

**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
AKADEMIK Y.X. TO'RAQULOV NOMIDAGI RESPUBLIKA
IXTISOSLASHTIRILGAN ILMIY-AMALIY TIBBIY
ENDOKRINOLOGIYA MARKAZI**

NARIMOVA GULCHEXRA DJUMANIYAZOVNA

ERGASHOVA SHAXNOZA ERKINOVNA

**KUSHING SINDROMI BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA SUYAK
MINERAL ALMASHINUVI BUZILISHI: TASHXISLASH VA
DAVOLASH**

(MONOGRAFIYA)

Toshkent — 2025

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI

Ro'yxatga olindi:

№ _____

«__» _____ 2026 yil

NARIMOVA GULCHEXRA DJUMANIYAZOVNA

ERGASHOVA SHAXNOZA ERKINOVNA

**KUSHING SINDROMI BILAN OG`RIGAN BEMORLARDA
SUYAK MINERAL ALMASHINUVI BUZILISHI: TASHXISLASH
VA DAVOLASH**

Mualliflar:

Narimova G.D., Ergashova Sh.E._____

Tuzuvchilar:

Narimova G.D. - Akademik Yo.X.To‘raqulov nomidagi RIEIATM davolash ishlari bo‘yicha bosh shifokor, t.f.d.;

Ergashova Sh.E. - Akademik Yo.X.To‘raqulov nomidagi RIEIATM endokrinolog shifokori, t.f.n.

Taqrizchilar:

Shamansurova Zulayho Muralimjanovna - Markaziy Osiyo Universiteti Tibbiyot Maktabi dosenti, t.f.d.

Xoliqova Adliya Omonullayevna – Akademik Yo.X.To‘raqulov nomidagi RIEIATM“Neyroendokrinologiya” bo‘limi mudiri, t.f.d.

Monografiyada Kushing sindromi bilan kasallangan bemorlarda tayanch harakat tizimi holatini kasallik faol davrda baholash va remissiya davrida dinamik o‘zgarishini nazorat qilish, shuningdek, kasallikda suyak mineral almashinuvi asoratlari haqida olib borilgan tadqiqot ishlarining natijalari umumlashtirilgan. Gipofiz kortikotropinomasi bilan kasallangan suyak mineral almashinuvi mavjud bemorlarni olib borish algoritmi ishlab chiqilgan.

Monografiya endokrinologlar, patofiziologlar, umumiy amaliyot shifokorlari uchun mo‘ljallangan.

MUNDARIJA

QISQARTMALAR RO‘YXATI	6
KIRISH	8
1-BOB. KUSHING SINDROMI VA SUYAK TO‘QIMASI METABOLIZMI: ZAMONAVIY QARASHLAR VA MUAMMOLAR	10
§1.1. Kushing sindromining kelib chiqish sabablari va rivojlanish mexanizmlari	10
§1.2. Kushing sindromini tashxislashning asosiy jihatlari	15
§1.3. Kushing sindromida suyak metabolizmidagi o'zgarishlar	15
§1.3. Kushing sindromida suyak mineral holatining kasallikdagi uglevod almashinuvi bilan bog`liqligi.	20
§1.4. Kushing sindromi tayanch harakat tizimi asoratlarining dinamikasi.	27
§1.5. Kushing sindromida bemorlar hayot sifati darajasining o`zgarishi	33
§1.6. Kushing sindromida bemorlar hayot sifati darajasining o`zgarishi	37
2-BOB. KUSHING SINDROMI SUYAK TO‘QIMASI METABOLIZMINI O`ZGARISHLARINI TASHXISLASH.	42
§2.1. Giperkortitsizmda suyak metabolik omillarining o`zgarishi	42
§ 2.2. Giperkortitsizmda suyak mineral holatini instrumental baholash	45
3-BOB. OLINGAN NATIJALAR VA ULARNING TAHLILI.	48
§3.1. Tekshirilgan bemorlarning umumiy tavsifi.	48
§3.2. KSning faol bosqichi va remissiyasidagi bemorlarda osteoporotik shikastlanishlarning gender xususiyatlari, uchrash chastotasi va darajasi	49
§3.3. KSda uglevod va suyak asoratlari o`rtasidagi o‘zaro bog‘liqlik	67

4-BOB. KASALLIK ASORATLARIGA BOG‘LIQ HOLDA KUSHING SINDROMI BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA HAYOT SIFAT DARAJASINING O‘ZGARISHI	72
§4.1. Kasallikda rivojlangan asoratlarining SK bilan kasallangan bemorlarda hayot sifat darajasiga ta’siri	72
§4.2. Kushing sindromi bilan kasallangan bemorlarda uglevod almashinuvi buzilishlarning bemorlar hayot sifat darajasiga ta’siri	77
§4.3. Kushing sindromi bilan kasallangan bemorlarda tayanch harakat tizim buzilishlarning bemorlar hayot sifat darajasiga ta’siri	80
XULOSA	81
FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO‘YHATI	97
ILOVA	109

AKRONIMLAR VA QISQARTIRILGAN IBORALAR

A/B – arterial qon bosimi

AKTG – adrenokortikotrop gormon

AKTGga bog'liq KS – AKTGga bog'liq Kushing sindromi

AKTGga bog'liq bo'lmagan KS – AKTGga bog'liq bo'lmagan Kushing sindromi

BA- bilateral adenalektomiya

GK – glyukokortikoidlar

GLP-1- glyukagonsimon peptid-1

GR- glyukokortikosteroid retseptori

GTB-glyukozaga tolerantlik buzilishi

DHEA-S- dehidroepiandrosteron sulfat

DXA- ikki energiyali rentgen absorpsiometriya

HOMA-IR- Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

IR – insulin rezistentligi

IGF--1 – insulin o'xshash o'sish omili 1

NPY- neuropeptid Y

TVI – tana vazni indeksi

KRG – kortikotropin-rilizing gormon

KS – Kushing sindromi

KT – kompyuter tomografiyasi

NGB-nahorgi glikemiya buzilishi

NT-nur terapiya

SMZ – suyak mineral zichligi

MRT – magnit-rezonans tomografiyasi

OPG- osteoprotegerin

OGTT-oral glyukozaga turg'unlik testi

RANKL- yadroviy omil- κ B ligandining retseptor faollashtiruvchisi

STG – somatotrop gormon

TAG – transnazal gipofiz adenomektomiya

TVI-tana vazni indeksi

HADS- Hospital Anxiety and Depression Scale

HPG- gipotalamus–gipofiz–gonal o'qi

HRQoL – hayot sifati darajasi

OC – osteokalsin

PAI1 – plazminogen inhibitori 1

PINP – I turdagi prokolagenning N-terminal proppeptidi

TXNIP-1 – tioredoksin bilan o'zaro ta'sir qiluvchi oqsil

QD-qandli diabet

UAB-uglevod almashinuvi buzilishi

11 β -HSD1-11 β -gidroksi steroid dehidrogenaza 1-turi

KIRISH

Zamonaviy tibbiyotning eng dolzarb yoʻnalishlaridan biri bu endokrin tizim kasalliklarini chuqur oʻrganish va ularning boshqa aʼzolar hamda tizimlarga taʼsirini aniqlashdan iborat. Ayniqsa, gormonlarining suyak toʻqimalariga koʻrsatadigan taʼsiri bugungi kunda global sogʻliqni saqlash muammolaridan biri sifatida eʼtirof etilmoqda.

Kushing sindromi (KS) - organizmda glyukortikoidlar (GK) miqdorining surunkali oshishi va uning barcha organ va toʻqimalarga taʼsiri natijasida rivojlangan oʻziga xos simptomlar kompleksi bilan kechuvchi, ogʻir neyroendokrin kasallikdir [Maria Fleseriu at al. (47; 795-809-b.).

Jahonda KS kasalligi faol davrida rivojlangan yurak-qon tomir asoratlari, qandli diabet, dislipidemiya, osteoporoz, neyrokognitiv buzilishlar, semizlik, hamda giperkortizolemiya bartaraf qilish boʻyicha qator maqsadli ilmiy tadqiqotlar olib borilmoqda. Kasallik faol davrida rivojlangan yurak qon tomir tizimi, suyak metabolizmi, moddalar almashinuvi buzilishi natijasida rivojlangan metabolik asoratlarda aksariyat holatda remissiya davrida ham saqlanib qolishi bu kasallik bilan ogʻrigan bemorlarni doimiy kuzatuvni talab qiladi.

Bu borada, KSni tashxislash va davolashga bagʻishlangan 2021-yilda yangilangan konsensus boʻyicha kasallikni asosiy patogenetik davolash bilan bir vaqtda uning asoratlarini bartaraf qilishga qaratilgan davo chora-tadbirlarni olib borilishi, ayniqsa KS li bemorlarda kasallik remissiya davrida ham suyak-metabolik asoratlarida antirezorbtiv davo qoʻllash, uning samaradorligini suyak markerlari oʻzgarishi bilan baholash, bemorlarda insulinga qaramlikni bartaraf qilish, bemorlar hayot sifati darajasi holatini va davo samaradorligini uzluksiz baholab borishga qaratilgan tadqiqotlar alohida ilmiy va amaliy ahamiyat kasb etmoqda.

Mamlakatimizda tibbiyot sohasini rivojlantirish, tibbiy tizimni jahon andozalari talablariga moslashtirish, jumladan, surunkali kasalliklarning aholi

orasida tarqalishini kamaytirish va profilaktikasiga qaratilgan muayyan chora-tadbirlar amalga oshirilmoqda. Bu borada 2022-2026 yillarga mo'ljallangan Yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasining yettita ustuvor yo'nalishiga muvofiq aholiga tibbiy xizmat ko'rsatish darajasini yangi bosqichga ko'tarishda «...birlamchi tibbiy-sanitariya xizmatida aholiga malakali xizmat ko'rsatish sifatini yaxshilash...» kabi vazifalar belgilangan. Ushbu vazifalardan kelib chiqqan holda, jumladan, aholi orasida endokrin tizimning turli kasalliklarini tashxislash va davolashda zamonaviy texnologiyalardan foydalanishni yaxshilash orqali kasallik asoratlarini va o'limni kamaytirish yuzasidan tadqiqotlarni amalga oshirish maqsadga muvofiq. Kasallanganlarning ko'pchiligi reproduktiv yoshdagi (20 dan 40 yoshgacha bo'lgan) yoshlar bo'lib, bu ijtimoiy ahamiyatga ega bo'lib, ushbu toifadagi bemorlarning erta mehnat qobiliyatini yo'qotishi, og'ir asoratlar rivojlanishi natijasida davolash va butun umr rehabilitatsiya qilish xarajatlarining ortishi kutiladi (t.f.d. Narimova G.Dj. 2018 y.).

O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2022 yil 28 yanvardagi PF-60-son «2022-2026 yillarga mo'ljallangan Yangi O'zbekistonning taraqqiyot strategiyasi to'g'risida», 2018 yil 7 dekabrda PF-5590-son «O'zbekiston Respublikasi sog'liqni saqlash tizimini tubdan takomillashtirish bo'yicha kompleks chora-tadbirlari to'g'risida»gi farmonlari, 2021 yil 25 maydagi PQ-5124-son «Sog'liqni saqlash sohasini kompleks rivojlantirish bo'yicha qo'shimcha chora-tadbirlar to'g'risida», 2022 yil 1 yanvardagi PQ-102-son «Endokrinologiya xizmati ko'lamini takomillashtirish va kengaytirish chora-tadbirlari to'g'risida»gi qarorlari hamda mazkur faoliyatga tegishli boshqa me'yoriy-huquqiy hujjatlarda belgilangan vazifalarni amalga oshirishga ushbu dissertatsiya tadqiqoti muayyan darajada xizmat qiladi.

1. O'zbekiston Respublikasi Prezidenti 2018 yil 7 dekabrda PQ-5590-sonli Qarori – «O'zbekiston Respublikasi sog'liqni saqlash tizimini tubdan takomillashtirish bo'yicha kompleks chora-tadbirlar to'g'risida».

2. O'zbekiston Respublikasi Prezidenti 2022 yil 26 yanvarda PF-102-sonli Farmoni – «Endokrinologiya xizmatini takomillashtirish va uning ko'lamini kengaytirish chora-tadbirlar to'g'risida».

Kasallikda giperkortizolemiya natijasida rivojlangan visseral semizlik, qandli diabet, gipertenziya, dislipidemiya, osteoporoz, nerv-psixologik buzilishlar bemorlar orasida o'lim darajasining oshishiga olib keladi va kasallik remissiyaga erishilganda ham rivojlangan o'zgarishlarning saqlanib qolishi bu bemorlarni doimiy nazoratini talab qiladi. Kasallik 100 yildan ortiq vaqt o'rganilgan bo'lsada, kasallik oqibatida rivojlangan asoratlarning bugungi kunga qadar dolzarb muammo bo'lib qolmoqda va rivojlangan aksariyat asoratlarning kasallik remissiya davrida ham saqlanib qolishi, shuningdek kasallikning agressiv kechishi, qaytalanish xavfining yuqoriligi kasallikdan nogironlikka sabab bo'ladi va bemor hayot sifat darajasining past ko'rsatkichlarda saqlanishiga olib keladi. Shu sababli KSda uglevod almashinuvi va suyak-metabolik asoratlari tarqalish darajasini o'rganish hamda ularni davolash va oldini olish chora-tadbirlarini ishlab chiqish endokrinologiya sohasining dolzarb masalalaridan biri hisoblanadi.

1-BOB. KUSHING SINDROMI VA SUYAK TO'QIMASI METABOLIZMI: ZAMONAVIY QARASHLAR VA MUAMMOLAR

1.1. Kushing sindromining kelib chiqish sabablari va rivojlanish mexanizmlari

1.1.1. Endogen giperkortitsizmning umumiy tavsifi va tasnifi.

Kushing sindromi (KS) — bu og'ir endokrin kasallik bo'lib, organizmda glyukokortikoidlar (GK) darajasining oshishi bilan tavsiflanadi va o'ziga xos simptomlar majmuasi bilan kechadi. Bu esa bemorlarning hayot sifatining sezilarli darajada pasayishiga olib keladi. KS bo'yicha qator populyatsion tadqiqotlarning epidemiologik ma'lumotlari tahlil qilinganda kasallik tarqalishi bir million aholiga nisbatan taxminan 40 holatni va kasallanish ko'rsatkichi yiliga 1,2 dan 2,4 holatni tashkil etadi [17; 436–442-bet, 32; 479–484-bet, 47; 2-bet, 60; 631–641-bet, 61; 117–123-bet, 84; 2-bet]. Ba'zi hollarda kasallik yengil kechishi, atipik simptomlar bilan namoyon bo'lishi yoki siklik kechishi hisobiga kasallik tashxislanmay qolishi mumkin [5; 440-444-bet, 33; 311–326-bet, 47; 1-57-bet, 74; 245–254-bet].

Kasallik kelib chiqishi bo`yicha ekzogen (yatrogen) va endogen KS ga bo`linadi. Ekzogen KS — tashqaridan turli sabablarga ko`ra GK larni uzoq vaqt yuqori dozada qabul qilganda rivojlanadi. Endogen KS bu kam uchrovchi endokrin kasalliklar qatoriga kiradi va ikki asosiy guruhga bo`linadi: adrenokortikotrop gormon (AKTG) ga bog`liq KS (AKTG ga bog'liq KS) va AKTG ga bog'liq bo`lmagan KS.

Kasallik shakllari orasida **AKTG ga bog`liq KS** eng keng tarqalgan hisoblanadi va barcha KS bilan kasallangan bemorlarning taxminan 80% ini tashkil etadi. Ushbu shaklning rivojlanish mexanizmi murakkab bo`lib, asosan organizmda AKTG gormonining ortiqcha va nazoratsiz ishlab chiqarilishi bilan bog`liq. AKTGga bog`liq KS odatda ikki asosiy manbadan kelib chiqadi. Birinchisi — gipofiz bezida joylashgan kortikotropinoma, ya`ni AKTG ishlab chiqaruvchi o`sma hisoblanadi va eng ko`p uchraydigan sababdir. Kortikotropinoma gipofiz tomonidan AKTG ishlab chiqarilishini nazorat qiluvchi mexanizmlarni buzadi, natijada gormon ortiqcha miqdorda ajralib chiqadi.

Ikkinchi manba — ektopik, ya`ni gipofizdan tashqarida joylashgan o`choqlarda AKTG yoki kortikotropin-rilizing gormon (KRG) ishlab chiqarilishidir. Bunday o`choqlar ko`pincha turli o`sma jarayonlari bilan bog`liq bo`lib, ular ham AKTG sekretsiyasini kuchaytiradi. Ektopik ishlab chiqarilish organizmning tabiiy nazorat tizimiga bo`ysunmaydi, shu sababli gormon darajasi yuqori bo`lib qolaveradi.

AKTGning ortiqcha ishlab chiqarilishi buyrak usti bezlariga doimiy rag`batlantiruvchi ta`sir ko`rsatadi. Natijada bu bezlar tomonidan kortizol gormoni ortiqcha miqdorda ishlab chiqariladi. Kortizolning surunkali yuqori darajasi esa organizmda modda almashinuvi buzilishlari, immun tizim faoliyatining susayishi, arterial gipertenziya, semirish, teri o`zgarishlari va boshqa ko`plab klinik belgilarni yuzaga keltiradi.

Shu tariqa, AKTGga bog‘liq KS gormonal disbalans natijasida rivojlanadigan murakkab endokrin kasallik bo‘lib, uning patogenezida gipofiz yoki ektopik o‘choqlardan kelib chiqadigan nazoratsiz AKTG sekretsiyasi asosiy o‘rin tutadi.

AKTG ga bog'liq bo'lmagan KS – bu ushbu kasallik bilan og‘rigan bemorlarning taxminan 20% ida uchraydi va uning rivojlanishida asosiy omil sifatida buyrak usti bezlari darajasida yuzaga keladigan mustaqil (avtonom) gormonal faollik muhim o‘rin tutadi. Ushbu shaklda patologik jarayon gipofiz yoki AKTG sekretsiyasiga bog‘liq bo‘lmaydi, balki bevosita buyrak usti bezlarining o‘zida yuz beradi.

Kasallikning asosiy sabablari qatoriga buyrak usti bezining tutamli zonasida rivojlanadigan o‘sma jarayonlari kiradi. Bular jumlasiga kortikosteroma (yaxshi sifatli o‘sma) hamda karsinoma (yomon sifatli o‘sma) kirib, ular kortizol gormonini nazoratsiz va ortiqcha miqdorda ishlab chiqaradi. Bundan tashqari, buyrak usti bezi po‘stloq qismining makronodulyar yoki mikronodulyar giperplaziyasi ham muhim etiologik omillardan biri hisoblanadi. Ushbu holatlarda bez to‘qimasining diffuz yoki tugunli kattalashuvi kuzatilib, natijada kortizolning ortiqcha sekretsiyasi yuzaga keladi. AKTGga bog‘liq bo‘lmagan KSda kortizol ishlab chiqarilishi gipofiz nazoratidan mustaqil bo‘lgani sababli, aksariyat hollarda qonda AKTG darajasi pasaygan bo‘ladi [47; 1-57-bet, 70; 170-bet].

KS asosan o‘rta yoshda (20-40 yoshda) uchraydi va ayollar orasida erkaklarga qaraganda 3-5 barobar ko‘p tarqalgan. Kasallikning klinik belgilari nisbatan yoshroq bemorlarda va erkaklarda yaqqol namoyon bo‘ladi va og‘irroq kechadi [8; 310-315-bet, 47; 1-57-bet, 86; 1554–1558-bet]. Yoshlar orasida ayniqsa 6 yoshgacha bo‘lgan bolalarda kasallik asosan buyrak usti o‘smalari hisobiga kelib chiqadi [63; 451–462-bet, 100; 311–328-bet].

1.1.2. Kushing sindromining klinik belgilarining asosiy jihatlari

KSning klinik ko‘rinishlari juda xilma-xil bo‘lib, ular organizmda kortizol gormoni qanchalik ko‘p ishlab chiqarilayotgani va bu holat qancha vaqt davom etayotganiga bevosita bog‘liq. Shu sababli bemorlarda simptomlar yengildan og‘irgacha bo‘lgan spektrda namoyon bo‘lishi mumkin.

Kasallikning muhim xususiyatlaridan biri — barcha bemorlarda bir xil belgilar kuzatilmasligidir. Hatto klassik deb hisoblangan simptomlar (masalan, “oy yuz”, markaziy semirish, terida striyalar) ham har doim ham to‘liq rivojlanmaydi. Ba’zi bemorlarda faqat bitta yoki bir nechta belgilar ustun bo‘lishi mumkin, bu esa tashxis qo‘yishni qiyinlashtiradi.

Kortizol darajasi o‘rtacha oshgan yoki kasallik siklik (ya’ni davriy kuchayib, keyin pasayib turadigan) kechganda klinik ko‘rinishlar yanada noaniq bo‘ladi. Bunday hollarda bemorlarda klassik tashqi belgilar deyarli sezilmasligi mumkin, lekin ichki o‘zgarishlar allaqachon rivojlanayotgan bo‘ladi [123; 265-bet]. Masalan:

- umumiy holsizlik va tez charchash,
- kayfiyat o‘zgarishlari (depressiya, asabiylik),
- arterial bosimning oshishi,
- glukoza almashinuvining buzilishi (prediabet yoki diabet),
- mushak zaifligi.

Kasallik uzoq davom etgan va kortizol yuqori darajada saqlanib turgan hollarda esa simptomlar yanada yaqqol va og‘ir kechadi. Bunday bemorlarda:

- yuzning dumaloqlashuvi va qizarishi,
- qorin va tananing yuqori qismida yog‘ to‘planishi,
- terining yupqalashuvi, ko‘karishlarga moyillik,
- binafsha rang striyalar,
- suyaklarning mo‘rtlashuvi (osteoporoz),
- infeksiyalarga moyillik,
- reproduktiv funksiyaning buzilishi kuzatiladi.

O'zbekiston Respublikasidagi KS bemorlari registri tahliliga ko'ra, bemorlarda ko'p kuzatiladigan simptomlar (1-rasm): yuzning oysimon shaklga ega bo'lishi va qizg'ish tus olishi, yuzdagi turli toshmalar, qon bosimining yuqoriligi, tanada (ayniqsa ko'krak sohasi, son, yelka va qorin pastki qismida) to'q binafsha tusdagi keng striyalar, displastik markaziy semirish (ya'ni qo'l-oyoqlar ozishi bilan tananing yuqori qismida semizlik), periferik shishlar, klimakterik bo'yin (ensa va kuraklar orasida yog` to`qima to`planishi), o`ziga xos hidli ko`p terlash kuzatiladi. Bu belgilar KS uchun patognomonik simptomlar hisoblanib kasallikni erta bosqichda aniqlash va davolashda muhim ahamiyatga ega.

	<ul style="list-style-type: none"> · Oysimon yuz– 83% · Yuzning qizarishi (matronizm) – 91,7% · Terining yog`liligi – 57,6% · Kuchli terlash (gipergidroz) – 65,9% · Qora akantoz – 42,4% · Teridagi ko`karishlar– 57,6% · Teridagi toshmalar – 55,7% · Klimakterik do`nglik – 71,6% · Abdominal semizlik – 73,5% · Teri yirtilari (Striyalar) – 72,3% · Ayollarda girsutizm – 52,3%
--	--

1.1-rasm. Kushing sindromi bilan og`rigan bemorlardagi obyektiv o`zgarishlar

Bu simptomlarning barchasi aynan bitta bemorda kuzatilmasligi mumkin. Kasallik simptomlarining paydo bo'lishi aksariyat holda sekinlik bilan kuzatiladi va qanchalik uzoq davom qilsa shunchalik yaqqol bo`ladi.

1.1.3. Bo‘lim bo‘yicha xulosa

Xulosa o‘rnida, KS— organizmda GKlar miqdorining ortib ketishi bilan kechadigan og‘ir endokrin kasallik bo‘lib, u bemorlarning hayot sifatiga sezilarli darajada salbiy ta‘sir ko‘rsatadi. Kasallik kelib chiqishiga ko‘ra ekzogen va endogen shakllarga bo‘linadi, bunda endogen giperkortitsizm kam uchrasa-da, murakkab patogenezga ega bo‘lib, AKTGga bog‘liq va bog‘liq bo‘lmagan turlarga ajraladi. Eng ko‘p uchraydigan shakli AKTGga bog‘liq bo‘lib, u gipofiz yoki ektopik o‘choqlarda gormonlarning ortiqcha ishlab chiqarilishi bilan bog‘liq. Kasallik ko‘proq 20–40 yoshdagi ayollarda uchraydi, biroq erkaklar va yosh bemorlarda kasallik odatda og‘irroq kechadi. Klinik jihatdan kasallik turli darajada namoyon bo‘lib, uning belgilari kortizol miqdori va ta‘sir davomiyligiga bog‘liq. Eng xarakterli simptomlarga oysimon yuz, markaziy semirish, arterial gipertenziya, teri o‘zgarishlari (striyalar, toshmalar), giperhidroz va gormonal buzilishlar kiradi. Shuningdek, kasallikning klinik ko‘rinishi har bir bemorda individual bo‘lib, barcha belgilar bir vaqtda uchramasligi mumkin. Ayniqsa yengil yoki siklik kechuvchi shakllarda tashxis qo‘yish qiyinlashadi. Shu sababli Kushing sindromini erta aniqlashda uning patognomonik belgilarini chuqur o‘rganish va kompleks yondashuv muhim ahamiyatga ega.

1.2. Kushing sindromini tashxislashning asosiy jihatlari

2008 yilda AQSh Milliy Sog‘liqni Saqlash Instituti tomonidan taqdim etilgan xalqaro tavsiyalarga muvofiq va 2021-yilgi Kushing kasalligini tashxislash va boshqarish bo‘yicha konsensusga asosan KS tashxisi ko‘pincha bir necha yilga kechikadi [68, 847-865-b.] . Bu, qisman, kasallikning asta-sekin rivojlanishi va belgilarining sezilmasligi, shuningdek diagnostik testlarning murakkabligi bilan bog‘liq. Skrining va diagnostika testlari kortizol ajralishini baholashga qaratilgan

Ushbu Konsensusga muvofiq, bazal kortizol darajalarini o‘rganish va yuqori diagnostik aniqlikka ega testlar (qondagi bazal kortizolni aniqlash, siydikdagi

kortizol, kechasi 1 mg deksametazon bilan kortizolni bostirish testi) qoʻllanildi. Keyinchalik, test natijasi ijobiy chiqqan bemorlarga ikkinchi testdan oʻtish tavsiya qilindi. Test natijalari normadan chetga chiqqan bemorlarda KS sababini aniqlash uchun quyidagi tekshiruvlar oʻtkazildi: (AKTG, kichik deksametazon testi yoki katta deksametazon testi orqali GKlar qayta aloqa mexanizmining buzilishini aniqlash), neyrovizualizatsiya (gipofiz va buyrak usti bezi MRT/KT) [124].

2.2. Klinik tadqiqot usullari

Diagnoz qoʻyish xalqaro tavsiyalar va KS diagnostik standartlariga (Amerika Endokrinologlar Jamiyati Amaliy Tavsiyalari, 2008, 32 bet) asoslanadi va quyidagilarni oʻz ichiga oladi [6].

1. Shikoyatlarni yigʻish, anamnez, soʻrovnoma toʻldirish.
2. Somatik va endokrin holatni oʻrganish, bu esa obʻyektiv holat tekshiruvi va antropometrik oʻlchovlarni (boʻy va vazn, tana vazni indeksi (TVI) ni hisoblash va boshqalar) oʻz ichiga oladi.
3. Biokimyoviy tekshiruvlar: och qoringa glyukoza, glikirlangan gemoglobin (HbA1c), ogʻiz orqali glyukoza tolerantlik testi (OGTT), kalsiy.
4. Qon va siydikdagi gormonal tadqiqotlar: ACTH, sekretiya ritmida kortizol (08:00–24:00), kunlik siydik kortizoli, vitamin D, insulin, shuningdek kichik va katta deksametazon testlari.
5. Suyak metabolizmini oʻrganish uchun osteokalsin (OC), Prokollagen tip I N-terminal propeptid (PINP), Human β -CTX (Beta Crosslaps) darajalari .
6. Vizualizatsiya usullari: gipofiz MRT va buyrak usti bezi MsKT.
7. Mushak-suyak massasini baholash uchun ikki energiyali rentgen absorpsiometriya (DXA) ishlatildi.
8. Bemorlarning hayot sifatini baholash uchun «CushinQoL» soʻrovnomasi, depressiya va xavotirni baholash uchun Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) qoʻllaniladi.

Insulin rezistentligini (IR) baholash uchun HOMA-IR indeksi (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) ishlatiladi. U quyidagi formula bo'yicha hisoblandi:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{och qoringa insulin } (\mu\text{Ed/ml}) \times \text{och qoringa glyukoza (mmol/l)}}{22,5}$$

Ushbu indeks organizmda insulin ta'siriga sezuvchanlik qanchalik pasayganini aniqlashga yordam beradi.

HOMA-IR qiymatining oshishi odatda och qoringa glyukoza yoki insulin darajasi oshganda kuzatiladi. Ayniqsa, ikkala ko'rsatkich ham yuqori bo'lsa, bu insulin rezistentligi ancha yaqqol ekanligidan dalolat beradi. Ya'ni organizmda insulin ishlab chiqarilsa ham, to'qimalar unga yetarlicha javob bermaydi.

Amaliyotda HOMA indeksi 2,77 va undan yuqori bo'lganda yuqori deb baholanadi. Bu esa insulin rezistentligi mavjudligini ko'rsatadi.

1.3. Kushing sindromida suyak metabolizmidagi o'zgarishlar

1.3.1. Kushing sindromi bilan bog'liq suyak metabolik o'zgarishlar va ularning tarqalishi

Ortiqcha GKning tizimli asoratlaridan biri kortizolning tayanch-harakat tizimiga bevosita va bilvosita ta'sir qilishi natijasida SMZ pasayishi va kichik jismoniy yuklamada suyak sinishiga olib keladigan steroid osteoporozining rivojlanishi hisoblanadi [59; 1039-48-bet]. Kasallikda osteoporoz rivojlanishi ilk marotaba 1932-yilda Xarvi Kushing tomonidan endogen giperkortitsizmning jiddiy oqibati sifatida e'tirof etilgan. KS bilan og'rigan bemorlarda SMZ buzilishi uchrashi 64-100% holatni tashkil qiladi, jumladan osteopeniya 40-78%, osteoporoz 22-57% va suyak patologik sinishlar 11-76% gacha uchraydi. Bemorlarning 10% dan ortig'ida kasallik turli patologik sinishlar bilan va 30-40%ida esa umurtqa pog'onasi sinish rentgenologik belgilari aniqlanadi [19, 1521-1537-b.]. Osteoporozning

tarqalishi darajasi turli olimlar izlanishlarida AKTG ga bog'liq bo'lmagan KS bo'lgan bemorlarda gipofiz kortikotropinomasi bo'lgan bemorlarga qaraganda yuqoriligi aniqlangan [15; 1841–1846-b., 17; 436–442-b., 28; 153–158-b., 29; 302–308-b., 53; 890–896-b., 77; 855–61-b, 83; 1–7-b., 91; 1-17-b., 106; 359–366-b., 109; 913–921-b., 113; 383–392-b., 115; 137–141-b.]. O'zbekiston Respublikasidagi KS li bemorlar milliy registri ma'lumotlariga ko'ra, kasallikda SMZning buzilishlaridan patologik sinishlar 87,9% bemorlarda qayd etilgan bo'lib, osteopeniya 29,55 %, osteoporoz esa 58,33% holatlarda aniqlangan [10; c.392–394].

KSda suyak holati asosan giperkortizolemiyaning davomiyligi va og'irligiga bog'liqligi tasdiqlangan va AKTG ektopirlangan KS li bemorlarda gipofiz yoki buyrak usti bezi hisobiga kelib chiqadigan KSga qaraganda SMZ pastroq bo'ladi hamda suyak sinish xavfi yuqoriroq bo'ladi [105; 1779—1784-b.]. Suyak mineral holati baholanganda kortikosteroma sababli giperkortizolemiyali bemorlarda kortikotropinomali bemorlarga nisbatan suyak massasi yo'qotilishi ancha og'ir kechadi va bu adrenal androgenlarning (jumladan, dehidroepiandrosteron sulfat – DHEA-S) himoya qiluvchi ta'siri natijasida bo'lib, DHEA-S miqdori esa AKTG ga bog'liq KS da yuqoriroq bo'ladi [77; 855–61-b., 83; 2-b.]. Endogen KS bilan og'rigan erkaklarda suyak holati ko'pincha ayollarga nisbatan og'irroq kechadi, va bu asosan testosteron yetishmovchiligi bilan bog'liq. Agar bu jarayonga erkaklarda testosteron yetishmovchiligi ham qo'shilsa, suyak metabolizmidagi buzilishlar yanada chuqurlashadi.

Testosteron suyak to'qimasi uchun bir qancha himoyaviy rol o'ynaydi:

- u osteoblastlarning proliferatsiyasini rag'batlantiradi va suyak kollagen sintezini oshiradi;
- suyak rezorbsiyasini cheklaydi, ya'ni osteoklast faoliyatini pasaytiradi;
- shuningdek, muskul massasini qo'llab-quvvatlab, mexanik yuklamalar orqali suyak strukturasi mustahkamligini saqlashga yordam beradi.

Endogen KSli erkaklarda testosteron yetishmovchiligi bo'lganda:

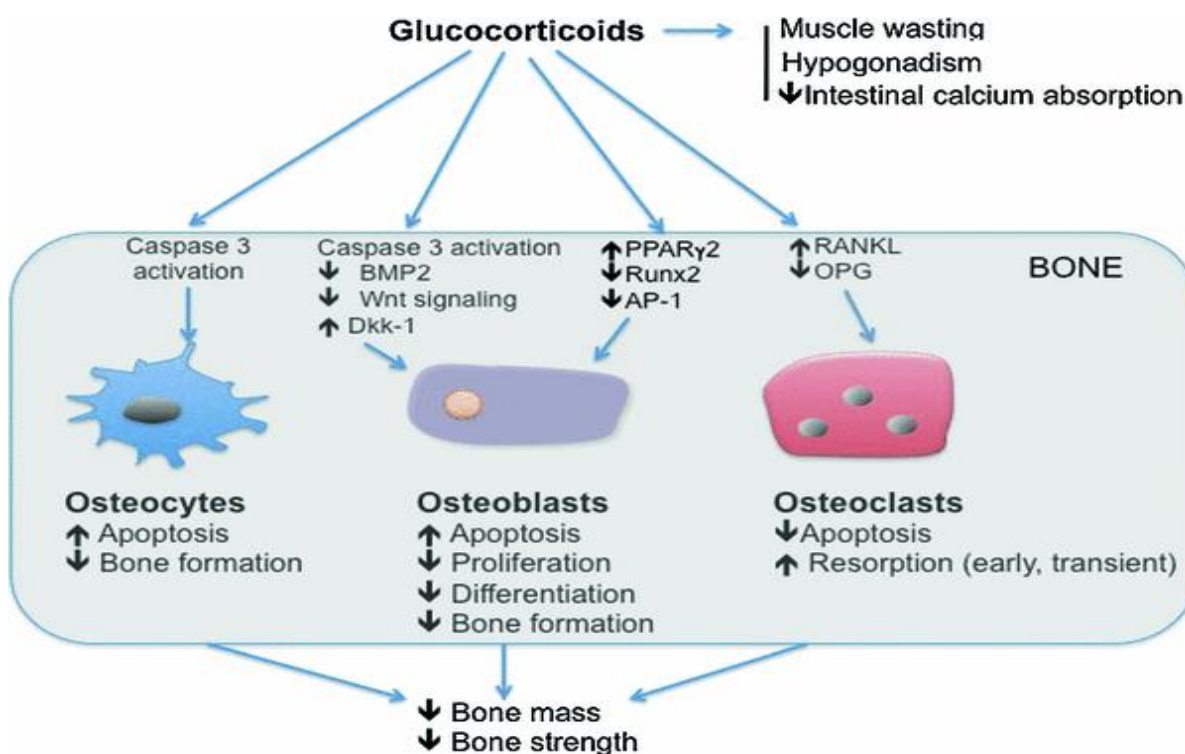
1. Umurtqa pog'onasi va periferik suyaklarda mineral zichlik sezilarli darajada pasayadi;

2. Osteoporoz va patologik suyak sinishlari ayollarga nisbatan ko‘proq uchraydi;
3. Glukoza va lipid almashinuvi bilan bog‘liq metabolik buzilishlar ham suyak holatini qo‘shimcha ravishda yomonlashtiradi.

Umuman olganda, testosteron yetishmovchiligi endogen KSda suyak metabolizmini buzilishining mustahkam omili bo‘lib, suyak zichligi va sinish xavfi bo‘yicha erkak bemorlarni yuqori xavf guruhiga kiritadi [11, 4-6-b.]. Bu kasallikni kompleks yondashuv asosida davolash zarurligini yana bir bor ta’kidlaydi

1.3.2. Glukokortikosteroidlarning tayanch-harakat tizimi funksiyasiga ta’siri: patofiziologik jihatlar.

Yuqori konsentratsiyali GK inson tayanch-harakat tizimiga ko‘p tomonlama ta’sir ko‘rsatadi (2-rasm.) [Journal of Endocrinology 2017, 3; 10.1677/JOE-08-0568].



1.2-rasm. Glukokortikoidlarning suyak metabolizmiga ta'sir qilish mexanizmi.

Giperkortizolemiya oqibatida rivojlangan osteoporoz asosida suyak yemirilishining suyak hosil bo‘lishiga nisbatan jadallashuvi yotadi. Suyak qayta qurilishida suyak ko‘p hujayrali birligi darajasida suyak shakllanishining pasayishi

hamda suyak yemirilishining kuchayishi suyak mineral massasining yo`qolishiga olib keladi va SMZ ning keskin kamayishi bilan namoyon bo`ladi [50; 7–16-bet]. GK lar tayanch harakat tizimini bevosita va bilvosita ta`sir qilib shikastlaydi.

1.3.3. Glyukokortikosteroidlarning suyak-mineral tizimiga bevosita ta`siri.

GK lar to`g`ridan-to`g`ri suyak hosil bo`lishining kamayishiga ya`ni osteoblastlar shakllanishi, faoliyati buzilishi va yashash davrining qisqarishiga olib keladi. Bu esa Wnt/ β -katenin signal yo`lining (osteoblastogenez uchun muhim bo`lgan yo`l) inaktivatsiya qilinishi, CCAAT/enhancer-bog`lovchi oqsil (C/EBP) oilasiga mansub yadroviy omillar hamda peroksisoma proliferatsiyasi bilan faollashadigan retseptor γ (PPAR- γ) 2-tipining induksiya qilinishi, shuningdek suyak morfogenetik oqsili (BMP-2) ekspressiyasining bostirilishi bilan bog`liq [73, 440–488-b.]. Glyukokortikosteroidlar, shuningdek, suyak iligi stromal hujayralarining osteoblastlarga emas, balki adipotsitlar yo`nalishi tomon rivojlanishini kuchaytirishi mumkin[48, 84–92-b.].

Bundan tashqari, GKlar kaspaza-3 tizimi faollashtiruvchi tufayli osteoblastlar va osteositlarda apoptozni kuchaytiradi [82, 1835–1841-b.] hamda osteositlarning metabolizmi va funksiyasiga ham ta`sir ko`rsatadi. Bu osteosit lakunalari o`zgarishi, mineral–matritsa nisbatining kamayishi va lakunalar hajmining kattalashishi bilan namoyon bo`ladi. GKlarning osteoblastlar va osteositlarga bo`lgan ushbu ta`sirlari suyak massasiga nisbatan suyak mustahkamligining nomutanosib darajada kamayishini izohlashi mumkin. Darhaqiqat, endogen va ekzogen giperkortizolizmida SMZ holati ikki energiyali rentgen absorpsiometriyasi (DXA skanerlash) yordamida o`lchanganda normal yoki past-normal bo`lsa ham bemorda sinishlar kuzatilishi mumkin [97, 441-446-b.].

Osteoblastlar va osteositlarga bo`lgan ta`siridan tashqari, GKlar yadroviy omil- κ B ligandining retseptor faollashtiruvchisi (RANKL) va osteoprotegerin

(OPG) o'rtasidagi muvozanatni buzish orqali suyak rezorbsiyasi jarayonini ham kuchaytirishi mumkin. Osteoblastlar va osteositlar tomonidan ishlab chiqariladigan RANKL osteoklastlarning yetilishi, faollashuvi va yashab qolishi uchun muhim hisoblanadi [102, 345-357-b., 124; 1235–1241-b.].

RANKL ta'siri osteoprotegerin qarama-qarshi ta'sir ko'rsatadi; osteoprotegerin neytrallovchi "soxta" retseptor bo'lib, osteoklastlarning yetilishi va differensiasiyasini sekinlashtiradi. GKlar ta'sirida RANKL va OPG o'rtasidagi muvozanat buziladi va RANKL foydasiga siljiydi, bu esa suyak rezorbsiyasining dastlabki oshishiga olib keladi. Biroq, GKlarning osteoblastlarga kuchli susaytiruvchi ta'siri tufayli RANKL ning oshishi faqat vaqtinchalik bo'ladi [21; 1319–1328-b.].

GKlar tomonidan chaqirilgan suyak yo'qotilishi ikki bosqichda kechadi. Birinchi, tezkor bosqichda suyak massasi asosan osteoklastlar faoliyatining ortishi va suyak rezorbsiyasining kuchayishi tufayli sezilarli darajada kamayadi. Bu jarayonda suyakning mikrostrukturasi buziladi, mineral zichligi pasayadi va suyakning mexanik mustahkamligi qisqa vaqt ichida susayadi. Ikkinchi, sekinroq davom etadigan keyingi bosqichda suyak massasi yo'qolishi asosan osteoblastlar faoliyatining yetarli bo'lmasligi, ya'ni suyak hosil bo'lishining kamayishi sababli sodir bo'ladi. Shu bilan birga, suyakning qayta tiklanishi va remodelatsiyasi jarayoni ham sekinlashadi, bu esa suyak tuzilmasining barqarorligini uzoq muddatga xavf ostiga qo'yadi. Ushbu ikki fazali ta'sir mexanizmi Yao va boshqalar tomonidan eksperimental tadqiqotlar orqali tasdiqlangan, ular GKlar suyak yo'qotilishiga bo'lgan murakkab va bosqichma-bosqich ta'sirini ko'rsatgan. Shuningdek, bu tadqiqotlar GKlar suyak salomatligiga bo'lgan ta'sirining nafaqat tezkor, balki uzoq muddatli oqibatlarini ham ochib beradi, bu esa klinik sharoitda GK terapiyasining suyak mustahkamligiga ehtiyotkorlik bilan yondashish zarurligini ta'kidlaydi [126; 1674–1686-b.].

Ushbu tadqiqotda GK bilan davolangan sichqonlarda 0, 7, 28 va 56-kunlarda gen ekspressiyasi va suyak mikroarxitekturasi o'zgarishlari baholangan: GKlarning ortiqcha miqdori osteoklastlar faollashuvi, funksiyasi va adipogenezda ishtirok etuvchi genlarning erta yuqori darajada ekspressiya qilinishiga olib kelgan bo'lib, bu holat 7-kunda eng yuqori cho'qqiga yetgan; 28–56-kunlar oralig'ida esa osteoblastlarning yetilishi va faollashuvi bilan bog'liq genlar boshlang'ich qiymatlarga nisbatan sezilarli darajada kamaygan, shuningdek Dickkopf-1 va sklerostin kabi Wnt/ β -katenin antagonistlarining darajasi oshgan.

Ushbu ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, giperkortizolizm yoki endogen giperkortitsizm sharoitida suyak metabolizmidagi o'zgarishlar gen ekspressiyasi darajasidagi mexanizmlar bilan uzviy bog'liq. Tadqiqotlarda kuzatilganidek, dastlab I-tur kollagenning qon zardobidagi o'zaro bog'langan C-terminal telopeptidi (CTX-I) kabi suyak rezorbsiyasi markerlarining oshishi kuzatiladi. Bu holat osteoklastlar faoliyati ortishini va suyak to'qimasining buzilish jarayonining boshlanishini ko'rsatadi. Shu bilan birga, umurtqa pog'onasida trabekulyar suyak hajmining kamayishi ham seziladi, bu esa suyak strukturasi zaiflashishini bildiradi.

Keyinchalik suyak hosil bo'lishi markerlaridan biri bo'lgan OC darajasining pasayishi aniqlanadi, bu esa osteoblastlar faolligining susayishini va suyak yangi to'qima hosil bo'lishining pasayishini aks ettiradi. Shu tarzda, gen ekspressiyasidagi o'zgarishlar va biokimyoviy markerlar ko'rsatkichlari suyak massasidagi o'zgarishlar bilan mos keladi: dastlab suyakni rezorbsiyasi kuchayadi, keyin suyak hosil bo'lishi susayadi, natijada osteoporoz va patologik sinishlar rivojlanishiga zamin yaratiladi [126; 1674–1686-b.].

GKlar bilan davolangan sichqonlarda olib borilgan eksperimental tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, ularning suyaklarida nazorat guruhidagi sichqonlarga nisbatan sezilarli darajada suyak gidratatsiyasining kamayishi kuzatiladi. Shu bilan birga, suyak ichidagi mikrovaskulyar tizim, ya'ni qon tomirlanishi va qon oqimi ham pasayganligi aniqlangan. Bu holat suyak to'qimalarining oziqlanish va kislorod

bilan ta'minlanishini cheklashi, suyak matritsasining yangilanish jarayonini sekinlashtirishi mumkin. Natijada, GKlar suyak mustahkamligini faqat osteoblastlar va osteoklastlar faoliyatiga ta'sir qilish orqali emas, balki suyakning vaskulyar tizimi va gidratatsiyasiga ta'sir qilish orqali ham pasayishiga sabab bo'lishi mumkin. Shu tarzda, bu jarayon GKlar tomonidan suyak mustahkamligining kamayishiga olib keluvchi qo'shimcha mexanizm sifatida qaraladi, bu esa eksperimental va klinik tadqiqotlarda glukokortikoid terapiyasining suyak salomatligiga bo'lgan murakkab va ko'p qirrali ta'sirini yanada yaqqol ko'rsatadi [78; 67–79-b., 122;147–161-b.].

Shuningdek, GKlar suyak o'sish omillarini bog'lovchi oqsillarning sintezi va bog'lanishidagi o'zgarishlarni vositachilik qiladi [73; 440–488-b.]. GKlar osteoblastlarda insulinga o'xshash omil-1 (IGF-1) ekspressiyasini bloklaydi; IGF-1 esa suyak hosil bo'lishini va I-tur kollagen sintezini rag'batlantiradi hamda suyak kollagenining parchalanishini va osteoblastlar apoptozini kamaytiradi [20; 60–65-b.].

Steroid osteoporozning hali yetarlicha o'rganilmagan xususiyatlaridan biri uning klinik kechishi va og'irlik darajasi har bir bemorda individual yuqori o'zgaruvchanligidir. GKlarning suyak holatiga bo'lgan bu o'zgaruvchan ta'siri glyukokortikosteroid retseptori (GR) polimorfizmlari bilan bog'liq bo'lishi mumkin: ular GKlarga nisbatan sezuvchanlikning oshishi (BclI va N363S) yoki kamayishi (ER22/23EK va A3669G) bilan assotsiatsiyalangan bo'lishi mumkin, yoki mahalliy 11β -gidroksi steroid degidrogenaza 1-turi (11β -HSD1) faolligi bilan bog'liq bo'lishi ehtimoli [57; 1–7-b.,64; 179–198-b.] aniqlangan.

1.3.4. Glukokortikosteroidlarning suyak holatiga bilvosita ta'siri

Glyukokortikosteroidlarning suyak holatiga bilvosita ta'siri asosan suyak mineral almashinuvini rag'batlantiradigan gormonlar sekretsiyasi va ular ta'sirining buzilishi bilan bog'liq bo'ladi. Kasallik oqibatida kelib chiqqan proksimal miopatiya, gipokaliyemiya, manfiy kalsiy balansi, gipogonadizm, somatotrop gormonining pasayishi, IGF-1 va vitamin D ning pasayishi GKning suyak

remodellanish jarayoniga bo'lgan mahalliy salbiy ta'sirini yanada og'irlashtiradi [4; c.18–24, 26; c.55].

Qondagi yuqori miqdorda kortizol gipotalamus–gipofiz–gonal (HPG) o'qi faoliyatini sezilarli darajada tormozlaydi. Bu o'qning inhibatsiyasi testosteron va estrogen kabi asosiy jinsiy gormonalarning ishlab chiqarilishining kamayishiga olib keladi. Natijada, jinsiy gormonalarning yetishmasligi suyak to'qimasida kalsiy va fosfat almashinuvini buzadi, osteoblast va osteoklast faoliyatini o'zgartiradi, bu esa steroid osteoporozning patogenezida muhim qo'shimcha omil sifatida namoyon bo'ladi. Shu tarzda, yuqori kortizol darajasi nafaqat bevosita suyak to'qimasiga ta'sir qiladi, balki HPG o'qi orqali bilvosita ta'sir ko'rsatib, kasallikning kechishini yanada og'irlashtiradi. [24; 1319–1328-b.].

Shuningdek GKlar IGF-1 (o'sish gormon–IGF-1) o'qini bloklaydi. O'sish gormoni to'g'ridan-to'g'ri va IGF-1 orqali suyak hosil bo'lish jarayonini rag'batlantiradi [17]. Endogen giperkortizolizmga ega bemorlarda GK ortiqchaligi yengil bo'lgan va uzoq davomiylikka ega bo'lmagan hollarda ham funksional o'sish gormon yetishmovchiligi kuzatilgan. Bu jarayon ayniqsa bolalarda yaqqol namoyon bo'ladi va bolalarning o'sish hamda rivojlanishdan orqada qolishiga ham sabab bo'ladi [65; 515–521-b., 73, 440–488-b., 107; 1310–1315-b.].

GKlarning suyakka bilvosita rezorbtiv ta'sirlaridan yana biri – vitamin D ta'sirining tormozlanishi tufayli ichakdan kalsiy so'rilishining kamayishi, o'n ikki barmoq ichakdagi maxsus kalsiy kanallarining ekspressiyasining pasayishi va buyrak orqali kalsiy chiqarilishining oshishidir. Bu vaziyatda fiziologik jihatdan ikkilamchi paratgormon ortishiga olib kelishi mumkin. Biroq, ko'pchilik KS li bemorlarida paratgormon darajasida sezilarli o'zgarish kuzatilmagan. Bu esa kortizolning suyaklarning paratgormonga sezuvchanligining oshishi bilan bog'liq bo'ladi. Shuningdek, suyak biopsiyalari gistomorfometrik tahlili GK bilan bog'liq suyak massasi yo'qotilishida suyak aylanishining kamayganini ko'rsatgan, bu esa gipoparatiroidizmga kuzatiladigan oshgan suyak aylanishidan farq qiladi [126;

1674–1686-b.]. Shu bilan birga, GKlar paratgormon sekretsiyasi dinamikasiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi: tonik chiqarilishi kamayadi, pulsativ chiqarilishlar esa oshadi [18; 199–205-b.].

Bundan tashqari, GKlar osteoblastlarda paratgormon retseptorlari ekspressiyasi va mavjudligini oshirishi qayd etilgan, bu esa suyak hujayralarining bu gormonga sezuvchanligini oshirish bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Meng va boshqa izlanuvchilar olib borgan tadqiqot natijalari giperkortizolizm bilan og'riqan bemorlarda qondagi kalsiy miqdorining oshmaganligini siydik bilan kalsiyning ajralishi yuqori ekanligini va giperkalsiuriya hisobiga zardobdagi kalsiy darajasini pasaytirishi mumkinligini ko'rsatdi. Giperkalsiuriya oqibatida qon zardobidagi kalsiy miqdorining pasayishi qalqon oldi bezlarini rag'batlantiradi va paratgormon sekretsiyasining oshishiga olib keladi. Ortiqcha paratgormon esa suyak rezorbsiyasini rag'batlantiradi [75; 548–552-betlar]. Rojinskaya va boshqalar giperkortizolizm bilan kasallangan bemorlarning 25 %ida ikkilamchi giperparatireoidizm aniqlanganligini kuzatgan [90; 13–18-betlar].

Suyak to'qimasining yangilanish markerlaridan OC suyak matriksida eng keng tarqalgan bo'lib, suyak shakllanishining oxirgi bosqichlarida hosil bo'ladi. OC yetuk osteoblastlar tomonidan sintez qilinadi va asosan suyak matriksi tarkibiga kiradi, faqat kichik qismi qon aylanishiga o'tadi. Uning aniq funksiyasi hali to'liq o'rganilmagan bo'lsa-da, ilmiy ma'lumotlar OC suyak mineralizatsiyasiga ta'sir ko'rsatishi va suyak remodellanishi jarayonida muhim rol o'ynashi mumkinligini taxmin qiladi.

OC miqdori osteoklastlar tomonidan suyak to'qimasining so'rilishi bilan birga ortadi, bu esa suyakning yangilanish va qayta tiklanish jarayonlari bilan chambarchas bog'liq ekanligini ko'rsatadi. Shu sababli, OC konsentratsiyasi nafaqat suyak hosil bo'lishining holatini, balki suyak remodellanishining umumiy holatini ham aks ettirishi mumkin. Bu marker klinik amaliyotda suyak salomatligini baholash, osteoporoz va boshqa suyak kasalliklarini erta aniqlash, shuningdek

davolash samaradorligini monitoring qilishda muhim vosita sifatida ishlatilishi mumkin.

1.3.5. Bo‘lim bo‘yicha xulosa

Shunday qilib, KSida kuzatiladigan giperkortizolemiya suyak metabolizmining chuqur va ko‘p bosqichli buzilishlariga olib keladi. Ushbu jarayonlar natijasida suyak mineral zichligi kamayib, osteopeniya, osteoporoz va yuqori chastotadagi patologik sinishlar rivojlanadi. Suyak to‘qimasidagi o‘zgarishlar kasallikning etiologik shakli, davomiyligi va og‘irligiga bevosita bog‘liq bo‘lib, ayniqsa AKTGga bog‘liq bo‘lmagan shakllarda hamda erkak bemorlarda yanada yaqqolroq namoyon bo‘ladi. GKlarning suyak to‘qimasiga ta’siri murakkab patofiziologik mexanizmlar orqali amalga oshadi. Ularning bevosita ta’siri osteoblastogenezning susayishi, osteoblast va osteotsitlarda apoptozning kuchayishi hamda RANKL/OPG tizimi orqali osteoklast faolligining ortishi bilan xarakterlanadi. Natijada suyak remodellanish jarayonida rezorbsiya va osteosintez o‘rtasidagi muvozanat izdan chiqadi. Shu bilan birga, suyak yo‘qotilishi ikki fazali kechib, dastlab rezorbsiya ustunligi, keyinchalik esa suyak hosil bo‘lishining keskin susayishi bilan ifodalanadi.

Bilvosita mexanizmlar esa endokrin regulyatsiya tizimlarining buzilishi bilan bog‘liq. Xususan, gipotalamo-gipofizar-gonadal o‘qning tormozlanishi, o‘shish gormoni–IGF-1 tizimining susayishi, vitamin D metabolizmi va kalsiy-fosfor almashinuvining izdan chiqishi suyak to‘qimasida katabolik jarayonlarni kuchaytiradi. Bundan tashqari, giperkalsiuriya va ayrim hollarda ikkilamchi giperparatireoidizm rivojlanishi suyak rezorbsiyasini yanada jadallashtiradi.

Umuman olganda, KSda suyak metabolizmidagi o‘zgarishlar tizimli, ko‘p omilli va progressiv xarakterga ega bo‘lib, ular suyak mikroarxitekturasi buzilishi va mexanik mustahkamligining pasayishi bilan kechadi. Mazkur holat klinik

amaliyotda erta diagnostika, suyak metabolizmi markerlarini kompleks baholash va maqsadli terapevtik yondashuvni talab etadi.

1.4. Kushing sindromida suyak mineral holatining kasallikdagi uglevod almashinuvi bilan bog`liqligi.

1.4.1. Kushing sindromining turli shakllarida uglevod almashinuvi buzilishi epidemiologiyasi.

Ma'lumki, kortizol keng spektrli pleyotrop ta'sirlarga ega bo'lib, uglevod, lipid va oqsil almashinuvida faol ishtirok etadi, shuningdek suv-tuz muvozanatiga ham ta'sir ko'rsatadi. Giperkortitsizmida uglevod, oqsil va yog' almashinuvi buzilishlarining murakkab kaskadi rivojlanadi [1; 149–156-b.].

Turli tadqiqotlarda glyukoza metabolizmi buzilishi KS bilan og'rikan bemorlarning 27–87%ida aniqlangan; xususan, glyukozaga tolerantlik buzilishi (GTB) 7–64%, qandli diabet (QD) 11–47%, nahorgi glikemiya buzilishi (NGB) esa 6–14% bemorlarda uchragan [12; 405–410-b., 17; 436–442-b., 32; 479–484-b., 37; 383–392-b., 38; 133-b., 40; 469–475-b., 41; 1702–1711-b., 42; 311–319-b., 46; 1194–1201-b., 56; 1022–1030-b., 69; 157–168-b., 81; 715–723-b., 125; 621–627-b.].

O'zbekiston Respublikasi bo'yicha KS registri ma'lumotlariga ko'ra, uglevod almashinuvi buzilishlari (NGB, GTB, QD) bemorlarning yarmida aniqlangan: QD — 32,58%, GTB — 18,56%, NGB — 0,38%. 12 (4,5%) bemorda QD tashxisi KS tashxisidan oldin aniqlanib, ular bir necha yil davomida diabet bo'yicha davolangan (Narimova G.D., 2018).

Uglevod almashinuvi buzilishlariga ta'sir etuvchi omillar nuqtai nazaridan: jinsiy farqlar aniqlanmagan [86; 1554–1558-b.]; yosh muhim omil bo'lib, KS bilan diabeti bor bemorlar normoglikemik yoki prediabetik bemorlarga nisbatan yoshi kattaroq bo'lgan; irsiy moyillik, ya'ni oilaviy anamnezda diabet mavjudligi QD ga olib keluvchi xavf omil hisoblanadi [42; 311–319-b.]. GR geni A3669G

polimorfizmi GK-induksiyalangan diabet xavfining kamayishi bilan bog'liq bo'lib, bu yosh, jins, tana vazni indeksi (TVI), oilaviy anamnez va kasallik davomiyligidan mustaqil ravishda diabet rivojlanish xavfini kamaytiradi [110; 35–42-b.].

QD tarqalishi ektopik KSida (74%) gipofiz kortikotropinomasi (33%) va buyrak usti bezining kortikosteromasi nisbatan yuqoriroq bo'lib, 34% bemorlarda aniqlangan [113; 383–392-b.]. Biroq, Guarnotta V. va boshqalar (2017) tadqiqotida 24 soatlik siydikdagi erkin kortizol darajasi bilan glyukoza metabolizmi buzilishlari chastotasi o'rtasida bog'liqlik aniqlanmagan [44; 564–572-b.]. Di Dalmazi G. va boshqalar AKTFga bog'liq bo'lmagan KS ham buyrak usti bezining nofaol adenomalari bilan solishtirganda GTB yuqoriroq uchrashini ko'rsatgan [27; 61–71-b.].

Yaqinda o'tkazilgan meta-tahlil (Steffensen C. va boshqalar) 2-tip QD bilan og'riqan bemorlarda endogen giperkortitsizmning nisbatan yuqori (3,4%) tarqalganligini aniqlagan [101; 247–253-b.], ammo giperkortitsizm belgilari bo'lmagan holatlarda QD bemorlarini KS uchun rutinal skrining qilish hozircha tavsiya etilmaydi [98; 201–205-b.]. Feelders R.A. va boshqalar glukoza metabolizmidagi o'zgarishlar remissiyadan keyin ham saqlanib qolishi mumkinligini ko'rsatgan [33; 311–326-b.]. 5 yillik remissiyadan keyin ham KS bilan og'riqan bemorlarda GTB chastotasi nazorat guruhiga nisbatan yuqoriroq bo'lgan [54; 2664–2672-b.].

1.4.2. Kushing sindromida uglevod almashinuvi buzilishi patogenezi.

KSda glyukoza metabolizmi buzilishi GK bilan bog'liq bir nechta o'zaro ta'sir qiluvchi mexanizmlar natijasida yuzaga keladi. Ular glukoza gomeostaziga bevosita va bilvosita ta'sir qiladi, asosan glyukoneogenezni kuchaytirish va insulin retseptori signal uzatilishini buzish orqali keltirib chiqaradi. KS bemorlarida HOMA indeksi oshgan va insulin sezuvchanligi indeksi pasaygan bo'lib, bu giperkortitsizmning o'zi insulin sezuvchanligiga salbiy ta'sir qilishini ko'rsatadi [66; 768–777-b.].

GK ortiqchaligi jigarda glukoza ishlab chiqarilishini quyidagi mexanizmlar orqali oshiradi:

- glukoneogenezning asosiy fermentlari (ayniqsa glukoza-6-fosfataza) ekspressiyasini kuchaytiradi;
- lipoliz va proteolizni rag'batlantirib glukoneogenez uchun substratlarni ko'paytiradi;
- insulin ta'siriga qarshi turadi;
- insulin antagonist gormonlar, ayniqsa glukagon ta'sirini kuchaytiradi [72; 499–506-b.].

Bundan tashqari GK lar skelet mushaklariga ta'sir qilib, glyukozaaning utilizatsiyasini kamaytiradi va glikogen sintezini sekinlashtiradi. Bu jarayon asosan insulin retseptorining postretseptor signal yo'llariga aralashuvi orqali sodir bo'ladi. Natijada, skelet mushaklarida glyukoza kirib borishi va energiya zahiralarning shakllanishi buziladi, bu esa mushaklarning metabolizmlari va funktsiyalariga salbiy ta'sir ko'rsatadi. Shu bilan birga, insulin qarshiligi rivojlanishi va periferik glyukoza utilizatsiyasining pasayishi GK ortiqchaligi bo'lgan bemorlarda metabolik disfunktsiyalarni yanada og'irlashtiradi [94; 2119–2130-b.].

GK oqsil va lipid almashinuvi orqali insulin signalizatsiyasini bilvosita buzadi. Oqsil parchalanishi kuchayib, aminokislotalar miqdori oshadi, ular esa insulin signal yo'liga ta'sir qilib, IRS-1 (insulin receptor substrate-1) fosforillanishini susaytiradi va PI-3K (phosphoinositide 3-kinase) yo'lini o'zgartiradi [85; 1519–1529-b.].

Shuningdek, giperkortitsizm lipoliz jarayonini kuchaytiradi, bu esa erkin yog' kislotalari darajasining oshishiga olib keladi. Yuqori erkin yog' kislotalari konsentratsiyasi insulin retseptori signalizatsiyasini to'sadi, natijada glyukozaaning hujayralarga kirishi va utilizatsiyasi buziladi. Shu tarzda, GK ortiqchaligi bilan bog'liq metabolik disfunktsiyalar nafaqat oqsil almashinuvi orqali, balki lipid

metabolizmi orqali ham insulin qarshiligi va glyukoza metabolizmining buzilishiga olib keladi [9; 1–20-b., 80; 409–506-b.].

Surunkali giperkortitsizm oshqozon osti bezining β -hujayralari disfunksiyasiga olib keladi. GK lar ortiqchaligi glyukoza tashuvchisi (GLUT2) va glukokinaza ekspressiyasini kamaytiradi, bu esa ATP sintezi va kalsiy oqimini pasaytiradi, natijada insulin sekretsiyasi sezilarli darajada susayadi.

Bundan tashqari, GK ortiqchaligi noradrenergik retseptorlar ekspressiyasining oshishi, ion kanallar regulyatsiyasining buzilishi va DAG–fosfolipaza C yo‘lini inhibitsiyalash kabi mexanizmlar orqali ham insulin sekretsiyasiga salbiy ta‘sir ko‘rsatadi. Shu tarzda, surunkali giperkortitsizm bilan bog‘liq β -hujayra disfunksiyasi nafaqat glyukoza metabolizmining buzilishiga, balki umumiy glikemik nazoratning yomonlashishiga ham olib keladi [68; 847–875-b.].

Hansen K.B. va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, qisqa muddatli GK ta‘siri glukagonsimon peptid-1 (GLP-1) ning insulin chiqaruvchi (insulinotrop) effektini kamaytiradi [45; 3309–3317-b.]. Shu tarzda, GK qisqa muddatda insulin sekretsiyasini to‘g‘ridan-to‘g‘ri susaytiradi, bu esa glyukoza hujayralarga kirishini kamaytiradi.

Biroq, uzoq muddatli GK ta‘sirida IR rivojlanadi, natijada giperinsulinemiya yuzaga keladi [116; 729–735-b.]. Bu es organizmning glukozaga javob berish mexanizmini qo‘zg‘atadi va metabolik disfunktsiyani yanada og‘irlashtiradi.

Shuningdek, tajribalar GKning oshqozon osti bezining α -hujayralariga ham ta‘sir ko‘rsatishini, natijada giperglukagonemiya (qonda glukagon miqdorining ortishi) yuzaga kelishini ko‘rsatgan. Giperglukagonemiya glukozaning jigar tomonidan chiqarilishini oshiradi va glyukoza hujayralarga kirishini yanada susaytiradi, shu bilan GK bilan bog‘liq hiperglikemiyaning shakllanishida muhim rol o‘ynaydi.

Natijada, qisqa va uzoq muddatli GK ta'sirlari birgalikda insulin sekretsiyasi va glukagon ishlab chiqarilishining muvozanatini buzadi, bu esa giperglikemiya va metabolik kasalliklar rivojlanishiga olib keladi. Ushbu mexanizmlar GK ortiqchaligi bo'lgan bemorlarning glukozaga javob berishini tushunishda va terapiya strategiyalarini belgilashda muhim hisoblanadi [88; e93531-b.].

Bundan tashqari, ba'zi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, gipotalamusning yoy (arcuate) yadrosidan chiqadigan GK signallari neuropeptid Y (NPY) va simpatik nerv tizimi orqali jigarning insulin sezuvchanligini modulyatsiya qiladi. NPY faolligi oshishi jigar glyukoza chiqarilishini rag'batlantiradi va periferik to'qimalarning insulin sezuvchanligini kamaytiradi, bu esa glyukoza hujayralarga kirishi va utilizatsiyasini pasaytiradi. Shu tarzda, gipotalamus-originatsiyalangan GK signallari nafaqat markaziy, balki periferik metabolik jarayonlarga ham ta'sir ko'rsatadi, jigar va mushaklarda insulin qarshiligining rivojlanishiga hissa qo'shadi [127; 339–345-b.]. Ushbu mexanizm GK ortiqchaligi bilan bog'liq metabolik buzilishlarni yaxshiroq tushunishga yordam beradi va markaziy nerv tizimi orqali glukozani tartibga solish yo'llarini aniqlashda muhimdir.

1.4.3. Kushing sindromining turli shakllarida uglevod almashinuvi buzilishi va tayanch-harakat tizimi buzilishlarining bog'liqligi.

Olimlar olib borgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, kortizol sintezining buzilishi bo'lgan bemorlarda glukozaga gomeostazi suyak remodellashuv jarayoni bilan chambarchas bog'liq. Bu bog'liqlik GKlarning suyaklarga to'g'ridan-to'g'ri zararli ta'siridan tashqari qo'shimcha mexanizm sifatida qaraladi. KS bilan og'rikan bemorlarda osteokalsin OC darajasining pastligi kuzatiladi. Osteokalsin suyak to'qimasining yangilanishi va mineralizatsiyasi bilan bog'liq bo'lib, uning yetishmasligi glyukoza metabolizmini sezilarli darajada buzadi. Natijada, bemorlarda IR rivojlanishi, glukozaning hujayralarga kirishi va utilizatsiyasining pasayishi kuzatiladi [43; 126–131-b., 121; 93–98-b.]. Shu tarzda, suyak to'qimasi nafaqat mexanik va struktural rol o'ynashi, balki glukozaga va umumiy metabolizmni

tartibga solishda ham muhim organ sifatida namoyon bo'ladi. KS bilan bog'liq osteokalsin darajasining pasayishi glukoza metabolizmining buzilishi va IR rivojlanishiga bilvosita hissa qo'shadi, bu esa GK ortiqchaligi bilan bog'liq metabolik disfunktsiyaning murakkab mexanizmlarini yanada chuqurlashtiradi.

Tioredoksin bilan o'zaro ta'sirlashuvchi oqsil (TXNIP-1) suyak hujayralarida GK ta'sirida faollashadi va natijada OC darajasining pasayishiga olib keladi. Endogen kortizol sintezining buzilishi bo'lgan bemorlarda suyak to'qimasida TXNIP-1 ekspressiyasining oshishi kuzatiladi, bu esa glukoza va insulin darajasining ortishi, insulin qarshiligining kuchayishi va insulinga sezuvchanlikning pasayishi bilan bog'liq.

Shu tarzda, TXNIP-1 faollashuvi suyak to'qimasi va glyukoza metabolizmi o'rtasidagi murakkab bog'liqlikni namoyon qiladi. O'zgargan TXNIP-1 darajasi bilan OC darajasining pasayishi va glyukoza almashinuvidagi buzilishlar o'rtasidagi bevosita mexanizmlarni to'liq tushunish hali qo'shimcha tadqiqotlarni talab qiladi [58; e64247-b.]. Ushbu mexanizmlarni aniqlash suyak va metabolik salomatlik o'rtasidagi bog'liqlikni chuqurroq tushunishga yordam beradi va KS bilan bog'liq metabolik buzilishlarni oldini olish yoki kamaytirish strategiyalarini ishlab chiqishda muhim ahamiyatga ega.

1.4.4. Bo'lim bo'yicha xulosa

KSda UAB kasallikning turli shakllarida turlicha namoyon bo'lib, ayniqsa ektopik va AKTGga bog'liq bo'lmagan shakllarda ko'proq uchrashi aniqlangan. Shuningdek, yosh, irsiy moyillik va ayrim genetik polimorfizmlar uglevod almashinuvi buzilishlarining rivojlanish xavfiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Muhim jihati shundaki, glyukoza metabolizmidagi buzilishlar kasallik remissiyasidan keyin ham saqlanib qolishi mumkin. Patogenetik nuqtai nazardan, GKlarning ortiqchaligi glyukoza gomeostazini ko'p darajada buzadi. Kushing sindromida uglevod almashinuvi buzilishlari bilan suyak metabolizmi o'rtasida o'zaro bog'liqlik mavjud

bo'lib, bu holat suyak remodellanish jarayonining qo'shimcha buzilishiga olib keladi. Xususan, OC darajasining pasayishi IR va glyukoza metabolizmi buzilishlari bilan assotsiatsiyalangan. Bundan tashqari, GKlar ta'sirida TXNIP-1 ekspressiyasining ortishi suyak va uglevod almashinuvi o'rtasidagi murakkab patofiziologik bog'liqlikni yanada chuqurlashtiradi.

Shunday qilib, KSda uglevod va suyak metabolizmi buzilishlari o'zaro chambarchas bog'langan bo'lib, umumiy patogenetik mexanizmlar asosida rivojlanadi. Bu esa kasallikni kompleks baholash, metabolik ko'rsatkichlarni birgalikda tahlil qilish va multidisipliner yondashuv asosida davolash zarurligini asoslaydi

1.5. Kushing sindromi tayanch harakat tizimi asoratlarning dinamikasi.

Kasallikda suyak-mineral tizimi o'zgarishlar kasallik faolligiga bevosita bog'liq bo'ladi. Kasallik faol davrida kuzatilgan suyak tizimidagi o'zgarishlar ko'pchilik tadqiqotlarda xirurgik amaliyotdan keyin remissiya erishilganda SMZ yaxshilagan [17; 436–442-b., 28; 302–308-b., 39; 941–949-b., 53; 890–96-b., 55; 109–118-b.]. AKTGga bog'liq KS bo'lgan bemorlarda kasallik remissiyasidan 3 oy o'tgach, umurtqa pog'onasining bel qismida SMZ yaxshilanishi kuzatilgan, ammo son suyagining bo'ynida pastligicha saqlangan. Gipofizar va buyrak usti beziga bog'liq KS davolashdan keyin 6 oydan ortiq remissiyada bo'lgan bemorlarda, SMZ ham bel qismida, ham son suyagi bo'ynida yaxshilangan [74; 890–896-b.].

Giperkortizolizmdan remissiyaga erishgan va kamida 1 yil davomida kuzatilgan bemorlarda suyak holatini baholashga qaratilgan bir nechta prospektiv tadqiqotlar SMZning bosqichma-bosqich yaxshilanishini ko'rsatgan [17; 302–308-b., 53; 890–96-b., 55; 109–118-b.]. Shu bilan birga, bu tiklanish jarayoni son suyagi bo'yni bilan solishtirganda bel qismida sekinroq kechganligi qayd etilgan [55; 941–949-b., 53; 890–96-b., 55; 109–118-b.].

AKTGga bog'liq kortizol sintezi buzilgan bemorlar guruhida, remissiyadan 2 yil o'tganidan keyin ham bel qismi SMZ nazorat guruhiga nisbatan past bo'lib

qolgan [29; 302–308-b.]. Shu bilan birga, oʻrtacha 71 oylik kuzatuvdan soʻng, KS bilan ogʻrigan bemorlarda bel qismi va son suyagi boʻyni SMZ koʻrsatkichlari normallashtirish qayd etilgan [104; 637–645-b.]. Bu maʼlumotlar giperkortizolizm tufayli yuzaga kelgan suyak zaiflashuvi qisman tiklanishiga qaramay, tiklanish surʼatining suyak turiga bogʻliqligini koʻrsatadi. Xususan, bel qismi suyaklari son suyagi boʻyniga nisbatan sekinroq tiklanadi, bu esa klinik monitoring va suyak salomatligini tiklash strategiyalarini ishlab chiqishda hisobga olinishi kerak.

Ushbu maʼlumotlar giperkortizolizmni nazorat qilish orqali suyak shikastlanishining qisman qaytarilishi mumkinligini koʻrsatadi, ammo suyak tiklanishi uchun kerakli vaqt nisbatan uzoq va individual oʻzgaruvchanlikka ega. Remissiyadan keyin SMZ oshishi erkaklarda ayollarga nisbatan koʻproq kuzatilgan [39; 941–949-b.], bu esa jinsiy farqlar suyak tiklanish jarayonida muhim rol oʻynashini bildiradi.

Shuningdek, GK bilan oʻrinbosar terapiya davomiyligi KS boʻlgan ayollarda uzoq muddatli xirurgik remissiyadan keyin bel qismi SMZ bilan manfiy korrelyatsion bogʻlanishni koʻrsatgan [15; 1841–1846-b.]. Bu natijalar GK ortiqchaligi va individual terapevtik yondashuvlar suyak tiklanishiga sezilarli taʼsir qilishi mumkinligini koʻrsatadi. Shu sababli, jinsiy farqlar, GKni ortiqcha qoʻllash va terapiya davomiyligi kabi omillar suyak tiklanishining surʼati va darajasiga bevosita taʼsir qilishi ehtimoli mavjud.

Yuqorida keltirib oʻtilgan maʼlumotlar klinik amaliyotda KS bilan ogʻrigan bemorlarning suyak salomatligini kuzatishda va tiklanish strategiyalarini belgilashda hisobga olinishi kerak.

Giperkortizolizmda suyak massasidagi oʻzgarishlarni erta aniqlash, yaʼni osteoporoz rivojlanishining dastlabki bosqichlarida aniqlash, suyak yoʻqotilishini oldindan aniqlash va oʻz vaqtida davolash imkonini beradi. Bu esa bemorlarda patologik sinishlar va ularning oqibatlarini sezilarli darajada kamaytirishga yordam beradi [36; 2521–2531-b.]. Shu bilan birga, giperkortizolemiya bilan chaqirilgan

osteoporozda suyaklarning zichligi va sifati bir vaqtning o'zida yomonlashadi, bu esa an'anaviy DXA skanerlash usuli yordamida sinish xavfini to'liq baholashni qiyinlashtiradi.

Bundan tashqari, semizlik va 2-tip qandli diabet kabi metabolik kasalliklarda suyak holati ham sezilarli darajada yomonlashishi kuzatiladi, hatto suyak massasida katta o'zgarishlar bo'lmasa ham. Bunday hollarda suyaklarning zichligi DXA orqali normallashtirilgan ko'rinishi mumkin, ammo bu sinish xavfini to'liq baholash uchun yetarli emas [93; 18–30-b.].

Aslida, DXA skanerlash suyak massasini aniqlashga juda samarali bo'lsa-da, suyak mikroarxitekturasi, kollagen tolalari holati, minerallar taqsimoti va boshqa sifat omillarini hisobga olmaydi. Metabolik kasalliklarda, masalan, 2-tip qandli diabetda, yuqori glukoza va insulin darajalari osteoblastlar va osteoklastlar faoliyatini buzadi, suyak matritsasini zaiflashtiradi, lekin bu SMZga sezilarli ta'sir qilmasligi mumkin. Natijada, bemorlarning sinish xavfi DXA natijalaridan ko'ra yuqori bo'lishi ehtimoli mavjud.

Shu bois, metabolik kasalliklar bilan og'riq bemorlarni baholashda suyak zichligi bilan bir qatorda suyak sifatini baholovchi boshqa usullarni ham qo'llash zarur, masalan:

- yuqori rezolyutsiyadagi periferik kompyuter tomografiyasi (HR-pQCT),
- trabekulyar mikroarxitektura tahlili,
- biokimyoviy suyak markerlarini monitoring qilish.

Bu yondashuv sinish xavfini aniqroq baholash va erta profilaktik choratadbirlarni belgilash imkonini beradi. Shu sababli, bunday bemorlarda trabekulyar suyakni baholash muqobil va samarali usul sifatida qo'llaniladi. Trabekulyar suyak strukturasi tahlil qilish suyakning mexanik mustahkamligini va mikroskopik darajadagi buzilishlarni aniqlashga imkon beradi [71; 161–168-b.]. Bu esa suyak sifatining yomonlashishini erta bosqichda aniqlash, bemorlarning individual sinish

xavfini baholash va davolash strategiyasini optimallashtirish imkonini beradi. Natijada, patologik sinishlar va ularning asoratlarini oldini olishda klinik natijalar yaxshilanadi.

Suyak to'qimasidagi tuzilmaviy va funksional o'zgarishlar, ayniqsa giperkortizolining ortiqcha ta'siri ostida, KSning faol shaklida bemorlarning nogironlashuviga va hayot sifatining sezilarli darajada yomonlashishiga olib keladi [36; 2521–2531-b., 51; 60–64-b.]. Giperkortizolizm osteoblastlar faolligini susaytirib, osteoklastlar faoliyatini oshiradi, bu esa suyak matritsasining qayta qurilish jarayonlarini buzadi. Natijada:

- Suyakning mexanik mustahkamligi pasayadi;
- Trabekulyar va kortikal qatlamlarda mikroarxitektura buziladi;
- Oddiy kundalik faoliyat yoki past darajadagi travmalar ham patologik sinishlar xavfini oshiradi.

Bu jarayonlar bemorlarni uzoq muddatli nogironlik va suyak sinishlariga moyil qiladi, shuningdek, hayot sifatini sezilarli darajada yomonlashtiradi. Shu bois, KS bilan og'riqan bemorlarni baholashda suyak holatini erta aniqlash va profilaktik choralarni qo'llash, shuningdek, asosiy kasallikni samarali patogenetik davolash juda muhimdir.

Shuning uchun giperkortizolizmدا suyak massasidagi o'zgarishlarni erta aniqlash katta ahamiyatga ega. Dastlabki bosqichda suyak yo'qotilishini aniqlash va o'z vaqtida davolash choralarni qo'llash nafaqat past travmali sinishlar xavfini kamaytiradi, balki bemorlarning mustaqilligini saqlash, nogironlashuvning oldini olish va hayot sifatini yaxshilashga imkon beradi. Shu bilan birga, suyakning tuzilmasini baholash uchun ilg'or tasvirlash usullari — masalan, trabekulyar suyak strukturasi o'lchash — bemorlarning individual xavfini aniqroq aniqlash va davolash strategiyasini optimallashtirishda muhim rol o'ynaydi.

Xulosa qilib aytganda, KSida tayanch-harakat tizimidagi o'zgarishlar kasallik faolligi bilan bevosita bog'liq bo'lib, giperkortizolizm bartaraf etilgandan so'ng suyak mineral zichligining bosqichma-bosqich tiklanishi kuzatiladi. Biroq suyak to'qimasining tiklanish jarayoni uzoq muddat talab qiladi va turli anatomik sohalarda bir xil kechmaydi — umurtqa pog'onasida tezroq, son suyagi bo'ynida esa sekinroq tiklanadi. Remissiyadan keyin suyak holatining yaxshilanishi jins, kasallik davomiyligi va glyukokortikosteroid terapiyasi kabi omillarga bog'liq bo'lib, ayrim bemorlarda suyak mineral zichligi uzoq vaqt davomida pastligicha saqlanib qolishi mumkin. Shu bilan birga, suyak sifatining buzilishi har doim ham standart diagnostik usullar bilan to'liq baholanmasligi mumkin.

Umuman olganda, KSida suyak tizimidagi o'zgarishlar qisman qaytar bo'lsa-da, ularning to'liq tiklanishi individual va uzoq davom etuvchi jarayon hisoblanadi. Shu sababli, suyak holatini erta aniqlash va dinamik kuzatish sinishlar xavfini kamaytirishda muhim ahamiyatga ega.

1.6. Kushing sindromida bemorlar hayot sifati darajasining o'zgarishi

Giperkortizolemiya KS bilan og'rigan bemorlarning hayot sifati darajasiga salbiy ta'sir ko'rsatadi. Kasallikda turli omillarning hayot sifatiga ta'siri ko'rsatilgan (9; 765–775 – b, 22; 404–411 – b, 66; 768–777 – b, 85; 51–67 – b, 96; 32–37 – b, 99; 590–600 – b, 108; 527–535 – b, 111; 221–231 – b, 114; 3279–3286 – b, 117; 457–467 – b, 118; 518–525 – b, 127; 339–345 – b]. Faol bosqichda bemorlar hayot sifati darajasi yomonlashadi, remissiyada esa yaxshilanadi. ERCUSYN ma'lumotlariga ko'ra, KSning barcha shakllarida hayot sifati pasayadi [112; 787–798 – b., 113; 383–392 – b.]. Giperkortizolizm uzoq muddatda semirish, gormonal buzilishlar, mushak zaifligi, gipertoniya, giperglikemiya, osteoporoz va depressiyaga olib keladi, bu esa hayot sifatini pasaytiradi [63; 451–462 – b, 79; 3279–3286 – b, 92; 646–649 – b].

KSni davolashning turli usullari mavjud bo'lsa-da, ularning hech biri barqaror va uzoq muddatli natija bera olmaydi. Ko'pgina bemorlarda davolashdan

so'ng kasallik alomatlari qaytalanadi va bu qaytalanish darajasi yuqori bo'lib qolmoqda, natijada bemorlarning hayot sifati sezilarli darajada pasayadi [23; 715–720 – b, 56; 1–12 – b, 83; 1-7 – b.]. Shu bilan birga, gipofiz kortikotropinomalar bilan kasallangan bemorlarning hayot sifati adrenal gipokortitsizm bilan og'rikan bemorlarga nisbatan pastroq bo'lishi aniqlangan [49; 81–87 – b]. Bu ma'lumotlar KSni davolashdagi amaliy qiyinchiliklarni va mavjud terapiya usullarining cheklanganligini ko'rsatadi, shuningdek, bemorlarning uzoq muddatli hayot sifati va klinik natijalarga bo'lgan ehtiyojning yuqoriligini ta'kidlaydi.

Gormonal normallashtirishga erishilganidan keyin ham KSning ayrim simptomlari saqlanib qoladi va tiklanish jarayoni ko'pincha sekin kechadi. Hatto remissiya bosqichida ham bemorlar yurak-qon tomir tizimi, ruhiy salomatlik va kognitiv funksiyalar bilan bog'liq muammolarga yuqori xavf ostida qoladi [63; 451–462 – b, 100; 311–328 – b, 123; 263–270 – b]. Shu sababli, kasallik remissiyada bo'lsa ham, bemorlarning hayot sifati ko'pincha normativ darajalardan past bo'lib qoladi, bu esa giperkortitsizmning uzoq muddatli oqibatlarini va kasallikdan keyingi parvarish va rehabilitatsiya ehtiyojining yuqoriligini ko'rsatadi.

Bemorlarni muntazam va tizimli kuzatish muhim ahamiyatga ega, chunki bu nafaqat kasallik bilan bog'liq asoratlarni erta aniqlash va nazorat qilish imkonini beradi, balki bemorlarning hayot sifatini yaxshilashga ham yordam beradi [10; 907–914 – b].

Bemorlarni muntazam va tizimli kuzatish Kushing sindromi (KS) bilan og'rikanlar uchun juda muhimdir. Bunday yondashuv bir nechta jihatdan foydali:

1. **Asoratlarni erta aniqlash va nazorat qilish** – muntazam monitoring orqali suyak mineral zichligi pasayishi, qandli diabet, gipertoniya va boshqa metabolik yoki kardiyovaskulyar asoratlar erta bosqichda aniqlanadi. Bu esa ularni tezkor davolash va rivojlanishini oldini olish imkonini beradi.
2. **Davolash samaradorligini baholash** – kasallik faolligi, gormonal darajalar va suyak metabolizmi ko'rsatkichlarini muntazam kuzatish patogenetik

davolash natijalarini baholash va zarurat bo'lganda terapiyani optimallashtirish imkonini beradi.

3. **Hayot sifatini yaxshilash** – kasallik bilan bog'liq simptomlar, osteoporoz va boshqa asoratlarda vaqtida aniqlansa, bemorlar uchun fizioterapiya, davolovchi parhez va hayot tarziga oid tavsiyalar berish orqali hayot sifatini sezilarli darajada yaxshilash mumkin.

Shuning uchun KS bilan og'riq bemorlar uchun individual, tizimli va multidisipliner kuzatuv rejasi zarur bo'lib, bu nafaqat klinik asoratlarni kamaytiradi, balki bemorlarning uzoq muddatli prognozini yaxshilashga xizmat qiladi

Shu bilan birga, depressiya remissiya bosqichida ham yurak-qon tomir kasalliklari va umumiy o'lim xavfini oshirishi ma'lum qilingan [11; 3–12 – b], bu esa psixologik va somatik holatni birgalikda baholash zarurligini ko'rsatadi. Bundan tashqari, bemorlarning fikrini inobatga olish ham muhim, chunki tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, 71% bemor KS ularning hayotiga sezilarli darajada ta'sir qilganini bildirgan [17; 436–442 – b]. Shu tarzda, bemor markazli yondashuv, ularning klinik va psixologik holatini muntazam baholash, shuningdek, hayot sifatini yaxshilashga qaratilgan kompleks reabilitatsiya strategiyasini ishlab chiqish uchun zarur hisoblanadi.

Remissiya bosqichida bemorlarning hayot sifati faol kasallik bosqichiga nisbatan yaxshiroq bo'lishi aniqlangan [62; 447–453 – b, 95; 337–342 – b]. Hayot sifati maxsus va umumiy so'rovnomalar yordamida baholanadi [119; 687–695 – b], bu esa bemorlarning jismoniy, ruhiy va ijtimoiy salomatligini kompleks tarzda ko'rsatishga imkon beradi. Davolashdan keyin hayot sifati asta-sekin yaxshilanadi, biroq dastlab u past bo'lishi mumkin [25; 2664–2672 – b]. Ayniqsa, transsfenoidal operatsiyadan keyin hayot sifati sezilarli darajada yaxshilanadi, bunda bemorning yoshi va operatsiyagacha hayot sifati darajasi muhim prognostik omil sifatida rol o'ynaydi [95; 337–342 – b, 76; 188–199 – b]. Shu bilan birga, ayrim ko'rsatkichlar (masalan, Tuebingen 25-CD) bo'yicha buzilishlar remissiya bosqichida ham

saqlanib qolishi mumkin [3; 187–191 – b, 99; 590–600 – b]. Bundan tashqari, Kushing sindromi tashxisi ko‘pincha kechikadi (o‘rtacha 2 yil), bu esa simptomlarning kuchayishiga va bemorning kundalik hayotiga sezilarli salbiy ta‘sir ko‘rsatadi [113; 383–392 – b]. Shu tarzda, hayot sifatini yaxshilash uchun kasallikni erta aniqlash, samarali davolash va bemorning individual holatini hisobga olgan reabilitatsiya strategiyalari muhim ahamiyatga ega.

Gormonal normallashtirishga erishilganidan keyin ham bemorlarning ayrim fiziologik va psixologik buzilishlari saqlanib qolishi mumkin, va tiklanish jarayoni ko‘pincha sekin kechadi [34; 1–37 – b, 103; 768–769 – b]. Masalan, suyak massasi va tuzilmasi, mushak kuchi, kognitiv funksiyalar va ruhiy holat to‘liq tiklanmasligi mumkin. Bu esa bemorlarning kundalik faoliyati, ish qobiliyati va umumiy hayot sifatiga sezilarli ta‘sir ko‘rsatadi.

Shu sababli giperkortizolizm yoki KS bilan kasallangan bemorlarni gormonal normallashtirishdan keyin ham muntazam kuzatish zarur. Bu kuzatuv nafaqat kasallikning uzoq muddatli oqibatlarini erta aniqlash va nazorat qilish imkonini beradi, balki bemorning hayot sifatini saqlash va tiklashga qaratilgan individual davolash va reabilitatsiya strategiyalarini moslashtirishga yordam beradi [120; 132–137 – b]. Muntazam monitoring orqali suyak va mushak holati, metabolik ko‘rsatkichlar, ruhiy va kognitiv holat baholanadi, bu esa davolashning samaradorligini oshirish va patologik asoratlarning oldini olishga xizmat qiladi.

Hayot sifatini baholashda eng ko‘p qo‘llaniladigan vosita – **so‘rovnomalar** bo‘lib, ular ikki asosiy turga bo‘linadi [119; 687–695 – b]:

1. **Umumiy so‘rovnomalar** – bemorning umumiy hayot sifati, psixologik va jismoniy holati, ijtimoiy faolligi va umumiy sog‘lig‘i haqida ma‘lumot beradi. Masalan, SF-36 yoki WHOQOL kabi standartlashtirilgan so‘rovnomalar bemorlarning hayot sifati darajasini solishtirish va kuzatish imkonini beradi.
2. **Kasallikka xos so‘rovnomalar** – ma‘lum bir kasallik yoki uning asoratlariga xos bo‘lgan simptomlar va ularning hayot sifatiga ta‘sirini baholaydi. Kushing

sindromi (KS) bemorlarida bu turdagi so‘rovnomalar kasallikning psixologik holat, charchoq, mushak-skelet tizimi simptomlari va metabolik buzilishlar kabi o‘ziga xos jihatlarini aniqlashga yordam beradi.

Ushbu so‘rovnomalar yordamida bemorlarning sub‘ektiv holati, kasallik bilan bog‘liq cheklovlari va davolash natijalarining hayot sifati ustiga ta‘siri aniqroq baholanishi mumkin. Natijalar klinik qarorlar qabul qilishda va individual davolash rejasini tuzishda muhim ahamiyat kasb etadi.

KSida giperkortizolemiya bemorlarning hayot sifati darajasining sezilarli darajada pasayishiga olib keladi. Kasallikning faol bosqichida metabolik buzilishlar, kardiovaskulyar tizimdagi o‘zgarishlar va psixoemotsional holatning yomonlashuvi ustun bo‘lib, bu holatlar bemorlarning hayot sifatini keskin yomonlashtiradi. Remissiyaga erishilgandan so‘ng umumiy klinik holat yaxshilansa-da, ko‘plab bemorlarda ayrim klinik va funksional buzilishlar saqlanib qoladi. Gormonal muvozanat tiklanganidan keyin ham depressiya, kognitiv pasayish, yurak-qon tomir xavfi va metabolik o‘zgarishlar davom etishi mumkin, bu esa hayot sifatining to‘liq tiklanmasligini ko‘rsatadi. Bundan tashqari, kasallikning kech tashxislanishi va qaytalanish xavfi bemorlarning hayot sifati va umumiy salomatligiga salbiy ta‘sir etuvchi muhim omillar sifatida ahamiyatini saqlab qoladi. Shu tarzda, KS bilan og‘rigan bemorlarda hayot sifatini baholash va uni yaxshilash bo‘yicha individual yondashuv, muntazam kuzatuv va uzoq muddatli rehabilitatsiya strategiyalari zarur hisoblanadi.

Bo‘lim bo‘yicha yakuniy xulosa

Umuman olganda, Kushing sindromi surunkali kechuvchi kasallik sifatida bemorlar hayot sifatiga uzoq muddatli ta‘sir ko‘rsatadi. Shu sababli, bemorlarni kompleks davolash bilan birga uzoq muddatli monitoring qilish va psixoemotsional holatini baholab borish muhim ahamiyatga ega. Kasallik uzoq yillardan beri o‘rganilayotgan bo‘lsa-da, asoratlar dolzarb muammo bo‘lib qolmoqda. Ko‘plab asoratlar remissiyadan keyin ham saqlanadi, qaytalanish xavfi yuqori. Bu hayot

sifatining pastligiga va nogironlikka olib kelishi mumkin, shu sababli kasallik doimiy nazoratni talab qiladi.

Davolash va remissiyaga erishish bemorlarning hayot sifatini yaxshilasa-da, ko'plab klinik va funksional buzilishlar saqlanadi: depressiya, kognitiv pasayish, metabolik va kardiovaskulyar xavf, shuningdek, qaytalanish ehtimoli. Hayot sifatini baholashda so'rovnomalar eng ko'p qo'llaniladi va ular umumiy hamda kasallikka xos turlarga bo'linadi. Kasallikning kech tashxislanishi, qaytalanish xavfi va individual omillar (yosh, operatsiyagacha holat) hayot sifatining to'liq tiklanishini cheklaydi.

Shu bilan birga, KS bemorlarida hayot sifatini saqlash va yaxshilash uchun erta tashxis, samarali davolash, transsfenoidal operatsiya, gormonal muvozanatni tiklash, muntazam klinik kuzatuv va individual reabilitatsiya strategiyalari muhim hisoblanadi. Bu yondashuv bemorning jismoniy, ruhiy va ijtimoiy salomatligini barqaror saqlashga imkon beradi va kasallik oqibatlarini kamaytirishga xizmat qiladi.

2-BOB. KUSHING SINDROMI SUYAK TO'QIMASI METABOLIZMINI O'ZGARISHLARINI TASHXISLASH.

2.1. Giperkortitsizm da suyak metabolik omillarining o'zgarishi

2.1.1. Glukokortikoidlarning suyak metabolizmiga ta'siri natijasida markerlar o'zgarishi.

Human β -CTx (Beta Crosslaps) suyak rezorbsiyasining markeri bo'lib, osteoklastlarning faolligi natijasida I-tur kollagenning parchalanish mahsuloti hisoblanadi. Procollagen type I N-terminal propeptide (PINP) esa suyak shakllanishi markeri bo'lib, I-tur umumiy tropokollagenning metaboliti hisoblanadi (u osteoblastlar tomonidan sintez qilinib, polipeptidaza ta'sirida hosil bo'ladi). Uning qondagi konsentratsiyasi osteoblastlarning kollagen sintez qilish qobiliyatini aks ettiradi. Giperkortizolizm bilan kasallangan bemorlarda OC va PINP

konsentratsiyalari sog'lom odamlarga nisbatan pastroq, Beta Crosslaps esa yuqoriroq bo'lib, bu esa giperkortizolizmida suyak to'qimasi shakllanishi pasayib, rezorbsiyasi oshganini ko'rsatadi[50; 7–16-b.].

So'nggi ma'lumotlar KSda glyukoza gomeostazi buzilishi va suyak tuzilishining qayta shakllanishi o'zgarishini bog'lashmoqda. Bu KS da osteoporoz rivojlanishida GKlarning suyak to'qimasiga bo'lgan salbiy ta'siridan tashqari uni og'irlashtiruvchi yana bir omil hisoblanadi. KS bilan kasallangan bemorlarda OC darajasi past bo'ladi, bu esa glyukoza almashinuvining buzilishi va IR bilan bog'liq [43; 126–131-b., 121; 93-98-b.]. GKlar ta'sirida suyak hujayralarida aktivlashadigan tioredoksin bilan o'zaro ta'sir qiluvchi oqsil (TXNIP-1), OC darajasining pasayishiga yordam berishi mumkin. Endogen KS bilan kasallangan bemorlarda suyaklarda TXNIP-1 ekspressiyasining oshishi kuzatiladi, bu esa yuqori glukoza va insulin darajalari, kuchli IR va insulin sezuvchanligining kamayishi bilan bog'liq. TXNIP-1, OC va glukoza almashinuvi buzilishlari o'rtasidagi to'g'ridan to'g'ri bog'liqlik yanada chuqurroq o'rganilishi lozim [58; e64247-b.].

2.1.2. Suyak markerlarini aniqlash metodikasi.

Kasallikda suyak metabolizmi holatini baholashda quyidagi quyidagi suyak markerlari aniqlanadi: osteokalsin (Osteocalcin, OC), I tipli prokollagenning N-terminal propeptidi (Procollagen type I N-terminal propeptide, PINP), Beta-kroslaps (Human β -CTx, Beta Crosslaps)

OC, PINP, Beta Crosslaps va BDNF darajasini baholash uchun bemorlardan venoz qon olinib, immunofermentli tahlil usuli bilan tekshiriladi

Tahlil qilish jarayoni:

1. Har bir lunçkaga 50 mikrolitr standart eritma qo'shiladi, darhol 50 mikrolitr biotinlangan ishchi eritma (aniqlovchi Ab) qo'shildi. 37°Cda 45 daqiqa inkubatsiya qilinadi.

2. Plitalar aspiratsiya qilinib, 3 marta yuviladi.
3. Har bir lunʻkaga 100 mikrolitr HRP bilan bogʻlangan ishchi eritma qoʻshiladi. 37°Cda 30 daqiqa inkubatsiya qilinadi. Aspiratsiya qilinib, 5 marta yuviladi.
4. 90 mikrolitr substrat reagent qoʻshiladi. 37°Cda 15 daqiqa inkubatsiya qilinadi.
5. 50 mikrolitr toʻxtatish eritmasi qoʻshiladi.
6. Plitalar darhol 450 nm da oʻqildi va natijalar hisoblanadi.

2.1.3. Xulosa

Giperkortizolizm sharoitida suyak metabolizmi sezilarli darajada izdan chiqadi va bu jarayon, avvalo, GKlarning suyak toʻqimasiga bevosita taʼsiri bilan bogʻliq. Tadqiqotlar shuni koʻrsatadiki, bunday holatda suyak shakllanishi susayib, rezorbsiya jarayoni ustunlik qiladi. Bu esa asosiy suyak markerlaridagi oʻzgarishlar bilan tasdiqlanadi: OC va PINP darajalari pasayadi, Beta Crosslaps esa ortadi. Mazkur oʻzgarishlar osteoblastlar faolligining susayishi va osteoklastlar faolligining kuchayishini aks ettiradi.

Suyak metabolizmini baholashda OC, PINP va Beta Crosslaps kabi markerlarni aniqlash muhim diagnostik ahamiyatga ega boʻlib, ular orqali suyak toʻqimasida kechayotgan qayta qurilish jarayonlari haqida aniq tasavvur hosil qilish mumkin. Ushbu markerlarni immunoferment tahlil (ELISA) usuli yordamida aniqlash yuqori sezgirlik va aniqlikni taʼminlaydi.

Umuman olganda, giperkortizolizmga suyak metabolizmidagi oʻzgarishlar koʻp omilli va murakkab boʻlib, ular suyak toʻqimasining struktur va funksional buzilishlariga, xususan osteoporoz rivojlanishiga olib keladi. Shu bois, KS bilan ogʻrigan bemorlarda suyak markerlarini kompleks baholash, glyukoza almashinuvi bilan oʻzaro bogʻliqligini hisobga olish va erta profilaktik choralarni koʻrish muhim ahamiyat kasb etadi.

2.2. Giperkortitsizmda suyak mineral holatini instrumental baholash

2.1.1. Giperkortitsizm sharoitida suyak zichligini baholash metodlari

Giperkortizolizmda suyak massasidagi xarakterli o'zgarishlarni erta aniqlash, suyak massasining yo'qolishini ertaroq tashxislash va o'z vaqtida davolashga imkon beradi, natijada sinish kabi salbiy ta'sirlarning oldini olish mumkin [36; 2521–2531-b.].

Rentgen densitometriyasi — osteoporoz va osteopeniyani erta aniqlashda “oltin standart” hisoblanadi, ya'ni suyak to'qimasining zichligi va sinish ehtimolini baholash usuli. Ushbu tahlil yordamida kalsiy miqdori, suyaklarning umumiy zichligi va tuzilishi, hamda yuzaki qatlam qalinligi aniqlanadi. Bunday tekshiruv orqali suyak mineral zichligidagi buzilishlarni erta bosqichda aniqlash va o'z vaqtida davolashni boshlash mumkin.

Biroq giperkortitsizm sababli yuzaga keladigan osteoporozda, shuningdek kasallarda kuzatiladigan markaziy semizlik va steroid qandli diabet kabi metabolik asoratlari natijasida suyak mineral holati yanada yomonlashadi, bu esa DXA skanerlash orqali sinish xavfini samarali aniqlash imkonini cheklashi mumkin [93; 18–30-b.]. Bunday holatlarda trabekulyar suyakni baholash suyak sifatining yomonlashuvini aniqlashning samarali usuli sifatida qabul qilingan [71; 161–168-b.].

Bu ma'lumotlar shundan dalolat beradiki, endogen KS sekin-astalik bilan rivojlanadigan sistemali og'ir kasallik hisoblanadi. Shu sababli KSni o'z vaqtida aniqlash va davolash suyak shikastlanishini to'xtatishda hal qiluvchi ahamiyatga ega (13;811-819-b.). Shunday bo'lsada, KS 100 yildan ortiq vaqtdan beri o'rganib kelinayotganiga qaramay, uning asoratlari haligacha dolzarb muammo bo'lib qolmoqda. Kasallikning faol davrida rivojlangan asoratlar, hatto remissiyaga erishilgandan so'ng ham, ko'p hollarda yo'qolmaydi. Kasallikning qaytalanishga moyilligi, og'ir kechishi, remissiya davrida ham saqlanib qoladigan asoratlar

ko'pincha nogironlikka yoki bemor hayot sifatining past darajada saqlanishiga olib keladi. Bu esa o'z navbatida tibbiy, ijtimoiy va iqtisodiy muammolarni keltirib chiqaradi hamda kasallikni doimiy nazoratda ushlashni talab qiladi.

2.2.2. Ikki energiyali rentgen absorbsiyometriyasi (DXA-skanerlash)

SMZ umurtqa pog'onasining bel-dumg'aza qismida, son bo'yni sohasida va butun son suyagida o'lchanadi hamda quyidagicha ifodalandi:

- absolyut qiymatlar (g/sm^2),
- maksimal suyak massasidan og'ish (T-shkala),
- shu yoshdagi populyatsiya uchun hisoblangan me'yordan og'ish (Z-shkala).

Ushbu usul asosida ikki xil energiyali rentgen nurlanishidan foydalaniladi, bu esa skeletning periferik va markaziy qismlarini (bel umurtqasi va sonning proksimal qismi) sifatli o'rganish imkonini beradi. Qurilma dasturi natijalarni yumshoq to'qimalar zichligini hisobga olgan holda avtomatik tuzatadi.

Tadqiqotni o'tkazish metodikasi:

- Bemor kiyimi keng va qulay bo'lishi kerak;
- Bemor tekshiruv stoliga o'rganilayotgan soha holatiga qarab joylashtiriladi (masalan, umurtqa skanerlashda – chalqancha yotadi);
- Tekshirilayotgan sohaga sensor va detektor joylashtiriladi;
- Apparat tekshirilayotgan hudud bo'ylab harakatlanadi va qaytgan hamda yutilgan nurlar haqida ma'lumot uzatadi;
- Muolaja taxminan 30 daqiqa davom etadi, bu vaqt davomida bemor harakatsiz bo'lishi kerak;
- Natijalar kompyuterda saqlanadi va keyinchalik foydalanish mumkin.

Tekshiruv davomida ikki energiyali rentgen texnologiyasi yordamida son suyaklari va umurtqa pog'onasining SMZ aniqlanadi, so'ng natijalar avtomatik qayta ishlanib

yoshga mos me'yorlar bilan solishtiriladi. Ushbu usuldagi nurlanish yuklamasi minimal hisoblanadi.

Natijalarni talqin qilish:

Tekshiruv yakunida shifokor ikki asosiy ko'rsatkichni oladi:

T-kriteriy — SMZ ni normal qiymatlar bilan solishtirish asosida aniqlanadi:

- -1 yoki undan yuqori — norma;
- -1 dan $-2,5$ gacha — SMZ kamaygan (osteopeniya);
- $-2,5$ dan past — osteoporoz, sinish xavfi yuqori.

Z-kriteriy — bolalarda, 50 yoshgacha bo'lgan erkaklarda va menopauza davridagi ayollarda qo'llaniladi. U bemorning suyak massasini shu yoshdagi o'rtacha ko'rsatkich bilan solishtirish orqali aniqlanadi:

- manfiy qiymat — SMZ pasayganligini bildiradi.

Qarshi ko'rsatmalar:

1. Homiladorlik
2. Emizish

2.2.3. Xulosa

DXA skanerlash — SMZ aniqlashda eng ishonchli va standart usullardan biri hisoblanadi. Ushbu metod umurtqa pog'onasi, son bo'yni va butun son suyagidagi SMZni aniqlash imkonini beradi va natijalarni absolyut qiymatlar (g/sm^2), T-shkala va Z-shkala orqali ifodalaydi.

DXA-skanerlashning afzalliklari quyidagilar:

- Skeletning markaziy va periferik qismlarini sifatli o'rganish imkoniyati;

- Natijalarni avtomatik tarzda yumshoq to‘qima zichligini hisobga olgan holda tuzatish;
- Minimal radiatsiya ta’siri bilan xavfsiz tekshiruv;
- Natijalar kompyuterda saqlanib, keyinchalik solishtirish va monitoring uchun ishlatilishi mumkin.

Shu bilan, DXA suyak holatini baholash va osteoporoz yoki osteopeniya xavfini aniqlashda eng samarali, ishonchli va xavfsiz diagnostik vosita hisoblanadi. Natijalar asosida suyak metabolizmi bilan bog‘liq kasalliklarda, jumladan KS bemorlarida, erta profilaktik va davolash choralari belgilanishi mumkin

3-BOB. OLINGAN NATIJALAR VA ULARNING TAHLILI.

3.1. Tekshirilgan bemorlarning umumiy tavsifi.

Tadqiqotga butun Respublika hududi bo‘ylab KS bilan kasallangan 336 nafar bemor ma’lumotlari bo‘yicha retrospektiv va prospektiv ma’lumotlar qamrab olindi. Bemorlarning jinsi bo‘yicha tahlil shuni ko‘rsatdiki, ayollar ustun ulushni tashkil etdi — 233 nafar (69,35%), erkaklar esa — 103 nafar (30,65%), (jadval 3.1). Kasallik davomiyligi tahlili 4 oydan 25 yilgacha bo‘lgan muddatdan iborat.

3.1-jadval

Guruhlar bo‘yicha bemorlarning jinsi va yoshi bo‘yicha taqsimlanishi (JSST, 2016 y.)

	Yoshi, yil	Erkaklar n=103 (30,7%)	Ayollar n=233 (69,4%)	Jami n=336 (100%)
A K T G ga K b o g ' l i q K S	0-17 yosh	2 (0.6%)	4 (1.2%)	6 (1,8%)
	18-44 yosh	61 (18.1%)	114 (33,9%)	175 (52%)
	45-59	20 (6.0%)	53 (15.8%)	73 (21,8%)
	60-74	2 (0.6%)	7 (2.1%)	9 (2.7%)
	Jami:	85 (25.3%)	178 (53%)	263 (78.3%)
A K T G	0-17 yosh	2 (0.6%)	4 (1.2%)	6 (1,8%)

	18-44 yosh	11 (3.6%)	35 (10.1 %)	46 (13.7 %)
	45-59	2 (0.6 %)	9 (2.7%)	11 (3,3 %)
	60-74	-	2 (0.6 %)	2 (0,6%)
	Jami:	15 (4.5%)	50 (14,9%)	65 (19.4%)
AKTG ektopirlangan KS	0-17 yosh	-	-	-
	18-44 yosh	3 (0.9 %)	2(0.6%)	5(1.5 %)
	45-59	-	2 (0.6%)	2(0.6%)
	60-74	-	1(0.3 %)	1(0.3%)
	Jami:	3 (0.9%)	5 (1.5%)	8 (2.4%)

KS li bemorlar registrining retrospektiv tahlilida 292 nafar (86,9%) bemorlarda suyak to‘qimasining mineral almashinuvi buzilishlari aniqlandi; shundan ayollarda — 205 ta holat (70,2%), erkaklarda — 87 ta holat (29,8%). 170 ta holatda (58,2%) osteoporoz (shundan 116 ta holat (39,7%) ayollarda va 54 ta holat (18,5%) erkaklarda), 122 nafar bemorda (36,3%) osteopeniya (ayollarda — 89 ta holat (30,5%), erkaklarda — 33 ta holat (11,3%)), 24 ta holatda (8,2%) esa sinishlar aniqlandi (ayollarda — 5,1% (15 ta holat), erkaklarda — 3,1% (9 ta holat)). Shu bilan birga, ulardan 5,8% (17 nafar bemor) kasallik tashxisi qo‘yilgungacha turli sinishlar bilan travmatologga murojaat qilgan. 122 nafar bemorda (36,3%) osteopeniya aniqlandi, shundan ayollarda — 89 ta holat (30,5%), erkaklarda — 33 ta holat (11,3%).

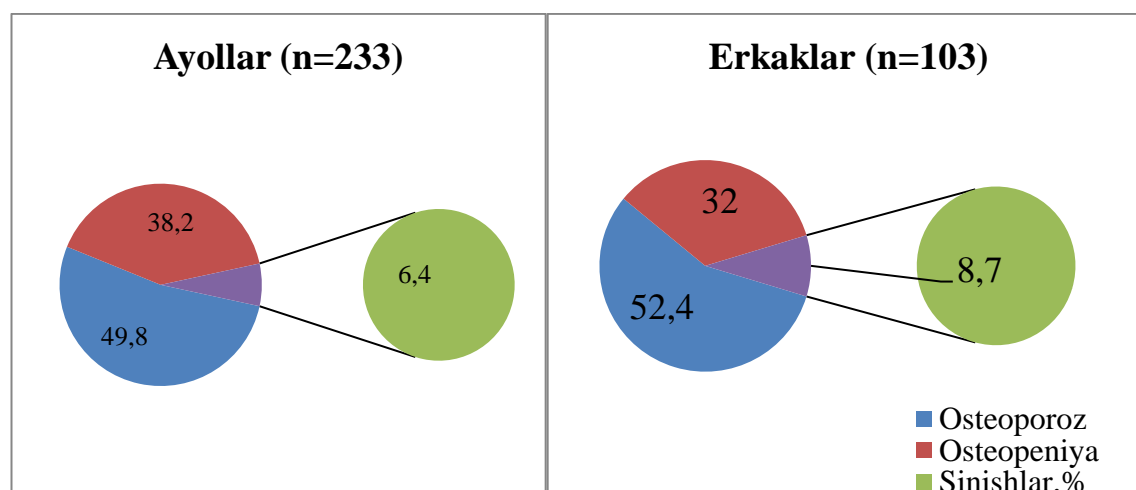
KS bilan kasallangan 150 nafar bemorlarda (asosiy guruh) suyak metabolizmi ko‘rsatkichlarini prospektiv o‘rganildi. Qiyosiy guruhini 20 nafar bemor tashkil etdi (shundan 10 nafar qandli diabet bilan kasallangan bemorlar — $(33,9 \pm 1,3)$ va 10 nafar semizlik bilan kasallangan bemorlar — $(33,4 \pm 1,2)$). Nazorat guruhini esa yoshi mos bo‘lgan 20 nafar sog‘lom shaxslar tashkil etdi.

3.2. KSning faol bosqichi va remissiyasidagi bemorlarda osteoporotik shikastlanishlarning gender xususiyatlari, uchrash chastotasi va darajasi

KS bo'yicha ro'yxat (reestr) ma'lumotlarining retrospektiv tahlili olib borildi va quyidagicha natijalar olindi:

KS bilan kasallangan ayollar (n=233) orasida genderga xoslik baholanganda, 88% holatda (ya'ni 205 nafar ayolda) turli SMZ buzilishlari aniqlandi. Jumladan, 49,8% holatda (116 nafar ayolda) osteoporoz, 38,2% holatda (89 nafar ayolda) esa osteopeniya qayd etilgan. 15 nafar bemorda (6,4%) turli xil patologik sinishlar kuzatildi.

KS bo'lgan erkaklar (n=103) orasida 84,4% holatda (87 nafarda) SMZ buzilishlari mavjud bo'lib, shulardan 52,4% (54 nafar) da osteoporoz, 32% (33 nafar) da osteopeniya aniqlangan. 9 nafar bemorda (8,7%) turli patologik sinishlar qayd etildi.



3.1-rasm. KS bilan kasallangan bemorlarda osteoporotik shikastlanishlarning gender xususiyatlari, uchrash chastotasi va darajasi

KS bilan kasallangan 150 nafar bemor (asosiy guruh) orasida o'rtacha yosh $33,0 \pm 1,2$ yoshni tashkil etdi. Qiyosiy guruh 20 nafar bemordan iborat bo'lib, ularning 10 nafari qandli diabet bilan kasallanganlar (5 erkak va 5 ayol), o'rtacha yosh – $33,9 \pm 1,3$; yana 10 nafari semizlikka chalingan bemorlardan iborat bo'lib, ular orasida 2 nafar erkak va 8 nafar ayollardan iborat bo'lib, o'rtacha yosh – $33,4 \pm 1,2$ ga to'g'ri keldi.

Nazorat guruhiga 20 nafar sog'lom shaxslar (4 erkak va 16 ayol) kiritilgan bo'lib, ular yosh jihatidan mos keluvchi, 2000–2022 yillar mobaynida O'zbekiston

Respublikasi Sogʻliqni saqlash vazirligiga qarashli akademik Y.X. Toʻraqulov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan endokrinologiya ilmiy amaliy tibbiyot markazida tekshirilgan va davolangan shaxslardan tashkil topgan (3.2-jadval).

3.2-jadval

Asosiy guruhda bemorlarning jins va yosh boʻyicha taqsimlanishi (n=120), (JSST, 2016).

	Yosh (yillarda)	Erkaklar n=30 (20%)	Ayollar n=120 (80%)	Jami n=150 (100%)
Asosiy guruh (n=150)	18 yoshgacha	-	-	-
	18-44	30 (20%)	105 (70%)	135 (90%)
	45-59	-	15 (10%)	15 (10%)
	60-74	-	-	-

Taqqoslash guruhida (n=20) va nazorat guruhida (n=20) bemorlarning jins va yosh boʻyicha taqsimlanishi (JSST, 2016).

Guruhlar		Yosh (yillarda)	Erkaklar n=11(27,5%)	Ayollar n=29 (72,5%)	Jami n=40 (100%)
Taqqoslash guruhi (n=20)	QD (n=10)	18-44	5 (12,5%)	5 (12,5%)	10 (25%)
	Semizlik (n=10)	18-44	2 (5%)	8 (20%)	10 (25%)
Sogʻlom odamlardan iborat nazorat guruhi (n=20)		18-44	4 (10%)	16 (40%)	20 (50%)

AKTG ga bogʻliq KS bilan ogʻrigan bemorlar olib borilgan davolash usuliga qarab quyidagicha taqsimlandi (3.3-jadval). Bemorlarning katta qismi 52,35% ni

gipofizning transsfenoidal adenomektomiyasi (TAG) bajarilgan bemorlar tashkil etdi, 12,35% bemorlar medikamentoz davolash oldi, 0,6% nur terapiyasini (NT) oldi, 10% hollarda kasallik retsidivi sababli qayta TAG bajarildi, 1,76% hollarda TAG medikamentoz davolash bilan kombinatsiyada bajarildi, 1,76% hollarda bir tomonlama adrenalektomiya medikamentoz davolash bilan kombinatsiyada bajarildi, 1,76% hollarda TAG, bir tomonlama adrenalektomiya va medikamentoz davolash kombinatsiyasi bajarildi, 2,35% bemorlarda TAG bilan NT birga bajarildi, 2,35% bemorlarda bir tomonlama adrenalektomiya NT bilan birga bajarildi, 1,76% hollarda qayta TAG medikamentoz davolash bilan kombinatsiyada bajarildi, 2,94% hollarda bilateral adrenalektomiya (BA) bajarildi, 3,53% hollarda TAG va BA bajarildi, 4,71% hollarda TAG va bir tomonlama adrenalektomiya bajarildi, 1,76% hollarda TAG, NT va medikamentoz davolash bilan birgalikda bajarildi.

3.3-jadval

AKTGga bog`liq KS bilan og`rigan bemorlarning davolash usuliga qarab taqsimlanishi (n=150).

Davolash taktikasi.	Bemorlar n=150, (100%)
TAG	52,35%
Medikamentoz davo	12,35%
NT	0,6%
Qayta TAG	10%
TAG+medikamentoz davo	1,76%
Medikamentoz davo+bir tomonlama adrenalektomiya	1,76%
Medikamentoz davo+TAG+bir tomonlama adrenalektomiya	1,76%
NT+bir tomonlama adrenalektomiya	2,35%
TAG+NT	2,35%
Medikamentoz davo+qayta TAG	1,76%

BA	2,94%
TAG+BA	3,53%
Bir tomonlama adrenalectomiya+TAG	4,71%
TAG+NT+ medikamentoz davolash	1,76%

Tadqiqot o'tkazilgan paytda bemorlarning holatini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, AKTG ga bog'liq KS bilan kasallangan 150 bemordan 90 nafari (60%) remissiya holatida bo'lgan, 60 nafar bemorda (40%) esa kasallikning faol bosqichi kuzatildi. Faol bosqichdagi bemorlarni quyidagicha guruhchlarga ajratdik: yangi aniqlangan KS bilan 20 nafar bemor (13,33%), kasallik qaytalangan 20 nafar bemor (13,33%) va davolashning biror usuli natijasida remissiyaga erishilmagan 20 nafar bemor (13,33%).

Gormonal tekshiruvlar natijalari shuni ko'rsatdiki, kasallikning faol shaklida kortizolning sekretiya ritmidagi ertalabki va tungi darajasi, shuningdek sutkalik siydikdagi kortizol va AKTG ko'rsatkichlari sezilarli darajada yuqori bo'ldi (3.4-jadval).

3.4-jadval

Gormonal tahlil natijalari

		Kortizol 8:00 (6,2-19,4) mg/dl	Kortizol 24:00 (2,3-11,9) mg/dl	Sutkalik siydikdagi kortizol miqdori (38-208 nmol/l)	AKTG (1,6-13,9) pmol/l
Asosiy guruh (n=150)	Yangi aniqlangan KS (n=20)	27,73±3,29	19,47±1,51	523,25±126,25	23,51±6,39
	Remissiyaga erishilmagan (n=20)	27±1,62	20±1,84	477,36±17,36	23,71±3,69

	Retsidiv (n=20)	25,92±1,39	16,77±1,09	394,73±64,6	22,72±1,09
	Remissiya(n=90)	10,13±1,02	5,42±1,05	126,41±19,27	9,07±2,13
Qiyosiy guruh (n=20)	QD (n=10)	7,64±1,47			6,07±1,13
	Semizlik (n=10)	7,35±1,2			7,12±1,18
Sog`lom odamdan iborat nazorat guruh (n=20)		6,77±1,02			6,01±1,13

Bemorlarda uglevod almashinuvi va suyak metabolizmi o`zgarishlarini bog`lanishini aniqlash maqsadida glikemiya ko`rsatkichlari, HbA1c, insulin darajasi va HOMA-IR tekshirish asosida umumiy tekshirilgan bemorlarning 40 (26,67%) nafarida UAB aniqlandi. Yangi aniqlangan KS bilan kasallangan bemorlar orasida 8 (5,33%) nafarida UAB aniqlandi (1,33% bemorlarda QD, 2,67% bemorlarda GTB, 1,33% bemorlarda NGB). Uglevod almashinuvi ko`rsatkichlari: och qoringa glyukoza, 75 g glukoza qabul qilingandan 2 soat o`tib (OGTT dan keyin), HbA1c, insulin darajasi va HOMA-IR mos ravishda 7,25±0,39 mmol/l, 11,12±0,64 mmol/l, 7,43±0,33%, 24,02±1,32 mME/ml, 7,48 ni tashkil etdi.

Remissiyaga erishilmagan 12 (8%) bemorda UAB aniqlangan bo`lib, bunda 5,33% bemorlarda QD, 1,33% bemorlarda GTB, 1,33% bemorlarda NGB qayd etildi. Uglevod almashinuvi ko`rsatkichlari: och qoringa glyukoza, OGTT dan keyin, HbA1c, insulin darajasi va IR mos ravishda 7,36±0,45 mmol/l, 11,7±0,75 mmol/l, 7,51±0,38%, 23,35±1,13 mME/ml, 7,92 ni tashkil etdi.

KS retsidivi bo`lgan bemorlar orasida 6 (4%) nafarida UAB aniqlandi: 6,67% bemorlarda QD, 1,33% bemorlarda GTB. Uglevod almashinuvi ko`rsatkichlari: och qoringa glyukoza, OGTT dan keyin, HbA1c, insulin darajasi va IR mos ravishda 7,43±0,31 mmol/l, 12,16±0,81 mmol/l, 7,81±0,43%, 24,76±1,24 mME/ml, 8,34 ni tashkil etdi.

KS remissiya bosqichidagi 14 (9,33%) nafar bemorlarda QD saqlanib qoldi. Uglevod almashinuvi ko`rsatkichlari: och qoringa glyukoza, OGTT dan keyin,

HbA1c, insulin darajasi va IR mos ravishda $5,0\pm 0,29$ mmol/l, $7,66\pm 0,6$ mmol/l, $5,29\pm 0,33\%$, $14,1\pm 0,62$ mME/ml, 3,16 ni tashkil etdi

Taqqoslash guruhidagi QD bilan kasallangan bemorlarda diabetning o'rtacha davomiyligi $1,8\pm 0,3$ yilni tashkil etdi va uglevod almashinuvi ko'rsatkichlari: och qoringa glukoza, ovqatdan 2 soat o'tib glukoza, HbA1c, insulin darajasi va HOMA-IR mos ravishda $8,29\pm 0,69$ mmol/l, $10,34\pm 0,67$ mmol/l, $8,65\pm 0,75\%$, $24,4\pm 1,22$ mME/ml, $8,82\pm 0,71$ ni tashkil etdi (3.5-jadval).

3.5-jadval

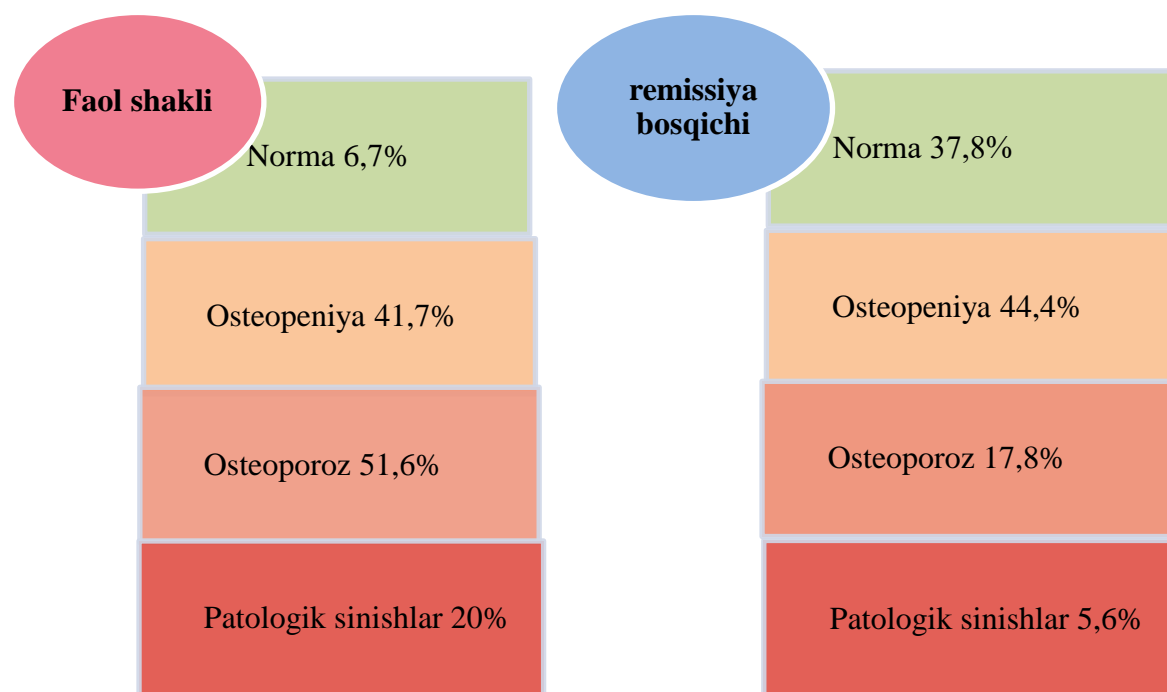
Glikemiya, insulin va HOMA-IR darajasi (jami n=190).

	Asosiy guruh (n=150)				Taqqoslash guruhlari (n=20)		Sog'lom shaxslar nazorat guruhi (n=20)
	Yangi aniqlangan KS (n=20)	Remissiyaga erishilmagan (n=20)	Remissiyaga (n=90)	Retsidiv (n=20)	QD (n=10)	Semizlik (n=10)	
Glukoza (och qoringa), mmol/l	$7,25\pm 0,39$	$7,36\pm 0,45$	$5,0\pm 0,29$	$7,43\pm 0,31$	$8,29\pm 0,69$	$4,67\pm 0,67$	$4,52\pm 0,13$
Glukoza (OGTT dan keyin va ovqatdan 2 soat o'tib), mmol/l	$11,12\pm 0,64$	$11,7\pm 0,75$	$7,66\pm 0,6$	$12,16\pm 0,81$	$10,34\pm 0,67$	$6,7\pm 0,94$	$6,97\pm 0,46$
HbA1c (%)	$7,43\pm 0,33$	$7,51\pm 0,38$	$5,29\pm 0,33$	$7,81\pm 0,43$	$8,65\pm 0,75$	$4,83\pm 0,13$	$5,05\pm 0,23$
Insulin (mME/ml)	$24,02\pm 1,32$	$23,35\pm 1,13$	$17,6\pm 1,12$	$24,76\pm 1,24$	$24,4\pm 1,22$	$19,67\pm 1,14$	$8,96\pm 0,58$
HOMA-IR	$7,48\pm 0,39$	$7,92\pm 0,53$	$4,07\pm 0,17$	$8,34\pm 0,62$	$8,82\pm 0,71$	$4,4\pm 0,56$	$1,77\pm 0,21$

Tekshirilgan bemorlarda suyak mineral holati baholanganda quyidagicha natijalar olindi:

Asosiy guruhda KS bilan ogʻrigan aktiv bosqichdagi 60 bemorlarning 12 (20%) nafarida suyak sinishlari, 31 (51,6%) holatda turli darajadagi osteoporoz, 25 (41,7%) nafar bemorlarda osteopeniya, shuningdek, 4 (6,7%) nafar bemorlarda SMZ koʻrsatkichlari normal koʻrsatkichlarni koʻrsatdi (Rasm 2).

Shu bilan birga, remissiya bosqichida boʻlgan 90 bemorlarda (oʻrtacha $3,8 \pm 1,4$ yil oʻtgan) 5 (5,6%) nafar bemorlarda umurtqa suyagida patologik sinishlar, 16 (17,8%) nafar bemorlarda osteoporoz, 40 (44,4%) nafar bemorlarda osteopeniya kuzatildi, faqat 34 (37,8%) bemorda SMZ koʻrsatkichlari normal koʻrsatkichlarga qadar tiklanganligi aniqlandi (Rasm 3.2).



Rasm 3.2. KS bilan bemorlarda kasallikning faol shakli va remissiya bosqichida suyak tizimidagi oʻzgarishlar.

Tadqiqotimizning keyingi bosqichida suyak mineral almashinuvi holatini chuqurroq baholash maqsadida laborator va instrumental koʻrsatkichlar kompleks tahlil qilindi. Olingan natijalar 3.6-jadvalda keltirilgan boʻlib, ular turli klinik guruhlar oʻrtasida suyak toʻqimasi metabolizmidagi oʻzgarishlarni solishtirish imkonini berdi.

Laborator ko'rsatkichlar tahlili shuni ko'rsatdiki, barcha tekshirilgan guruhlarda D vitamini yetishmovchiligi qayd etildi. Bu holat, ehtimol, umumiy populyatsiyada keng tarqalgan gipovitaminoz D bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Shunga qaramay, umumiy kalsiy darajasi barcha guruhlarda fiziologik me'yorlar doirasida saqlanib qolganligi aniqlandi, bu esa kalsiy gomeostazining kompensator mexanizmlar orqali muvozanatda ushlab turilganini ko'rsatadi. KS, QD va semizlik bilan og'rigan bemorlar guruhlarini bilan sog'lom shaxslar guruhi o'rtasida D vitamini darajasi bo'yicha statistik jihatdan ishonchli farqlar aniqlanmadi ($p>0,05$). Bu esa mazkur ko'rsatkichning ushbu patologik holatlarda yetarlicha differensial diagnostik ahamiyatga ega emasligini ko'rsatadi.

Instrumental tekshiruv usuli sifatida qo'llanilgan DXA skanerlash natijalari esa SMZdagi sezilarli o'zgarishlarni aniqlash imkonini berdi. Xususan, faol shakldagi KS bilan og'rigan bemorlarda (yangi aniqlangan, remissiyaga erishilmagan va kasallik retsidivi kuzatilgan holatlarda) sog'lom shaxslarga nisbatan suyak to'qimasi mineral zichligining pasayishi aniqlanib, bu umurtqa pog'onasida osteoporoz, son suyagida esa osteopeniya shaklida namoyon bo'ldi ($p<0,001$). Ushbu natijalar giperkortitsizmning suyak to'qimasiga katabolik ta'siri mavjudligini tasdiqlaydi, ya'ni glyukokortikoidlarning ortiqcha sekretsiyasi osteoblastlar faoliyatini susaytirib, suyak rezorbsiyasini kuchaytiradi.

KSning remissiya bosqichidagi bemorlarida ham suyak mineral zichligining to'liq tiklanmaganligi kuzatildi. DXA ma'lumotlariga ko'ra, ushbu guruhda umurtqa pog'onasi va son suyagida osteopeniya saqlanib qolgan ($p<0,001$). Bu esa hatto klinik remissiyaga erishilgandan keyin ham suyak to'qimasida qayta tiklanish jarayoni uzoq davom etishini va bemorlar doimiy monitoring hamda profilaktik davolashni talab qilishini ko'rsatadi.

Bundan farqli ravishda, QD va semizlik bilan og'rigan bemorlar guruhlarida suyak mineral zichligi ko'rsatkichlari sog'lom shaxslar bilan solishtirganda statistik jihatdan ishonchli farq ko'rsatmadi ($p>0,05$). Ushbu guruhlarda SMZ me'yor

doirasida bo‘lib, bu holat ushbu kasalliklarning suyak to‘qimasiga ta’siri KSga nisbatan kamroq ifodalangan yoki boshqa kompensator omillar bilan muvozanatlashgan bo‘lishi mumkinligini anglatadi.

Umuman olganda, olingan natijalar KSning faol bosqichi suyak mineral zichligining sezilarli pasayishi bilan kechishini, remissiya davrida esa qisman tiklanish kuzatilishini, biroq to‘liq normalizatsiya har doim ham yuz bermasligini ko‘rsatdi. Bu esa ushbu bemorlar guruhida osteoporoz va osteopeniya rivojlanish xavfi yuqori ekanligini va ularni erta aniqlash hamda kompleks davolash zarurligini asoslaydi.

Laborator ko‘rsatkichlar tahlili suyak to‘qimasida kechayotgan metabolik jarayonlarning yo‘nalishi va faolligini yanada aniqroq baholash imkonini berdi. Taqqoslash guruhi va sog‘lom shaxslar nazorat guruhi bilan olib borilgan solishtirma tahlil natijalariga ko‘ra, suyak hosil bo‘lish jarayonini aks ettiruvchi markerlar — OC va PINP darajalari faol kasallik davrida sezilarli darajada pasayganligi aniqlandi ($p < 0,001$). Bu holat suyak hosil bo‘lish jarayonining susayganligini, ya’ni osteoblastlar funksional faolligining kamayganligini ko‘rsatadi.

Ma’lumki, giperkortitsizm sharoitida glyukokortikoidlarning ortiqcha ta’siri osteoblastlar proliferatsiyasi va differensiyatsiyasini inhibe qiladi, shuningdek, ularning apoptozini tezlashtiradi. Natijada suyak hosil bo‘lish jarayoni izdan chiqadi va bu OC hamda PINP darajalarining pasayishi bilan laborator jihatdan tasdiqlanadi.

Kasallikning remissiya bosqichida esa ushbu markerlar darajasining asta-sekin tiklanib, normal ko‘rsatkichlarga yaqinlashgani kuzatildi. Bu esa davolash fonida osteoblastlar faoliyatining qisman yoki to‘liq qayta tiklanayotganidan dalolat beradi. Shunga qaramay, bu jarayonning to‘liq normallashuvi vaqt talab qilishi mumkinligi e’tiborga loyiqdir.

Suyak rezorbsiyasi (parchalanishi) jarayonini aks ettiruvchi muhim markerlardan biri — Beta CrossLaps hisoblanadi. Ushbu marker osteoklastlar

faolligini, ya'ni suyak to'qimasining parchalanish darajasini ifodalaydi. Tadqiqot natijalariga ko'ra, faol shakldagi KS bilan og'rigan bemorlarda Beta CrossLaps darajalari sezilarli darajada yuqori bo'lgan, bu esa suyak rezorbsiyasining kuchayganligini ko'rsatadi.

E'tiborlisi shundaki, KSning remissiya bosqichidagi bemorlarda ham Beta CrossLaps darajalari sog'lom nazorat guruhi bilan solishtirganda ishonchli darajada yuqoriligicha saqlanib qolgan ($p < 0,01$). Bu holat suyak to'qimasida rezorbtiv jarayonlar klinik remissiyaga qaramay davom etishini va suyak metabolizmidagi muvozanatning to'liq tiklanishi kechikishini anglatadi.

Umuman olganda, olingan laborator natijalar KSda suyak metabolizmi ikki tomonlama buzilishini ko'rsatadi: bir tomondan suyak hosil bo'lish jarayoni susayadi (OC va PINP pasayadi), ikkinchi tomondan esa suyak rezorbsiyasi kuchayadi (Beta CrossLaps oshadi). Aynan shu nomutanosiblik suyak mineral zichligining pasayishiga va osteoporoz rivojlanishiga olib keluvchi asosiy patogenetik mexanizmlardan biri hisoblanadi.

3.6-jadval

Tadqiq qilingan guruhlarda kalsiy, D vitamini, T-kriteri, Z-kriteri va suyak markerlarining solishtirma ko'rsatkichlari (n=190).

Kriteriyalar	Asosiy guruh (n=150)				Taqqoslash guruhlarini (n=20)		Sog'lom shaxslar nazorat guruhi (n=20)
	Yangi aniqlangan KS (n=20)	Remissiyaga erishilmagan n (n=20)	Remissiya (n=90)	Retsidiv (n=20)	QD (n=10)	Semizlik (n=10)	
Kalsiy, mmol/l	2,32±0,04	2,25±0,04	2,23±0,02	2,27±0,02	2,36±0,03	2,27±0,02	2,29±0,02
	$p > 0,05$				$p > 0,05$		
D vitamini, ng/ml	11,58±2,04	8,75±1,05	11,42±1,84	10,15±1,8	10,75±1,83	12,9±1,94	7,55±1,11
	$p > 0,05$				$p > 0,05$		

Umurtqa suyagi T- kriteriyasi, SD	-2,92± (-0,35)	-2,91± (-0,34)	-1,65± (-0,17)	-2,8± (-0,27)	0,3±0,12	0,42±0,23	0,6±0,19
	p <0,001				p>0,05		
Son suyagi T- kriteriyasi, SD	-1,92± (-0,22)	-1,91± (-0,22)	-1,55± (-0,16)	-1,8± (-0,19)	0,3±0,12	0,42±0,23	0,6±0,19
	p <0,001						
Umurtqa suyagi Z- kriteriyasi, SD	-2,75± (-0,27)	-2,7± (-0,25)	-1,74± (-0,2)	-2,58± (-0,21)	0,32±0,13	0,64±0,15	0,71±0,17
	p <0,001				p>0,05		
Son suyagi Z- kriteriyasi, SD	-1,85± (-0,17)	-1,8± (-0,17)	-1,64± (-0,15)	-1,8± (-0,17)	0,34±0,13	0,54±0,15	0,61±0,17
	P<0,001				p>0,05		
OC (3,8- 36,1 ng/ml)	1,66±0,28	1,35±0,15	13,0±2,33	1,61±0,26	22,62±2,34	27,43±4,13	28,99±4,58
	p <0,001				p <0,01	p>0,05	
Beta Crosslaps (419- 2875,8 pg/ml)	3613,25± 100,78	3611,86± 98,43	1972,21±8 9,8	3589,02± 95,2	1395,2± 75,6	1337,25± 72,1	1190,86± 65,2
	p <0,001			p <0,01	p>0,05		
PINP (54,81- 400,58 pg/ml)	36,59±7,73	22,11±3,2	155,25± 23,8	24,89± 4,17	164,49± 24,1	189,94± 31,7	272,25± 41,8
	p <0,01				p>0,05		

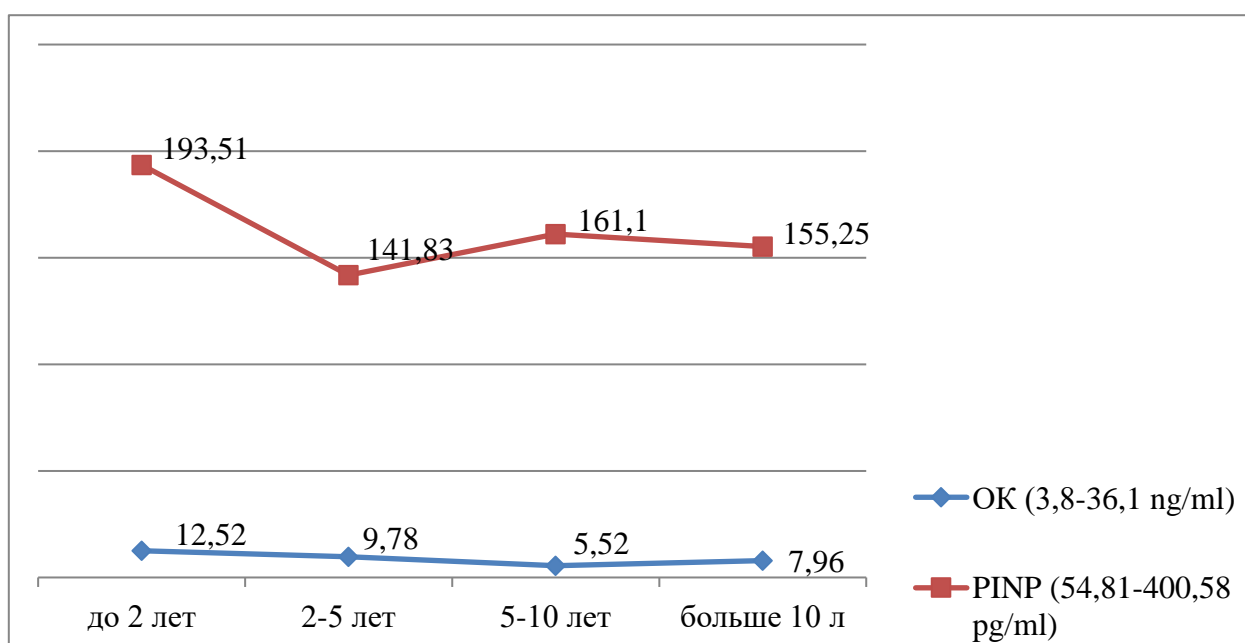
Suyaklarda osteosintez markerlari sifatida OC va PINP ko'rsatkichlari baholanganda yangi aniqlangan KS bemorlarda, remissiyaga erishilmagan va retsidiv bo'lgan bemorlarda ushbu ushbu omillar ishonchli pasaygan darajada

kuzatildi ($p < 0,001$). Bu faol kasallik shaklidagi bemorlarda suyaklarda osteogenezning kamayganligini ko'rsatadi.

Suyak metabolizmi ko'rsatkichi bo'lgan Beta Crosslaps esa osteoliz omili bo'lib, faol shakldagi KS bemorlarda yuqori darajada aniqlanganligi, giperkortizolemiya sharoitida suyak katabolizmining sezilarli tezlashishini isbotlaydi. Shu bilan birga, remissiya bosqichidagi bemorlarda ham Beta Crosslaps darajalari nazorat guruhi bilan solishtirganda sezilarli darajada yuqori bo'lib qolgan, bu suyak buzilishi hali ham faol davom etayotganligini ko'rsatadi.

Tadqiqot natijalari adabiyot ma'lumotlari bilan tasdiqlanadi, unda giperkortizolemiya nazorati yordamida suyak shikastlanishining potensial qaytarilishi ta'kidlangan, garchi suyaklarni to'liq tiklash vaqti nisbatan uzoq va noaniq bo'lishi mumkin (Füto L et al., 55; 941-949-b.).

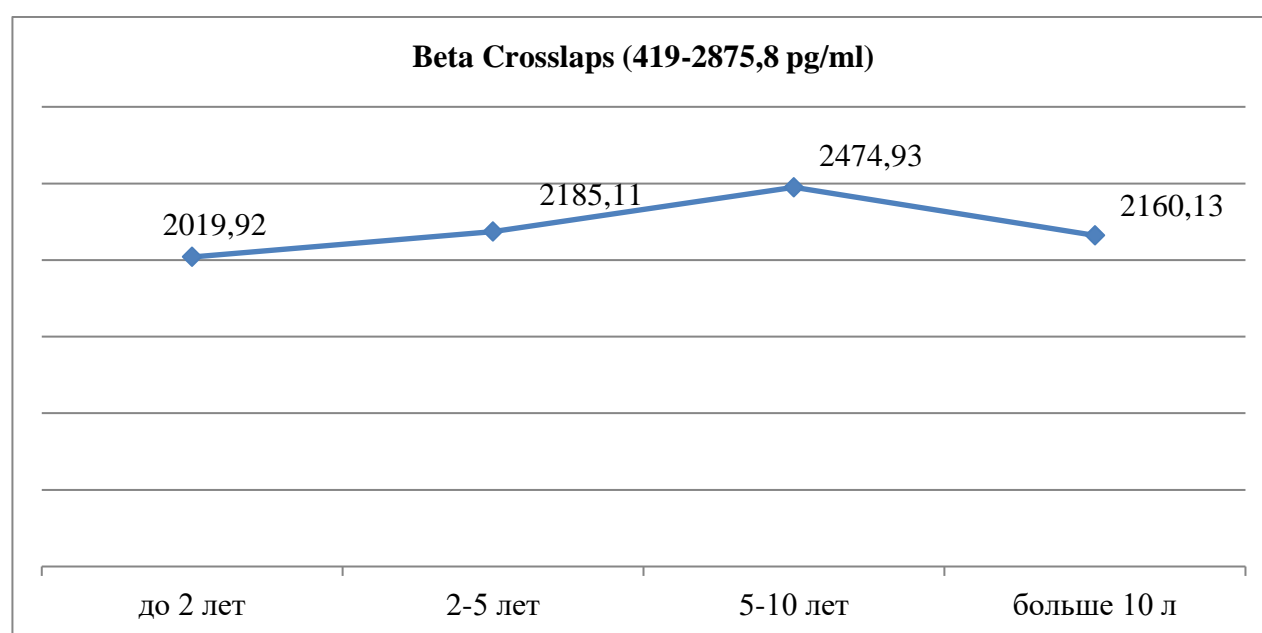
Shu asosda, biz remissiya bosqichidagi bemorlarda suyak markerlarining darajasini giperkortizolemiya davomiyligi va remissiya davomiyligiga bog'liq holda o'rgandik.



Rasm 3.3. Remissiya bosqichidagi KS bemorlarida OC va PINP darajalari giperkortizolemiya davomiyligiga bog'liq holda.

Remissiya bosqichidagi 90 bemorda (Rasm 3.3) OC va PINP darajalari giperkortizolemiya davomiyligiga qarab (2 yilgacha, 2–5 yil, 5–10 yil va 10 yildan ortiq) o‘rganilgan. Natijada, ushbu ko‘rsatkichlar giperkortizolemiya davomiyligiga qarab statistik jihatdan sezilarli farq ko‘rsatmagan ($p>0,05$).

Suyak katabolizmi markerini, ya’ni Beta Crosslapsni o‘rganishda ham giperkortizolemiya davomiyligiga bog‘liq sezilarli farq aniqlanmadi (Rasm 3.4). Shunday qilib, remissiya bosqichidagi bemorlarda MPK buzilishi giperkortizolemiya davomiyligiga qarab statistik jihatdan farqlanmaydi ($p>0,05$).



Rasm 3.4. Remissiya bosqichidagi KS bemorlarida Beta Crosslaps darajalari giperkortizolemiya davomiyligiga bog‘liq holda.

Jadval 3.7 dan ko‘rinib turibdiki, remissiya bosqichidagi bemorlarda MPK ko‘rsatkichlari giperkortizolemiya davomiyligiga qarab statistik jihatdan sezilarli farq ko‘rsatmaydi ($p>0,05$).

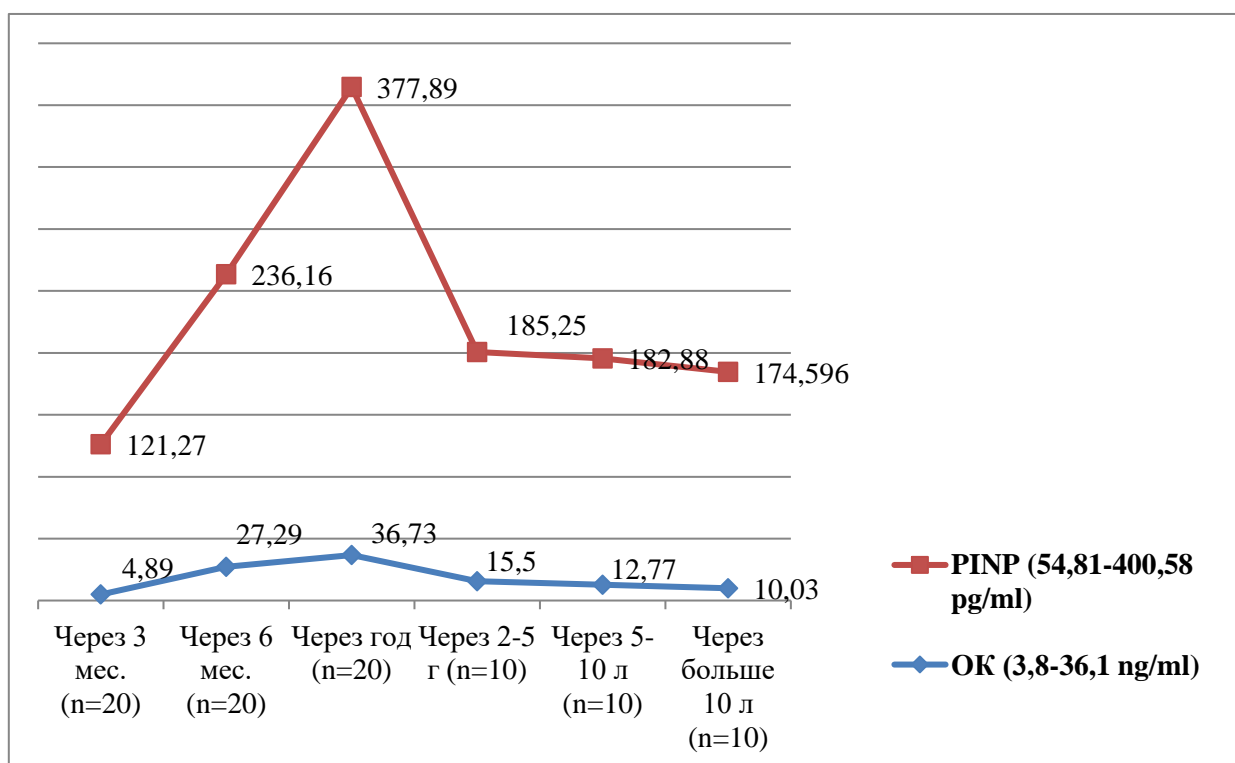
3.7-jadval

Remissiya bosqichidagi KS bemorlarida SMZ darajasi giperkortizolemiya davomiyligiga bog‘liq holda DXA skanerlash ma’lumotlariga ko‘ra (n=90).

	Remissiya bosqichidagi KS bemorlari (n=90)
--	---

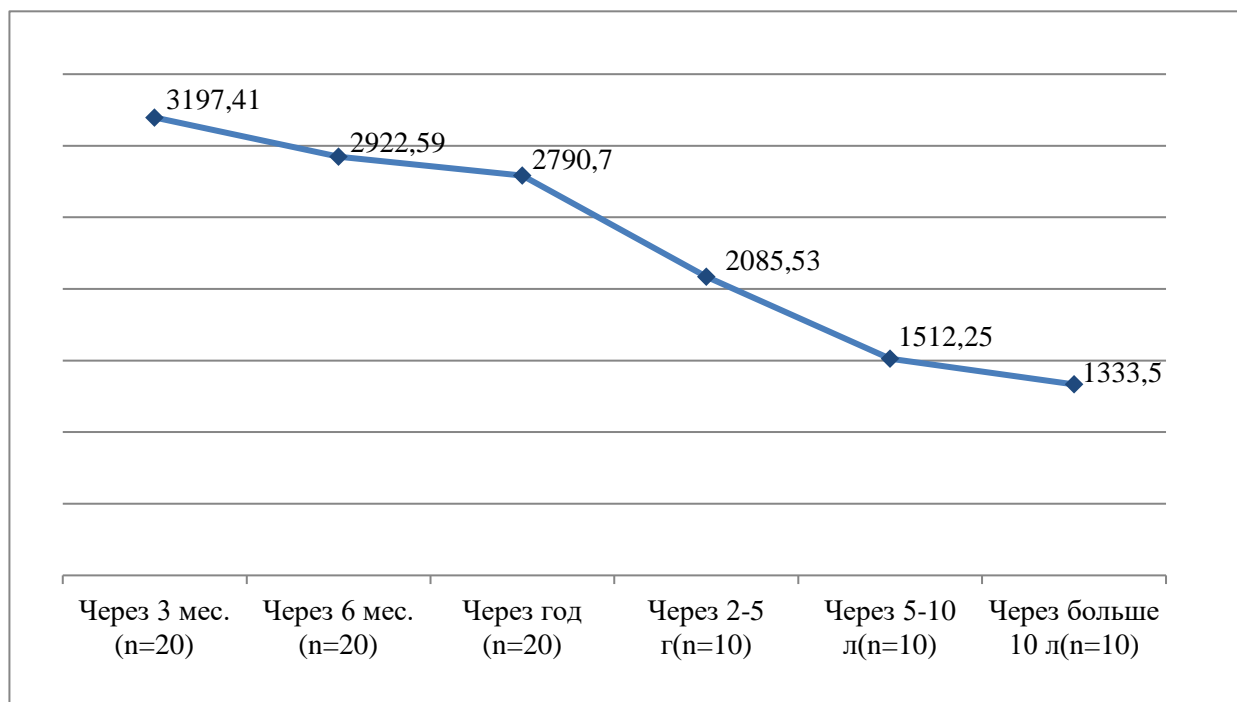
Ko'rsatkichlar	2 yilgacha (n=20)	2-5 (n=35)	5-10 (n=20)	10 yildan uzoq (n=15)
T-kriteriy	-1,82±(-0,29)	-1,6±(-0,23)	-1,12±(-0,13)	-1,20±(-0,23)
Z- kriteriy	-1,94±(-0,31)	-1,72±(-0,22)	-1,1±(-0,11)	-1,05 ±(-0,08)

Remissiya davomiyligiga bog'liq ravishda OC va PINP darajalari o'rganilgan va aniqlanishicha, markerlar darajasi bir yil ichida maksimal qiymatga yetgan, keyin normaga tushgan va undan so'ng platforma holatida saqlanib qolgan (Rasm 3.5).



Rasm 3.5. Remissiya davomiyligiga bog'liq ravishda OC va PINP darajalari.

Suyak katabolizmi markerlaridan bo'lgan Beta Crosslaps darajasi remissiya davomiyligiga qarab sekin-asta pasaygan, ammo 5 yil davomida yuqori darajada saqlangan (Rasm 3.6).



Rasm 3.6. Beta Crosslaps darajasi (419–2875,8 pg/ml) remissiya davomiyligiga bog‘liq.

DXA skanerlash ma’lumotlariga ko‘ra, bemorlarning remissiyadan keyingi 5 yillik kuzatuvda SMZ sezilarli darajada tiklanganligi aniqlangan: bemorlarning 60% da SMZ normal diapazon holatiga qaytgani qayd etilgan. Bu esa remissiya davrida suyak metabolizmining qisman tiklanishini ko‘rsatadi.

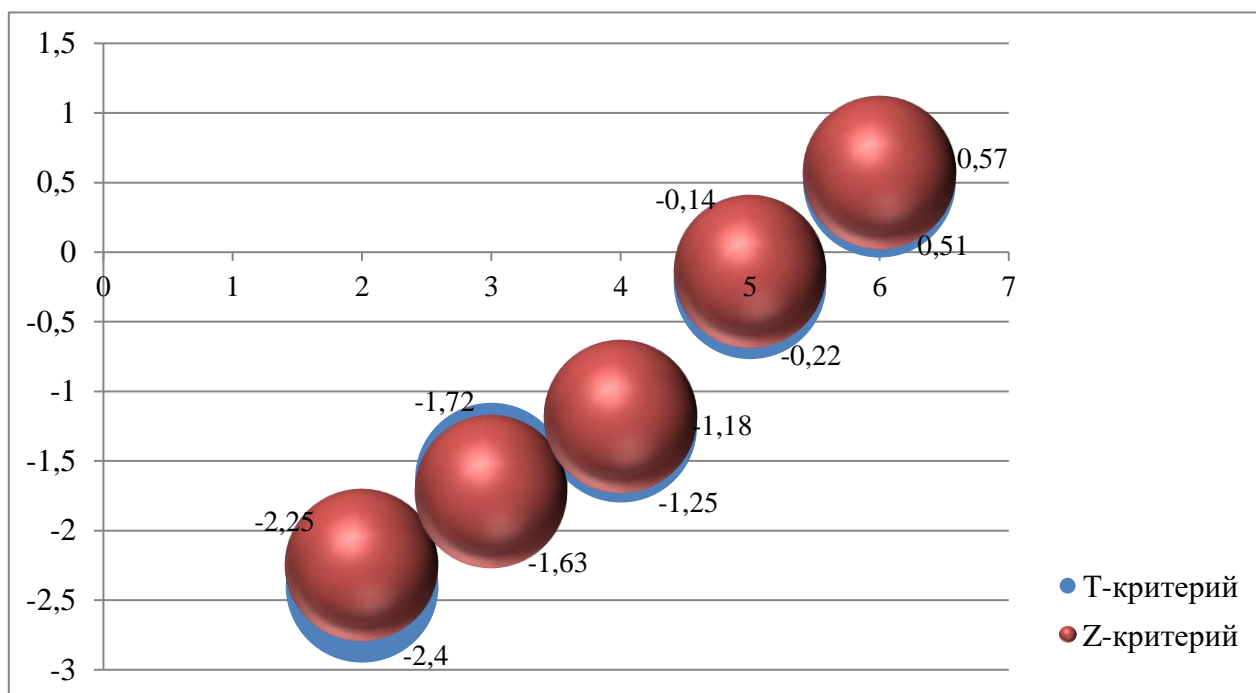
Biroq, ushbu davr mobaynida suyak tizimidagi patologik o‘zgarishlar to‘liq yo‘qolmagan. Shu vaqt ichida kuzatilgan suyak holati statistikasi quyidagicha:

- 5,6% bemorda umurtqa suyagida patologik sinishlar — ya’ni suyak strukturasi hanuz zaif bo‘lib, sinish xavfi saqlanib qolgan
- 12,2% bemorda osteoporoz — suyak zichligi normal chegaradan past bo‘lib, suyakning mexanik chidamliligi sezilarli darajada kamaygan

27% bemorda osteopeniya — SMZ pasaygan, ammo osteoporoz darajasiga yetmagan, ya’ni suyak zichligi zaiflashgan (Rasm 3.7).

Bu ma’lumotlar shuni ko‘rsatadiki, remissiyaga erishilganidan keyin ham suyak metabolizmi to‘liq tiklanmaydi va bemorlarning muayyan qismida uzoq muddatli patologik sinishlar xavfi mavjud bo‘ladi. Shu sababli KS bemorlarini

remissiyadan keyingi yillarda ham muntazam SMZ monitoring va profilaktik davolash zarur.



Rasm 3.7. Remissiya bosqichidagi KS bemorlarida DXA skanerlash ma'lumotlariga ko'ra SMZ ko'rsatkichlari va davolash natijalari.

Davolashga qarab 56 (62,2%) bemor 3 guruhga bo'lingan: 1-guruh (n=16) – osteoporoz bilan og'riqan bemorlar; 2-guruh (n=20) – osteopeniya bilan og'riqan bemorlar, D vitamini, kaltsiy preparatlari va alendron kislotasi 70 mg haftasiga 1 marta, patogenetik antirezorptiv terapiya maqsadida qabul qilganlar; 3-guruh (n=20) – osteopeniya bilan og'riqan bemorlar, faqat D vitamini va kaltsiy preparatlari olganlar.

Barcha guruhlarda D vitamini darajasi 3 oy ichida normaga qaytdi. SMZ umurtqa suyagida 6 oy ichida 1-guruhda osteoporozdan osteopeniyagacha yaxshilandi: T-kriteriy, SD (-3,32±0,35 dan -2,31±0,17, p<0,001); Z-kriteriy, SD (-3,25±0,27 dan -2,25±0,27, p<0,001). Son suyagida ham sezilarli yaxshilanish kuzatildi: T-kriteriy, SD (-2,34±0,22 dan -1,82±0,16, p<0,01); Z-kriteriy, SD (-2,35±0,23 dan -1,85±0,17, p<0,01). Beta Crosslaps darajasi 3 va 6 oyda sezilarli pasaydi (4113,75±112,78 dan 3413,25±105,47 dan 3100,49±101,36 pg/ml, p<0,001).

2-guruhda 6 oy ichida umurtqa suyagida SMZ normaga yaqinlashdi: T-kriteriy, SD (-2,32±0,35 dan -0,81±0,17, p<0,001); Z-kriteriy, SD (-2,25±0,27 dan -0,75±0,27, p<0,001). Son suyagida: T-kriteri, SD (-1,92±0,22 dan -0,62±0,16, p<0,01); Z-kriteri, SD (-1,85±0,18 dan -0,85±0,11, p<0,01). Beta Crosslaps darajasi 3 va 6 oyda sezilarli pasaydi (3913,25±108,78 dan 3008,17±100,24 dan 2017,05±84,36 pg/ml, p<0,001).

3.8-jadval

SMZ buzilishlari bo'lgan AKTG bog'liq KS bilan bemorlarni patogenetik davolashning baholanishi (n=56).

	Ko`rsatkichlar	Davogacha	3 oydan keyin davo fonida	6 oydan keyin davo fonida	P
I guruh (n=16)	Kalsiy, mmol/l	2,27±0,04	2,32±0,042	2,3±0,04	p>0,05
	Vitamin D, ng/ml	12,6±2,04	26,8±4,13	35,58±6,04	p<0,001
	Umurtqa pog'onasi T-kriteriyasi, SD	-3,32±(-0,35)	-	-2,31±(-0,17)	p<0,001
	Son suyagi T-kriteriyasi, SD	-2,34±(-0,22)	-	-1,82±(-0,16)	p<0,01
	Umurtqa pog'onasi Z-kriteriyasi, SD	-3,25±(-0,27)	-	-2,25±(-0,27)	p<0,001
	Son suyagi Z-kriteriyasi, SD	-2,35±(-0,23)	-	-1,85±(-0,17)	p<0,01
	Beta Crosslaps, pg/ml	4113,75±112,78	3413,25±105,47	3100,49±101,36	p<0,001
II guruh (n=20)	Kalsiy, mmol/l	2,25±0,04	2,34±0,045	2,32±0,04	p>0,05
	Vitamin D, ng/ml	12,6±2,04	27,8±4,13	45,58±7,04	p<0,001
	Umurtqa pog'onasi T-kriteriyasi, SD	-2,32±(-0,35)	-	-0,81±(-0,17)	p<0,001
	Son suyagi T-kriteriyasi, SD	-1,92±(-0,22)	-	-0,62±(-0,16)	p<0,01
	Umurtqa pog'onasi Z-kriteriyasi, SD	-2,25±(-0,27)	-	-0,75±(-0,27)	p<0,001

	Son suyagi Z-kriteriyasi, SD	-1,85±(-0,18)	-	-0,85±(-0,11)	p<0,01
	Beta Crosslaps, pg/ml	3913,25±108,78	3008,17±100,24	2017,05±84,36	p<0,001
III guruh (n=20)	Kalsiy, mmol/l	2,27±0,04	2,34±0,04	2,31±0,04	p>0,05
	Vitamin D, ng/ml	12,6±2,04	29,8±4,13	38,58±6,04	p<0,001
	Umurtqa pog‘onasi T-kriteriyasi, SD	-2,42±(-0,35)	-	-2,24±(-0,21)	p>0,05
	Son suyagi T-kriteriyasi, SD	-1,9±(-0,22)	-	-1,72±(-0,16)	p>0,05
	Umurtqa pog‘onasi Z-kriteriyasi, SD	-2,28±(-0,27)	-	-2,17±(-0,25)	p>0,05
	Son suyagi Z-kriteriyasi, SD	-1,78±(-0,17)	-	-1,65±(-0,15)	p>0,05
	Beta Crosslaps, pg/ml	3819,46±106,28	3613,54±104,35	3217,05±102,36	p>0,05

SMZ umurtqa pog‘onasida 3-guruh bemorlarida sezilarli yaxshilandi, lekin osteopeniya saqlanib qoldi: T-kriteriyasi, SD (-2,42±(-0,35) ga nisbatan -2,24±(-0,21), p>0,05); Z-kriteriyasi, SD (-2,28±(-0,27) ga nisbatan -2,17±(-0,25), p>0,05); son yaxshilandi: T-kriteriyasi, SD (-1,9±(-0,22) ga nisbatan -1,72±(-0,16), p>0,05); Z-kriteriyasi, SD (-1,78±(-0,17) ga nisbatan -1,65±(-0,15), p>0,05). Beta Crosslaps miqdori dinamika bo‘yicha 3 oy va 6 oyda sezilarli kamaymadi (3819,46±106,28; 3613,54±104,35; 3217,05±102,36 mos ravishda, p>0,05) Jadval 3.13.

§3.3. Kushing sindomida uglevod va suyak asoratlari o‘rtasidagi o‘zaro bog‘liqlik

Juliet Compston va boshq. mualliflar KSda suyak remodellanishi va glyukoza gomeostazi o‘rtasidagi murakkab bog‘liqlikni o‘rgandilar. Ularning tadqiqotlari shuni ko‘rsatdiki, KSda suyakka bevosita giperkortizolning zararli ta‘siriga qo‘shimcha ravishda, UAB (osteoblastik faoliyatning pasayishi bilan bog‘liq mexanizm) ham aniqlanadi [27; 126–131-b.].

KS bemorlarida OC darajasi sezilarli pasayadi, bu esa o‘z navbatida glyukoza metabolizmi buzilishiga va IR rivojlanishiga hissa qo‘shadi. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, suyak hujayralarida TXNIP-1 genining ekspressiyasi GK yordamida faollashadi va OC sintezining kamayishiga olib keladi. Shu tariqa, endogen KS bemorlarida suyaklarda TXNIP-1 darajasi yuqori bo‘lib, bu glyukoza va insulin darajasining oshishi, IRning ortishi va insulinga sezuvchanlikning pasayishi bilan uzviy bog‘liqdir.

Bu natijalar suyak to‘qimasi nafaqat mexanik struktura sifatida, balki endokrin organ sifatida glyukoza almashinuviga bevosita ta‘sir ko‘rsatishini ko‘rsatadi. Boshqacha qilib aytganda, KSda suyak metabolizmining buzilishi insulin sezuvchanligi va glyukoza gomeostazining izchilligi bilan chambarchas bog‘liq bo‘lib, TXNIP-1 va OC bu jarayonda muhim molekulyar vositachilar sifatida xizmat qiladi.

3.9-jadvaldan ko‘rinib turibdiki, KS faolligi yuqori bo‘lgan asosiy guruhning barcha subguruhlarida OC darajalari pastligi aniqlangan (yangi aniqlangan KS bemorlari $1,66 \pm 0,28$ ng/ml, remisiyaga erishmagan bemorlar guruhi $1,35 \pm 0,15$ ng/ml, KSning relapsi bilan bemorlar $1,61 \pm 0,26$ ng/ml).

3.9-jadval

Tadqiq etilgan guruhlarda suyak markerlari (OC), insulin darajalari va HOMA-IR ko‘rsatkichlarini solishtirish natijalari.

Ko‘rsatkichlar	Asosiy guruh (n=150)			Taqqoslash guruhlari (n=20)		Sog‘lom shaxslar nazorat guruhi (n=20)
	Yangi aniqlangan KS (n=20)	Remissiyaga erishilmagan (n=20)	Remissiya (n=90)	Retsidiv (n=20)	QD (n=10)	

OC (3,8-36,1 ng/ml)	1,66±0,28	1,35±0,15	1,61±0,26	13,0±2,33	22,62±2,3 4	27,43±4,13	28,99±4,5 8
Insulin (2,6– 24,9 mME/ml)	24,02±1,32	23,35±1,13	24,76±1,24	17,6±1,12	24,4±1,22	19,67±1,14	8,96±0,58
HOMA-IR (Norma≤2,7 7)	7,48±0,39	7,92±0,53	8,34±0,62	4,07±0,17	8,82±0,71	4,4±0,56	1,77±0,21

Keltirilgan natijalar metabolik va suyak tizimi o‘rtasidagi o‘zaro bog‘liqlikni yanada aniqroq ko‘rsatib beradi va KS sharoitida bu bog‘liqlik ayniqsa kuchli ekanini tasdiqlaydi.

Qiyosiy va nazorat guruhlarida (QD 2-tur, semizlik va sog‘lom shaxslar) osteokalsin darajalari nisbatan yuqoriroq bo‘lib (mos ravishda 22,62±2,34; 27,43±4,13; 28,99±4,58 ng/ml), bu guruhlarda suyak metabolizmi bilan uglevod almashinuvi o‘rtasidagi buzilishlar KS dagidek chuqur emasligini ko‘rsatadi. Ya’ni, bu guruhlarda OC pasayishi kuzatilmagan yoki kamroq ifodalangan.

Shunga qaramay, barcha guruhlarda insulin darajalari normal diapazonning yuqori chegarasida bo‘lishi va HOMA-IR ko‘rsatkichlarining yuqoriligi quyidagilarni anglatadi:

- yashirin yoki subklinik insulin rezistentligi mavjudligi
- uglevod almashinuvida dastlabki buzilishlar shakllanayotganligi
- kompensator giperinsulinemiya rivojlanayotganligi

Eng muhim natijalardan biri — KS bilan bemorlarda OC va metabolik ko‘rsatkichlar o‘rtasidagi statistik jihatdan ishonchli manfiy korrelyatsiyadir (Rasm 3.8 va Rasm 3.9.):

- OC va insulin: **R = -0,45**
- OC va HOMA-IR: **R = -0,54** (p < 0,01)

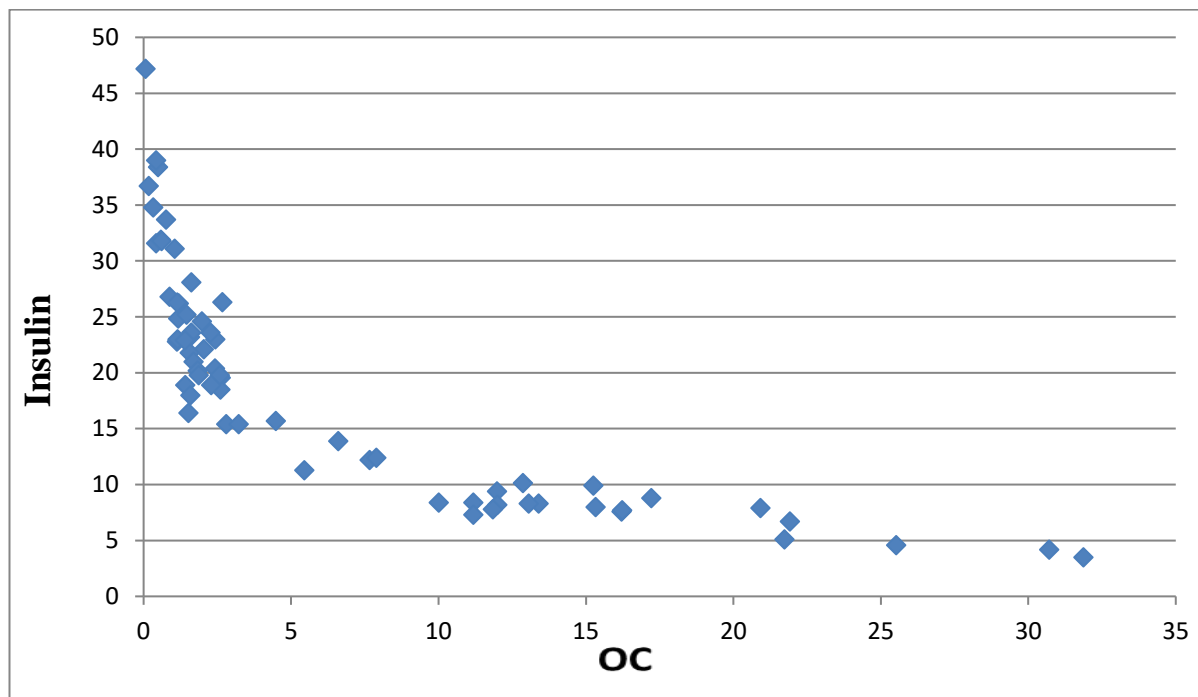
Bu manfiy korrelyatsiya quyidagicha talqin qilinadi:

- osteokalsin darajasi pasaygan sari insulin darajasi oshadi

- osteokalsin kamaygan sari insulin rezistentligi kuchayadi

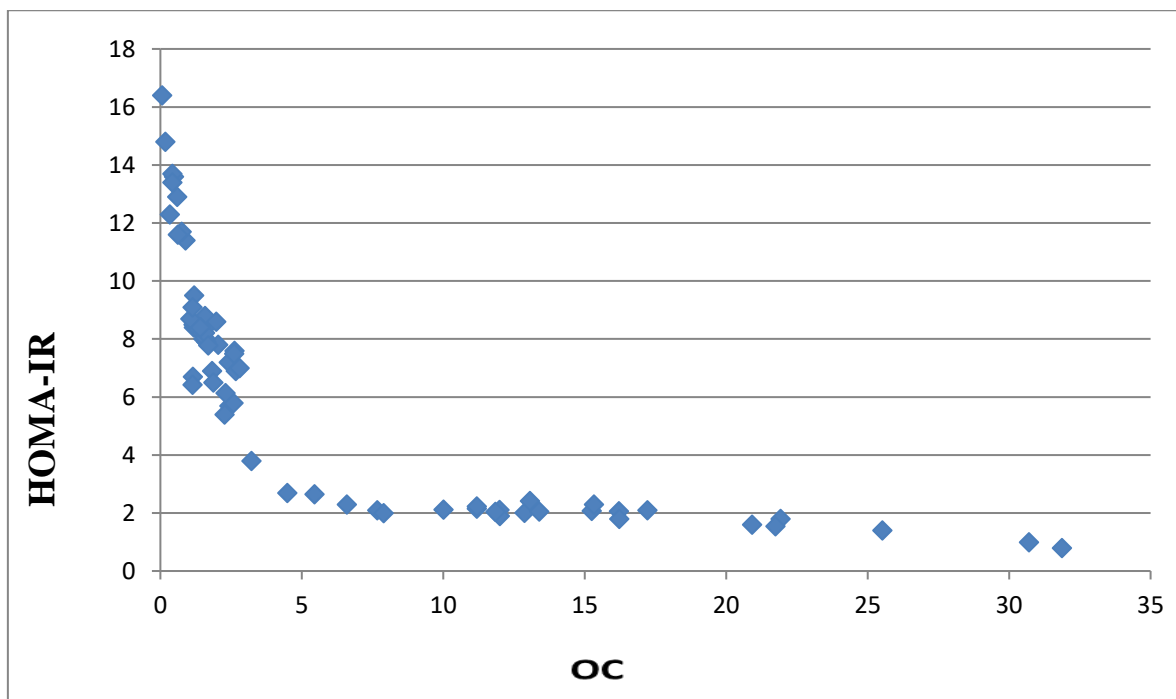
Bu esa OC ning nafaqat suyak metabolizmi, balki glyukoza gomeostazida ham faol ishtirok etishini yana bir bor tasdiqlaydi. Ayniqsa KSda bu bog‘liqlik kuchliroq bo‘lishi giperkortizolizm ta’sirida:

- osteoblastlar funksiyasi susayishi
- OC sintezi kamayishi
- insulin sezuvchanligi pasayishi bilan izohlanadi.



Rasm 3.8. OC darajasi va insulin o‘rtasidagi korrelyatsion bog‘liqlik.

Bu esa o‘z navbatida KS bemorlarida uglevod almashinuviga ta’sir qiladi va Lekva T va boshq. [83; 1039–1048-b] ning adabiy ma’lumotlari bilan tasdiqlanadi. Natijada, KSda kuzatiladigan giperkortizolizm nafaqat suyakning strukturaviy holatini buzadi, balki suyak orqali amalga oshadigan gormonal signallarni ham izdan chiqaradi. Bu esa uglevod almashinuvining chuqur buzilishlariga olib keladi. OC darajasining pasayishi KSda insulin rezistentligi va glyukoza gomeostazining buzilishida muhim patogenetik bo‘g‘inlardan biri hisoblanadi.



Rasm 3.9. OC darajasi va HOMA-IR o‘rtasidagi korrelyatsion bog‘liqlik.

Shunday qilib, keltirilgan ma’lumotlar Cushing sindromi (KS) da suyak metabolizmi buzilishi nafaqat keng tarqalgan, balki uzoq davom etuvchi va murakkab kechuvchi asorat ekanligini ko‘rsatadi. Giperkortizolemiya ta’sirida yuzaga kelgan o‘zgarishlar hatto klinik remissiya davrida ham to‘liq va tez tiklanmaydi, bu esa suyak to‘qimasining sekin regeneratsiyasi bilan izohlanadi.

Remissiya davrida suyak metabolizmini baholashda asosiy biomarkerlar sifatida Beta CrossLaps va OC ni muntazam o‘rganish muhim ahamiyatga ega. Ayniqsa, Beta CrossLaps darajasini har 3 oyda monitoring qilish:

- suyak rezorbsiyasi faolligini baholash
- davolash samaradorligini nazorat qilish
- patologik sinishlar xavfini oldindan aniqlash imkonini beradi.

OC ko‘rsatkichlarini tahlil qilish esa suyak va uglevod almashinuvi o‘rtasidagi bog‘liqlikni aniqlashda muhimdir. OC darajasining pasayishi:

- suyak hosil bo‘lishining susayganini
- insulin rezistentligi va uglevod almashinuvi buzilishlari mavjudligini ko‘rsatadi. Bu esa giperkortizolemiya butun organizmga tizimli ta’sir ko‘rsatishini va asoratlarni o‘zaro bog‘liq holda rivojlanishini tasdiqlaydi.

Shu nuqtai nazardan, remissiyada bo‘lgan, ammo suyak mineral zichligi (SMZ) pasaygan KS bemorlarida patogenetik davolash muhim hisoblanadi. Xususan, bisfosfonatlar qo‘llanilishi:

- osteoklast faolligini susaytiradi
- suyak rezorbsiyasini kamaytiradi
- suyak mineral zichligini oshiradi
- sinishlar xavfini kamaytiradi

Natijada suyak metabolizmining tiklanish jarayoni tezlashadi va bemorlarning uzoq muddatli prognozi yaxshilanadi.

Xulosa qilib aytganda: KSda remissiya klinik jihatdan erishilgan bo‘lsa ham, suyak metabolizmi to‘liq tiklanishi uchun uzoq muddatli monitoring va maqsadli (jumladan, bisfosfonatlar bilan) davolash zarur hisoblanadi.

IV-BOB. KASALLIK ASORATLARIGA BOG‘LIQ HOLDA KS BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA HAYOT SIFAT DARAJASINING O‘ZGARISHI.

4.1. Kasallikda rivojlangan asoratlarning KS bilan kasallangan bemorlarda hayot sifat darajasiga ta’siri.

4.1.1. Kushing sindromida bemorlar hayot sifati darajasi holati.

Giperkortizolemiya KS bilan kasallangan bemorlarning hayot sifat darajasiga sezilarli salbiy ta’sir ko‘rsatadi. Ushbu ta’sir fiziologik, psixologik va ijtimoiy jihatlarni qamrab oladi. Bemorlar orasida kuzatiladigan buzilishlarning namoyon bo‘lish darajasi yengildan og‘irgacha o‘zgarishi mumkin va ko‘pincha kasallik davomiyligi, kortizol darajasi va davolash natijalariga bog‘liq.

Turli mualliflar o‘z tadqiqotlarida quyidagi jihatlarni ta’kidlagan:

- **Fizikaviy sog‘liq va funktsional holat** – kuchli semizlik, mushak atrofiyasi, osteoporoz, suyak sinishlari, teri o‘zgarishlari kabi belgilarning bemorning

kundalik faoliyatiga sezilarli ta'siri bor. Bu nafaqat jismoniy cheklovlarni, balki mustaqil hayot kechirish qobiliyatini ham pasaytiradi.

- **Psixologik va ruhiy salomatlik** – giperkortizolemiya ko'pincha depressiya, bezovtalik, uyqusizlik, motivatsiya pasayishi va kognitiv buzilishlarga olib keladi. Shu sababli bemorlar o'z ish qobiliyati va ijtimoiy aloqalarida qiyinchiliklarga duch kelishi mumkin.
- **Ijtimoiy va professional faoliyatga ta'sir** – kasallik tufayli ish faoliyatida samaradorlik pasayishi, ijtimoiy faollikning kamayishi va oilaviy munosabatlarda stress kuzatiladi.
- **Davolash va tiklanish** – giperkortizolemiya davolansa ham, ba'zi bemorlarda hayot sifatidagi pasayish uzoq muddat saqlanib qoladi. Ba'zi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, bemorlar hatto kasallik remissiyaga o'tganidan keyin ham ruhiy va jismoniy holatdagi cheklovlarni sezadilar.

Shunday qilib, KS bilan kasallangan bemorlarning hayot sifati murakkab va ko'p o'lchovli ta'sir ostida bo'lib, har bir bemorning individual klinik va psixologik holatini hisobga olgan holda reabilitatsiya va davolash rejasi tuzilishi muhim hisoblanadi [22; 405-407-b., 66; 251-b., 85; 53-55-b., 99; 592-594-b., 108; 528-530-b., 111; 798-792-b, 117; 458-461-b., 118; 519-521-b., 127; 341-345-b.].

AKTGga bog'liq KSda faol kasallik bosqichidagi bemorlar bilan remissiya bosqichidagi bemorlar o'rtasida hayot sifat darajasi jihatidan sezilarli farqlar mavjud. Faol kasallik davrida bemorlarning hayot sifati aniq yomonlashadi, bu jismoniy, ruhiy va ijtimoiy salomatlik elementlarining umumiy pasayishi bilan namoyon bo'ladi.

Olib borilgan tadqiqotlar tahlili shuni ko'rsatadiki, gipofizning kortikotropinomalarida hayot sifati ko'rsatkichlari nafaqat sog'lom nazorat guruhi bilan, balki gipofizning boshqa turdagi adenomalari bo'lgan bemorlar bilan solishtirganda ham pastroq bo'ladi. Bu pasayishning asosiy sabablaridan biri giperkortizol darajasining yuqoriligi, shuningdek, kasallik bilan bog'liq fiziologik

o'zgarishlar va psixologik stressdir. AKTGga bog'liq KS bemorlarida kasallik faolligi va turli adenoma turlari hayot sifati ko'rsatkichlariga sezilarli ta'sir qiladi, bu esa davolash va rehabilitatsiya strategiyalarini individual yondashuv bilan ishlab chiqishni talab qiladi[49; 82-85-b.].

Bizning tadqiqotimizda ham kasallik KSning turli shakllari bilan og'rigan bemorlarda hayot sifat darajasini sezilarli darajada pasaytirgani aniqlandi.

Bemorlarning hayot sifatini baholash uchun **CushinQoL** so'rovnomasi to'ldirilgan.

Davolashdan oldin AKTGga bog'liq KS (n=170) bo'lgan bemorlarning hayot sifat darajasi CushingQoL so'rovnomasi bo'yicha $21,07 \pm 0,5$ ball (35,1%) ni tashkil etdi ($p < 0,001$), AKTGga bog'liq bo'lmagan KS (n=30) bemorlarida esa bu ko'rsatkich $22,24 \pm 0,8$ ball (37,1%) ni tashkil etdi ($p < 0,001$) (jadval 4.1).

Jadval 4.1

Davolashdan oldin va keyin bemorlarning hayot sifati darajasi ko'rsatkichlari
(n=200)

		AKTGga bog'liq KS n=170 (85%)	AKTGga bog'liq bo'lmagan KS n=30 (15%)	Jami n=200 (100%)
Hayot sifat darajasi (ball)	Davogacha	$21,07 \pm 0,5$	$22,24 \pm 0,81$	$22,07 \pm 0,29$
	Davodan keyin	$37,46 \pm 0,32^{**}$	$53,66 \pm 0,68^{***}$	$43,8 \pm 0,87$

Izoh: ***- $p < 0,001$, **- $p < 0,05$, * - $p > 0,05$

Biz AKTGga bog'liq KS bilan og'rigan bemorlarda davolash natijalariga qarab hayot sifati holatini batafsil tahlil qildik. AKTGga bog'liq KSda, shuningdek KSning boshqa etiologik shakllarida faol kasallik bosqichidagi bemorlar bilan remissiya holatidagi bemorlar o'rtasida hayot sifati ko'rsatkichlari bo'yicha sezilarli farqlar mavjudligi aniqlanadi. ERCUSYN ma'lumotlar bazasida keltirilgan

bemorlar kohortasida ham faol AKTGga bogʻliq KS mavjud boʻlganda hayot sifati yaqqol pasayishi kuzatilgan. Ayniqsa, gipofiz kortikotropinomasi boʻlgan bemorlarda hayot sifati gipofizning boshqa turdagi adenomalari boʻlgan bemorlarga nisbatan ancha past koʻrsatkichlarni tashkil qilgan [100; 311–328-betlar]. Bu holat surunkali giperkortizolemiya taʼsirida yuzaga keladigan metabolik, psixoemotsional va somatik buzilishlarning kompleks taʼsiri bilan izohlanadi.

4.1.2. AKTG ga bogʻliq Kushing sindromida kasallik faolligiga nisbatan bemorlar hayot sifat darajasi oʻzgarishi.

Tadqiqotimiz davomida bemorlarning tekshiruv paytidagi klinik holatini tahlil qilish shuni koʻrsatdiki, AKTGga bogʻliq KS bilan ogʻrigan 170 nafar bemordan 100 nafari (58,82%) remissiya holatida boʻlgan. Ushbu guruhda davolash natijasida giperkortizolizm nazorat ostiga olingan boʻlib, klinik simptomlarning regressiyasi kuzatilgan. Shu bilan birga, 70 nafar bemorda (41,18%) kasallikning faol bosqichi saqlanib qolgan. Mazkur holat 20 nafar bemorda kasallik retsidivi rivojlangani, 50 nafar bemorda esa qoʻllanilgan davolash usullaridan soʻng remissiyaga erishilmaganligi bilan bogʻliq boʻlgan.

AKTGga bogʻliq KS bilan ogʻrigan bemorlarda davolashdan keyin remissiyaga erishilganda hayot sifati koʻrsatkichi ishonchli ravishda $40,13 \pm 0,76$ ballgacha yaxshilangan (66,9%, $p < 0,01$). Bu koʻrsatkich davolashning klinik samaradorligini aks ettirib, giperkortizolizm nazoratga olinganda bemorlarning jismoniy faolligi, kundalik faoliyatni bajarish qobiliyati, ijtimoiy moslashuvi va umumiy psixoemotsional holati yaxshilanishini koʻrsatadi. Biroq, remissiyaga erishilgan taqdirda ham hayot sifati toʻliq sogʻlom nazorat guruhidagi darajaga qaytmasligi mumkin, bu esa kasallikning uzoq muddatli oqibatlarini, xususan mushak zaifligi, osteoporoz, tana qiyofasidagi oʻzgarishlar hamda psixologik stress bilan bogʻliq boʻlishi ehtimoldan xoli emas.

4.1.2. AKTG ga bogʻliq Kushing sindromida giperkortitsizm davomiyligiga nisbatan bemorlar hayot sifat darajasi oʻzgarishi.

AKTGga bog‘liq KS bilan og‘rigan bemorlarda remissiya bosqichida giperkortizolemiya davomiyligiga qarab hayot sifati ko‘rsatkichlari tahlil qilindi. Olingan natijalar shuni ko‘rsatdiki, giperkortizolemiya qancha uzoq davom etsa, bemorlarning hayot sifati shunchalik chuqur buziladi va hatto davolashdan keyin remissiyaga erishilganda ham tiklanish darajasi nisbatan cheklangan bo‘lishi mumkin. Bu holat uzoq muddatli giperkortizolizmning organizmga ko‘rsatadigan surunkali metabolik, yurak-qon tomir, mushak-skelet va psixoemotsional ta’siri bilan izohlanadi.

Giperkortizolemiya davomiyligi 2 yilgacha bo‘lgan bemorlarda (n=6) davolashdan oldin hayot sifati ko‘rsatkichi $20,67 \pm 1,04$ ballni tashkil etgan. Bu ko‘rsatkich kasallikning faol bosqichida bemorlarning jismoniy va ruhiy holati sezilarli darajada yomonlashganini aks ettiradi. Davolashdan keyin remissiyaga erishilgach, ushbu bemorlarda hayot sifati $43 \pm 1,24$ ballgacha yaxshilangan ($p < 0,001$). Mazkur guruhda eng yuqori tiklanish darajasi kuzatilgani giperkortizolizmning nisbatan qisqa davom etgani sababli patologik o‘zgarishlarning qaytuvchanligi yuqoriroq ekanligini ko‘rsatadi.

Giperkortizolemiya davomiyligi 2–5 yil bo‘lgan bemorlarda (n=47) davolashdan oldingi hayot sifati ko‘rsatkichi $21,26 \pm 0,46$ ballni tashkil qilgan. Davolashdan keyin bu ko‘rsatkich sezilarli yaxshilanib, hayot sifati $37,7 \pm 0,88$ ballgacha oshgan ($p < 0,001$). Garchi remissiyaga erishilgandan keyin sezilarli ijobiy dinamika kuzatilgan bo‘lsa-da, hayot sifati ko‘rsatkichlari qisqa muddatli giperkortizolemiyaga ega bemorlarnikiga nisbatan pastroq bo‘lib qolgan. Bu uzoqroq davom etgan giperkortizolizm fonida shakllangan somatik va psixoemotsional buzilishlarning qisman saqlanib qolishi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin.

Giperkortizolemiya davomiyligi 5–10 yil bo‘lgan bemorlarda (n=39) davolashdan oldin hayot sifati $20,38 \pm 0,38$ ball bo‘lgan. Davolashdan keyin hayot sifati $35,59 \pm 1,02$ ballgacha yaxshilangan ($p < 0,001$). Ushbu guruhdagi natijalar

shuni ko'rsatadiki, remissiya fonida ham hayot sifati to'liq tiklanmaydi. Sababi, uzoq muddat davom etgan giperkortizolizm mushak zaifligi, osteoporoz, semizlik, arterial gipertenziya va metabolik buzilishlar kabi asoratlarning yanada chuqurlashishiga olib keladi. Bu esa davolashdan keyingi funksional tiklanishni cheklaydi.

Giperkortizolemiya davomiyligi 10 yildan ortiq bo'lgan bemorlarda (n=8) davolashdan oldin hayot sifati eng past darajada bo'lib, $19,88 \pm 0,78$ ballni tashkil qilgan. Davolashdan keyin hayot sifati $33,63 \pm 1,12$ ballgacha yaxshilangan ($p < 0,01$). Biroq ushbu guruhda kuzatilgan tiklanish boshqa guruhlariga qaraganda nisbatan kamroq bo'lgan. Bu holat uzoq davom etgan giperkortizolizm natijasida rivojlangan qaytmas yoki sekin tiklanuvchi struktur-funksional o'zgarishlar bilan tushuntiriladi. Ayniqsa, yurak-qon tomir tizimidagi asoratlari, mushak atrofiyasi, suyak mineral zichligining kamayishi va uzoq davom etgan psixologik stress hayot sifatining to'liq tiklanishiga to'sqinlik qiladi.

Shunday qilib, olingan natijalar AKTGga bog'liq KSda giperkortizolemiya davomiyligi hayot sifati prognozining muhim omili ekanligini ko'rsatadi. Kasallik erta aniqlanib, samarali davolash orqali tezroq remissiyaga erishish bemorlarning keyingi hayot sifati uchun katta ahamiyatga ega. Giperkortizolizm qancha uzoq davom etsa, hayot sifati shunchalik chuqur buziladi va remissiyadan keyingi tiklanish imkoniyatlari kamayadi. Shu sababli AKTGga bog'liq KS bilan og'riq bemorlarda erta tashxis qo'yish, o'z vaqtida davolash va uzoq muddatli reabilitatsiya tadbirlarini amalga oshirish alohida klinik ahamiyat kasb etadi.

4.2. Kushing sindromi bilan kasallangan bemorlarda uglevod almashinuvi buzilishlarning bemorlar hayot sifat darajasiga ta'siri

KS asoratlarning hayot sifat darajasiga ta'sirini aniqlash maqsadida barcha bemorlarda hayot sifati ko'rsatkichlari asoratlarning turi va klinik namoyon bo'lishiga qarab alohida tahlil qilindi. Olingan natijalar shuni ko'rsatdiki, KS fonida rivojlangan metabolik asoratlari, ayniqsa uglevod almashinuvi buzilishlari

bemorlarning hayot sifatini sezilarli darajada pasaytiradi. Bu holat nafaqat jismoniy salomatlikka, balki psixoemotsional holat, kundalik faoliyat va ijtimoiy moslashuv darajasiga ham salbiy ta'sir ko'rsatadi.

Uglevod almashinuvi buzilishlari mavjud bo'lgan bemorlarda hayot sifat darajasi $17,62 \pm 0,32$ ballni tashkil etib, bu maksimal baholash ko'rsatkichining 29,4% iga teng bo'ldi. Ushbu natija metabolik nazoratning buzilishi fonida bemorlarning umumiy funksional holati sezilarli darajada yomonlashganini ko'rsatadi. Giperkortizolizm insulinrezistentlikni kuchaytirib, glyukoza metabolizmini izdan chiqaradi, bu esa energiya almashinuvining pasayishi, tez charchash, mushak holsizligi va umumiy ish qobiliyatining kamayishiga olib keladi.

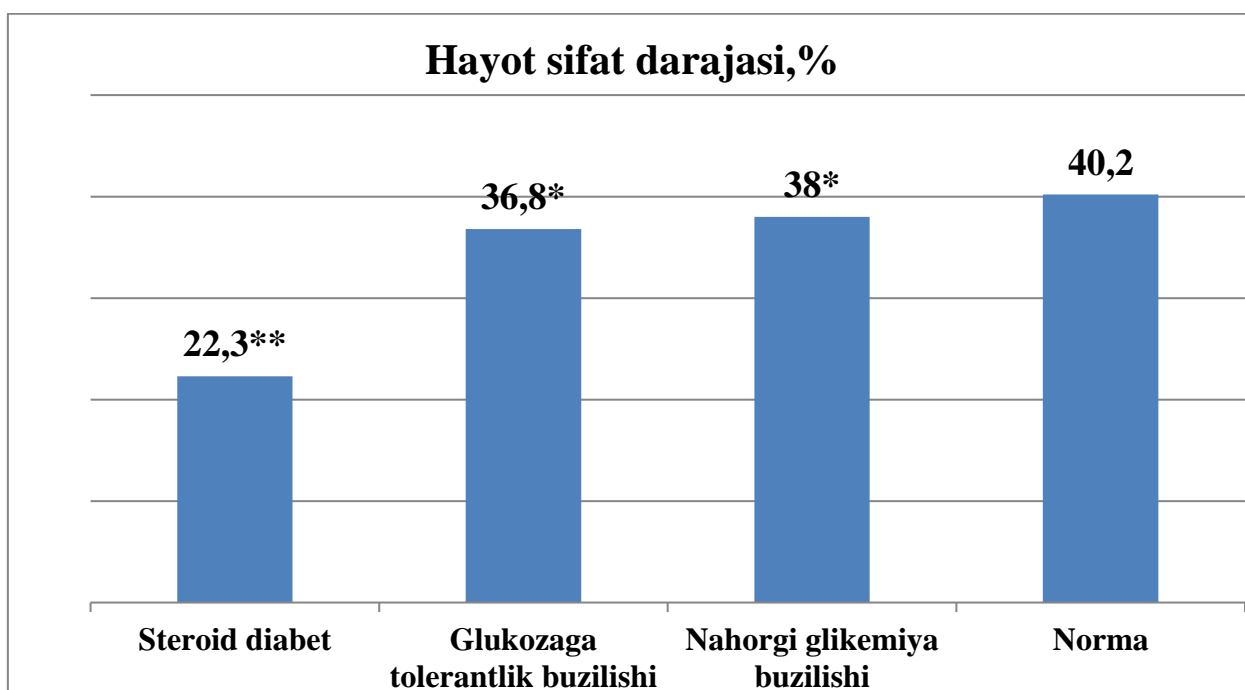
QD rivojlangan bemorlarda hayot sifat darajasi eng past bo'lib, $13,4 \pm 0,32$ ballni tashkil etdi (22,3%). Bu KS bilan kechuvchi qandli diabetning og'ir metabolik oqibatlari bilan bog'liq. Doimiy giperqlikemiya, insulin terapiyasiga ehtiyoj, diabetik asoratlarning xavfi, parhez cheklovlari hamda kasallik ustidan nazorat zarurati bemorlarning ruhiy va jismoniy holatiga qo'shimcha yuklama beradi. Natijada bu guruhda hayot sifati eng sezilarli darajada pasaygan.

GTB kuzatilgan bemorlarda hayot sifat darajasi $22,1 \pm 0,52$ ballni tashkil etdi (36,8%). Ushbu ko'rsatkich qandli diabetga nisbatan nisbatan yuqoriroq bo'lsa-da, sog'lom metabolik holatga ega bemorlarga qaraganda sezilarli darajada pastligicha qolmoqda. GTB organizmda glyukoza utilizatsiyasining buzilishi boshlanganini ko'rsatib, bemorlarda charchoq, holsizlik va metabolik noqulaylik hissini kuchaytiradi.

NGB kuzatilgan bemorlarda hayot sifat darajasi $22,8 \pm 0,53$ ballni tashkil etdi (38%). Bu guruhda metabolik buzilishlar nisbatan yengilroq bo'lishiga qaramay, giperkortizolizmning boshqa tizimli ta'sirlari sababli hayot sifati to'liq saqlanib qolmagan.

Uglevod almashinuvi buzilishlari kuzatilmagan bemorlarda esa hayot sifat darajasi $24,1 \pm 0,48$ ballni tashkil etdi (40,2%). Ushbu ko'rsatkich metabolik asoratlar mavjud bo'lgan guruhlariga qaraganda yuqoriroq bo'lsa-da, baribir sezilarli darajada pasaygan holatda qolmoqda. Bu KSning boshqa klinik ko'rinishlari — semizlik, mushak zaifligi, osteoporoz, arterial gipertenziya, psixoemotsional buzilishlar va tashqi ko'rinishdagi o'zgarishlar bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Shunday qilib, olingan natijalar KSda uglevod almashinuvi buzilishlari, ayniqsa qandli diabet rivojlanishi hayot sifatining sezilarli pasayishiga olib kelishini ko'rsatadi. Metabolik asoratlarning og'irlashuvi bilan hayot sifati ko'rsatkichlari mutanosib ravishda yomonlashadi. Shu sababli KS bilan og'rikan bemorlarda giperkortizolizmni nazorat qilish bilan bir qatorda uglevod almashinuvi buzilishlarini erta aniqlash, profilaktika qilish va samarali korreksiya qilish bemorlarning hayot sifatini yaxshilashda muhim ahamiyat kasb etadi (4.1-rasm).



Rasm 4.1. KS bilan kasallangan bemorlarda uglevod almashinuvi asoratlariga bog'liq holda hayot sifat darajasining o'zgarishi (n=200).

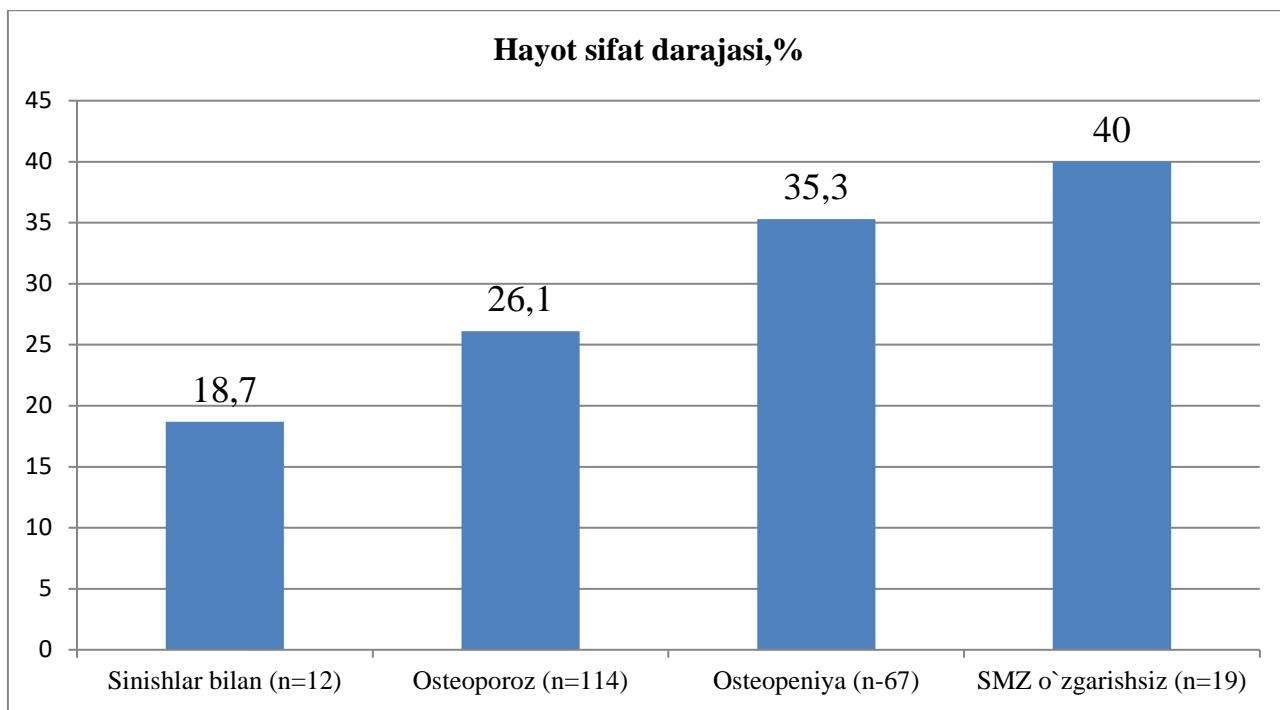
4.3. KS bilan kasallangan bemorlarda tayanch-harakat tizimi buzilishining bemorlar hayot sifat darajasiga ta'siri

Giperkortizolizm sharoitida SMZ buzilishi aniqlangan bemorlarda hayot sifati ko'rsatkichlari sezilarli darajada pasaygan bo'lib, o'rtacha $18,64 \pm 0,36$ ball (31,1%) ni tashkil etdi. Tahlil shuni ko'rsatdiki, hayot sifati darajasi suyak shikastlanishining og'irlik darajasiga bog'liq holda farqlanadi:

- patologik sinishlar kuzatilgan bemorlarda — $11,2 \pm 0,16$ ball (18,7%), ya'ni eng past ko'rsatkich
- osteoporoz mavjud bo'lganlarda — $15,7 \pm 0,21$ ball (26,1%)
- osteopeniya aniqlangan bemorlarda — $21,2 \pm 0,32$ ball (35,3%)

Mazkur natijalar suyak to'qimasidagi strukturaviy o'zgarishlar chuqurlashgan sari bemorlarning jismoniy faolligi, funksional holati va umumiy hayot sifati izchil ravishda yomonlashib borishini ko'rsatadi.

Aksincha, SMZ buzilishi kuzatilmagan bemorlarda hayot sifati nisbatan yuqori bo'lib, o'rtacha $23,94 \pm 0,45$ ball (40%) ni tashkil etdi (4.2-rasm). Bu esa suyak metabolizmining nisbatan saqlanganligi bemorlarning kundalik faoliyati va umumiy farovonligiga ijobiy ta'sir ko'rsatishini anglatadi.



4.2-rasm. KS bilan kasallangan bemorlarda (n=200) suyak mineral tizim holatiga nisbatan hayot sifat darajasining o'zgarishi

Giperkortizolizm natijasida SMZ pasayishi bemorlarning hayot sifatiga bevosita salbiy ta'sir ko'rsatadi. Bu ta'sir ayniqsa patologik sinishlar yoki osteoporoz mavjud bo'lgan bemorlarda maksimal darajada namoyon bo'ladi.

Suyak zichligi pasayishi bemorlarning jismoniy faolligini cheklaydi, kundalik hayotdagi mustaqillik darajasini kamaytiradi va og'riq, immobilizatsiya, shuningdek psixoemotsional stressning oshishiga olib keladi. Shu bilan birga, osteoporoz va sinishlar nafaqat fizik imkoniyatlarni, balki ijtimoiy faoliyat va ruhiy holatni ham yomonlashtiradi, natijada hayot sifati sezilarli darajada pasayadi.

Shunday qilib, giperkortizolizm bilan bemorlarni boshqarishda faqat gormonal balansni tiklash yetarli emas; suyak holatini muntazam monitoring qilish, patologik sinishlar xavfini kamaytirish va hayot sifatini oshirishga qaratilgan kompleks yondashuv zarur bo'ladi.

XULOSA

KS kasalligi organizmga ortiqcha miqdorda GKlarning surunkali ta'siri natijasida yuzaga keladigan jiddiy kasallik hisoblanadi, bu esa og'ir va muhim buzilishlarga olib keladi. Kasallikning og'irligi va ushbu bemorlar orasida o'lim

darajasining oshishi yurak-qon tomir, trombotik, metabolik, infeksiyon va skelet-mushak tizimi asoratlari bilan bog'liq. Ushbu asoratlarni tushunish, davolash va imkon qadar oldini olish bemorni davolayotgan shifokor va multidisipliner jamoa uchun katta muammo hisoblanadi. Gormonal muvozanat tiklangandan so'ng alomatlar odatda yaxshilansa-da, ba'zi buzilishlar ko'pincha saqlanib qoladi. Sog'ayish sekin kechadi va barcha alomatlar to'liq yo'qolmaydi. Remissiya bosqichidagi bemorlarda yurak-qon tomir asoratlarini rivojlanish xavfi, mushak-kuch tizimi o'zgarishlari, depressiya, xavotir yoki kognitiv funksiyalar buzilishi kabi muammolar baribir mavjud bo'lishi mumkin [63; 451–462-b, 100; 311–328-b, 123; 263–270-b].

Surunkali giperkortizolizm organizmga tizimli salbiy ta'sir ko'rsatadi. Bu holat markaziy semirish, gonad disfunktsiyasi, girsutizm, matronizm, teri yaralarining sekin bitishi, mushak zaifligi, gipertenziya, giperglikemiya, osteoporoz va depressiya kabi ko'plab buzilishlarga olib keladi. Natijada, bemorlarning sog'liq bilan bog'liq hayot sifati (HRQoL) jismonan, aqliy va emotsional jihatdan sezilarli darajada pasayadi.

Gormonal balans tiklangandan so'ng alomatlar odatda yaxshilanishi kuzatiladi, ammo barcha buzilishlar to'liq yo'qolmasligi mumkin. Sog'ayish jarayoni sekin kechadi va ayrim tizimli asoratlar, xususan:

- yurak-qon tomir tizimi o'zgarishlari va aterosklerotik xavfning ortishi
- mushak-kuch tizimi va suyak strukturasi o'zgarishlari
- depressiya, xavotir (anksiyete) va emotsional barqarorlikning pasayishi
- kognitiv funksiyalar (diqqat, xotira, ijodiy fikrlash)ning qisman buzilishi baribir saqlanib qolishi mumkin.

Shuning uchun, KS bilan remissiyada bo'lgan bemorlarni boshqarishda faqat gormonal terapiya bilan chegaralanmasdan, uzluksiz monitoring, suyak va mushak tizimini qo'llab-quvvatlash, psixologik yordam va kognitiv rehabilitatsiyani ham o'z ichiga olgan kompleks yondashuv zarur

Shu sababli, ushbu tadqiqotning maqsadi endogen kortizolning KS asoratlari rivojlanishiga patogenetik ta'sirini o'rganish bo'ldi.

Tadqiqotimiz natijalariga ko'ra, davolashdan oldin bemorlarning muhim qismida metabolik buzilishlar aniqlangan. Xususan, glyukoza almashinuvi buzilishlari 31,93% bemorlarda kuzatilib, bu holat insulin rezistentligi, prediabet yoki qandli diabet rivojlanish xavfi yuqoriligini ko'rsatadi. Bu ko'rsatkich kasallikning metabolik komponenti sezilarli darajada ifodalanganini tasdiqlaydi.

Bundan ham e'tiborlisi, suyak mineral almashinuvi buzilishlari 86,9% bemorlarda aniqlangan bo'lib, bu juda yuqori ulushni tashkil etadi. Ushbu holat organizmda suyak to'qimasining zichligi pasayishi, osteopeniya va osteoporoz rivojlanishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Natijada bemorlarda suyaklarning mo'rtlashuvi va sinishlar xavfi ortadi.

Tadqiqot davomida davolashdan oldin glyukoza metabolizmi buzilishlari 106 nafar bemorda aniqlanib, bu umumiy tekshirilganlar orasida sezilarli ulushni tashkil etdi. Ushbu bemorlar tarkibida buzilishlar quyidagicha taqsimlandi: GTB 6,84% bemorda, qandli diabet QD 23,8% bemorda va NGB 4 nafar (1,2%) bemorda kuzatildi. Mazkur natijalar glyukoza almashinuvining buzilishi, ayniqsa qandli diabet shaklida, ustun ekanligini ko'rsatadi.

Olingan ma'lumotlar adabiyotdagi boshqa tadqiqotlar natijalari bilan mos keladi. Turli manbalarga ko'ra, KS bilan og'rigan bemorlarda uglevod almashinuvi buzilishlari (UAB) 27–87% hollarda qayd etiladi [12; 405–410-b, 17; 436–442-b, 26; 2277–2284-b, 32; 479–484-b, 37; 383–392-b, 38; 133-b, 40; 469–475-b, 41; 1702–1711-b, 42; 311–319-b, 46; 1194–1201-b, 56; 1022–1030-b, 69; 157–168-b, 81; 715–723-b, 125; 621–627-b]. Xususan, GTB 7–64% bemorlarda, QD 11–47% bemorlarda aniqlanadi, NGB esa nisbatan kamroq uchrab, 6–14% hollarda kuzatiladi

KS shakliga qarab UAB tahlili shuni ko'rsatdiki, AKTG ga bog'liq KS bemorlarda QD ko'proq uchrashi, AKTG ga bog'liq bo'lmagan KS bemorlarga nisbatan (77,17% ga 57,14%) aniqlangan. GTB esa AKTG ga bog'liq bo'lmagan KS bemorlarda ko'proq kuzatilgan (42,85% ga 18,48%), NGB faqat AKTG ga bog'liq KS bemorlarda aniqlangan (4,35%). Adabiyotlar ma'lumotlariga ko'ra, QD

tarqalishi ektopik KS da (74%) gipofiz kortikotropinomalarida (33%) va buyrak usti bezi kortikostero-malarida (34%) kamroq qayd etilgan [113; 383–392-b].

Xususan, UAB aniqlangan 106 nafar KS bemor orasida 54,72% bemor remissiya holatiga erishgan bo'lsa, 16,1% bemorda kasallik faol bosqichda saqlanib qolgan, ya'ni remissiyaga erishilmagan yoki relaps kuzatilgan. Bu ko'rsatkichlar KSni nazorat qilish qiyin bo'lgan bemorlar ulushi ham sezilarli ekanini ko'rsatadi.

Alohida e'tibor talab qiladigan jihat — yuqori o'lim ko'rsatkichidir. Tadqiqotda bemorlarning 29,2% turli asoratlar, ayniqsa yiringli (infeksion) asoratlar sababli vafot etgan. Bu KSda immun tizimning susayishi va metabolik buzilishlar infeksiyalar rivojlanishiga qulay sharoit yaratishini tasdiqlaydi.

Shuningdek, QD bilan bog'liq yiringli asoratlar sababli 12,5% bemorlarning vafot etgani aniqlangan. Bu esa glyukoza almashinuvining buzilishi, ayniqsa diabet mavjudligi, infeksion asoratlar og'ir kechishi va o'lim xavfi ortishi bilan bevosita bog'liqligini ko'rsatadi.

Umuman olganda, ushbu natijalar KS bilan og'rigan bemorlarda:

- uglevod almashinuvini erta aniqlash,
- glyukoza darajasini qat'iy nazorat qilish,
- infeksion asoratlarning oldini olish muhim ahamiyatga ega ekanini ko'rsatadi.

Bu esa kasallikni kompleks yondashuv asosida boshqarish zarurligini yana bir bor tasdiqlaydi.

Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, KSda UAB ko'p hollarda qaytuvchan xarakterga ega bo'lib, asosiy kasallikni to'g'ri patogenetik davolash orqali sezilarli darajada yaxshilanishi mumkin.

Xususan, asosiy kasallikni patogenetik davolashdan so'ng 74 nafar bemorda UAB kompensatsiyasi gipoglikemik preparatlarsiz kuzatilgan, ya'ni qonda glyukoza darajalari mustaqil ravishda normallasgan. Bu holat giperkortizolizm bartaraf etilganda insulin sezuvchanligi tiklanishi va uglevod almashinuvi izga tushishini ko'rsatadi.

Shuningdek, AKTGga bog'liq bo'lmagan KS shakliga ega bemorlarda (13,2%) jarrohlik davolash yuqori samaradorlik ko'rsatgan. Xususan, buyrak usti

bezi kortikosteromasini olib tashlashdan so‘ng 6 oy ichida uglevod almashinuvi ko‘rsatkichlari to‘liq normallashtirishga kuzatilgan.

Mazkur natijalar quyidagi muhim xulosalarni chiqarishga imkon beradi:

- KSda kuzatiladigan glyukoza metabolizmi buzilishlari ko‘pincha ikkilamchi bo‘lib, asosiy sabab — giperkortizolizm bilan bog‘liq;
- asosiy kasallikni bartaraf etish (ayniqsa jarrohlik yo‘li bilan) metabolik ko‘rsatkichlarning tiklanishiga olib keladi;
- ayrim hollarda gipoglikemik dorilarni uzoq muddat qo‘llash talab etilmasligi mumkin.

Mazkur guruh ichida bemorlar teng taqsimlangan: 50% bemorda kasallik hali ham faol bosqichda bo‘lib (ya‘ni remissiyaga erishilmagan yoki relaps kuzatilgan), qolgan 50% bemorda esa klinik va gormonal remissiya fonida ham QD saqlanib qolgan. Bu holat shuni anglatadiki, glyukoza metabolizmi buzilishlari faqat kortizol darajasi bilan emas, balki uzoq muddatli metabolik va to‘qima darajasidagi o‘zgarishlar bilan ham bog‘liq.

R.A. Feelders va boshqa mualliflar ta‘kidlashicha, glyukoza almashinuvidagi buzilishlar hatto remissiyadan keyin ham davom etishi mumkin [33; 311–326-b]. Bu, avvalo, kasallikning uzoq davom etgan faol davri bilan izohlanadi. Uzoq muddatli giperkortizolizm:

- insulin rezistentligini chuqurlashtiradi,
- pankreatik beta-hujayralar funksiyasini susaytiradi,
- jigar va periferik to‘qimalarda glyukoza almashinuvini barqaror o‘zgartiradi.

Natijada, hatto kortizol darajasi normallashtirishdan keyin ham ayrim bemorlarda diabetik holat saqlanib qolishi mumkin.

Shu bois, KS bilan og‘riq bemorlarda:

- remissiyaga erishilgandan keyin ham glyukoza ko'rsatkichlarini muntazam nazorat qilish,
- metabolik holatni uzoq muddat kuzatish,
- zarur hollarda gipoglikemik terapiyani davom ettirish muhim ahamiyatga ega. Bu yondashuv kechki asoratlarning oldini olish va bemorlarning uzoq muddatli prognozini yaxshilashga xizmat qiladi.

Olib borilgan tadqiqotlarda 5 yillik remissiyadan so'ng KS bemorlarda GTB tarqalishi nazorat guruhi bilan solishtirganda yuqori bo'lgan [54; 2664–2672-b].

Asosiy patogenetik davolashdan so'ng QD quyidagi bemorlarda saqlangan:

- Giperkortizolemiya davomiyligi 1 yilgacha bo'lgan 15,78% bemorda; ulardan 4 bemorda kasallik faol (remissiya erishilmagan yoki relaps), 2 bemorda remissiya.
- Giperkortizolemiya davomiyligi 1–5 yil bo'lgan 26,32% bemorda.
- Giperkortizolemiya 5 yildan ko'p davom etgan 53,33% bemorda.

Shunday qilib, olingan natijalar shuni ko'rsatadiki, UAB bevosita KSning faollik darajasi bilan chambarchas bog'liq. Ya'ni kasallik faol bosqichda bo'lgan sari giperkortizolizm ta'siri kuchayib, glyukoza metabolizmidagi buzilishlar ham yanada yaqqol namoyon bo'ladi. Biroq, faqat kasallik faolligi emas, balki uning davomiyligi va kechish og'irligi (agressivligi) ham muhim ahamiyatga ega. Uzoq muddat davom etgan giperkortizolizm organizmda chuqur va ba'zan qaytarilmas metabolik o'zgarishlarga olib keladi. Natijada, hatto klinik va gormonal remissiyaga erishilgan taqdirda ham ayrim bemorlarda uglevod almashinuvi buzilishlari, jumladan qandli diabet saqlanib qolishi mumkin. Bu holat KS bilan og'rigan bemorlarda erta tashxis qo'yish, kasallikni imkon qadar tezroq nazoratga olish va remissiyaga erishgandan keyin ham metabolik monitoringni davom ettirish zarurligini asoslaydi.

Retrospektiv tahlil natijalariga ko'ra, 336 KS bemordan 86,9%)bemorda suyak mineral almashinuvi buzilishi aniqlangan; ulardan 58,2% bemorda

osteoporoz, 36,3% bemorda osteopeniya, 8,2% bemorda suyak sinishi qayd etilgan. Bu ko'rsatkichlar KSda suyak to'qimasining zararlanishi yetakchi asoratlardan biri ekanligini tasdiqlaydi. Ayniqsa, osteoporozning yuqori ulushi suyak zichligining sezilarli darajada kamayishini va sinishlar xavfi ortishini ko'rsatadi.

E'tiborlisi shundaki, 5,8% bemorlar asosiy kasallik tashxisi qo'yilishidan oldin turli lokalizatsiyadagi suyak sinishlari bilan travmatologga murojaat qilgan. Bu holat KS ko'pincha yashirin kechishi va dastlabki belgilar sifatida aynan suyak sinishlari namoyon bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi.

Weihong Guo va hammualliflar (2017) ma'lumotlariga ko'ra, endogen giperkortizolizm fonida osteoporoz 50–59% bemorlarda aniqlanadi. Shuningdek, patologik suyak sinishlari 30–70% hollarda uchrashi qayd etilgan [2; 7–13-b, 52; 893–899-b, 105; 1779–1784-b]. Ushbu adabiyot ma'lumotlari bizning natijalar bilan mos kelib, KSda suyak tizimi zararlanishi yuqori darajada ekanligini yana bir bor tasdiqlaydi

Tadqiqot davomida bemorlarning klinik holatini batafsil tahlil qilish AKTGga bog'liq KS bilan og'rigan bemorlarda kasallik bosqichiga qarab suyak tizimidagi o'zgarishlar sezilarli darajada farqlanishini ko'rsatdi. Jumladan, jami 150 nafar bemorning 60 %ida kasallik remissiya bosqichida bo'lsa, qolgan 40 %ida kasallikning faol bosqichi saqlanib qolganligi aniqlandi. Bu esa giperkortizolemiyaning davomiyligi va intensivligi suyak metabolizmiga bevosita ta'sir ko'rsatishini tasdiqlaydi.

Asosiy guruh sifatida ajratilgan, kasallikning faol bosqichidagi 60 nafar bemorda suyak tizimi bilan bog'liq asoratlardan ancha yuqori chastotada uchragan. Xususan, bemorlarning 20 %ida suyak sinishlari qayd etilgan bo'lib, bu holat kortizolning osteoblast faoliyatini susaytirishi va suyak rezorbsiyasini kuchaytirishi bilan izohlanadi. Bundan tashqari, 51,6 % bemorda turli darajadagi osteoporoz aniqlangan, bu esa suyak mineral zichligining sezilarli darajada kamayganidan dalolat beradi. Yana 41,7 % bemorda osteopeniya kuzatilgan bo'lib, bu osteoporozdan oldingi bosqich sifatida baholanadi. Faqatgina 6,7 % bemorda SMZ

ko'rsatkichlari normal darajada saqlanib qolgan, bu esa faol giperkortizolemiya sharoitida sog'lom suyak holati kamdan-kam uchrashini ko'rsatadi.

Remissiya bosqichidagi 90 nafar bemor holati alohida e'tiborga loyiq bo'lib, o'rtacha $3,8 \pm 1,4$ yil davom etgan remissiya fonida suyak tizimida qisman tiklanish jarayonlari kuzatilgan. Shu bilan birga, to'liq tiklanish barcha bemorlarda bir xil darajada kechmagan. Masalan, 5,6 % bemorda umurtqa pog'onasi sinishlari hali ham saqlanib qolgan, bu esa ilgari yuzaga kelgan struktur o'zgarishlarning qaytmasligini ko'rsatadi. Osteoporoz 17,8 % bemorda aniqlangan bo'lsa, osteopeniya 44,4 foiz bemorda qayd etilgan. Shu bilan birga, 37,8 % bemorda SMZ ko'rsatkichlarining normal darajaga qaytganligi suyak to'qimasida regeneratsiya jarayonlari mavjudligini tasdiqlaydi.

Adabiyot ma'lumotlari ham ushbu natijalarni qo'llab-quvvatlaydi. Bir qator prospektiv tadqiqotlarda KS bilan og'rikan bemorlarda giperkortizolemiya bartaraf etilgandan keyin ham suyak metabolizmining to'liq tiklanishi uchun kamida bir yil yoki undan ko'proq vaqt talab etilishi ko'rsatilgan. Suyak mineral zichligi asta-sekin yaxshilanadi, biroq bu jarayon skeletning turli qismlarida bir xil tezlikda kechmaydi. Xususan, son bo'yni sohasida tiklanish umurtqa pog'onasiga nisbatan sekinroq kechishi aniqlangan [29; 302–308-b, 39; 941–949-b, 53; 890–896-b, 55; 109–118-b], bu farq suyak to'qimasining tarkibiy va funksional xususiyatlari, ya'ni trabekulyar va kortikal suyak nisbatiga bog'liq deb hisoblanadi. Umuman olganda, olingan natijalar KS bilan og'rikan bemorlarda kasallikning faol bosqichida suyak tizimi jiddiy zararlanadi, remissiya davrida esa qisman tiklanish kuzatiladi, biroq bu jarayon uzoq muddatli va to'liq emasligini ko'rsatadi [39; 941–949-b, 53; 890–896-b, 55; 109–118-b]. Shu sababli bunday bemorlarda suyak sog'ligini erta baholash, muntazam monitoring qilish hamda profilaktik va davolovchi choralarni o'z vaqtida qo'llash muhim ahamiyat kasb etadi.

KS bemorlar guruhida olib borilgan kuzatuvlar SMZ tiklanish jarayonining vaqtga bog'liq va bosqichma-bosqich kechishini ko'rsatadi. Xususan, tadqiqot natijalariga ko'ra, umurtqa pog'onasining SMZ darajasi remissiya bosqichiga erishilgandan keyin ham dastlabki yillarda to'liq tiklanmaydi. Jumladan,

remissiyadan 2 yil o'tganidan keyin ham ushbu ko'rsatkich nazorat guruhi bilan solishtirilganda sezilarli darajada past bo'lib qolganligi aniqlangan. Bu holat giperkortizolemiya davrida yuzaga kelgan suyak to'qimasi zararlanishining uzoq muddat saqlanib qolishini hamda suyak remodeling jarayonining sekin kechishini tasdiqlaydi. [29; 302–308-b]. Shu bilan birga, uzoq muddatli kuzatuv natijalari yanada ijobiy dinamikani ko'rsatadi. Xususan, o'rtacha 71 oy (taxminan 6 yilga yaqin) davom etgan monitoringdan so'ng KS bemorlarida nafaqat umurtqa pog'onasi, balki son bo'yni sohasida ham SMZ ko'rsatkichlari asta-sekin tiklanib, normal darajaga yetganligi qayd etilgan. Bu esa suyak to'qimasining regeneratsion imkoniyatlari mavjudligini, biroq ushbu jarayon juda sekin va uzoq vaqt talab qilishini anglatadi [50; 109–118-b].

Suyak hosil bo'lishini ko'rsatadigan markerlar (OC va PINP) kasallikning faol davrida sog'lom nazorat guruhi bilan solishtirganda sezilarli darajada past bo'lgan, remissiya bosqichida esa bu markerlar normal darajaga oshgan. Suyak metabolizmi ko'rsatkichlaridan biri bo'lgan Beta Crosslaps osteolizni ko'rsatadi. Tadqiqotimiz natijalariga ko'ra, KS bemorlarining faol shaklida Beta Crosslaps darajasi yuqori bo'lgan, lekin remissiya bosqichidagi bemorlarda ham bu ko'rsatkich nazorat guruhi bilan solishtirganda sezilarli darajada yuqoriligicha qolgan.

Mazkur natijalar shuni ko'rsatadiki, KS bemorlarda remissiya klinik jihatdan erishilgan bo'lsa ham, suyak metabolizmi va struktur tiklanishi ancha kechikadi. Ayniqsa, dastlabki 2–3 yil davomida suyak zichligi past darajada saqlanib qolishi sinish xavfini yuqori darajada ushlab turadi. Faqatgina uzoq muddatli (5–6 yil va undan ortiq) kuzatuv davomida SMZ ko'rsatkichlarining to'liq yoki deyarli to'liq normalizatsiyasi kuzatiladi.

OC va PINP ko'rsatkichlari, osteosintez markerlar sifatida, yangi aniqlangan KS bemorlarda, remissiyaga erisha olmagan bemorlarda va relaps kuzatilgan bemorlarda pasaygan darajada bo'lgan. Bu kasallikning faol shaklidagi bemorlarda suyaklarda osteogenezning pasayishini ko'rsatadi. O'Brayen va boshqalar taxmin qilishicha, GKlar osteoblastlar va osteotsitlarning apoptozini to'g'ridan-to'g'ri yoki

bilvosita tezlantiradi va osteoklastlar apoptozini kamaytiradi, bu esa suyak massasi yo'qolishiga olib keladi [82; 1835–1841-b]. Shunday qilib, OC va PINP ko'rsatkichlarining pasayishi KSning faol bosqichida suyak metabolizmi osteoblast faoliyatining susayishi hisobiga izdan chiqqanini aks ettiradi. Bu esa klinik jihatdan osteopeniya va osteoporoz rivojlanishi, shuningdek suyak sinishlari xavfining ortishi bilan namoyon bo'ladi. Mazkur o'zgarishlar nafaqat kasallikning og'irligini baholashda, balki davolash samaradorligini monitoring qilishda ham muhim biomarkerlar sifatida ahamiyat kasb etadi.

Suyak metabolizmi ko'rsatkichlaridan biri bo'lgan Beta Crosslaps, osteolizni ko'rsatadi. KS bemorlarining faol shaklida bu ko'rsatkich yuqori bo'lgan, bu giperkortizolemiya davrida suyak katabolizmining sezilarli tezlashganini tasdiqlaydi. Shu bilan birga, remissiya bosqichidagi bemorlarda ham Beta Crosslaps darajasi nazorat guruhi bilan solishtirganda sezilarli darajada yuqoriligicha qolgan, bu esa suyak buzilishi hali ham faol davom etayotganini ko'rsatadi.

Tadqiqot natijalari adabiyot ma'lumotlari bilan tasdiqlanadi, u yerda suyak shikastlanishining giperkortizolemiya nazorati orqali potentsial qaytarilishi mumkinligi ta'kidlangan, garchi suyaklarni tiklash vaqti nisbatan uzoq va noaniq bo'lishi mumkin [41; 1702–1711-b].

Shuni inobatga olgan holda, remissiya bosqichidagi bemorlarda giperkortizolemiya davomiyligi va remissiya davomiyligiga qarab suyak markerlari qo'shimcha ravishda tahlil qilindi. Beta Crosslaps ko'rsatkichini baholash natijalari shuni ko'rsatdiki, suyak katabolizmi darajasi giperkortizolemiya davomiyligiga bog'liq holda sezilarli farq qilmagan. Bu esa bir nechta muhim xulosalarni ilgari suradi: birinchidan, suyak rezorbsiyasi jarayoni faqat giperkortizolemiya davomiyligiga emas, balki boshqa omillarga (yosh, jins, metabolik holat, davolash turi va samaradorligi) ham bog'liq; ikkinchidan, suyak to'qimasidagi buzilishlar giperkortizolemiya bartaraf etilgandan keyin ham ma'lum muddat davom etuvchi "kechikkan effekt" xususiyatiga ega bo'lishi mumkin.

Umuman olganda, olingan natijalar KS bemorlarida suyak metabolizmi buzilishlari murakkab va uzoq davom etuvchi jarayon ekanligini ko'rsatadi. Shu

sababli bunday bemorlarni kuzatishda faqat kasallikning klinik remissiyasini emas, balki suyak metabolizmi markerlarini ham muntazam monitoring qilish muhim ahamiyatga ega.

Shunday qilib, remissiya bosqichidagi bemorlarda SMZ giperkortizolemiya davomiyligiga bog‘liq ravishda sezilarli farq qilmaydi, shuningdek, SMZ ko‘rsatkichlari ham giperkortizolemiya davomiyligiga bog‘liq holda sezilarli farq qilmaydi. Bu organizmning genetik xususiyati bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin, ya’ni N363S polimorfizmi bo‘lgan GK retseptorlariga ega bemorlarda va yuqori 11-beta gidroksisteroid dehidrogenaza 1 turi mavjud bo‘lganlarda, glukokortikoidlar sababli suyak shikastlanishi ehtimoli yuqori bo‘lishi mumkin.

OC va PINP darajalarini remissiya davomiyligiga qarab o‘rganish natijasida aniqlanishicha, bir yil ichida bu markerlar cho‘qqi qiymatga yetgan, so‘ngra normal darajaga tushib, platu holatda saqlangan. Beta Crosslaps, ya’ni suyak katabolizmi markeri, remissiya davomiyligiga qarab sekin pasaygan, lekin 5 yil davomida yuqori darajada qolgan. DXA skanerlash ma’lumotlariga ko‘ra, KS bemorlarning ko‘pchiligida (60%) SMZ 5 yil ichida normallashtirildi, biroq shu davr mobaynida 5,6% bemorda turli darajadagi umurtqa pog‘onasi sinishlari, 12,2% bemorda osteoporoz, 27% bemorda osteopeniya qayd etilgan. Ushbu natijalar giperkortizolemiya nazorati orqali suyak shikastlanishining potentsial qaytarilishini ko‘rsatadi, garchi suyaklarni to‘liq tiklash vaqti nisbatan uzoq va noaniq bo‘lishi mumkin. Shuningdek, remissiyadan so‘ng SMZ ko‘tarilishi erkak bemorlarda ayollarga qaraganda ko‘proq kuzatilgan [39; 941–949-b].

Juliet Compston va hamkasblari KS bemorlarda glyukoza gomeostazi va suyak remodellashtirish o‘rtasidagi bog‘liqlikni o‘rganib, KSning suyakka bevosita zararli ta’siridan tashqari, uglevod almashinuvining buzilishini aniqlashgan.

Shu asosda, OC va glyukoza buzilishlari o‘rtasidagi bog‘liqlik o‘rganildi. KS bemorlarda insulin va IR bilan OC o‘rtasida manfiy korrelyatsiya aniqlandi. Bu esa KS bemorlarda uglevod almashinuviga ta’sir qilishi va adabiyotdagi ma’lumotlarni tasdiqlashi ko‘rsatildi (Lekva T va boshq.).

Giperkortizolemiya bartaraf qilingandan keyin SMZ ko'rsatkichining oshishi kuzatilsada, ba'zi bemorlarda suyak sinishlari xavfi barqaror yuqori bo'lib qoladi va erkaklarda ayollarga nisbatan bu xavf ko'proq kuzatiladi. Osteoporozning odatiy davolash usullari, masalan, bisfosfonatlar, shuningdek D vitamini va kalsiy bilan qo'llab-quvvatlovchi davolash, faqat kortizolni normallashtirishga qaraganda SMZni tezroq yaxshilashga yordam berishi mumkin va operatsiyadan keyin ham giperkortizolemiya davom etayotgan bemorlarda suyak massasi kamayishining oldini olish uchun foydali bo'lishi mumkin.

Osteopeniya bilan remissiya bosqichidagi KS bemorlarda suyak uchun maxsus davolash usullariga oid ma'lumotlar mavjud emas [97; 9-b]. 2021-yilgi KS diagnostikasi va davolash bo'yicha Konsensus ma'lumotlariga ko'ra, osteopeniya bilan remissiyada bo'lgan KS bemorlarda suyakni tiklash uchun maxsus davolash usullarining roli hali aniqlanmagan (Maria Fleseriu va boshq., 2021).

Umurtqa pog'onasi sinishlari ayniqsa GK sababli rivojlangan osteoporozda ko'p kuzatiladi, ammo umurtqa pog'onasi bilan bog'liq bo'lmagan sinishlar, jumladan son bo'yni sinish xavfi ham oshgan [50; 7–16-b].

Shu asosda, suyak metabolizmini tiklashga qaratilgan davolashning suyak asoratlariga ta'siri o'rganildi. Remissiyadagi 56 (62,2%) KS bemorlar, suyak metabolizmi bilan murakkablashgan, uch guruhga ajratilgan:

1. Birinchi guruh – osteoporoz bilan bemorlar.
2. Ikkinchi guruh – osteopeniya bilan bemorlar, ular D vitamini, kaltsiy va haftasiga 1 marta 70 mg alendron kislotasi bilan patogenetik antirezorbtiv terapiya olgan.
3. Uchinchi guruh – osteopeniya bilan bemorlar, faqat D vitamini va kaltsiy olgan.

Barcha guruhlarda D vitamini 3 oy ichida sezilarli darajada normal darajaga ko'tarilgan. Birinchi guruhda SMZ umurtqa pog'onasida osteoporoz holatidan osteopeniyaga sezilarli yaxshilangan. Ikkinchi guruhda SMZ osteopeniya holatidan normal darajaga ko'tarilgan. Uchinchi guruhda SMZ umurtqa pog'onasida sezilarli yaxshilangan, ammo osteopeniya saqlangan.

Beta Crosslaps darajasi dinamikada 3 va 6 oyda sezilarli pasaymagan (mos ravishda $3819,46 \pm 106,28$; $3613,54 \pm 104,35$; $3217,05 \pm 102,36$).

Suyak sifatiga oid ma'lumotlar taqdim etilgan bo'lib, bu turli sharoitlar, jumladan, istalgan manbadan keladigan uzoq muddatli GK ta'sirida – ekzogen yoki endogen – muhim hisoblanadi (Florica Sandru va boshq., 2020; 50; 449-b).

Shunday qilib, KS bemorlarida suyak metabolizmi buzilishi keng tarqalgan asorat bo'lib, uning tiklanishi remissiya davrida uzoq vaqt talab qiladi. Kasallik remissiya bosqichida Beta Crosslaps va OC suyak markerlarining ko'rsatkichlarini o'rganish suyak sinishlarini oldini olishda muhim ahamiyatga ega.

Patogenetik davolashdan keyin Beta Crosslaps markerini har 3 oyda, SMZ normallashtirguncha va remissiya erishilganda, shuningdek suyak-metabolik asoratlarning mavjud bo'lganda kuzatish patologik suyak sinishlarini oldini olishda muhimdir. Giperkortizolemiya davrida suyak massasidagi xos o'zgarishlarni erta aniqlash suyak massasining yo'qolishini tezda aniqlash va vaqtida davolash imkonini beradi, shu bilan birga sinish kabi nojo'ya ta'sirlarni kamaytiradi [36; 2521–2531-b].

OC suyak markerini o'rganish natijalari UAB bilan suyak metabolizmi o'rtasidagi bog'liqlikni ko'rsatdi, bu esa giperkortizolemiya butun organizmda turli asoratlarni keltirib chiqarishini va bu asoratlarning bir-biri bilan uzviy bog'liqligini bildiradi. Adabiyot ma'lumotlariga ko'ra, surunkali giperkortizolemiya barcha asosiy periferik to'qimalarga plietrop ta'sir ko'rsatishi mumkin. Shunday qilib, giperkortizolizmida uglevod, oqsil va yog' almashinuvida murakkab buzilishlar kaskadi rivojlanadi [1; 126–131-b].

GKlarning periferik insulin sezgirligi va glukoza gomeostaziga bilvosita ta'siri GK-ga bog'liq oqsil va lipid metabolizmidagi o'zgarishlar, shuningdek organlararo kommunikatsiyadagi GK-ga bog'liq buzilishlar orqali namoyon bo'ladi. Mushuklarda GK ning suyaklarga ortiqcha va uzoq muddatli ta'siri osteoblastlar tomonidan chiqariladigan OC sintezi va ajralishini bostirganligi, bu esa insulin sezgirligini rag'batlantiruvchi gormon sifatida rol o'ynashini ko'rsatgan.

KS-ga bog'liq IRda suyak kelib chiqishi bilan bog'liq OC rolini qo'shimcha tasdiqlovchi ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, GK ning periferik insulin sezgirligiga

kasallikning qaytalanishi (relaps) kuzatilgan bemorlarda qayd etilib, atigi 33,63% ni tashkil qilgan.

Umuman olganda, ushbu natijalar KS bemorlarida hayot sifat darajasi kasallikning faolligi va davolash natijalariga kuchli darajada bog‘liq ekanligini ko‘rsatadi. Remissiyaga erishish nafaqat klinik va biokimyoviy ko‘rsatkichlarni yaxshilaydi, balki bemorlarning kundalik hayoti, ruhiy holati va ijtimoiy faolligini tiklashda ham muhim ahamiyat kasb etadi. Shu bois, KSni davolashda faqat gormonal nazorat emas, balki bemorning umumiy hayot sifatini yaxshilashga qaratilgan kompleks yondashuv muhim hisoblanadi.

CushingQoL baholash natijalari giperkortizolizm ta’sirining davomiyligi bilan salbiy bog‘liq bo‘lgan, ammo remissiya davomiyligi bilan bog‘liq emasligi aniqlangan. Bunday natijalar retrospektiv tadqiqotlarda ham qayd etilgan [117; 51–67-b] va giperkortitsizm bilan bog‘liq somatik va psixologik ta’sirlarning saqlanishini ko‘rsatgan boshqa tadqiqotlar bilan mos keladi [31; 13-b, 87; 611–629-b].

KS bilan og‘rigan bemorlarda uzoq davom etgan giperkortizolemiya organizmning deyarli barcha tizimlariga salbiy ta’sir ko‘rsatib, hayot sifat darajasining sezilarli pasayishiga olib keladi. Kortizolning surunkali yuqori darajasi metabolik, yurak-qon tomir, suyak-mushak va psixoemotsional buzilishlarni keltirib chiqaradi, bu esa bemorlarda funksional cheklanishlar va nogironlik darajasining oshishiga sabab bo‘ladi.

Ayniqsa, giperkortizolemiya fonida rivojlanadigan osteoporoz, mushak zaifligi, semirish, arterial gipertenziya, qandli diabet va depressiv holatlar bemorlarning kundalik hayot faoliyatini sezilarli darajada cheklaydi. Shu sababli, KS bemorlari ko‘pincha past hayot sifat darajasi bilan tavsiflanadi va bu holat bevosita kasallikning og‘irligi hamda davomiyligiga bog‘liq bo‘ladi.

Muhim jihati shundaki, hatto klinik va biokimyoviy remissiyaga erishilgandan keyin ham, ilgari shakllangan asoratlar to‘liq regressiyaga uchramasligi mumkin. Masalan, suyak to‘qimasidagi o‘zgarishlar, yurak-qon tomir tizimidagi shikastlanishlar yoki psixologik muammolar uzoq vaqt davomida

saqlanib qoladi. Natijada, bemorlarda hayot sifat darajasi to'liq tiklanmaydi va nisbatan past darajada qoladi.

Shu bois, KS bemorlarini boshqarishda faqat kasallikni remissiyaga olib kelish bilan cheklanib qolmasdan, uzoq muddatli va kompleks kuzatuv muhim ahamiyatga ega. Bunday yondashuv quyidagilarni o'z ichiga olishi kerak: suyak metabolizmini monitoring qilish, yurak-qon tomir xavf omillarini nazorat qilish, endokrin va metabolik buzilishlarni korreksiya qilish, shuningdek, psixologik qo'llab-quvvatlash choralari amalga oshirish.

Umuman olganda, KS bemorlarida hayot sifatini yaxshilash uchun multidissiplinar yondashuv va umr bo'yi kuzatuv zarur bo'lib, bu kasallikning uzoq muddatli asoratlarni kamaytirish va bemorlarning ijtimoiy hamda funksional faolligini maksimal darajada tiklashga xizmat qiladi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO`YHATI

1. Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю., Нарушения углеводного и липидного обмена у пациентов с гормонально-активными образованиями надпочечников. *Journal of Advanced Research and Stability* Volume: 03 Issue: 06 | Jun - 2023 ISSN: 2181-2608, с.149-156.
2. Белая Ж.Е., Драгунова Н.В, Рожинская Л.Я., Мельни-ченко Г.А, Дзеранова Л.К., Дедов И.И. Низкотравматичные переломы у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. Предикторы и факторы риска, влияние на качество жизни. *Остеопороз и остеопатии* 2013; 1: с.7—13
3. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Драгунова Н.В., Солодовников А.Г., Ильин А.В., Дзеранова Л.К., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Сывороточные концентрации белков регуляторов остеобластогенеза и остеокластогенеза у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом. *Остеопороз и остеопатии* 2012;2: с.3—8
4. Драгунова Н.В, Белая Ж.Е, Рожинская Л.Я.: Состоя-ние костно-мышечной системы при эндогенном гиперкортицизме. *Остеопороз и Остеопатии* 2012; 3: с.18—24
5. Наримова Г.Дж., Мадаминова Х.Р Характеристика клинико-инструментальных и гормональных показателей у больных с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга до и после лечения. // *International journal of Endocrinology*. Том13.№6.2017.с.440-444
6. Практические Рекомендации Американского Общества Эндокринологов, 2008г, 32 стр.
7. Халимова З.Ю., Иргашева О.Б. Нарушения репродуктивной функции и гормонального профиля у пациенток с АКТГ-секретирующими аденомами гипофиза. DOI: 10.22141/2224-0721.16.4.2020.2084.с.310-315.
8. Халимова З.Ю., Наримова Г.Д., Алимухамедова Г.О. Особенности нарушений костного метаболизма при синдроме Кушинга // *Российский Нейрохирургический Журнал имени проф. А.Л. Поленова*. - Санкт-Петербург, 2014. – Специальный выпуск. – Том 6. – С. 392-394.
9. Abdul-Ghani MA, De Fronzo RA. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. // *Journal of Biomedicine & Biotechnology* 2010 2010 476279. (doi:10.1155/2010/476279).
10. Albani A., Perez-Rivas L.G., Reincke M., Theodoropoulou M. Pathogenesis of Cushing Disease: An Update on the Genetics of Corticotropinomas. *Endocr. Pr.* 2018;24:907–914. doi: 10.4158/EP-2018-0111.
11. Albani A., Theodoropoulou M., Reincke M. Genetics of Cushing’s disease. *Clin. Endocrinol.* 2018; 88:3–12. doi: 10.1111/cen.13457.

12. Albiger N, Testa RM, Almoto B, et al. Patients with Cushing's syndrome have increased intimal media thickness at different vascular levels: comparison with a population matched for similar cardiovascular risk factors. *Horm Metab Res* 2006; 38:405–10
13. Andela CD, van der Werff SJA, Pannekoek JN, van den Berg SM, Meijer OC, van Buchem MA, Rombouts SARB, van der Mast RC, Romijn JA, Tiemensma J et al. Smaller grey matter volumes in the anterior cingulate cortex and greater cerebellar volumes in patients with long-term remission of Cushing's disease: a case-control study. *European Journal of Endocrinology* 2013 169:811–819. (doi:10.1530/EJE-13-0471)
14. Andela CD, van Haalen FM, Ragnarsson O, Papakokkinou E, Johannsson G, Santos A, Webb SM, Biermasz NR, van der Wee NJA & Pereira AM. Cushing's syndrome causes irreversible effects on the human brain: a systematic review of structural and functional magnetic resonance imaging studies. *European Journal of Endocrinology* 2015 173:R1–R14. (doi:10.1530/EJE-14-1101)
15. Barahona MJ, Sucunza N, Resmini E, et al. Deleterious effects of glucocorticoid replacement on bone in women after long-term remission of Cushing's syndrome. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1841–46.
16. Belaya Z.E, Rozhinskaya L.Y, Solodovnikov A.G, Dragunova N.V, Melnichenko GA.: Glucocorticoid - induced osteoporosis: fracture and bone remodeling in patients with endogenous Cushing's syndrome. Series: *Endocrinology Research and Clinical Developments*. Online Book, Published by Nova Science Publishers, Inc New-York, 2013, 55 pp; ISBN: 978-1-62948-341-2
17. Bolland, M.J.; Holdaway, I.M.; Berkeley, J.E.; Lim, S.; Dransfield, W.J.; Conaglen, J.V.; Croxson, M.S.; Gamble, G.D.; Hunt, P.J.; Toomath, R.J. Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. *Clin. Endocrinol.* 2015, 75, 436–442. [CrossRef] [PubMed]
18. Bonadonna S, Burattin A, Nuzzo M, et al. Chronic glucocorticoid treatment alters spontaneous pulsatile parathyroid hormone secretory dynamics in human subjects. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 199–205, DOI: 10.1530/eje.1.01841.
19. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 1521–1537, DOI: 10.1002/art.40137.
20. Canalis E, Centrella M, Burch W, McCarthy TL. Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest* 1989; 83: 60–65, DOI: 10.1172/JCI113885.

21. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1319–1328, DOI: 10.1007/s00198-007-0394-0.
22. Carluccio A, Sundaram NK, Chablani S, Amrock LG, Lambert JK, Post KD et al. Predictors of quality of life in 102 patients with treated Cushing’s disease. *Clin. Endocrinol.* (2015) 82, 404–11. doi: 10.1111/cen.12521
23. Chiodini I, Carnevale V, Torlontano M, et al. Alterations of bone turnover and bone mass at different skeletal sites due to pure glucocorticoid excess: study in eumenorrheic patients with Cushing’s syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 83: 1863–1867. [PubMed] [Google Scholar]
24. Chiodini I, Torlontano M, Carnevale V, et al. Skeletal involvement in adult patients with endogenous hypercortisolism. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 267–276, DOI: 10.1007/BF03345601.
25. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filippella M, Marzullo P, Cerbone G, Siciliani M, Lombardi G: Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing’s disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 2664–2672
26. Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jørgensen JO, et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing’s syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2277–84.
27. Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F, Reincke M: Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? *Eur J Endocrinol* 2015;173:M61–M71.
28. Di Somma C, Pivonello R, Loche S, et al. Severe impairment of bone mass and turnover in Cushing’s disease: comparison between childhood-onset and adulthood-onset disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 56: 153–58.
29. Di Somma C, Pivonello R, Loche S, et al. Effect of 2 years of cortisol normalization on the impaired bone mass and turnover in adolescent and adult patients with Cushing’s disease: a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 58: 302–08.
30. E Valassi, I Crespo, B G Keevil, A Aulinas, E Urgell, A Santos, P J Trainer and S M Webb, Affective alterations in patients with Cushing’s syndrome in remission are associated with decreased BDNF and cortisone levels; *European Journal of Endocrinology* (2019) 176, 221–231 Printed in Great Britain, Published by Bioscientifica Ltd. www.eje-online.org DOI: 10.1530/EJE-16-0779
31. Emilie Pupier, Alicia Santos, Nicole Etchamendy, Aurélie Lavielle, Amandine Ferriere, Aline Marighetto, Eugenia Resmini, Daniela Cota,⁴ Susan M. Webb, and Antoine Tabarin. Impaired quality of life, but not cognition, is linked to a history of chronic hypercortisolism in patients with Cushing’s disease in

- remission//Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13: 934347. 2022 Aug 8. doi: 10.3389/fendo.2022.934347
32. Etxabe, J.; Vazquez, J.A. Morbidity and mortality in Cushing's disease: An epidemiological approach. *Clin. Endocrinol.* 1994, 40, 479–484. [CrossRef] [PubMed]
33. Feelders, R.A.; Pulgar, S.J.; Kempel, A.; Pereira, A.M. The burden of Cushing's disease: Clinical and health-related quality of life aspects. *Eur. J. Endocrinol.* 2014, 167, 311–326. [CrossRef] [PubMed]
34. Ferriere Amandine; Tabarin Antoine (2020). Cushing's syndrome: treatment and new therapeutic approaches. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, (), 101381–. doi:10.1016/j.beem.2020.101381,1-37.
35. Florica Sandru, Mara Carsote, Mihai Cristian Dumitrascu, Simona Elena Albu, Ana Valea. Glucocorticoids and Trabecular Bone Score//*Journal of Medicine and Life* Vol. 13, Issue 4, October-December 2020, pp. 449–453. DOI: 10.25122/jml-2019-0131
36. Force USPST, Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, et al. Screening for Osteoporosis to Prevent Fractures: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama.* 2018;319(24):2521–31. 10.1001/jama.2018.7498 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Forget H, Lacroix A, Bourdeau I, Cohen H. Long-term cognitive effects of glucocorticoid excess in Cushing's syndrome. *Psychoneuroendocrinology.*(2016) 65:26–33. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.11.020
38. Francesco Ferrau' and Ma' rta Korbonits. Metabolic comorbidities in Cushing's Syndrome. *European Journal of Endocrinology*,(2015)173, M133–M15797. Füto L, Toke J, Patócs A, et al. Skeletal differences in bone mineral area and content before and after cure of endogenous Cushing's syndrome. *Osteoporos Int* 2008; 19: 941–49.
39. Füto L, J Toke, A Patócs, A Szappanos, I Varga, E Gláz, Z Tulassay, K Rácz, Skeletal differences in bone mineral area and content before and after cure of endogenous Cushing's syndrome. *Osteoporos Int.* 2008 Jul;19(7):941-9. doi: 10.1007/s00198-007-0514-x. Epub 2007 Nov 28
40. Geer EB, Shen W, Gallagher D, et al. MRI assessment of lean and adipose tissue distribution in female patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73:469–75.
41. Geer EB, Shen W, Strohmayer E, Post KD, Freda PU. Body composition and cardiovascular risk markers after remission of Cushing's disease: a prospective study using whole-body MRI. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 97:1702–11.

42. Giordano C, Guarnotta V, Pivonello R, et al. Is diabetes in Cushing's syndrome only a consequence of hypercortisolism? *Eur J Endocrinol* 2014; 170:311–19.
43. Godang K, Ueland T, Bollerslev J. Decreased bone area, bone mineral content, formative markers, and increased bone resorptive markers in endogenous Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology* 1999; 141:126–131. (doi:10.1530/eje.0.1410126).
44. Guarnotta V, Amato MC, Pivonello R, Arnaldi G, Ciresi A, Trementino L, Citarrella R, Iacuniello D, Michetti G, Simeoli C, Colao A, Giordano C: The degree of urinary hypercortisolism is not correlated with the severity of Cushing's syndrome. *Endocrine* 2017; 55:564–572.
45. Hansen KB, Vilsboll T, Bagger JJ, Holst JJ, Knop FK. Reduced glucose tolerance and insulin resistance induced by steroid treatment, relative physical inactivity, and high-calorie diet impairs the incretin effect in healthy subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95:3309–3317. (doi:10.1210/jc.2010-0119).
46. Hassan-Smith ZK, Sherlock M, Reulen RC, et al. Outcome of Cushing's disease following transsphenoidal surgery in a single center over 20 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1194–201.
47. Hiroshi Nishioka and Shozo Yamada, Cushing's Disease; *Journal of Clinical Medicine* 2019 Nov; 8(11): S 1951, 1-57 doi: [10.3390/jcm8111951](https://doi.org/10.3390/jcm8111951)
48. Ito S, Suzuki N, Kato S, et al. Glucocorticoids induce the differentiation of a mesenchymal progenitor cell line, ROB-C26 into adipocytes and osteoblasts, but fail to induce terminal osteoblast differentiation. *Bone* 2007; 40: 84–92, DOI: 10.1016/j.bone.2006.07.012.
49. Johnson MD, Woodburn CJ, Vance ML. Quality of life in patients with a pituitary adenoma. *Pituitary*. (2003) 6:81–7. doi: 10.1023/B:PITU.0000004798.27230.ed
50. Juliet Compston. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Endocrine* (2018) 61:7–16 <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1588-2>
51. Kaltsas G, Manetti L and Grossman AB. Osteoporosis in Cushing's syndrome. *Front Horm Res* 2012; 30: 60–72.
52. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton J, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HAP, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D.: A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone and Mineral Research* 2004; Vol. 19: p. 893—899
53. Kawamata A, Iihara M, Okamoto T, Obara T. Bone mineral density before and after surgical cure of Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma: prospective study. *World J Surg* 2008; 32: 890–96.

54. Kelly WF. Psychiatric aspects of Cushing's syndrome. *Q J Med.* (2016) 89:543–51. doi: 10.1093/qjmed/89.7.543
55. Kristo C, Jemtlund R, Ueland T, et al. Restoration of the coupling process and normalization of bone mass following successful treatment of endogenous Cushing's syndrome: a prospective, long-term study. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 109–118. [PubMed] [Google Scholar]
56. Lambert JK, Goldberg L, Fayngold S, Kostadinov J, Post KD, Geer EB. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1022–30.
57. Lane NE. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: New Insights into the Pathophysiology and Treatments. *Curr Osteoporos Rep* 2019; 17: 1–7, DOI: 10.1007/s11914-019-00498-x.
58. Lekva T, Bollerslev J, Sahraoui A, Scholz H, Boyum H, Evang JA, Godang K, Aukrust P, Ueland T. Thioredoxin interacting protein is a potential regulator of glucose and energy homeostasis in endogenous Cushing's syndrome. *PLoS ONE* 2013 8 e64247. (doi:10.1371/journal.pone.0064247).
59. Lekva T, Ueland T, Bøyum H, Evang JA, Godang K, Bollerslev J. TXNIP is highly regulated in bone biopsies from patients with endogenous Cushing's syndrome and related to bone turnover. *Eur J Endocrinol.* 2012 Jun;166(6):1039–48. doi: 10.1530/EJE-11-1082. Epub 2012 Mar 26.
60. Leonie H. A. Broersen, Meghna Jha, Nienke R. Biermasz, Alberto M. Pereira, Olaf M. Dekkers. Effectiveness of medical treatment for Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis, *Pituitary* (2020) 21:631–641. <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0897-z>
61. Lindholm, J.; Juul, S.; Jorgensen, J.O.; Astrup, J.; Bjerre, P.; Feldt-Rasmussen, U.; Hagen, C.; Jorgensen, J.; Kosteljanetz, M.; Kristensen, L.; et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: A population-based study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86, 117–123. [CrossRef] [PubMed]
62. Lindsay JR, Nansel T, Baid S, Gumowski J & Nieman LK. Longterm impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006 91:447–453. (doi:10.1210/jc.2005-1058)
63. Lodish, M.B.; Keil, M.F.; Stratakis, C.A. Cushing's Syndrome in Pediatrics: An Update. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2018, 47, 451–462. [CrossRef] [PubMed]
64. Manenschijn L, van den Akker EL, Lamberts SW, van Rossum EF. Clinical features associated with glucocorticoid receptor polymorphisms. An overview. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1179: 179–198, DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05013.x.

65. Malerba M, Bossoni S, Radaeli A, et al. Growth hormone response to growth hormone-releasing hormone is reduced in adult asthmatic patients receiving long-term inhaled corticosteroid treatment. *Chest* 2005; 127: 515–521, DOI: 10.1378/chest.127.2.515.
66. Mancini T, Doga M, Mazziotti G, et al. Cushing's syndrome and bone. *Pituitary* 2004; 7: 249–252.
67. Maria Fleseriu, Beverly M. K. Biller. Treatment of Cushing's syndrome with osilodrostat: practical applications of recent studies with case examples // *Pituitary* (2022) 25:795–809 <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01268-2>.
68. Maria Fleseriu, Richard Auchus, Irina Bancos, Anat Ben-Shlomo, Jerome Bertherat, Nienke R Biermasz, Cesar L Boguszewski, Marcello D Bronstein, Michael Buchfelder, John D Carmichael, Felipe F Casanueva, Frederic Castinetti, Philippe Chanson, James Findling, Mônica Gadelha, Eliza B Geer, Andrea Giustina, Ashley Grossman, Mark Gurnell, Ken Ho, Adriana G Ioachimescu, Ursula B Kaiser, Niki Karavitaki, Laurence Katznelson, Daniel F Kelly, André Lacroix, Ann McCormack, Shlomo Melmed, Mark Molitch, Pietro Mortini, John Newell-Price, Lynnette Nieman, Alberto M Pereira, Stephan Petersenn, Rosario Pivonello, Hershel Raff, Martin Reincke, Roberto Salvatori, Carla Scaroni, Ilan Shimon, Constantine A Stratakis, Brooke Swearingen, Antoine Tabarin, Yutaka Takahashi, Marily Theodoropoulou, Stylianos Tsagarakis, Elena Valassi, Elena V Varlamov, Greisa Vila, John Wass, Susan M Webb, Maria C Zatelli, Beverly M K Biller Consensus on Diagnosis and Management of Cushing's Disease: A Guideline Update // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 December; 9(12): 847–875. doi:10.1016/S2213-8587(21)00235-7//.
69. Marie Helene Schernthaner-Reiter, Christina Siess, Alois Gessl, Christian Scheuba, Stefan Wolfsberger, Philipp Riss, Engelbert Knosp, Anton Luger, Greisa Vila. Factors predicting long-term comorbidities in patients with Cushing's syndrome in remission// *Endocrine* (2019) 64:157–168 <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1819-6>
70. Martin Reincke, Maria Fleseriu. Cushing Syndrome: A Review. *JAMA* 2023 Jul 11;330(2):170-181. doi: 10.1001/jama.2023.11305.
71. Martineau P, Leslie WD, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV, Hans D, et al. In which patients does lumbar spine trabecular bone score (TBS) have the largest effect? *Bone*. 2018;113:161–8. 10.1016/j.bone.2018.05.026 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
72. Mazziotti G, Gazzaruso C, Giustina A. Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 22(12), 0–506. doi:10.1016/j.tem.2011.09.001
73. Mazziotti G, Frara S, Giustina A. Pituitary Diseases and Bone. *Endocr Rev* 2018; 39: 440–488, DOI: 10.1210/er.2018-00005.

74. Meinardi, J.R.; Wolenbuttel, B.H.; Dullaart, R.P. Cyclic Cushing's syndrome: A clinical challenge. *Eur. J. Endocrinol.* 2007, 157, 245–254. [CrossRef] [PubMed]
75. Meng XW, Liu SQ, Zhang KQ. Metabolism of calcium and phosphorus in Cushing syndrome with osteoporosis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2009; 28: 548–552. [PubMed] [Google Scholar]
76. Milian M, Honegger J, Teufel P, Wolf A, Psaras T. Tuebingen CD-25 is asensitive tool to investigate health-related quality of life in Cushing's diseasepatients in the course of the disease. *Neuroendocrinology.* (2014) 98:188–99.doi: 10.1159/000355622
77. Minetto M, Reimondo G, Osella G, Ventura M, Angeli A, Terzolo M. Bone loss is more severe in primary adrenal than in pituitary-dependent Cushing's syndrome. *Osteoporos Int* 2004; 15: 855–61.
78. Mohan G, Lay EY, Berka H, et al. A Novel Hybrid Compound LLP2A-Ale Both Prevented and Rescued the Osteoporotic Phenotype in a Mouse Model of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2017; 100: 67–79, DOI: 10.1007/s00223-016-0195-6.
79. M. O. van Aken, A. M. Pereira, N. R. Biermasz, S. W. van Thiel, H. C. Hoftijzer, J. W. A. Smit, F. Roelfsema, S. W. J. Lamberts, and J. A. Romijn. Качество жизни у пациентов после длительного биохимического лечения болезни Кушинга. *Журнал Клинической Эндокринологии и Метаболизма* 2005; 90:3279-3286.
80. Nader N, Ng SS, Wang Y, Abel BS, Chrousos GP, Kino T. Liver x receptors regulate the transcriptional activity of the glucocorticoid receptor: implications for the carbohydrate metabolism. *PLoS ONE* 2015 7 e26751. (doi:10.1371/journal.pone.0026751).
81. Ntali G, Asimakopoulou A, Siamatras T, et al. Mortality in Cushing's syndrome: systematic analysis of a large series with prolonged follow-up. *Eur J Endocrinol* 2013; 169:715–23.
82. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology* 2004; 145: 1835–1841. [PubMed] [Google Scholar]
83. Ohmori N, Nomura K, Ohmori K, Kato Y, Itoh T, Takano K. Osteoporosis is more prevalent in adrenal than in pituitary Cushing's syndrome. *Endocr J* 2003; 50: 1–7.
84. Osamah A Hakami, Shahzada Ahmed, Niki Karavitaki. Epidemiology and mortality of Cushing's syndrome// <https://www.sciencedirect.com/journal/best-practice-and-research-clinical-endocrinology-and-metabolism>. Volume 35, Issue 1, January 2021, 101521. doi: 10.1016/j.beem.2021.101521. Epub 2021 Mar 15. Стр 1-11.
85. Papoian V, Biller BM, Webb SM, Campbell KK, Hodin RA, Phitayakorn R. Patients' perception on clinical outcome and quality of life after a diagnosis of Cushing syndrome. *Endocr Pract.* (2016) 22:51–67.doi: 10.4158/EP15855.OR
86. Pecori Giraldi, F.; Moro, M.; Cavagnini, F.; Study Group on the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis of the Italian Society of Endocrinology.

- Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88, 1554–1558. [CrossRef] [PubMed]
87. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol* (2016) 4(7):611–29. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00086-3 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
88. Rafacho A, Goncalves-Neto LM, Santos-Silva JC, Alonso Magdalena P, Merino B, Taboga SR, Carneiro EM, Boschero AC, Nadal A, Quesada I. Pancreatic α -cell dysfunction contributes to the disruption of glucose homeostasis and compensatory insulin hypersecretion in glucocorticoid-treated rats. *PLoS ONE* 2014 9 e93531. (doi:10.1371/journal.pone.0093531).
89. Resmini, E.; Santos, A.; Webb, S.M. Cortisol excess and the brain. *Front. Horm. Res.* 2016, 46, 74–86. [CrossRef] [PubMed]
90. Rozhinskaia LI, Ermakova IP, Marova EI, et al. Phosphorus-calcium metabolism and calcium-regulating hormones in endogenous hypercorticism. *Probl Endokrinol (Mosk)* 2006; 32: 13–18. [PubMed] [Google Scholar]
91. Rosario Pivonello, Andrea M Isidori, Maria Cristina De Martino, John Newell-Price, Beverly M K Biller, Annamaria Colao, Complications of Cushing's syndrome: state of the art//*Lancet Diabetes Endocrinol* 2016. Published Online. May 10, 2016/ [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00086-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00086-3)
92. Ross E.J., Linch D.C. Cushing's syndrome—killing disease: Discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet.* 1982;2:646–649. doi: 10.1016/S0140-6736(82)92749-0. .
93. Rubin MR. Skeletal fragility in diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2017;1402(1):18–30. 10.1111/nyas.13463 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
94. Ruzzin J, Wagman AS, Jensen J. Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor. *Diabetologia* 2005 48 2119–2130. (doi:10.1007/s00125-005-1886-0).
95. Santos A, Resmini E, Martínez-Momblán MA, Crespo I, Valassi E, Roset M, Badia X & Webb SM. Psychometric performance of the Cushing QoL questionnaire in conditions of real clinical practice. *European Journal of Endocrinology* 2012 167337–342. (doi:10.1530/EJE-12-0325)
96. Sarkis P, Rabilloud M, Lifante JC, Siamand A, Jouanneau E, Gay E, et al. Bilateral adrenalectomy in Cushing's disease: Altered long-term quality of life compared to other treatment options. *Ann Endocrinol.* (2019) 80:32–7. doi: 10.1016
97. Scillitani A, Mazziotti G, Di Somma C, et al. Treatment of skeletal impairment in patients with endogenous hypercortisolism: when and how? *Osteoporos Int* 2019; 25: 441–6. [PubMed: 24311114]
98. Shimon I: Screening for Cushing's syndrome: is it worthwhile? *Pituitary* 2015;18:201–205
99. Siegel S, Milian M, Kleist B, Psaras T, Tsiogka M, Führer D, et al. Coping strategies have a strong impact on quality of life, depression, and embitterment in

patients with Cushing's disease. *Pituitary*. (2016) 19:590–600. doi: 10.1007/s11102-016-0750-1

100. Stratakis, C.A. Diagnosis and Clinical Genetics of Cushing Syndrome in Pediatrics. *Endocrinol. Metab. Clin.N. Am.* 2016, 45, 311–328. [CrossRef] [PubMed]

101. Steffensen C, Pereira AM, Dekkers OM, Jorgensen JO: Diagnosis of Endocrine Disease: prevalence of hypercortisolism in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2016;175:R247–R253.

102. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, et al. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev* 1999; 20: 345–357, DOI: 10.1210/edrv.20.3.0367.

103. Susan M Webb, Elena Valassi. Quality of life impairment after a diagnosis of Cushing's syndrome// *Pituitary* (2022) 25:768–771 <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01245-9>

104. Szappanos A, Toke J, Lippai D, et al. Bone turnover in patients with endogenous Cushing's syndrome before and after successful treatment. *Osteoporos Int* 2010; 21: 637–645. [PubMed] [Google Scholar]

105. Tauchmaonova L, Pivonello R, Di Somma C, Rossi R, De Martino MC, Camera L, Klain M, Salvatore M, Lombardi G, Colao A.: Bone Demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: role of disease etiology and gonadal status. *J. Clin Endocrinol. Metab* 2006; Vol. 91: p. 1779—1784

106. Tauchmanová L, Pivonello R, De Martino MC, et al. Effects of sex steroids on bone in women with subclinical or overt endogenous hypercortisolism. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 359–66.

107. Terzolo M, Bossoni S, Ali A, et al. Growth hormone (GH) responses to GH-releasing hormone alone or combined with arginine in patients with adrenal incidentaloma: evidence for enhanced somatostatinergic tone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1310–1315, DOI: 10.1210/jcem.85.3.6531.

108. Tiemensma J, Kaptein AA, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, Biermasz NR. Negative illness perceptions are associated with impaired quality of life inpatients after long-term remission of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* (2015) 165:527–35. doi: 10.1530/EJE-11-0307

109. Trementino L, Appolloni G, Ceccoli L, et al. Bone complications in patients with Cushing's syndrome: looking for clinical, biochemical, and genetic determinants. *Osteoporos Int* 2014; 25: 913–21.

110. Trementino L, Appolloni G, Concettoni C, Cardinaletti M, Boscaro M, Arnaldi G: Association of glucocorticoid receptor polymorphism A3669G with decreased risk of developing diabetes in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2012;166: 35–42

111. Valassi E, Crespo I, Santos A & Webb SM. Clinical consequences of Cushing's syndrome. *Pituitary* 2012 15319–329. (doi:10.1007/s11102-012-0394-8)

112. Valassi E, Feelders R, Maiter D, Chanson P, Yaneva M, Reincke M, et al. Worse Health-Related Quality of Life at long-term follow-up in patients with Cushing's disease than patients with cortisol producing adenoma. Data from the ERCUSYN. *Clin Endocrinol.* (2018) 88:787–98. doi: 10.1111/cen.13600
113. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Toth M, Strasburger CJ, Chanson P, Wass JA, Chabre O, Pfeifer M, Feelders RA, Tsagarakis S, Trainer PJ, Franz H, Zopf K, Zacharieva S, Lamberts SW, Tabarin A, Webb SM; ERCUSYN Study Group: The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol* 2011;165:383–392
114. Van Aken MO, Pereira AM, Biermasz NR, van Thiel SW, Hoftijzer HC, Smit JWA, Roelfsema F, Lamberts SWJ & Romijm JA. Quality of life in patients after long-term biochemical control of Cushing's disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 90:3279–3286. (doi:10.1210/jc.2004-1375)
115. van der Eerden AW, den Heijer M, Oyen WJ, Hermus AR. Cushing's syndrome and bone mineral density: lowest Z scores in young patients. *Neth J Med* 2007; 65: 137–41.
116. van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC, van Iersel T, Elassaiss Schaap J, Nassander UK, Heine RJ, Mari A, Dokter WH, Diamant M. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of β -cell function in healthy men. *European Journal of Endocrinology* 2010 162 729–735. (doi:10.1530/EJE-09-1034).
117. Vega-Beyhart A, Enriquez-Estrada VM, Bello-Chavolla OY, Torres-Victoria TR, Martínez-Sánchez FD, López-Navarro JM, et al. Quality of life is significantly impaired in both secretory and non-functioning pituitary adenomas. *Clin Endocrinol.* (2019) 90:457–67. doi: 10.1111/cen.139153.
118. Vermalle M, Alessandrini M, Graillon T, Paladino NC, Baumstarck K, Sebag F, et al. Lack of functional remission in Cushing's syndrome. *Endocrine.*(2018) 61:518–25. doi: 10.1007/s12020-018-1664-7
119. Wagenmakers MAEM, Netea-Maier RT, Prins JB, Dekkers T, den Heijer M & Hermus ARMM. Impaired quality of life in patients in long-term remission of Cushing's syndrome of both adrenal and pituitary origin: a remaining effect of long-standing hypercortisolism? *European Journal of Endocrinology* 2014 167:687–695. (doi:10.1530/EJE-12-0308)
120. Webb SM, Santos A, Resmini E, Martínez-Momblán MA, Martel L, Valassi E. Quality of Life in Cushing's disease: a long term issue? *Ann Endocrinol.*(2018) 79:132–7. doi: 10.1016/j.ando.2018.03.007
121. 179.Wei J, Karsenty G. An overview of the metabolic functions of osteocalcin. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2015 doi:10.1007/s11154-014-9307-7).

122. Weinstein RS, Wan C, Liu Q, et al. Endogenous glucocorticoids decrease skeletal angiogenesis, vascularity, hydration, and strength in aged mice. *Aging Cell* 2010; 9: 147–161, DOI: 10.1111/j.1474-9726.2009.00545.x.
123. Wengander S., Trimpou P., Papakokkinou E., Ragnarsson O. The incidence of endogenous Cushing's syndrome in the modern era. *Clin. Endocrinol.* 2019;91:263–270. doi: 10.1111/cen.14014.
124. Xiong J, Onal M, Jilka RL, et al. Matrix-embedded cells control osteoclast formation. *Nat Med* 2011; 17: 1235–1241, DOI: 10.1038/nm.2448.
125. Yaneva M, Kalinov K, Zacharieva S. Mortality in Cushing's syndrome: data from 386 patients from a single tertiary referral center. *Eur J Endocrinol* 2013; 169:621–27.
126. Yao W, Cheng Z, Busse C, et al. Glucocorticoid excess in mice results in early activation of osteoclastogenesis and adipogenesis and prolonged suppression of osteogenesis: a longitudinal study of gene expression in bone tissue from glucocorticoid-treated mice. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1674–1686, DOI: 10.1002/art.23454.
127. Yi CX, Foppen E, Abplanalp W, Gao Y, Alkemade A, laFleur SE, Serlie MJ, Fliers E, Buijs RM, Tschop MH et al.. Glucocorticoid signaling in the arcuate nucleus modulates hepatic insulin sensitivity. *Diabetes* 2012 61 339–345. (doi:10.2337/db11-1239).

Kushing sindromi bilan og‘rigan bemorlarda suyak mineral almashinuvi holatini dinamik kuzatish algoritmi

Qondagi kortizol sutkalik ritmi, sutkalik siydikdagi kortizol miqdorini aniqlash

Qonda 8:00 da 19,4 mkg/dl dan va 24:00 da 11,4 mkg/dl dan past.
Siydikda 350 mg dan past.

Qonda 8:00 da 19,4 mkg/dl dan yuqori va 24:00 da 11,4 mkg/dl dan yuqori.
Siydikda 350 mg dan yuqori.

DXA-skanerlash, B-krosslaps miqdorini aniqlash

$-2,5 < T, Z \text{ kriteriy} < (-1)$

B-krosslaps (yuqori) — erkaklar (50 yoshgacha 0,58 dan yuqori, 50–70 yosh — 0,704 dan yuqori), ayollar (menopauzagacha — 0,573 dan yuqori, postmenopauza — 1,008 dan yuqori)

$T, Z \text{ kriteriy} > (-1)$

B-krosslaps (norma) — erkaklar (50 yoshgacha 0,58 gacha, 50–70 yosh — 0,704 gacha), ayollar (menopauzagacha — 0,573 gacha, postmenopauza — 1,008 gacha)

Bisfosfonatlar (Alendronat kislota 70 mg — 1 tabletka haftada 1 marta yoki boshqa shu turdagi preparatlari)

Qondagi Vit D, Ca preparatlari korreksiyasi

3 oydan keyin B-krosslaps miqdorini aniqlash

Norma — erkaklar (50 yoshgacha 0,58 dan yuqori, 50–70 yosh — 0,704 dan yuqori), ayollar (menopauzagacha — 0,573 dan yuqori, postmenopauza — 1,008 dan yuqori)

Norma — erkaklar (50 yoshgacha 0,58 gacha, 50–70 yosh — 0,704 gacha), ayollar (menopauzagacha — 0,573 gacha, postmenopauza — 1,008 gacha)

6 oydan keyin takroriy tekshiruv

