта оғирликдаги йод етишмовчилигида 14, 6% да пальпацияда қалқонсимон безида тугунлар аниқланди. Ушбу кўрсаткичлар сонографияда 15% ва 22, 6% гача ошди (Knudsen N, 2000).

Whickham изланишида ОТБ 5,3% аёлларда ва 0,8% эркакларда аниқланди (Tan GH, 1997).

Framingham изланишида ОТБ аёлларда — 6,4% ва эркакларда 1,6% учраган. Сонографик текширув натижасида бу кўрсаткич 20-30% га етган қариялар ва йод етишмовчилиги бор ҳудудларда ҳаттоки ундан ҳам баланд (Wang C, 1997, Knudsen N, 2000, Brander a, 1991, Tan GH, 1997).

Аутопсия текширувлари шуни маълум қиладики, аҳолининг деярли ярмида қалқонсимон безида солитар ёки кўп сонли тугунчалар учраши мумкин (Wang c, 1997, Mortensen JD, 1955).

ОТБ - 5% токсик, 10% - иссиқ ва 85% совуқ ўчоқли бўлади (Knudsen N, 2000, Ashcraft MW, 1981).

Framingham изланишига кўра, қалқонсимон беши тугуни йилига аҳолида 1000 кишидан 1 тасида пайдо бўлади ва ҳаёти давомида уларнинг 5-10% ида ортиб ривожланади.

Япон изланишида 140 ОТБ билан ҳасталанган беморлар даволанмасдан 15 йил давомида кузатиб борилди. Уларнинг 13% да тутун катталашган, 34% да ўзгармаган, 23% да қисқарган ва 30% да умуман йўқолиб кетган.

Йод етишмовчилиги ҳолатларини ўрганишга бағишланган исботланган текшириш натижалари Кохран тўпламларида ёритилган. Унга кўра йодланган дори воситалари билан болаларни таъминлаш (йодид, йодланган ёғ капсулалари) натижасида буқоқ тарқалишининг ишонarli кузатилаган, сийдикда йод миқдорининг ошиши кузатилаган. Жисмоний, психомотор ва ақлий қобилиятнинг яхшиланиши тўғрисида турли илмий текширишларда турлича маълумот олинган. Баъзи илмий текширишларда бу кўрсаткичларнинг позитив томонга ўзгариши исботланган (Cochrane Review/ Angermayr L, Clag C). Йодланган ош тўзининг йод етишмовчилиги ҳолатларини бартараф қилишга бағишланган изланишлар хулосаларига кўра, у самарали усул ҳисобланиб йод танқислигини тез ва самарали равишда бартараф қилиши исботланган. Лекин жисмоний, психомотор ва ақлий қобилиятнинг яхшиланиши борасида кенг қамровли хулосалар олинган эмас. Йодиндуцирланган тиреотоксикоз ҳолатлари бўйича исботланган далиллар кўрсатилмаган, бинобарин бундай ҳолатлар баъзи спорадик текширувлардагина ёритилган холос. Шунинг учун бугунги кунда юқори сифатли, назорат қилинган илмий текшириш ўтказишга эҳтиёж бўлиб, у юқорида қўйилган саволларга жавоб беришни популяцион миқёсда, турли ёшдаги гуруҳларда ёритиб ва исботлаб бериши керак.

9. ҲОИДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР ҶУЙҲАТИ

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. — М., 1999. Практика.
2. Кольман Э. Возможно ли статистико-математически доказать или опровергнуть менделизм? // Доклад Академии наук СССР. — 1940 — Том 28, Выпуск 1. — С. 836 — 840.
3. Леонов В.П. Применение статистики в статьях и диссертациях по медицине и биологии. Часть I. Описание методов статистического анализа в статьях и диссертациях. // Межд. Ж. Мед. Практики — 1998 — N 4. — С. 7 — 12.
4. Леонов В.П. Применение статистики в статьях и диссертациях по медицине и биологии. Часть II. История биометрии и ее применения в России. // Межд. Ж. Мед. Практики — 1999 — N 4. — С. 7 — 19.
5. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. /Пер. с англ. — М.: Изд-во «Медиа Сфера», 1998.
6. Oyama K, Sanno N, Tahara S, Teramoto A. Management of pituitary incidentalomas: according to a survey of pituitary incidentalomas in Japan. Semin Ultrasound CT MR. 2005 Feb;26(1):47-50.
7. Beauregard C, Dickstein G, Lacroix A. Classic and recent etiologies of Cushing's syndrome: diagnosis and therapy. Treat Endocrinol. 2002;1(2):79-94.
8. Kawamata T, Kubo O, Hori T. Surgical removal of growth hormone-secreting pituitary adenomas with intensive microsurgical pseudocapsule resection results in complete remission of acromegaly. Neurosurg Rev. 2005 Mar 12;
9. Chanson P, Salenave S. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. Minerva Endocrinol. 2004 Dec;29(4):241-75.
10. Arosio M, Ronchi CL, Epaminonda P, di Lembo S, Adda G. New therapeutic options for acromegaly. Minerva Endocrinol. 2004 Dec;29(4):225-39.
11. Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C, Daly A, Betea D, Valdes-Socin H, tevenaert A, Chanson P, Beckers A. Ross total resection

or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *Eur J Endocrinol.* 2005 Jan;152(1):61-6.

12. Knoepfelmacher M, Gomes MC, Melo ME, Mendonca BB. Pituitary apoplexy during therapy with cabergoline in an adolescent male with prolactin-secreting macroadenoma. *Pituitary.* 2004;7(2):83-7.

13. Stergiopoulos SG, Abu-Asab MS, Tsokos M, Stratakis CA. Pituitary pathology in Carney complex patients. *Pituitary.* 2004;7(2):73-82.

14. Donangelo I, Gadelha M. [Molecular basis of pituitary adenomas with emphasis on somatotropinomas] *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004 Aug;48(4):464-79. Epub 2005 Mar 7.

15. Mavarakis AN, Tritos NA. Diagnostic and therapeutic approach to pituitary incidentalomas. *Endocr Pract.* 2004 Sep-Oct;10(5):438-44.

16. Rizvi AA. Some clues and pitfalls in the diagnosis of acromegaly. *Endocr Pract.* 2004 Jul-Aug;10(4):348-52.

17. Khouzam HR, Weiser PM, Emes R, Gill T, Raroque R. Thyroid Hormones Therapy: A Review of their Effects in the Treatment of Psychiatric and Medical Conditions. *Compr Ther.* 2004 Fall-Winter;30(3):148-54.

18. Weissel M. [Administration of thyroid hormones in therapy of psychiatric illnesses] *Acta Med Austriaca.* 1999;26(4):129-31. Review.

19. Usadel KH, Schumm-Draeger PM. [Autoimmune thyroiditis. Treatment with thyroid gland hormones in subclinical hypothyroidism or already in euthyroid state?] *Internist (Berl).* 2003 Apr;44(4):433-9.

20. Stathatos N, Wartofsky L. Perioperative management of patients with hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003 Jun;32(2):503-18. Review.

21. Portes ES, Oliveira JH, MacCagnan P, Abucham J. Changes in serum thyroid hormones levels and their mechanisms during long-term growth hormone (GH) replacement therapy in GH deficient children. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000 Aug;53(2):183-9.

22. Hein MD, Jackson IM. Review: thyroid function in psychiatric illness. *Gen Hosp Psychiatry.* 1990 Jul;12(4):232-44. Review.

23. Padberg S, Heller K, Usadel KH, Schumm-Draeger PM. One-year prophylactic treatment of euthyroid Hashimoto's thyroiditis patients with levothyroxine: is there a benefit? *Thyroid.* 2001 Mar;11(3):249-55.

24. Silva JE. Pituitary-thyroid relationships in hypothyroidism. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1988 Aug;2(3):541-65. Review.

25. Pinkney JH, Goodrick SJ, Katz J, Johnson AB, Lightman SL, Coppack SW, Mohamed-Ali V. Leptin and the pituitary-thyroid axis: a comparative study in lean, obese, hypothyroid and hyperthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998 Nov;49(5):583-8.

26. Rudorff KH, Fahrenkrog U, Jahnke K. [Thyroid gland diseases in old age. Clinical aspects and therapy. Part 2: Hypothyroidism, bland struma, thyroid gland neoplasms] *Fortschr Med.* 1981 Nov 12;99(42):1747-52.

27. Kalina-Faska B, Kalina M, Koehler B. Effects of recombinant growth hormone therapy on thyroid hormone concentrations. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004 Jan;42(1):30-4.

28. Libansky P, Adamek S, Broulik P, Pafko P, Pozniak J, Tvrdon J. Surgical contribution to the management of primary hyperparathyroidism. *Prague Med Rep.* 2004;105(3):270-8.

29. Leye A, Diouf B, Ndongo S, Niang A, Ka EF, Pouye A, Moreira-Diop T. [Secondary hyperparathyroidism of chronic hemodialysis] *Dakar Med.* 2004;49(1):23-7.

30. Nagano N, Nemeth EF. Functional proteins involved in regulation of intracellular Ca^{2+} for drug development: the extracellular calcium receptor and an innovative medical approach to control secondary hyperparathyroidism by calcimimetics. *J Pharmacol Sci.* 2005 Mar;97(3):355-60. Epub 2005 Mar 17.

31. McCarty MF. Secondary hyperparathyroidism promotes the acute phase response - a rationale for supplemental Vitamin D in prevention of vascular events in the elderly. *Med Hypotheses.* 2005;64(5):1022-6.

32. McCarty MF. Nutritional modulation of parathyroid hormone secretion may influence risk for left ventricular hypertrophy. *Med Hypotheses.* 2005;64(5):1015-21.

33. Cozzolino M, Butti A, Chiarelli G, Rocca-Rey L, Santagostino G, Gallieni M, Brancaccio D. [Cardiovascular calcification and accelerated atherosclerosis in chronic kidney disease] *Ital Heart J Suppl.* 2005 Jan;6(1):25-8.

34. Leye A, Ka MM, Toure S, Dangou JM, Fall A, Diouf R, Diop TM. [Complicated parathyroid adenoma. A case report] *Dakar Med.* 2003;48(1):16-9.

35. Jones KB, Marsh JL, Saltzman CL, Estin M, Maiers-Yelden KA, Zimmerman MB. Ankle fractures in patients with diabetes mellitus. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 Apr;87(4):489-95.

36. Mohlke KL, Boehnke M. The Role of HNF4A Variants in the Risk of Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2005 Apr;5(2):149-56.

37. Achenbach P, Bonifacio E, Ziegler AG. Predicting type 1 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2005 Apr;5(2):98-103.

38. Wan ZL, Huang K, Xu B, Hu SQ, Wang S, Chu YC, Katsoyannis PG, Weiss MA. Diabetes-associated mutations in human insulin: crystal structure and photo-cross-linking studies of a-chain variant insulin wakayama. *Biochemistry.* 2005 Apr 5;44(13):5000-16.

39. Tang J, Li J, Tian X, Kong Q, Zhang Y. [Mitochondrial DNA 3243, 3316 point mutations and type 2 diabetes mellitus.] *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2005 Apr;22(2):198-200.

40. Millington JT, Ellenzweig J. The comprehensive therapy of diabetic foot ulcers. *Compr Ther*. 2005 Spring;31(1):50-8.

41. Zagers NP, Pot MC, van Norren D. Spectral and directional reflectance of the fovea in diabetes mellitus: Photoreceptor integrity, macular pigment and lens. *Vision Res*. 2005 Jun;45(13):1745-53.

42. Jones KB, Marsh JL, Saltzman CL, Estin M, Maiers-Yelden KA, Zimmerman MB. Ankle fractures in patients with diabetes mellitus. *J Bone Joint Surg Br*. 2005 Apr;87(4):489-95.

43. Mohlke KL, Boehnke M. The Role of HNF4A Variants in the Risk of Type 2 Diabetes *Curr Diab Rep*. 2005 Apr;5(2):149-56.

44. Achenbach P, Bonifacio E, Ziegler AG. Predicting type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2005 Apr;5(2):98-103.

45. Wan ZL, Huang K, Xu B, Hu SQ, Wang S, Chu YC, Katsoyannis PG, Weiss MA. Diabetes-associated mutations in human insulin: crystal structure and photo-cross-linking studies of a-chain variant insulin wakayama. *Biochemistry*. 2005 Apr 5;44(13):5000-16.

46. Tang J, Li J, Tian X, Kong Q, Zhang Y. [Mitochondrial DNA 3243, 3316 point mutations and type 2 diabetes mellitus.] *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2005 Apr;22(2):198-200.

47. Millington JT, Ellenzweig J. The comprehensive therapy of diabetic foot ulcers. *Compr Ther*. 2005 Spring;31(1):50-8.

48. Zagers NP, Pot MC, van Norren D. Spectral and directional reflectance of the fovea in diabetes mellitus: Photoreceptor integrity, macular pigment and lens. *Vision Res*. 2005 Jun;45(13):1745-53.

49. Luerssen MA, Winsch AL. Identifying and Treating Gestational Diabetes Mellitus: Advances in screening and current interventions. *Am J Nurs*. 2005 Apr;105(4):65-71.

50. Kosuge M, on behalf of the Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Effects of glucose abnormalities on in-hospital outcome after coronary intervention for acute myocardial infarction. *Circ J*. 2005 Apr;69(4):375-9.

51. Hart HE, Redekop WK, Bilo HJ, Berg M, Jong BM. Change in perceived health and functioning over time in patients with type 2 diabetes mellitus. *Qual Life Res*. 2005 Feb;14(1):1-10.

52. Jurczynska J, Zieleniewski W. [Clinical implications of occurrence of antithyroid antibodies in pregnant women and during the postpartum period] *Przegl Lek*. 2004;61(8):864-7.

53. Downes M, Mohan P, Little D, Hickey D. Pancreas transplantation in Ireland. *Surgeon*. 2005 Feb;3(1):17-20.

54. Reinehr T, Andler W, Kapellen T, Kiess W, Richter-Unruh A, Schonau E, Seewi O, Heinze E, Wabitsch M. Clinical characteristics of type 2 diabetes mellitus in overweight Europeancaucasian adolescents. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005 Mar;113(3):167-70.

55. Vaughn ZD, Johnson FE, Beretvas RI. Laparoscopic adrenalectomy for Conn's syndrome complicated by ipsilateral congenital pelvic kidney. *Surg Endosc*. 2004 Oct;18(10):1539. Epub 2004 Aug 24.

56. Beauregard C, Dickstein G, Lacroix A. Classic and recent etiologies of Cushing's syndrome: diagnosis and therapy. *Treat Endocrinol*. 2002;1(2):79-94.

57. Mantero F, Albiger N. A comprehensive approach to adrenal incidentalomas. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004 Oct;48(5):583-91. Epub 2005 Mar 7.

58. Erem C, Hacihasanoglu A, Cinel A, Cobanoglu U, Ersoz HO, Ahmetoglu A, Ukinck, Kocak M. Adrenal Black Adenoma Associated with Cushing's Syndrome. *Endocrine*. 2004 Dec;25(3):253-258.

59. Oertli D. [Current concepts in minimal invasive endocrine surgery] *Ther Umsch*. 2005 Feb;62(2):90-5. Review.

60. Abdullah N, Khawaja K, Hale J, Barrett AM, Cheetham TD. Primary hyperaldosteronism with normokalaemia secondary to an adrenal adenoma(Conn's syndrome) in a 12 year-old boy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005 Feb;18(2):215-9.

61. Hood S, Cannon J, Foo R, Brown M. Prevalence of primary hyperaldosteronism assessed by aldosterone/renin ratio and spironolactone testing. *Clin Med*. 2005 Jan-Feb;5(1):55-60.

62. Takehara K, Sakai H, Shono T, Irie J, Kanetake H. Proliferative activity and genetic changes in adrenal cortical tumors examined by flow cytometry, fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *Int J Urol*. 2005 Feb;12(2):121-7.

63. Levy H, Packman W. Sexual abuse prevention for individuals with mental retardation: considerations for genetic counselors. *J Genet Couns*. 2004 Jun;13(3):189-205. Asano A, Motomura N, Yokota S, Yoneda H, Sakai T, Tsutsumi S. Myotonic dystrophy associated with 47 XYY syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2000 Feb;54(1):113-6.

64. Servais L, Leach R, Jacques D, Roussaux JP. Sterilisation of intellectually disabled women. *Eur Psychiatry*. 2004 Nov;19(7):428-32.

65. Leenstra T, Petersen LT, Kariuki SK, Oloo AJ, Kager PA, ter Kuile FO. Prevalence and severity of malnutrition and age at menarche; cross-sectional studies in adolescent schoolgirls in western Kenya. *Eur J Clin Nutr*. 2005 Jan;59(1):41-8.

66. Grosso S, Anichini C, Berardi R, Balestri P, Pucci L, Morgese G. Central precocious puberty and abnormal chromosomal patterns. *Endocr Pathol.* 2000 Spring;11(1):69-75.
67. Lindsay WR, Smith AH, Law J, Quinn K, Anderson A, Smith A, Allan R. Sexual and nonsexual offenders with intellectual and learning disabilities: a comparison of characteristics, referral patterns, and outcome. *J Interpers Violence.* 2004 Aug;19(8):875-90.
68. Schiffer B, Totsche KU, Jann S, Kogel-Knabner I, Meyer K, Meyer HH. Mobility of the growth promoters trenbolone and melengestrol acetate in agricultural soil: column studies. *Sci Total Environ.* 2004 Jun 29;326(1-3):225-37.
69. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Audi L, Gusinye M, Vicens-Calvet E, Clemente M. Fetal growth regulation and intrauterine growth retardation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004 Mar;17 Suppl 3:435-43. Review.
70. Strand M, Benzein E, Saveman BI. Violence in the care of adult persons with intellectual disabilities. *J Clin Nurs.* 2004 May;13(4):506-14.
71. Greenspan S. A sex police for adults with «mental retardation»? Comment on Spiecker and Steutel. *J Moral Educ.* 2002 Jun;31(2):171-9.
72. Lee SM, Cooper JC. Noonan syndrome with giant cell lesions. *Int J Paediatr Dent.* 2005 Mar;15(2):140-5.
73. Laing CM, Toye AM, Capasso G, Unwin RJ. Renal tubular acidosis: developments in our understanding of the molecular basis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005 Jun;37(6):1151-61.
74. Horikawa R. [Growth hormone treatment in children with short stature due to IUGR.] *Clin Calcium.* 2003;13(12):1591-5.
75. Lanes R. Long-term outcome of growth hormone therapy in children and adolescents. *Treat Endocrinol.* 2004;3(1):53-66. Review.
76. van Weissenbruch MM, Engelbrecht MJ, Veening MA, Delemarre-van de Waal HA. Fetal nutrition and timing of puberty. *Endocr Dev.* 2005;8:15-33.
77. Asano A, Motomura N, Yokota S, Yoneda H, Sakai T, Tsutsumi S. Myotonic dystrophy associated with 47 XYY syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2000 Feb;54(1):113-6.
78. Oberg K, Eriksson B. Nuclear medicine in the detection, staging and treatment of gastrointestinal carcinoid tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun;19(2):265-76.
79. Rorstad O. Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *J Surg Oncol.* 2005 Mar 1;89(3):151-60. Review.
80. Stoianov Kh, Arabadzhiev G, Zafirov G, Vasilev I. [Clinical signs, diagnostics and treatment of the benign mesenchymal(submucosal) tumors of the gastrointestinal tract] *Khirurgiia (Sofia).* 2004;60(3):40-3.

81. Jun S, Dimyan M, Jones KD, Ladabaum U. Obstipation as a paraneoplastic presentation of small cell lung cancer: case report and literature review. *Neurogastroenterol Motil.* 2005 Feb;17(1):16-22.

82. Pasiaka JL, McEwan AJ, Rorstad O. The palliative role of ¹³¹I-MIBG and ¹¹¹In-octreotide therapy in patients with metastatic progressive neuroendocrine neoplasms. *Surgery.* 2004 Dec;136(6):1218-26.

83. Gatsoulis N, Roukounakis N, Kafetzis I, Gasteratos S, Mavrakis G. Small bowel intussusception due to metastatic malignant melanoma. A case report. *Tech Coloproctol.* 2004 Nov;8 Suppl 1:s141-3.

84. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, Anthony LB, Pauwels S, Kvols LK, O'dorisio TM, Valkema R, Bodei L, Chinol M, Maecke HR, Krenning EP. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med.* 2005 Jan;46 Suppl 1:62S-6S. Review.

85. Martinez-Ares D, Souto-Ruzo J, Varas Lorenzo MJ, Espinos Perez JC, Yanez Lopez J, Abad Belando R, Alonso Aguirre PA, Miquel Colell JM, Vaquez Iglesias JL. Endoscopic ultrasound-assisted endoscopic resection of carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004 Dec;96(12):847-55.

86. Harinarayan CV, Reddy K. Metastasising pituitary neuroendocrinal tumour with peptide secretion. *J Assoc Physicians India.* 2004 Jan;52:74-5.

87. Miquel C, Sabourin JC, Elias D, Grandjouan S, Viguier J, Ducreux M, Duvillard P, Praz F. An appendix carcinoid tumor in a patient with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Hum Pathol.* 2004 Dec;35(12):1564-7.

88. Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals. *Lancet.* 2005 Apr;365(9465):1159-62.

89. D Rizzo J. Evidence-based medicine: can it be applied to stimulation of erythropoiesis for patients with malignancy? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005 Sep;18(3):439-48.

90. Lichtin A. The ASH/ASCO clinical guidelines on the use of erythropoietin. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005 Sep;18(3):433-8.

91. Gerber A, Lungen M, Lauterbach KW. Evidence-based medicine is rooted in Protestant exegesis. *Med Hypotheses.* 2005;64(5):1034-8.

92. Timmermans S, Kolker ES. Evidence-based medicine and the reconfiguration of medical knowledge. *J Health Soc Behav.* 2004;45 Suppl:177-93.

93. Lundberg GD. Evidence-based medicine or faith-based medicine? *MedGenMed.* 2004 Dec 10;6(4):32.