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

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

НАРИМОВА ГУЛЧЕХРА ДЖУМАНИЯЗОВНА

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИДА КУШИНГ СИНДРОМИ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСИ, ТАШХИСЛАШ, ДАВОЛАШ ВА МОНИТОРИНГИ

14.00.03 – Эндокринология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2018

УДК: 616.453-008.61-036.22-007-08

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of dissertation abstract of doctor of science (DSc)

Наримова Гулчехра Джуманиязовна
Ўзбекистон Республикасида Кушинг синдроми эпидемиологияси, ташхислаш, даволаш ва мониторинги 3

Наримова Гулчехра Джуманиязовна
Эпидемиология, диагностика, лечение и мониторинг синдрома Кушинга в Республике Узбекистан 27

Narimova Gulchekhra Djumaniyazovna
Epidemiology, diagnostic, treatment and monitoring of Cushing Syndome in Uzbekistan..... 51

Эълон қилинган илмий ишлар рўйхати
Список опубликованных научных работ
List of published scientific works …….....…….....……..... 56

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

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

НАРИМОВА ГУЛЧЕХРА ДЖУМАНИЯЗОВНА

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИДА КУШИНГ СИНДРОМИ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСИ, ТАШХИСЛАШ, ДАВОЛАШ ВА МОНИТОРИНГИ

14.00.03 – Эндокринология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2018

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.DSc/Tib35 рақам билан рўйхатга олинган.

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

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида www.tma.uz ҳамда «ZiyoNet» ахборот таълим портали www.ziyonet.uz манзилларига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:	**Халимова Замира Юсуфовна** тиббиёт фанлари доктори
Расмий оппонентлар:	**Нажмутдинова Дилором Камардиновна** тиббиёт фанлари доктори, профессор
	Рахимова Гульнора Нишановна тиббиёт фанлари доктори, профессор
	Кариев Гайрат Маратович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот:	**В.А. Алмазов номидаги миллий тиббий илмий текшириш маркази, Санкт-Петербург**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2018 йил «___»_____ куни соат_____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Диссертация автореферати 2018 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2018 йил «___» _____ даги ____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Б.Х. Шагазатова
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

С.И. Исмаилов
Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳонда Кушинг синдроми (КС) оғир нейроэндокрин касаллик бўлиб, ташхислаш ва даволаш тизимида ўзига хос бўлган, қатор асоратларига эга касалликлардан биридир. АКТГга боғлиқ Кушинг синдроми (АКТГ-БКС) гиперкортицизм яққол белгилари билан намоён бўладиган тез ривожланадиган нейроэндокрин касаллик ҳисобланади. «...касалликни ташхислашда хавф гуруҳларини скрининги, гипофиз аденомасининг нейро-визуализацияси қийинлиги, қондаги АКТГ миқдори ҳар доим ҳам ишончли эмаслиги, консерватив даволаш давомийлиги ҳамда касаллик ремиссияси, унинг қайталаниши, ўлим ҳолати, КС билан хасталанган аёлларнинг ҳомиладорлиги...»[1] муҳим аҳамият касб этади[2]. КС беморларини эрта ташхислаш, даволашнинг эрта ва узоқ муддатли натижалари, ташхислаш ва даволашнинг оптимал алгоритмларини, касаллик қайталанишини башоратлашга қаратилган усулларни ишлаб чиқиш, КС беморлари ҳолатининининг мониторингини олиб бориш долзарб муаммолардан биридир.

Жаҳонда КС эпидемиологияси, ташхислаш, даволаш ва мониторинги самарадорлигига эришиш бўйича қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бугунги кунда КС билан ташхисланган беморларнинг регистрини ишлаб чиқиш мазкур касалликнинг тарқалганлигини, этиологиясига боғлиқ равишда ташхислашнинг мавжуд усуллари самарадорлигини ошириш, КС эрта аниқлашда скрининг услубларининг аҳамиятини, медикаментоз, нур ва жарроҳлик йўли билан даволаш тадбирларининг яқин ва узоқ муддатли натижаларини таҳлил қилиш бўйича ўлим ҳолатлари сабаблари ва даволашнинг қониқарсиз натижаларининг таҳлилини ўтказишни тақозо этмоқда. КС турли шаклларида касаллик ремиссияси ва қайталаниши предиктор-омилларни, касаллик ва ўлим ҳолати хавф омилларининг интеграл тизимини, кўп омилли таҳлили ва оптимизацияси асосида касалликни якуний башоратлаш услубини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, эндокринологик касалликларни камайтириш борасида қатор вазифалар юклатилган. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...хасталанган беморларга ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, аҳоли орасида соғлом турмуш тарзини шакллантириш, бирламчи тиббий ёрдам муассасалари моддий-техника базасини мустаҳкамлашга йўналтирилган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳасини такомиллаштириш...»[3]га қаратилган вазифаларни амалга ошириш муҳим ўрин тутади. Ушбу

---

[1] Практические рекомендации Американского Общества Эндокринологов, 2008, 32 С

[2] Aranda G, Careaga M, Hanzu FA et all/Accuracy of immunoassay and mass spectrometry urinary free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome. //Pituitary, 2016

[3]Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стартегияси тўғрисида»ги Фармони.

вазифаларни амалга оширишда аҳоли орасида Кушинг касаллигини даволашни юқори босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали эндокринологик касалликларни камайтириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи[4]. КС эпидемиологияси, ташхислаш, даволаш ва мониторингини амалга оширишга йўналтирилган қатор илмий тадқиқотлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: University of Massachusetts, National Institutes of Health (АҚШ) Oxford Centre for Diabetes, University of Oxford (Англия, Буюк Британия), (University of Sao Paulo (Бразилия); Marshall University (West Virginia); Bilim University (Туркия); Mahidol University (Таиланд); Endocrinology Department of Johns Hopkins Hospital (Мариленд, АҚШ), Endocrinology Department of Sachsenhausen Hospital (Франкфурт, Германия), Tel Aviv University (Исроил); Фанлар академияси Эндокринология илмий маркази (Москва, Россия), В.А. Алмазов номидаги Миллий тиббий текширув маркази (Санкт-Петербург, Россия), академик Е.Х. Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббий эндокринология маркази (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Кушинг синдроми эпидемиологияси, ташхислаш, даволаш ва мониторинг қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: кортизолнинг етарли даражадаги миқдори ва унинг қон, сийдик ва сўлакдаги етарли даражадаги миқдорининг Кушинг касаллигини даволашда тутган ўрни асосланган (University of Massachusetts, АҚШ); болалар орасида Кушинг касаллигини даволашда транссфеноидал хирургик амалиётининг самараси ва асоратларининг пасайиши исботланган (Bilim University, Туркия); кўп сонли миеломалар, яширин адреналин синдромининг, адренокортикотроп гормонларининг бирламчи ассоциацияси КС ривожланишдаги ўрни исботланган (Mahidol University, Таиланд); гипофиз аденомаси натижасида

[4]Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: www.iso.nbu.edu.cn; www.english.tau.ac.il; www.istanbulbilim.edu.tr; www.massachusetts.edu; www.mahidol.ac.th; www.english.tau.ac.il; www.marshall.edu; www.nih.gov; www.usp.br; www.uhn.ca; www.unc.edu; www.uh.edu; www.niddk.nih.gov; www.wisc.edu; www.jcu.cz;www.meduniwien.ac.at/web/;www.usp.br; www.endocrincentr.ru/; med.uz/endocrinology ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди

ривожланган Кушинг касаллигининг буйрак усти бези гормонларининг бузилиши натижасида келиб чиқадиган КС клиник белгиларнинг фарқли хусусиятлари исботланган (Tel Aviv University, Исроил); КС касаллигида дексаметазон юборилишидан олдин даврий равишда кортизол миқдорини сийдик ва сўлакда аниқлаш орқали ташхислаш ва белгиларнинг бошқарилишининг замонавий тизими ишлаб чиқилган (National Institutes of Health, АҚШ); феохромацитома натижасида адренокортикотроп гормони миқдорининг ўзгариши натижасида КС оғир асоратлари юзага келиши исботланган (Marshall University, West Virginia); глюкокортикоидлар циркад тизимининг бузилиши натижасида Кушинг касаллигининг ривожланишини исботланган (University of Sao Paulo, Бразилия); глюкокортикоидаларнинг аутоиммун тизими касалликларини даволашда кенг тарзда қўлланиши КС ривожланишдаги ўрни исботланган (National Institutes of Health, АҚШ); КС эпидемиологияси, ташхислаш, даволаш ва мониторинги тизими яратилган (Академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон).

Дунёда КС эпидемиологияси, ташхислаш, даволаш ва мониторинги бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: КС ташхисланган беморларининг миллий регистрини ишлаб чиқиш ва минтақада касалликни олдини олиш тизимини асослаш; КС медикаментоз, нур ва жарроҳлик йўли билан даволаш тадбирларининг яқин ва узоқ муддатли натижаларини ўрнини асослаш; КС даволашнинг қониқарсиз натижаларининг асоратларини асослаш; касаллик ва ўлим ҳолатининг хавф омилларининг интеграл тизими оптималлаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. ЖССТ маълумотларига кўра, артериал гипертония (АГ) беморларининг 4% буйрак усти безларида патологиялари мавжуд. Россиянинг ўзида 18 ёшдан катта шахслар орасида АГ 42 млн аҳолида кузатилган ва энг кўп тарқалган касаллик АГ синдроми қайд этилган. Адабиётларда КС регистрига бағишланган илмий мақолалар саноқли (Valassi E., Santos A., Yaneva M. ва б., 2017). КС Европа Регистри (EURCUSYN)га кўра, 2011 йилда маълумотлар базасида дунёнинг 23 мамлакатининг 63 марказидан тўпланган, 2000 йилдан бошлаб 481 нафар бемор қайд этилган, улардан 390 нафари аёллар ва 91 нафари эркакларга тўғри келган: АКТГ-БКС (66%), АКТГ-боглик бўлмаган КС (АКТГ-ББКС) (27%), АКТГ-эктопирланган КС (АКТГ-ЭКС) (5%) ва бошқа этиологияли КС (2%). КС этиологиясининг гетерогенлиги, гуруҳларда гирсутизм, умуртқа остеопорози, синишлар, кандли диабет 2 тур (ҚД2), тери симптомлари, менструал цикл бузилиши (МЦБ), либидо пасайиши ва семизлик каби кўрсаткичларнинг фарқлари ўрганилган. Дастлабки натижалардан қатъи назар, барча тадқиқотларнинг қайталаниш хавфи катта эканини ва кўп йиллар давомида сақланиб туриши мумкинлигини кўрсатди (Рубайлова Н. Ю. 2005; Ребров В.В., 2006; Martinez R et all, 2008). Йил сайин миллион аҳоли орасида КС тарқалганлиги 2-3 ҳолатга тенг бўлиб, улардан адренал аденома миллионга 0,6 ҳолатни ташкил этади ва КСнинг бу шакли камдан кам учрайди, аммо АКТГ БКС ва КСнинг энг кўп учрайдиган сабабли, аёллар

ва эркакларда касаллик муносабати 3:1 га тўғри келади. Тўпланган тажриба кўп ҳолларда субклиник Кушинг синдромини (СКС) буйрак усти безлари инцеденталомасида тахмин қилиш мавжуд. Бунга боғлиқ бўлмаган ҳолда, КС манифести ўлим ҳолати юқори бўлган жиддий касаллик бўлиб, ҳар бир вазиятда беморга зудлик билан даволаш тадбирлари зарур. Бундан ташқари, индивидуал зарурий даволаш услубини танлаш ва метаболик ва нейроэндокрин асоратларнинг олдини олиш сифатида беморнинг ҳолатини босқичма-босқич аниқлаш алгоритмларини ишлаб чиқиш зарур.

Ўзбекистон бугунги кунда нейроэндокрин касалликларни ташхислаш ва даволаш борасида самарали ишлари бажарилган ва бажарилмоқда (Ҳалимова З.Ю., 2000, 2017, 2018; Ўрманова Ю.М., 2015); нейроэндокрин касалликларни жарроҳлик амалиёти бўйича (Мелькишев В.Ф., Конов Б.В., Тиглиев Г.С. 1989; Махкамов К.Э., Азизов М.М., 2009, 2014). Кортизол ва адрнокортикотроп гормонларнинг патологик ажарилиши натижасида юзага келадиган ва ривожланадиган КС хасталигини ташхислаш, самарали даволаш тизими яратилмаганлиги дисссертация тадқиқотининг долзарблигини кўрсатади.

Адабиётларда АКТГ-БКСнинг бошқа даволаш услублари (нур терапияси, консерватив усул, кортикотропинома жарроҳликдан кейинги қайталанишини башоратлаш усулларини излаш) билан қиёслама мезон орқали жарроҳлик йўли билан даволашнинг самарасини баҳолашга қаратилган нашрлар жуда кам. Шунингдек, хавф гурухларида КС ўтказилиши ҳам камсонли, КС регистрлари маълумотларининг таҳлили бўйича ишлар деярли йўқ. Шуни алоҳида таъкидлаш жоизки, Узбекистонда КС бўйича эпидемиологик тадқиқотлар ҳозиргача ўтказилмаган. Шу тариқа, юқорида айтилганлар ҳамда ногиронлик даражаси, беморларнинг меҳнатга лаёқатсизлик муддатлари ҳақидаги маълумотлар етарли миқдорда эмас. Бундан келиб чиққан ҳолда таъкидлаш мумкинки, соҳадаги тадқиқотлар ва хусусан, мазкур иш беморлар реабилитацияси ва уларнинг тўлақонли ҳаёт тарзига қайтишлари масаласини ҳал қилиши мумкин.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ АДСС 15.12.3 рақамли «Ўзбекистон Республикасида Кушинг синдромини эрта ташхислаш усуллари ва даволашнинг юқори технологияли услубларини ишлаб чиқиш ва жорий этиш» (2009–2011) грант лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади мамлакатимизда КС беморларини эрта ташхислаш ва самарали даволаш тизимини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

КС беморлари регистрини ишлаб чиқиш ва минтақа бўйлаб мазкур касалликнинг тарқалганлигини баҳолаш;

КС этиологиясига боғлиқ равишда ташхислашнинг мавжуд усуллари самарадорлигини баҳолаш;

КС эрта аниқлашда скрининг услубларининг аҳамиятини баҳолаш;

КС медикаментоз, нур ва жарроҳлик йўли билан даволаш тадбирларининг яқин ва узоқ муддатли натижаларини таҳлил қилиш;

мамлакатимиз бўйича ўлим ҳолатлари сабаблари ва КСни даволашнинг қониқарсиз натижаларининг таҳлилини баҳолаш;

КС турли шаклларида касаллик ремиссияси ва қайталанишининг предиктор-омилларини баҳолаш;

касаллик ва ўлим ҳолатининг хавф омилларини интеграл баҳолаш;

КС беморлари мониторингининг кўп омилли таҳлили ва оптимизацияси асосида касаллик якунларини башоратлаш услубини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2000-2018 йилларда академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий–амалий тиббиёт марказида текширилган ва даволанган беморларнинг регистр натижаси КС 264 нафар киши, уларда 182 нафари (68,9%) аёллар, 82 нафари (31,1%) эркак ва мамлакатимиз ҳудудлари бўйлаб ҳисобда турган беморларнинг ҳар йилги мониторинг ва ретроспектив маълумотлар олинган. Хавф гуруҳлари ичида субклиник КС аниқлаш бўйича скрининг текширувлари республикамизнинг учта вилоятда (Наманган, Қашқадарё, Хоразм вилоятлари) ўтказилди. Бунда ялпи текширув усули билан 21990 нафар киши кўрилди, улардан 2185 (10,1%) нафари КСни фенотипик белгилари мавжуд хавф гуруҳи ажратилган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида КС эпидемиологияси, ташхислаш, даволаш ва мониторингини олиб бориш мақсадида эндоген гиперкортицизм даражасини баҳолаш учун сўлак, сийдик, қон зардоби материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда функционал тестлар, клиник, биокимёвий, везуализацион, нейтроофтальмологик, рентгенологик, визуализацион, абсорбцион денситометрия ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор мамлакатимизда КС ва унинг турли шаклларининг аҳоли орасида эпидемиологик тарқалишининг клиник хусусиятлари, касалланиш ва хасталанганларнинг ўлим даражасининг кўрсаткичлари асосий белгилари тавсифланган;

КС этиологияси асосий демографик, антропометрик, биокимёвий, гормонал, визуализацион, клиник тавсифлари бўлган беморлари ҳақидаги объектив тизими ишлаб чиқилган;

илк бор КС касаллик ремиссияси, қайталаниши ва ўлимга олиб келувчи ҳолатларининг предикторлари исботланган;

хавф омиллари шкаласи ва касалликнинг турли шаклларида касаллик якунларини башоратлаш, даволаш услубларини танлаш ва асоратлар профилактикасининг оптимал тактикасини ишлаб чиқилган;

Кушинг синдроми беморлар миллий маълумотлар базасини яратиш асосида кенг проспектив материалда клиник симптомлар сони, даволаш натижалари самарадорлигини юқори технологик гипофиз транссфеноидал аденомаэктомиянинг турли асоратлари сони ва даражаси асосланган;

илк бора мамлакатимизнинг уч ҳудудида субклиник КС скринингги ташкиллаштирилган ва унинг натижасида хавф гуруҳлари, касалликнинг фаол шакллари эрта ташхислаш ва КСнинг эҳтимолий ташхисланмаган ҳолатларини башоратлаш тизими яратилган;

биринчи марта СКС ва КС ни эрта ташхислаш учун сўлакда кортизолни инвазив бўлмаган, СК референс кўрсаткичлари ва қон плазмасида кортизол ва кунлик сийдикда кортизол баҳолашнинг тизимли усул ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

КС бўйича миллий маълумотлар базасининг яратилиши касалликнинг барча босқичлари, биринчи симптомлардан бошлаб касалликнинг узоқ муддатли тадқиқотларигача бўлган босқичлар ҳақида тўлиқ маълумот олишга ва беморлар ҳолатининг кейинги мониторингини амалга оширишга имкон берган;

КС турли шаклларида клиник, гормонал, визуализацион маълумотлар барча коморбид ҳолатларни эрта ва ўз вақтида ташхислашнинг яхшиланишига ёрдам берган ва шифокорларга касалликнинг турли кўринишларини кўриб чиқиш ва даволашга имкон яратган;

омил юкламаси ва КСда ўлим ҳолати хавфининг эҳтимолий даражаси бўйича ишлаб чиқилган шкаласи касалликнинг нохуш якунларини асоратларнинг олдини олишда комплекс чора-тадбирлар ишлаб чиқилган ва ўлим ҳолатларини ривожланиш даражасини пасайтириш йўли орқали олдини олишга ёрдам бериши исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар танланганлиги, қўлланилган усуллларнинг замонавийлиги, уларга бири иккинчисини тўлдирадиган анкеталаш, клиник, эпидемиологик, клиник-лаборатор ва статистик текширув усуллар ёрдамида ишлов берилган. КС эпидемиологияси, ташхислаш, даволаш ва мониторингини баҳолашда ўта хусусиятли қонуниятлар асосида турли усулларни қўлланилганлиги, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти мамлакатимизда ўсма олиб ташлангандан сўнг, гипофиз нур билан даволашдан сўнг, КС рецидивига таъсир қилувчи хавф омиллари аниқланди. Хавф гуруҳидаги беморларда КС ва унинг ривожланиши хавф омилларининг аниқланган тарқалганлиги мақсадга йўналтирилган профилактик тадбирларни амалга ошириш учун асос бўлиб хизмат қилади, бу тадбирлар ушбу тоифа беморларини фаол аниқлаш ва уларга ўз вақтида ёрдам беришга шароит яратади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти хавф гуруҳида семизлик, поликистозли тухумдонлар синдроми (ПКТС), аретиал гипертензия (АГ), ҚД2 турида КСни эрта ташхислашнинг мавжуд услубларини такомиллаштириш бўйича таклифлар ва тавсияларни ишлаб чиқишда қўллаш имкониятидан иборат. КСнинг бошқа шаклларини даволаш усуллари билан қиёслаганда, АКТГ-БКСда гипофиз трансфеноидеал аденомэктомияси (ГТА)

ва АКТГ-ББКСда адреналэктомиянинг (АЭ) ишончли самарадорлиги тасдиқланиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. КС эпидемиологияси, ташхислаш, даволаш ва мониторинги бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Эндоген Кушинг синдроми: мониторинг ва даволаш масалалари» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг2018 йил 5 апрелдаги 8н-д/74–сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма мамалакатимиз аҳолисни орасида КС билан хасталанган беморларнинг касалликни ташхислаш ва даволаш тизимини ташкиллаштириш, эрта ташхислаш ва замонавий даволаш усулларни татбиқ қилиш имконини берган.

«Кушинг синдромини эрта ташхислаш: скрининг масаласи» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 5 апрелдаги 8н-д/74–сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма КС билан хасталанган беморларда касаллик эрта ташхислашда скрининг тизимини барча вилоятларидаги эндокринологик диспансерларда татбиқ этишнинг замонавий тизимини яратиш имконини берган.

КС эпидемиологияси, ташхислаш, даволаш ва мониторинги асосида беморларнинг ҳаёт сифатини оширишга қаратилган илмий-тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази ва Наманган, Қашқадарё ва Хоразм вилоятлари эндокринология диспансери клиник амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 30 ноябрдаги 8н–з/220-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларининг клиник амалиётга жорий қилиниши беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш КС билан хасталанган беморлар мониторингини олиб бориш, касалликни эрта ташхислашда скрининг тизимини жорий қилиш, касалликни даволашда самарали ва сифатли тизимни яратиш ва ногиронликнинг олдини олиш, ўлим даражасини камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 10 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 7 та халқаро ва 3 та Республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 41 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 20 та мақола, жумладан 11 таси республика ва 9 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар, рўйхатидан ва иловадан иборат. Диссертациянинг ҳажми 252 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурияти, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари асослаб берилган, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологияни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти кўрсатилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, чоп этилган ишлар ва диссертация структураси бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Кушинг синдроми эпидемиологияси, ташхислаш, даволашнинг замонавий талқини»** деб номланган биринчи бобида КСнинг жаҳонда эпидемиологик тадқиқотлари мезонлари, унинг скрининги, клиникаси, ташхиси ва даволаши, унинг асоратлари ва ўлимга олиб келувчи ҳолатлар таҳлил қилинган. Қўйилган вазифага боғлиқ равишда турли муаллифларнинг натижалари танқидий таҳлил қилинди, ЎзР шароитида ҳал этилиши талаб этилаётган масалалар аниқланди, бунда ўрганилаётган муаммо бўйича трайл ва кўп марказли тадқиқотлар натижаларидан фойдаланилди.

Диссертациянинг **«Кушинг синдроми эпидемиологияси, ташхислаш, даволаш ва мониторинги материал ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида ЎзР бўйича КС регистри, скрининги маълумотлари ва КС эпидемиологияси, ташхисоти, даволаш ва мониторинги бўйича тадқиқотларининг тавсифи ва қўлланилган тадқиқот услублари, замонавий статистик услублари ҳақида маълулмот келтирилган.

Тадқиқот объектлари сифатида Эндокринология РИИАТМда 2000 йилдан 2018 йилгача текширилган ва даволанган беморларнинг маълумотлари, шунингдек, ташкил этилган ва ўтказилган КС беморларининг регистри ва мамлакатимиз ҳудудларида қайд этилган беморлар аҳволи мониторингининг ҳар йилги маълумотлари қабул қилинди. Тадқиқот маълумотларига кўра, 2000 йилдан 2018 йил апрель ойига қадар 264 нафар бемор қайд этилди, улардан 182 нафари (68,9%) аёллар, 82 нафари (31,1%) эркаклардир. Беморларнинг касаллик манифестациясидаги ўртача ёши эркакларда 26,38±3,4 ёшга, аёлларда 27,58±3,4 ёшга тўғри келди. Болалар ва ўсмирлар 43(16,3%)та ҳолатда кузатилди, бундан 19 нафар ўғил ва 24 нафари қиз болалар. Катта ёшдаги беморлар ҳам 221(83,7%) нафарни ташкил этди ва уларнинг барчаси меҳнатга лаёқатли ёшда 8 ойдан то 49 ёшгача ташкил этдилар. Касаллик давомийлиги 4 ойдан 25 йилгача тўғри келди. Текширилган беморларнинг ёши ва жинси бўйича тақсимланиши 1-жадвалда кўрсатилган. Этиологик омил бўйича беморлар 3 та асосий гуруҳга тақсимланди: 1-гуруҳ АКТГ-БКС беморлари - 219 (82,9%) нафар бемор, 2 гуруҳ АКТГ-ББКС 41(15,5%) нафар ва АКТГ-ЭКС 4 (1,5%) нафар бемордан иборат.

АКТГ-БКСни даволаш усуллари жарроҳлик ГТА, АЭ, АКТГ эктопирланган ўчоқларни жарроҳлик йўли билан даволаш), нур терапияси

(НТ) ва медикаментоз терапия (МТ)дан иборат. АКТГ–БКС даволанган беморлари таҳлилига кўра, 111(49,8%)нафар беморлар монотерапия кўринишида даволанган, 112(50,2%) нафари эса аралаш турда даволанган. ЎзР бўйича АКТГ-БКС ҳолатларининг таҳлили 223 нафар бемордан 173 (77,6%) нафари жарроҳлик амалиёти орқали даволанган, шундан 116 та (67,1%) бемор ГТА, 53 (30,6%) нафари АЭ, 4 (2,3%) нафар беморда эса жигар, қалқонсимон без, ўпка, кокс оралиги АКТГ ишлаб чиқарган ўсмалари жарроҳлик йўли билан олинган.

1-жадвал

Беморларнинг ёши ва жинси бўйича тақсимланиши (ЖССТ га кўра, 2007 йил)

Ёш	Эркаклар n=82 (31%)	Аёллар n=182 (69%)	Жами n= 264 (100%)
гўдаклик даври 1–3 ёш	1 (1,2%)	1 (0,5%)	2 (0,8%)
болалик даври 4–7 ёш	-	2 (1,1%)	2 (0,8%)
8–12 ёш	7 (8,5%)	7 (3,8%)	14 (5,3%)
ўсмирлик даври 12–16 ёш	11 (13,4%)	14 (7,7%)	25 (9,5%)
балоғат даври 17–-21 ёш	14 (17%)	26 (14,3%)	40 (15,2%)
22–29	27 (33%)	52 (28,6%)	79 (30%)
30–44	21 (25,6%)	66 (36,3%)	87 (33%)
45–59	1 (1,2%)	14 (7,7%)	15 (5,7%)
60–74	-	-	-
75 ва ундан катта	-	-	-

ГТА монотерапия сифатида 39(33,6%) нафар беморда, АЭ ва МТ билан биргаликда 74(63,8%) нафар беморда, 3(2,6%) нафар беморда эса гипофиз транскраниал аденомэктомия (ГТКАЭ) аралаш терапия билан бирга ўтказилди. Улардан 13(11,2%) нафар беморларда қайталаниш туфайли ГТА усули бўйича қайта жарроҳлик амалга оширилди. АЭ 53(23,8%)нафар беморда, 39(73,6%) нафар беморда бир томонлама, 14(26,4%) нафар беморда икки томонлама, улардан 43(81,1%) нафарида бошқа усуллар билан биргаликда ўтказилган. НТ 13(5,8%) нафар беморда, монотерапия сифатида 3 (23,1%) нафар беморда, аралаш терапия кўринишида 10(76,9%) нафар беморда ўтказилди. МТ жами 160 (71,7%) нафар беморда ва 58(36,3%) нафар беморда монотерапия кўринишида, 102 (63,7%) нафар беморда қўшимча сифатда бошқа услублар қўлланилди. АКТГ-ББКСнинг ягона даволаш услуби АЭ йўли орқали буйрак усти бези усмаси олиб ташлаш жарроҳлик амалиётидан иборат бўлди, бу амалиёт 40 нафар беморда ўтказилди.

ЖССТ ва Америка Эндокринологлари Ассоциацияси тавсияларига кўра (2008) ЎзРнинг уч ҳудудида босқичма-босқич тарзда КС бўйича скрининг текширув (СТ) ўтказилди. Қашқадарё, Наманган ва Хоразм вилоятларида жами 21990 нафар аҳолида СТ амалга оширилди, улардан 2185 нафар

беморлар танлаб олинди,шулардан 639 (29,2%) нафари эркаклар, 1546 (70,7 %) нафари аёллардан иборат.

Биринчи босқичда маълум корхона, колледжлардан хавф гурухи иштирокчилар танлаб олинди, уларга сўровнома тўлдирилди, мазкур шахслар шифокор-эндокринолог томонидан текширилди. Шикоятлар, анамнез ва объектив симптомлар, антропометрия, шунингдек, субклиник кушинг синдроми (СКС) бўлган хавф гуруҳи шахсларидан сўлак кортизоли (СК) махсус контейнерларга олинди (Қашқадарё ва Хоразм вилоятлари) ва сийдик суткалик кортизоли (ССК) (Наманган вилояти).

КС эрта босқичларини аниқлаш учун қуйидаги хавф омиллари бўлган шахслар гуруҳига эътибор қаратмоқ зарур: ПКТС, бепуштлик ҳамда гирсутизм билан семизлик, назоратсиз ҚД 2 тури ва АГ. КС бўйича хавф гуруҳи уч ва ундан ортиқ хавф омили бўлган ҳолат асосида тузилди. Хавф гуруҳидаги СК 4,2 нг/мл миқдори ошган ва ССК 203 нмоль/л бўлган 67 нафар шахсларда КС турли шаклларини ташхислаш ва дифференциал ташхислаш учун РИИАТМ шароитида тўлиқ клиник-гормонал, ускунали, визуализацион тадқиқотлар ўтказилди. Қонда кортизол (ҚК) миқдори ошишини аниқлашда ҳалқаро стандартларга мувофиқ КС текширув стандартлари бўйича тадқиқотлар тавсия этилди.

ХГда ҚК қайта тадқиқотларида (61нафар бемор) ўзгаришлар кузатилмаган ҳолда, диспансер ҳисобига олинди ва улар йилига икки марта текширилди. Демак, халқаро тавсиялар (2008) ва қўйилган вазифаларга кўра сўлак/сийдикда кортизол миқдори текширилди.

Клиник-биокимёвий, гормонал (ССК, СК, ҚК), функционал тестлар (кичик ва катта дексаметазон синамаси, кортизол секрецияси ритми) ҳамда ускунали (нейроофтальмологик, рентгенологик–гипофиз МРТси, буйрак усти безлари МСКТ, рентгенологик абсорбцион денситометрия ва статистик тадқиқотлар услублари) ўтказилди. Статистик ўлчовлар Microsoft Windows дастурида Microsoft Excel-2007 ва Statistica version 6.0, 2003 дастурий пакетларидан фойдаланилган ҳолда ўтказилди. Олинган натижалар диссертацияда M±m кўринишида келтирилган, M – вариацион қаторнинг ўртача кўрсаткичи, m – ўртача аҳамиятли стандарт хато. Эркин танламалар орасидаги ишончли фарқланиш Манна-Уитни ва Стьюдент услуби бўйича аниқланди, динамикани баҳолашда Вилкоксон мезони қўлланилди. Эркин танламалар орасидаги корреляцион алоқа (r) Спирмен услуби орқали аниқланди. *Имконлар муносабати (OR, odds ratio)*—бу кенг қўлланиладиган статистик кўрсаткич бўлиб, эпидемиологик тадқиқотларда хавф омиллари таъсирлари частотасини қиёслаш имконини беради, у ҳам ишда қўлланилди. Имкон муносабати мазкур хавф омилининг икки гуруҳ шахсларига таъсирининг ретроспектив қиёсланиши ҳисобланади. Икки ўзгарувчи орасидаги алоқани ўлчаш учун қўлланилган имконлар муносабати ва нисбий хавф ***Crosstabs*** муолажаси ёрдамида ўлчанди. Шу билан бирга, математик-статистик таҳлилнинг яна бир услуби қўлланилди–бу тизимли башоратлаш бўлиб, унинг ёрдамида прогностик жадвалларни қиёслаш орқали КС беморларида қайталанишлар ривожланиши ва ўлим ҳолати хавфи даражаси

аниқланди. Бу услубиёт мазкур ишда КСнинг турли этиологик шаклларидаги ремиссия предикторларининг ўзига хослигини қиёсий баҳолаш учун, АКТГ БКС беморларида рецидив ривожланиши хавф омилларини аниқлаш учун, шунингдек, КС да летал якун эҳтимоли даражасини аниқлаш учун қўлланилди.

Диссертациянинг **«Регистр маълумотларига кўра мамлакатимизда Кушинг синдромининг тарқалганлиги»** деб номланган учинчи бобида КС беморларининг регистри бўйича ўтказилган таҳлил натижалари келтирилган. Қўйилган вазифаларга кўра, ЎзРда КС тарқалганлигини аниқлаш тадқиқоти 2012 йилдан буён мавжуд бўлган беморлар регистрини фаол аниқлаш асосида ўтказилди. Этиологик омил бўйича беморлар 3 асосий гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ – АКТГ-БКС беморлари 219 (82,9%), 2 гуруҳ–АКТГ-ББКС беморлари 41 (15,5%) ҳолат ва 4 (1,5%) нафар АКТГ-ЭКС (2-жадвал).

2-жадвал

Кушинг синдромининг этиологик таснифи

ЎзР бўйича эндоген КС (264 бем.)	
АКТГ - БКС 84,5% (223 бем.)	**АКТГ – ББКС 15,5% (41 бем.)**
АКТГ боғлиқ гипофизар этиология 98,2% (219 бем.)	кортикостеромалар 90,2% (37 бем.)
АКТГ ЭКС 1,8% (4 бем.)	адренал карцинома 4,9% (2 бем.)
	макронодуляр гиперплазия 4,9% (2 бем.)

2002 йилдан 2017 йилгача 33(12,5%) КС беморларида ўлим ҳолати қайд этилган, жумладан 29(87,9%) та АКТГ-БКС ва 4(12,1%) АКТГ-ББКС ҳолатлари. Ўлим ҳолатларига асосан СКС 18(54,5%) ҳолатда, ҚД 2 тури йирингли асоратлари 9 (27,3%)ҳолатда кузатилган. 3-жадвалда ЎзР бўйича КС беморларининг 2018 йил апрель ойи ҳолатига кўра регистр натижалари келтирилган.

3-жадвал

КС беморларининг 2018 йил апрел ойига кўра регистри натижалари

Жами Ум (э:а) 01.04.18	**АКТГ боғлиқ шакли**	**АКТГ боғлиқ бўлмаган шакли**	**АКТГ эктопирланган КС**
231 (68:163)	Умум (э:а)	Умум (э:а)	Умум (э:а)
	190 (60:130)	37 (7:30)	4 (1:3)

Мамлакатимиз аҳолиси 2017 йил 1 августида 32345000 млн га тенг эди. 13та вилоят ва Тошкент шаҳрида ўтказилган КС мониторинги ва регистрига кўра, 01 апрель 2018 йилда эндоген КС беморлари 231 нафарни ташкил этган, шундан 163(70,6%) нафари аёллар ва 68(29,4%) нафари эркакларга тўғри келган.

Айрим вилоятларда КС регистри натижалари тарқалганлик бўйича паст кўрсаткичлар кузатилди–100000 аҳолига 0,3–0,6 ҳолат, бу кўрсаткич адабиёт маълумотларидан 10 мартага паст ва 1000 га яқин беморлар ташхисланмаган (4-жадвал).

4-жадвал

Кушинг синдромининг гендер хусусиятлари (10000 минг аҳолига)

Ҳудудлар (аҳоли сони, минг)	Жами (э:а) 01.04.18	Касалланиш сони	АКТГ-БКС	АКТГ-ББ КС	АКТГ-ЭСК
			Умум (э:а)	Умум (э:а)	Умум (э:а)
Сурхондарё (2.462.3 минг)	14 (6:8)	0,57	12 (7:5)	2 (1:1)	-
Қашқадарё (3.088.8 минг)	15 (4:11)	0,49	14 (4:9)	1 (жен)	1 (аёл)
Бухоро (1.843.5 минг)	17 (9:8)	0,92	14 (8:6)	1(жен)	2 (1:1)
Самарқанд (3.651.7 минг)	20 (6:14)	0,55	14 (5:9)	6 (1:5)	-
Наманган(2.652.4 минг)	28 (10:18)	1,06	24 (9:15)	3 (1:2)	1(аёл)
Андижан (2.962.5 минг)	19 (3:16)	0,64	11 (2:9)	8 (1:7)	-
ҚР (1.817.5 минг)	8 (4:4)	0,44	6 (4:2)	2 (0:2)	-
Фарғона (3.564.8 минг)	15(3:12)	0,42	13 (2:11)	2 (1:1)	-
Жиззах (1.301 минг)	3(0:3)	0,23	2 (0:2)	1 (0:1)	
Навоий (942.8 минг)	-	-	-	-	-
Сирдарё (803.1 минг)	8(2:6)	1,00	6 (1:5)	2 (1:1)	
Тошкент вилояти (2.829.3 минг)	38(8:30)	1,66	36 (8:28)	2 (0:2)	
Хоразм (1.776.7 минг)	7(1:6)	0,39	7(1:6)	-	-
Тошкент (2.424.1 минг)	38(12:26)	1,57	31(11:20)	7(1:6)	-
Жами	231(68:163)	0,68	190(60:130)	37 (7:30)	4(1:3)

Эслатма: э:а – эркаклар ва аёллар, абсолют рақамлар

4-жадвалдан кўриниб турибдики, КС кўпроқ Тошкент шаҳрида (1,57), Тошкент вилоятида (1,66), Наманган вилоятида (1,06) 100 минг аҳолига нисбатан тўғри келган. Энг кичик кўрсаткичлар Жиззах (0,23), Хоразм (0,39), Фарғона(0,42), Қорақалпоғистон Республикасида (0,45) кузатилган. ЎзР ҳудудларида КС учрашининг бундай номутаносиб ўлчамлари беморларни аниқлашнинг сустлиги билан тушунтирилади.

Кейинги навбатда ЎзР бўйича КС беморларининг башоратланаётган миқдори ўрганилди (5-жадвал).

ЎзР бўйича умумий 1264 нфар КС беморлари бўлиши керак, улардан фақат 264 нафари аниқланди, яъни 5 бемордан фақат 1 таси ташхисланган. Айнан 1000 нафар КС беморлари оғир асоратлар ривожланиши ва юқори ногиронлик ва ўлим даражасининг хавфи остида турибдилар.

5-жадвал

Ўзбекистон Республикаси бўйича Кшинг синдроми беморларининг башоратланаётган миқдори

Ҳудудлар	Жами рўйхатда	100 минг аҳолига касалланиш сони	Жами бўлиши керак	100 минг аҳолига касалланишнинг эҳтимолий сони
Сурхондарё 2.462.300 млн. аҳоли	14	0,57	98	3,95
Қашқадарё 3.088.800 млн. аҳоли	15	0,49	124	3,95
Бухоро 1.843.500 млн. аҳоли	17	0,92	74	3,97
Самарканд 3.651.700 мл. аҳоли	20	0,55	146	3,98
Наманган 2.652.400 млн. аҳоли	28	1,06	106	3,96
Андижон 2.962.500 млн. аҳоли	19	0,64	119	3,96
Қорақалпоғистон Республикаси 1.817.500 млн. аҳоли	8	0,44	73	3,97
Фарғона 3.564.800 млн. аҳоли	15	0,42	143	3,97
Жиззах 1.301.000 млн. аҳоли	3	0,23	52	3,98
Навоий 942.8 минг аҳоли	-	-	38	3.91
Сирдарё 803.1 минг аҳоли	8	1,00	32	3,97
Тошкент вил. 2.282.930 млн. аҳоли	38	1,66	91	3,21
Хоразм 1.778.704 млн. аҳоли	7	0,39	71	3,93
Тошкент шаҳри 2.424.100 млн. аҳоли	38	1,57	97	4,12
Жами (абс)	231	0,68	1264	3.95

Адабиётлардаги маълумотига кўра, КС бўйича касалланиш ўрта ҳисобда миллион аҳолига 40 нафар одамга, бизнинг маълумотларимиўга кўра эса миллион аҳолига 7,3 нафар одамга тўғри келмоқда. Касалланиш частотаси бугунги кунда 100 минг аҳолига 0,68 нафар одамга тўғри келмоқда, башоратлаш бўйича эса 100 минг аҳолига 3,98 одамга тўғри келиши керак. Бу каби эпидемиологик вазият мутахассислар олдига жиддий вазифаларни қўймоқда, негаки, ҳар йили 90 та янги касалланиш ҳолатидан 4/5 қисми (72 бемор) ногиронликка маҳкум бўладилар.

Кейинги навбатда КСнинг кеч қолган ташхисоти сабабларини аниқлаш учун биз томонимиздан ташхисни кечга қолишига олиб келган омилларни таҳлил қилдик. Натижалар шуни кўрсатдики, 35,2% (93) беморда касаллик

касалланишнинг биринчи йилида аниқланган, 41,3% (109) беморда 1-3 йил ва 23,5% (62) нафарида 3 йилдан кўп вақтдан кейин аниқланган.

6-жадвал

Манифест даврида Кушинг синдромининг янглиш ташхисланиши сони

Мутахассислар	АКТГ – БКС авс (%)	АКТГ –ББКС авс (%)	АКТГ- ЭСК авс (%)	Жами Авс (%)
кардиолог	34 (15,5%)	11 (26,8%)	1 (25%)	46 (17,4%)
невропатолог	4 (1,8%)	1 (2,4%)		5 (1,9%)
терапевт	91 (41,6%)	12 (29,3%)		103 (39%)
педиатр	6 (2,7%)	1 (2,4%)		7 (2,7%)
гинеколог	39 (17,8%)	8 (19,5%)	2 (50%)	49 (18,6%)
травматолог	3 (1,4%)	-		3 (1,1%)
кожвенеролог-дерматолог	4 (1,8%)	-	1 (25%)	5 (1,9%)
аллерголог	1 (0,5%)	-		1 (0,4%)
уролог	5 (2,3%)	1 (2,4%)	1 (25%)	7 (2,7%)
нефролог	3 (1,4%)	-		3 (1,1%)

Бунда 64,8% КС беморлари (171 бемор) турли соҳа мутахассисларида семизлик, acne vulgaris, остеопороз, АГ, МЦБ ва ҳ. каби ташхис бўйича номуносиб, специфик бўлмаган терапия олганлар (6-жадвал), бу ҳолат бемор аҳволини янада оғирлаштирган ва бу беморлар популяцияси орасида турли асоратлар ривожланиши ва ўлим эҳтимолига сабаб бўлган.

КС манифестидан аввал пайдо бўлган хавф омилларининг таҳлили стресс вазиятларининг етакчи ўринда эканлигини кўрсатди (38,3%), ҳамда бош мия чайкалиши (7,6%), ҳомиладорлик (6,1%) ва инфекцион касалликлар ва жарроҳлик амалиётлари 3,4% дан тўғри келди. Туғруқлар (2,3%), гепатит (1%), абортлар (0,38%) ва қон кетишлар (0,76%)нинг қисман иштироки аҳамиятли равишда паст бўлди.

Беморлар ҳаёти анамнез бўйича оғирлашишини ўрганиш натижасида 8 нафар беморда (3%) ҚД 2 тури бўйича наслийлик, 16 (6,1%) беморда ҚД 2 тури АГ билан уйғунликда вазият оғирлашган, бунда 31 (11,7%) нафар беморда наслида семизлик борлиги аниқланди. Шуни айтиш керакки, кўпгина беморлардан 28%ида касаллик манифестининг эндокрин «ниқоблар»и ПКТС, АГ ва семизлик кўринишида КС патогномоник симптомларисиз мавжуд бўлган, бу эса касалликни эрта босқичларда ташхислашда қийинчилик келтирган.

КС беморларини бирламчи ташхислаш даврида остеопороз 58,3%, стероид миопатия 43,9%, ГНБ 33,7%, иккиламчи аменорея 20,5%, ҚД 2 тур 32,6% рақамлар билан устувор бўлдилар. Бунда стероид миопатия ва НТГ АКТГ- ББКС беморларида ишончли кўп ҳолларда учраган (51,2% ва 26,8% АКТГ-БКСнинг 41,55±3,34 ва 17,35±2,56 кўрсаткичига қарши), бу КС ташхисоти кейинга қолдирилиши ва оғир асоратлар ривожланишига ишора қилади.

10-40% ҳолларда учрайдиган углевод алмашинуви ҳолатини баҳолаш КСда муҳим тадқиқот ҳисобланиб, улар касаллик якунларини оғирлаштиради (Fardet L1, Petersen I, Nazareth I., 2012). Ташхислаш вақтида КС 264 нафар

беморларидан 51,5% (136) беморда турли УАБ, улардан 4,5%и (12 бемор) ҚД бўйича даволаниб келганлар ва КС ташхиси қўйилмаган. Шуни айтиш керакки, ҚД 2 тур декомпенсацияси 23 АКТГ-БКС беморларида кузатилган, КС бошқа шакллари беморларида эса, субкомпенсацияланган углевод алмашинуви бузилишлари кузатилган. Ушбу вазият АКТГ-БКС беморларида касаллик ривожланиши нисбатан секин кечади ва узоқ вақт давомида КС ташхиси қўйилмайди, бу эса ҚД ривожланиши ва декомпенсациясига сабаб бўлади. Бу вақтда АКТГ-ББКС ва АКТГ-ЭКС беморларида касаллик манифестидан то ташхис қўйилгунига қадар бўлган 6 ой давр АКТГ-БКС нинг 2,5 йилига қарши белгиланган.

АКТГ-БКС беморларида касаллик ташхисланиши вақтида гормонал кўрсаткичлар таҳлили қуйидагиларни кўрсатди: АКТГ 52,3 до 87,9 нг/мл дан иборат бўлди ва ўртача 64,2±2,99 нг/млга тенг бўлди ва аниқ АКТГ-БКС мавжудлигига ишора қилди. Шуни айтиш керакки, АКТГ миқдорининг ишончли аҳамиятли ($p < 0.01$) ошиши 4 нафар АКТГ-БКС беморларининг барчасида кузатилди (82,4±4,28), бу кўрсаткич АКТГ гиперсекрециясининг эктопик ўчоқларини излаш мақсадида қўшимча визуализацион услубларни ўтказиш заруриятини талаб этди. АКТГ-ББКС беморларида АКТГ миқдори меъёрий ёки паст даржада сақланиб қолди ва ўртача 24,1±7,27 нг/мл дан иборат бўлди. Ҳалқаро стандартларга мувофиқ, биз К ва ССК секрецияси ритмини текширдик. АКТГ-БКС беморларида, кортизол миқдорларининг аҳамиятли ошганлигига қарамай, унинг секрецияси ритми кун давомида сақланиб қолди, кечки вақтда эса пасайди. Бунда гиперкортицизмнинг буйрак усти бези ва эктопик шакли бўлган беморларида ритм бузилиши кортизол ишончли юқори миқдорларга эга бўлди, 18.00 да 1185±67,8 нмоль/л ва 1132±54,8 нмоль/л, 23.00 да 970,7±27,3 ва 1482±46,9 нмоль/л, мос равишда, гипофизар КСга нисбатан.

Ўтказилган ДСКН фонида АКТГ-БКС беморларида кортизол миқдори 61,3% га пасайди, АКТГ-ББЗС – 39,2% ва АКТГ-ЭСК 33,3% га пасайди, яъни сўнгги икки гуруҳ беморларида кортизол миқдорининг етарлича пасайиши кузатилмади, бу ҳолат кортизол ёки АКТГ гиперсекрециясининг автоном ўчоғи борлигидан дарак беради, биз бу гормонни излаш тадбирларини ишимизнинг кейинги босқичларидадавом эттирамиз.

Клиник протоколларга мувофиқ, КС ни ташхислашнинг кейинги босқичи АКТГ/кортизол гиперсекрецияси ўчоқларининг жойлашуви, топик ва дифференциал ташхислаш бўлди. КС топик ташхисланишининг муҳим усули нейровизуализация усули бўлиб, уларга МРТ ва МСКТ киради. ЎзР бўйича КС миллий регистри МРТ таҳлили натижаларига кўра, 264 нафар бемордан 219 (82,9%) та ҳолатда МРТ гипофизда патологик ўчоқни аниқлади. Улардан 88 ҳолат (40,2%)да пикоаденомалар, 54,8% (120 бемор) – гипофиз микроаденомаси, 2,3% (5 бемор) – макроаденомаси аниқланди. 17,1% (45 бемор) ҳолатда гипофизда меъёрдан оғишлар кузатилмади, бундан ташқари, 3 нафар (1,4%) беморда АКТГ-БКС аниқ клиник-гормонал белгилари бўлишига қарамай, гипофизда патолгия кузатилмади. Буйрак усти бези МСКТ си бўйича 186 (84,9%) АКТГ-БКС беморларида иккала буйрак

усти безларининг гиперплазияси, 20 (9,1%) беморда иккала буйрак усти безларининг тугунли гиперплазияси, 3 (1,4%) беморда инцеденталома, 7 (3,2%) беморда битта буйрак усти безининг тугунли гиперплазияси ва 3 (1,4%) беморда ўзгаришлар кузатилмади. АКТГ ББКС беморларида кортикостерома 37(90%) (чап томон – 27 (65,9%) ва ўнг томон – 10 (24,4%) беморда, адренал карцинома - 2 (4,9%) беморда, бир буйрак усти безининг тугунли гиперплазияси 2 (4,9%) беморда аниқланган. АКТГ-ЭКС беморларида – 4 та беморнинг барчасида кучли буйрак усти безлари гиперплазияси кузатилди. КС клиник сурати бўлган, МРТ да гипофизнинг меъёрий тавсифлари бўлган ва икки томонлама буйраклар усти безлари бўлган 4 нафар беморларда қорин соҳаси ва кўкрак қафаси МСКТ сида қуйидагилар аниқланди: ўпка, қалқонсимон без, жигар ва средостенияда янги ҳосил бўлган ўсмалар (бир ҳолатдан) аниқланди, улар даволаш учун онкологга юборилди.

Бемор аҳволи оғир ҳолатда, суяк тукимаси минерал етишмовчилиги (СТМЕ) асоратлар мавжудлигида КСнинг 227 (92,3%) вазиятида биз умуртқа ва сон бошчасини DEXA сканерлаш амалиётини ўтказилди. Бунда, остеопороз АКТГ-БКС беморларининг 59,82 % ида аниқланган, АКТГ- ББКС беморларида 51,22% кузатилган; Остеопения – АКТГ-БКС беморларининг 28,7 % ҳолатида, АКТГ-ББКС беморларида 31,7% учраган. КС беморларининг бундай СТМЕ да ўзгаришлари нафақат патологик синишларнинг юқори хавфини кўрсатади, балки касаллик ўз вақтида ташхисланмаганлиги, ремиссия даврининг йўқлигига ҳам ишора қилади. Бундан ташқари, СТМЕ ўзгаришлари КС шаклига боғлиқ бўлмаган равишда остеопороз ҳолатлари устувор кўринишдаги бир хил тенденциядан иборат бўлди. КС да ўлим ҳолати популяцияга нисбатан 4 баробар юқори, бу ҳолат КС асоратлари ривожланиши ва бу асоратлар глюкокортикоидлар ортиқча ишлаб чиқилишининг бевосита ва билвосита таъсири билан боғлиқ, шу сабабли КС ни тўхтатиш ва асоратларини олдини олишнинг энг биринчи чораси – бу гиперкортизолизмни коррекциялашдир (G. Arnaldi et all, 2003). Демак, биздаги маълумотларга кўра, КС нинг энг кўп учрайдиган асорати юрак-томир асоратлари (ЮТА) 82,2% беморда, АГ устуворлиги 54,3±3,07% ва КС шаклига боғлиқ бўлмаган. Бундан ташқари, хавфли АГ 14,4% ҳолат, МЎИ – 18 нафар беморда (6,8%), МҚАЎБ 9 нафар (3,4%), тромбоэмболия 8 (3,0%) нафар беморда кузатилган. СТМЕ бузилишлари, кам шикастли синишлар 87,9%, хусусан, остеопения - 29,55±2,81% ва остеопороз - 58,33±3,04% ҳолатда кузатилган. Репродуктив бузилишлар (РБ) умуман, 86% да учраган, шу жумладан, МЦБ (33,7%), аменорея (22,7%), аёлларда бепуштлик (11,9%), эркакларда жинсий заифлик (17,7%) га тўғри келди. Углевод алмашинув бузилиши (УАБ) (гликемиянинг нахордаги бузилиши (ГНБ), глюкозага тургунликнинг бузилиши (ГТБ), ҚД 2 тур) КС беморларининг ½ да - 51,5% (136 бемор)да кузатилган: ҚД 2 тур- 32,58±2,89%, ГТБ - 18,56±2,4%, ГНБ - 0,38±0,38% га тенг бўлди. Демак, КС беморларида асоратлар ривожланишининг юқори частотаси эрта ташхислашнинг мавжуд эмаслиги ва юқори хавф гуруҳларида СКС

беморларини аниқлашнинг сустлиги билан тушунтирилади, бу вазиятлар СТ ўтказиш ва ЎзР бўйича фаол аниқлаш учун асос бўлди. КС беморлари орасида коморбид ҳолатларнинг таҳлилига кўра, сурункали холецеститнинг юқори частотаси (57,2±3,05%), вирус этиологияси бўлмаган сурункали гепатит - 25,38±2,68%, сурункали панкреатит - 30,68±2,84%, анемия - 20,55±2,74% ва гипотиреоз - 13,64±2,12% да кузатилди, улар кўпроқ АКТГ-БКС да аниқланган. КС давомийлигига боғлиқ бўлган КС асоратларининг ривожланиши таҳлилига кўра, касаллик давомийлигига бевосита боғлиқлик аниқланди. Аниқланишича, асоратларнинг катта миқдори ва ишончли юқори сони АКТГ-ББКС га хос, бу вазият касалликнинг тезкор ва шиддатли кечиши билан тушунтирилади, бу маълумот адабиёт маълумотларига бирмунча зид бўлди. Касаллик муддати ошган сайин, ўлим якунларининг ҳам сони ошиб бормоқда. бир йилгача 18,18±6,82ни, 1-3 йилгача 33,33±8,33, 3 йилдан ошганларда 48,48±8,83ни ташкил қилди. Бундан ташқари, вафот этган беморларнинг катта қисми (27,3% ва 12,1%) бошқа мутахассисларда узоқ вақт давомида даволанган ва специфик бўлмаган терапия қабул қилган беморларга тўғри келди.

Вафот этган беморларнинг касалланиш таҳлилига кўра, тенг баробари эркаклар эканлигини кўрсатди(42,42±8,74%), бироқ касаллик манифестида беморларнинг жинси бўйича тақсимланишида аёллар устувор бўлган эдилар (p<0,01). АКТГ-БКС гуруҳида (87,9%) ўлим ҳолати АКТ-ББКС (12,1%) гуруҳига нисбатан юқорироқ бўлди. Вафот этган беморларнинг касаллик кечиши табиати ишончли равишда 87,9% (p<0,05)ҳолатда жадал кечган ва 12,1% (p<0,05) ҳолда торпид бўлган. Вафот этган беморларнинг клиникаси 63,64±8,5 (p<0,01) ҳолда кучлироқ ифодаланган ва 33,33±8,33% (p<0,001) ҳолда асоратли бўлган. Вафот этган беморлардан касалликнинг нофаол шакли 9,09±5,08% ҳолда кузатилган, кўпроқ касалликнинг фаол шакли 90,91±5,08% да кузатилган. Вафот этган беморларнинг даволашдан кейинги таҳлили 24,24±7,58% (p<0,001) вафот этган беморларда ижобий динамика кузатилган, 75,76±7,58% (p<0,001) вафот этган беморларда эса салбий динамика кузатилган. Вафот этган беморларнинг 24,24±7,58% (p<0,001) ремиссияга эришилмаган, 18,94±2,85% да қайталаниш ривожланган. Вафот этган КС беморларининг асоратлари таҳлили шуни кўрсатдики, хавфли АГ 60,61±8,64% (p<0,001) беморда аниқланган. Кардиоиопатия сони ҳам юқори бўлди - 63,64±8,5% (p<0,001). СТМЕ бузилиши ҳам 96,9% беморда кузатилган, шу жумладан, 9,09±5,08% (p<0,01) беморда остеопения ва 87,88±5,77% (p<0,001) беморда остеопороз аниқланган. КС беморлари асоратларининг энг оғирларидан бири УАБ бўлиб, вафот этган беморларда унинг сони 81,7% (p<0,001) га тенг бўлди. УАБ енгил шакли бўлган ГТБ, УАБнинг оғир шакли бўлган ҚД 2 тур (78,79±3,03%) га нисбатан камроқ учраган (p<0,001). Стероид миопатия КС нинг аломатларидан бири ҳисобланиб, вафот этган беморларда 2 марта кўпроқ учраган. Оқсил алмашинуви бузилиши 36,36±8,5% (p<0,05) вафот этган беморларда МКБ кўринишида намоён бўлган. Шу тариқа, хавфли АГ кўринишидаги юрак – томир асоратлари (ЮТА) каби оғир асоратлар миокард инфаркти ва мия кон

айланишининг уткир бузилиши (МҚАЎБ) га олиб келади, ҚД турли шакллари кўринишидаги УАБ, остеопороз кўринишидаги СТМЗ бузилиши КС да ўлим ҳолатига олиб келувчи энг кўп учраган сабаблар ҳисобланди.

Диссертациянинг **«Кушинг синдромини яқин ва узоқ муддатли даволаш натижаларининг мониторинги»** деб номланган тўртиничи бобида КС турли даволаш усулларининг яқин ва узоқ муддатли натижалари баҳоланди ва мониторинги амалга оширилди. КС беморларини даволашнинг асосий мақсади ремиссияга эришишдир. Ремиссия ўлим кўрсаткичларининг пасайишига ёрдам беради, кардиоваскуляр хавф омилини яхшилайди. Жарроҳликдан кейинги дастлабки даврда кортизол миқдори яқин ва узоқ даврларда КС рецидивини башоратловчи мезон бўлиб келиши мумкин. Аниқланишича, 71,1±5,63% беморда ремиссияга эришилган, 28,9±5,63% беморда эса ремиссияга умуман эришилмаган.

7-жадвал

Кушинг синдроми регистрига кўра беморларнинг аҳволлари тавсифи

№	Беморларнинг аҳволи	АКТГ-БКС (%±m) n=219	АКТГ-ББКС (%±m) n=41	АКТГ- ЭСК (%±m) n=4	Жами (%±m) n=264
1	Ремиссия n=188	65,3±3,22	92,68±4,12***	75,3±2,83	71,1±5,63
2	Фаол (НДР, Р) n= 76	34,7±2,63	7,3±1,83**	24,7±2,53*	28,9±5,63

Эслатма: *** p < 0,001- АКТГ-БКС га нисбатан солиштиришга кўра фарқланишларнинг ишончлилиги (НДР беморларида ремиссия кузатилмади, Р – рецидив кузатилган беморлар).

7-жадвалда касалликнинг турли шаклларида гиперкортицизм жараёнининг фаоллиги келтирилган. Ремиссиянинг юқори даражаси АКТГ-ББКС шаклида кузатилган, у 92,68±4,12% беморда аниқланган. Фақат 2 ҳолда адренал карцинома бўйича ўтказилган жарроҳликдан кейин метастазлар ривожланиши билан салбий якун туфайли касаллик рецидиви аниқланди. Натижаларга кўра, ЎзР бўйича КС беморларининг 71% ида ремиссия аниқланган. Бунда энг кам ремиссия АКТГ-БКС беморларида кузатилди ва 65,3% га тенг бўлди, бу кўрсаткичлар адабиёт маълумотларига мос келди.

Кейинги навбатда АКТГ-БКС да ремиссияга эришилмаган ва касаллик қайталанишлари кузатилган ҳоллар бўйича таҳлиллар давомида қўлланган даволаш услублари таққосланди ва қўлланган даволаш услубларидан қатъий назар, рецидивлар 5,9% ҳолда НТда, 11,7% ГТАда ва 15,6% гача АЭда аниқланган. Шунингдек, энг юқори самарадорлик ГТА (72,7%) ва НТ (61,8%) га тенг.

КС даволашда шишни жарроҳлик йўли билан олиб ташлаш услуби танланади. Демак, ЎзР бўйича 77,6% (173 ҳол) жарроҳлик амалиёти амалга ошрилди, шу жумладан, 113 (65,4%) - ГТА, 3 нафари (1,7%) - ТКАЭ, у 4 (2,3%) АКТГ секрециясининг эктопланган ўчоқларини олиб ташлаш, 53 (30,6%)–АЭга тенг бўлди. Жарроҳлик амалиётининг самарадорлиги кортизол миқдори бўйича баҳоланди.

Кейинги навбатда даволаш якунларига боғлиқ равишда беморларнинг гормонлари миқдори текширилди. 8-жадвалда мазкур натижалар келтирилган.

8-жадвал

Даволаш якунларига боғлиқ равишда АКТГ-БКС беморларида АКТГ ва кортизол миқдорлари

№	Гормонлар	Меъёрий ўлчамлар	Ремиссия эришилган беморлар (M±m)	Ремиссия эришилмаган беморлар (M±m)
1	АКТГ, нг/мл	<50, Мед.= 15.0	34,1±1,12	64,1±3,15**
2	Қонда кортизол миқдори 9.00 да, нмоль/л	260-720	421,5±27,33	960,7±56,3**
3	Қонда кортизол миқдори 18.00 да, нмоль/л	< 350	334,5±17,10	635,9±58,19**
4	Қонда кортизол миқдори 23.00 да, нмоль/л	< 50	52,6±1,49	602,9±42,28***
5	ССК, нмоль/л	38-208	109,0±7,58	243,2±24,65**
6	Тунги сўлакда кортизол		4,00±0,50	22,4±9,55***

Эслатма: * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,01 – ремиссия эришилган беморлар гуруҳига қиёслаганда фарлқнишларнинг ишончлилиги

8-жадвалдан кўриниб турибдики, беморларда ремиссия даврида ҚК, ССК ва СК – меъёрда бўлган, бунда ремиссия бўлмаган беморларда кўрсаткичлар юқори бўлган. Тадқиқотларнинг кейинги босқичи энг кўп ишончли аҳамиятли маркерни излашдан иборат бўлди, бу маркер ремиссия гуруҳи ва ГТА, НТ ва бошқа КС даволаш услубларидан кейин ўсмалар кўринишида рецидивлар кузатилган беморлар гуруҳида прогностик ўрин тутади, яъни КС ремиссияси предиктор омиллари ҳисобланади. Юрак кон томир фожиалари (ЮҚТФ) сони, наҳорда гликемия ва АД миқдори каби параметрлар орасидаги ишончли фарқланишлар аниқланди (P<0,05). Кўп омилли интеграл таҳлил натижаларига кўра, КС ремиссияси предикторлари қуйидагилар: клиник предикторлар: оғирлик даражаси, аденома ўлчами, кечишнинг жадаллиги ва беморнинг ёши; биокимёвий предикторлар: к нинг жарроҳликдан кейинги бал даражаси 2 μg/dL кам; АКТГ 34 pg|de дан кам. Ремиссиялар ва рецидивлар частотаси бўйича маълумотлар таҳлилидан сўнг, ГТА ёки АЭ дан кейин эрта жарроҳлик даврида эркин ҚК миқдори ва рецидивлар частотаси орасидаги корреляцион алоқа ўрганилди.

Қатор олимларнинг маълумотларига кўра эрта жарроҳликдан кейинги даврда ССК концентрацияси ва ремиссия сони орасида бевосита корреляцион алоқа ўрнатилган, айниқса ССК миқдори энг кам бўлган (2 μg/dL дан кам) беморларда ГТА дан кейинги эрта даврда ремиссияга 98% ҳолда эришилди (бизнинг маълумотлар бўйича 84,4%), кортизол ўртача ўлчамлари ошган сари кўрсаткич камайган. Ва ниҳоят, ўлим ҳолатининг асосланиш даражаси ва этиологик улуши ўрганилди ва КС да ўлим ҳолати хавф омилларнинг асосланиш даражаси ва этиологик улуши шкаласи ишлаб чиқилди (9-жадвал).

9-жадвал

Хавф омилининг асосланиш даражаси ва этиологик улуши шкаласи

Асосланганлик даражаси	ОР диапазони	Омиллар
Юқори	>3,0	АГ3, юқори АКТГ, кунлик сийдикда кортизол ошган,9-00 да кортизол юқори даражаси; тана вазни индекси (ТВИ) ошган, қонда калий миқдори паст, юкори зичликдаги липопротеидлар (ЮЗЛП) паст миқдори, триглицеридлар юқори миқдори; 23-00 да кортизолнинг юқори даражаси, гипергликемия, холестериннинг юқори миқдори, гипернатриемия; остеопороз, васкулитлар, юмшоқ тўқималарнинг йирингли яллиғланиш касалликлари
Ўрта	2,0-3,0	23-00 да кортизол юқори миқдори; гипергликемия, холестериннинг юқори миқдори; гипернатриемия; остеопороз, васкулитлар, юмшоқ тўқималарнинг йирингли яллиғланиш касалликлари
Паст	1,5-2,0	гипернатриемия; остеопороз, васкулитлар, юмшоқ тўқималарнинг йирингли яллиғланиш касалликлари

Шу тариқа, ишлаб чиқилган ўлим ҳолати хавф омилининг асосланиш даражаси ва этиологик улуши бўйича шкала 3 даража бўйича омилларни аниқлашга имкон берди, асоратлар олдини олиш ва ўлим ҳолатларини ривожланиш частотасини пасайтириш бўйича комплекс чора-тадбирлар ишлаб чиқишга ёрдам берди.

Диссертациянинг «**Кушинг синдромини эрта ташхислаш самарадорлиги натижалари»** деб номланган бешинчи бобида СТ натижалари ёритилган. Бунда хавф гуруҳларида СК ни аниқлаш қуйидаги ўзгаришларни кўрсатди: 385 (17,6%) нафар беморда 4,3 нг/мл дан кўп бўлди (Хоразм ва Қашқадарё вилоятлари), ССК - 198 (9%) беморда (Наманган вилояти) 208 нмоль/мл дан юқори бўлди, улар тадқиқот протоколининг кейинги босқичларига йўналтирилди. Умуман, ЮТФ аниқланган 67 нафар бемордан 4 вазиятда (1 бемор назоратсиз ҚД 2 тури ва 3 беморлар семизлик ва ПКТС) АКТГ-БКС аниқланди ва ГТА ўтказилди. Бошқа СКС беморлари (63 вазият) кузатувимиз остида бўлиб, ҳар 3-6 ойда стандартга мувофиқ текширилмоқда. Кузатувнинг 8 ойи давомида яна 2 беморда (семизлик ва МДБ хавф гуруҳидан АКТГ-БКС ва семизлик ва АГ гуруҳидан АКТГ-ЭКС бемори) аниқланди. Ташхис қўйилгандан кейин кортикотропинома бўйича беморларда жарроҳлик амалиёти ўтказилди ва бир беморда ўпкада янги шиш бўйича жарроҳлик амалиёти ўтказилди, ва ремиссияга эришилди. Жинси ва ёши аналогик бўлган соғлом инсонларга нисбатан КС беморларида СК нинг ташхисловчи аҳамиятини ўрганиш шуни кўрсатдики, КС беморларида СК кўрсаткичлари ишончли тарзда юқори бўлган. Хоразм ва Қашқадарё вилоятларида СК аниқлаш натижаларига кўра, текширилган 874 ва 609 шахслардан икки ҳудуддаги 385 нафар беморда СК юқори бўлган, бу 24,6% га тенг бўлган. Улардан 53 вазиятда СКС аниқланган. Наманган вилоятида скрининг СКС аниқлаш бўйича ўтказилди, танлаб олинган ХГ даги 702 нафар бемордан 198 нафарида (9%) миқдори юқори бўлган ва ўртача 218±5,22

ммоль/л га тенг бўлди, улардан 12 вазиятда СКС аниқланди.

Шу тариқа, Хоразм, Наманган ва Қашқадарё вилоятларида 67 нафар беморда скрининг тадқиқотлари давомида СКС аниқланди, улардан 6 вазиятда (АКТГ-БСК – 5 та бемор, битта беморда АКТГ-ЭКС) аниқ КС аниқланди. Аниқланишича, 67 нафар СКС беморидан – 19 (28,6%) таси ПКТС, 8 нафари (11,9%) ҚД 2 тури, 17 (25,4%) АГ, 23 тасида МДБ (34,3%) семизлик билан бирга кечган ва улардан КС ли 6 та беморда 2 (13%) МДБ, 1 (5,9%) АГ, 1 (5,3%) ПКТС, 2 (12,5%) КД 2 тур.

Тадқиқот натижаларига кўра, СК тадқиқоти инвазив бўлмаган ва осон амалга ошириладиган, материални тўплашга кўп вақт кетмайдиган, сезувчанлиги (83,8%) ССК га (73,6%) нисбатан юкори тадқиқот ҳисобланади.

ХУЛОСАЛАР

«Ўзбекистон Республикасида Кушинг синдроми эпидемиологияси, ташхислаш, даволаш ва мониторинги» мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. ЎзР бўйича КС беморларининг миллий регистрини яратиш 100 минг аҳолига 0,23-0,64 ҳолатдан иборат бўлиб КС тарқалганлик паст частотасини аниқлашга ёрдам берди, бу кўрсаткич адабиётларда кўрсатилган маълумотлардан 10 баробар кам бўлди. Касалликнинг нисбий юқори частотаси 100 минг аҳолида Тошкент шаҳрида (1,57), Наманган (1,2), Тошкент (1,66) ва энг ками Жиззах (0,23), Хоразм (0,39), Фарғона (0,42) ва ҚР (0,45) вилоятларида аниқланган, Навоий вилоятида аниқланмаган, бу кўрсаткичларга кўра, умуман ЎзРда КС аниқланиши паст кўрсаткичда эканлигини кўрсатди ва эрта ташхислашни яхшилаш учун скрининг тадқиқотларини ўтказиш кераклигини талаб этади.

2. ЎзР бўйича КС регистрига биноан, этиологик таснифига мувофиқ 264 нафар АКТГ-БКС - 84,5% (223 бемор), улардан 98,2% (219 бемор) гипофиз аденомаси ва 1,8% (4 бемор) АКТГ-ЭКС дан иборат бўлди. Гипофиз аденомаси микроаденомалар 56,2%, пикоаденомалар 40,2% ва макроаденомалар 2,3% билан намоён бўлди. 1,4% ҳолда АКТГ гиперсекрецияси ўчоғи аниқланмади. АКТГ-ББКС 15,5% (41 бемор) да қайд этилди, улардан 90,2% (37 бемор)да кортикостеромалар, 4,9 % (2 бемор) адренал карциономалар ва 4,9 % (2 бемор) буйраклар макроднодуляр гиперплазияси қайд этилган. ЎзР бўйлаб КС турли шаклларининг учраш частотаси адабиётлардаги маълумотлардан фарқ қилмади.

3. Аниқланишича, умуман ЎзР бўйича КС ташхиси аҳамиятли равишдаги кечга қолиш билан қўйилади: 35,2 % беморда 1 йилгача, 41,3% беморда 3 йилгача, 23,5% беморда 3 йилдан кўп вақтда аниқланади, «eurocushing» йирик масштабли регистридан фарқли равишда ўз вақтида ташхислаш муддатидан 2 йилга ортда қолиш белгиланган. Мазкур вазият ушбу тоифа беморларда асоратлар ва ўлим ҳолатларининг юқори даражасига асос бўлади.

4. ЎзР бўйича хавф гуруҳининг 2185 нафар шахсларидан СКС скрининги натижаларига кўра, 3,1% (67 бемор) да СКС аниқланди, улардан

9% ида (6 вазият) КС аниқ қўйилди, бу кўрсаткич ўтказилган скринингнинг юқори самарали стратегиясига ишора қилмоқда. 83,8% сезувчанликка эга СК, 73,6% сезувчанлиги бўлган ССК га қарши эрта ташхислашнинг қулай, оддий ва инвазив бўлмаган услуби ҳисобланади.

5. Аниқланишича, кучли гиперкортицизм, кортизол суткалик секрецияси бузилиши, ССК юқори миқдорларининг мавжудлиги КС ташхисини тасдиқлайди. Кун давомида кортизолнинг ишончли аҳамиятли (p<0,001) юқори миқдорлари ва айниқса, эрталабки вақтда, 1060,7 нмоль/л тенг бўлиши, паст меъёрий миқдорлари АКТГ-ББКС да кузатилди. ССК миқдорлари шу каби юқори бўлди ва эндоген КС нинг турли шакллари орасида ишончли фарқ қилмади. АКТГ миқдорлари АКТГ-ЭКС да (82,4±4,28 пг/мл) (p<0,01) АКТГ-БКС (64,2±2,99 пг/мл) га нисбатан ишончли юқори бўлди, буни адабиёт маълумотлари ҳам тасдиқлади.

6. Аниқланишича, КС манифестининг устун келган симптомлари АГ (82,6%), семизлик (62,1%), тез вазн тўплаш (58,3%), МДБ (45,5%) ва стероид миопатия (43,9%) дан иборат бўлди. Бунда АКТГ-ББКС (p<0,01)га нисбатан, АКТГ-БКС кўпроқ тери ўзгаришлари (56%), МЦБ (67%), гирсутизм (76%) билан намоён бўлди; эркакларда либидо сусайиши (p<0,01), стероид миопатия ва ГТБ АКТГ-ББКС беморларида ишончли юқори бўлди (мос равишда, 41,55±3,34 ва 17,35±2,56 га қарши 51,2% ва 26,8%).

7. ЮТА юқори частотаси аниқланди, шу жумладан АКТГ-БКС беморларидан АГ (44,7%), миокард уткир ишемияси (6,8%), МҚАЎБ (3,4%) ва тромбоэмболик асоратлар 3,0% да кузатилган. Бундан ташқари, ташхис вақтида 51,5% беморларда УАБ бўлган: 32,58% да ҚД, 18,56% да ГТБ, 0,38% да ГНБ бўлган. 12 (4,5%) беморлар манифестгача ҚД дан бир неча йиллар даволанганлар. СТМЕ бузилиши паст шикастли синишлар билан бир қаторда 87,9% беморда қайд қилинди (улардан 29,55±2,81% да остеопения, 58,33±3,04% остеопороз ва 24,25±2,45% да синишлар). Репродуктив бузилишларга МДБ (33,7%), аменорея (22,7%), бепуштлик (11,9%), эркакларда жинсий заифлик (17,7%) дан иборат бўлди.

8. 2002 йилдан 2017 йилгача КС беморларида 33 ўлим ҳолати қайд этилди, АКТГ-БКС беморларида 31 (91,2%) ҳолат ва АКТГ-ББКС да 2 (8,8%) вазиятда қайд этилган, ўлим сабаблари асосан юрак томир асоратлари 19 (55,9%), ҚД йирингли асоратлар 9 (26,5%) вазиятга тенг бўлган.

9. Кўп омилли интеграл таҳлил натижаларига кўра, КС ремиссиясининг асосий предикторлари касалликнинг барча этиологик шаклларида кортизолнинг қондаги миқдори ва ССК, АКТГ-БКС шаклида ремиссия омилларига АКТГ миқдорлари, аденома ўлчамлари, касалликнинг оғирлиги киради, АКТГ-ББКС да ўсма тури каби омил қўшилади.

10. Ўлим ҳолати хавф омилининг асосланиш даражаси ва этиологик улуши бўйича ишлаб чиқилган шкаласи 3 нисбат бўйича омилларни аниқлашга ёрдам берди, асоратлар профилактикаси ва ўлим ҳолатлари ривожланиш частотасини пасайтириш бўйича превентив чора-тадбирлар комплексини ишлаб чиқишга имкон берди.

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

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

НАРИМОВА ГУЛЧЕХРА ДЖУМАНИЯЗОВНА

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И МОНИТОРИНГ СИНДРОМА КУШИНГА ПО РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН

14.00.03 – Эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2018

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2017.1.DSc/Tib35

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

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

Научный консультант:	**Халимова Замира Юсуфовна** доктор медицинских наук
Официальные оппоненты:	**Нажмутдинова Дилором Камардиновна** доктор медицинских наук, профессор
	Рахимова Гульнара Нишановна доктор медицинских наук, профессор
	Кариев Гайрат Маратович доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	**Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург**

Защита докторской диссертации состоится «____»_____2018 г. в _____часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби-2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией (DSc) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №_____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул.Фароби, 2. Ташкентская медицинская академия, 2 учебный корпус «б» крыло, 1 этаж, 7 кабинет. Тел./факс: (+99871) 150-78-25).

Автореферат диссертации разослан «____»_____2018 года.

(реестр протокола рассылки №_____ от «_____»_____2018 г.).

А. Г. Гадаев
Председатель специализированного совета по присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор

Б. Х. Шагазатова
Учёный секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор

С.И. Исмаилов
Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Синдром Кушинга (СК) - это тяжелое нейро-эндокринное заболевание, которое имеет особенности в диагностике и лечения, а также имеет ряд специфических осложнений. Болезнь Кушинга или АКТГ-зависимый СК (АКТГ-ЗСК) - это быстро прогрессирующее нейроэндокринное заболевание, проявляющееся клинической картиной и осложнениями гиперкортицизма. Это касается вопросов ранней диагностики заболевания, скрининга в группах риска, сложностей нейро-визуализации опухоли гипофиза, недостоверности определения АКТГ в венозной крови, длительности консервативного лечения, а также проблем ремиссии заболевания, его рецидива, смертности, возможности вынашивания[1] плода у женщин с СК и др[2]. Усугубляются трудности ведения пациентов с СК тем, что не разработаны и не внедрены в мировую практику методы расчетов прогнозирования рецидива болезни на основе факторов риска. При этом не каждая страна в мире имеет свой регистр больных с СК. Ранняя диагностика, изучение ранних и отдаленных результатов лечения и разработка оптимальных алгоритмов диагностики и лечения, мониторирование состояния больных с СК, поиск способа прогнозирования рецидива болезни являются актуальными как в научном, так и в практическом плане.

В мировой медицине для достижения эффективности в области эпидемиологии, диагностики, лечения и мониторинга СК ведутся ряд научно-исследовательских работ. Важность работы заключается в обоснование создания регистра диагностированных больных с СК и распространенность заболевания по республике, эффективность существующих методов диагностики связанных с этиологическим видом заболевания. Важно анализировать методы скрининга в раннем выявлении СК, изучение ранних и отдаленных результатов медикаментозного, лучевого и хирургического методов лечения, анализ причин смертности и рецидива заболевания. Оценка диагностической ценности различных тестов в национальной когорте больных с СК, выделение дополнительных критериев эффективности применяемых методов и определение факторов риска неблагоприятных исходов болезни – фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых катастроф, новые данные о заболеваемости, летальности и смертности при СК.

Большое значение имеет изучение факторы-предикторы ремиссии и рецидива, многофакторный анализ и интегральная систематизация факторов риска заболевания и смерти на основании которого возможно прогнозирование исход заболевания.

Развитие направления медицины в нашей стране направлено на оптимизации медицинской системы к мировым стандартам, решению ряда задач по снижению эндокринологических заболеваний.

---

[1] Практические рекомендации Американского Общества Эндокринологов, 2008, 32 С

[2] Aranda G, Careaga M, Hanzu FA et all/Accuracy of immunoassay and mass spectrometry urinary free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome. //Pituitary, 2016

В стратегическом плане действий по развитию Республики Узбекистан по пяти приоритетным направлениям на 2017-2021 годы «…Стратегия действий по охране здоровья в Республике Узбекистан»[3] направлена на улучшение здоровья и благополучия пациентов с заболеваниями, повышение качества и качества социальных и медицинских услуг у пациентов с заболеваниями, совершенствование системы здравоохранения, формирование здорового образа жизни среди населения, укрепление материально-технической базы амбулаторного здравоохранения…». При выполнении этих задач важно снизить уровень эндокринологических заболеваний за счет улучшения лечения пациентов с болезнью Кушинга и более эффективного использования современных технологий в качественном здравоохранении.

Настоящее диссертационное исследование в определённой степени соответствует задачам, обозначенным в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 г., в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года а также в других нормативно-правовых документах, имеющих отношение к данной области деятельности.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации[4]. Научные изыскания, направленные на совершенствование методов диагностики и лечения у пациентов с СК проводятся в ведущих мировых научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе: University of Massachusetts, National Institutes of Health (США), Oxford Centre for Diabetes, University of Oxford (Англия, Великобритания), University of San Paulo (Бразилия), Marshall University (Западная Виргиния), Bilim University (Туркия), Mahidol University (Таиланд), Endocrinology Department of Johns Hopkins Hospital (Мариленд, США), Endocrinology Department of Sachsenhausen Hospital (Франкфурт, Германия), Tel Aviv University (Телавив, Израиль), Эндокринологический научный центр Академии наук РФ (Москва, Россия), Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Е.Х. Туракулова (Узбекистан).

---

[3] Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 г., Постановление Президента Республики Узбекистан № ПП-3071

[4] Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: www.iso.nbu.edu.cn; www.english.tau.ac.il; www.istanbulbilim.edu.tr; www.massachusetts.edu; www.mahidol.ac.th; www.english.tau.ac.il; www.marshall.edu; www.nih.gov; www.usp.br; www.uhn.ca; www.unc.edu; www.uh.edu; www.niddk.nih.gov; www.wisc.edu; www.jcu.cz;www.meduniwien.ac.at/web/;www.usp.br; www.endocrincentr.ru/; med.uz/endocrinology и из других источников

В настоящее время мире ведутся много исследований посвященных эпидемиологии, диагностики, критериям эффективности лечения СК и мониторингу, в частности: достаточное количество кортизола и его адекватного уровня в крови, моче и слюне при лечении болезни Кушинга (University of Massachusetts, США); наблюдалось снижение осложнений и эффективности транссфеноидальной хирургии при лечении болезни Кушинга у детей (Bilim University, Турция); доказано развитии СК при большом количестве миелом, стертого адреналинового синдрома и первичной ассоциации адренокортикотропных гормонов (Mahidol University, Таиланд); было доказано различие клинических признаков СК при гипофизарной и надпочечниковой формах заболевания (Tel Aviv University, Израиль); Современная система диагностики и управления симптомами путем периодического определения уровня кортизола в моче и слюне, избегающая назначения дексаметазона при СК (National Institutes of Health, США); В результате изменения количества адренокортикотропного гормона вызванного феохромоцитомой, было доказано, что способствует развитию серьезных осложнений при СК (Marshall University, West Virginia); доказало развитие СК при нарушении циркадного ритма глюкокортикоидов (University of Sao Paulo, Бразилия); доказана роль развития СК при широком использование глюкокортикоидов в лечении заболеваниях аутоиммунной системы (National Institutes of Health, США); Создана система эпидемиологии, диагностики, лечения и мониторинга СК (Республиканский научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Я.А. Туракулова, Узбекистан).

В мире существует ряд исследовательских работ по эпидемиологии, диагностике, лечению и мониторингу СК, включая следующие приоритетные области: разработка национального регистра пациентов с диагнозом СК и обоснование системы профилактики заболеваний в регионе; обоснование роли СК в ближайших и отдаленных результатах лечения, света и хирургии; Обоснование осложнений плохих результатов лечения СК; оптимизация комплексной системы факторов риска заболеваний и смертности.

Степень изученности проблемы. По данным ВОЗ, у 4% пациентов с артериальной гипертонией (АГ) имеют патологию надпочечников]. Только в России АГ среди лиц обоего пола старше 18 лет охватила более 42 млн. человек, стала одним из самых распространённых заболеваний – синдромом АГ. В литературе мало работ и научных проектов, посвященных регистру СК, есть единичные публикации об этом. Так, согласно данным Valassi E[1], Santos A, Yaneva M. и др (2017 г) Европейский Регистр СК (ERCUSYN) в базе данных на 2011 год всего состояло 481 больных, из них 390 женщин и 91 мужчин, средний возраст (±s.d.): 44±14 years), собранных из 36 центров в 23 странах, включая пациентов с 2000 г. Пациенты были разделены на 4 главные группы: АКТГ-ЗСК (66%), АКТГ-НСК (27%), АКТГ-ЭСК (5%) и СК другой этиологии (2%). Авторы указывают на гетерогенность этиологии СК. Исследователи изучили в группах достоверность различий таких показателей, как гирсутизм, остеопороз позвоночника, переломы, СД, кожные симптомы, нарушения менструального цикла (НМЦ), снижение

либидо и ожирение. Независимо от начальных результатов, все исследования показали, что риск рецидива велик и может сохраняться в течение многих лет (Рубайлова Н.Ю.,2005, Ребров В.В., 2006, Martinez R, Bravo G, Burzaco J, 2008). Распространенность СК составляет в среднем 2-3 случая на миллион жителей ежегодно, из которых с адренальной аденомой – 0.6 случая на миллион. Эта форма СК встречается редко, но является самой частой причиной СК. В целом избыток АКТГ может наблюдаться и при эктопической секреции этого гормона. Соотношение заболеваний у женщин и мужчин 3:1. Имеется накопленный опыт для того, чтобы предположить наличие субклинического синдрома Кушинга (ССК) в большинстве случаев инцеденталом надпочечника. Независимо от этого, манифестный СК является серьезным заболеванием с высокой смертностью, и в каждом случае пациенту требуется немедленное лечение. Кроме того, необходима разработка алгоритмов пошагового определения степени тяжести пациента с целью выбора как нужного метода лечения индивидуально, так и предупреждения метаболических и нейроэндокринных осложнений.

На сегодняшний день в области диагностики и лечения нейроэндокринных заболеваний выполнены и выполняются (Халимова З.Ю., 2000, 2017, 2018; Урманова Ю.М., 2015) в практической хирургии нейроэндокринных заболеваний (Мелькишев В.Ф., Конов Б.В., Тиглиев Г.С. 1989; Махкамов К.Э., Азизов М.М., 2009, 2014). Не состоятельность диагностики и эффективного лечения синдрома Кушинга, который развивается из за патологической секреции гормонов кортизола и АКТГ является актуальным в диссертационной работе.

В литературе очень мало публикаций, посвященных оценке эффективности хирургического лечения АКТГ-ЗСК в сравнительном аспекте с другими видами лечения – лучевая терапия, консервативная, поиска способов прогнозирования постоперационного рецидива кортикотропиномы. Мало также и исследований в проведении скрининговых исследований СК в группах риска, практически нет работ по анализу данных регистров СК.

Признанной проблемой эпидемиологических обследований специализированными центрами является вопрос, представительны ли полученные цифры для всего населения. Хотелось бы отметить, что эпидемиологических исследований СК в РУз и в Средней Азии до сих пор не проводились. Таким образом, вышеизложенное, также отсутствие достаточного количества информации о степени инвалидности, сроках нетрудоспособности пациентов. Ведь исследования в этом направлении могут решить проблемы реабилитации больных и возвращение их к полноценному образу жизни, что диктует выполнение данной работы.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательскими работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках проекта Республиканского Специализированного научно-практического медицинского центра Эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова по плану научно-исследовательской работы АДСС 15.12.3 «Разработка и

внедрение ранних способов диагностики и высокотехнологических методов лечения синдрома Кушинга в Республике Узбекистан» (2009–2011 гг).

Цель исследования: Улучшить результаты лечения больных синдромом Кушинга путем усовершенствования методов диагностики, лечения и мониторинга данного заболевания по республике Узбекистан.

Задачи исследования:

рразработать регистр больных СК и изучить распространенность данного заболевания по РУз;

оценить эффективность существующих способов диагностики СК в зависимости от его этиологии;

выявить значимость различных скрининговых методов исследования в ранней диагностике данного заболевания;

анализировать ближайшие и отдаленные результаты медикаментозного, лучевого и хирургического лечения СК;

провести анализ причин летальности и неудовлетворительных результатов лечения СК по РУз;

определить факторы предикции ремиссии и рецидива болезни при различных формах СК;

провести интегральную оценку факторов риска заболевания и смертности;

разработать методику прогноза исходов заболевания на основе многофакторного анализа и оптимизация мониторинга больных с СК.

Объектом исследования. Объектом исследования явились результаты созданного и проведенного регистра 264 больных СК и данные ежегодного мониторирования состояния пациентов находящихся на учете в регионах по РУз обследованных и пролеченных в РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз с 2000 года по 2018 год, а также скрининг. Скриниговая исследования по выявлению субклинический СК в группе риска в трех регионах Республики (Наманганской, Кашкадарьинской, Хорезмской областях). При этом исследованию сплошным методом подвергнуты в целом 21990 лиц. Из них отобраны 2185 (10,1%) лиц с факторовами риска и фенотипическими признаками СК.

Предмет исследования служили слюна, моча, сыворотка крови для оценки степени эндогенного гиперкортицизма.

Методы исследований. В диссертации применены функциональные тесты, клинико-биохимические, гормональные, инструментальные, нейроофтальмологические, визуализационные, абсорбционная денситометрия и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Впервые оценена эпидемиологическая характеристика СК и его различных форм, согласно современной классификации, охарактеризована заболеваемость, смертность и летальность по РУз;

установлена объективная информация больных с СК с базовыми демографическими, антропометрическими, биохимическими, гормональными, визуализационными, клиническими характеристиками с уточнением этиологии СК по РУз;

впервые представлены результаты многофакторного анализа СК, установлены предикторы развития ремиссии, рецидива болезни и смертельных его исходов;

разработана шкала факторов риска и прогнозирования исходов болезни при различных формах СК, что позволит выработать оптимальную тактику в выборе методов лечения и профилактики осложнений;

впервые на обширном проспективном материале на основании создания национальной базы данных больных СК установлены частота клинических симптомов, оценка эффективности результатов лечения включая высокотехнологическую транссфеноидеальную аденомэктомию (ТАГ), частота различных осложнений и исходы болезни;

впервые проведен скрининг ССК в 3-х регионах РУз, что позволил выявить наиболее уязвимые группы риска для РУз и способствовал раннему выявлению активных форм болезни и прогнозированию частоты возможных не диагностированных случаев СК;

впервые по РУз для ранней диагностики ССК и СК внедрен неинвазивный и удобный способ - определения кортизола в слюне (КС), разработаны референсные значения КС и оценена чувствительность данного метода в сравнении существующим методом - кортизола в плазме крови и кортизола в суточной моче (КСМ).

Практические результаты исследования заключается в следующим:

создание национальной базы данных по СК позволяет получить исчерпывающую информацию о всех этапах заболевания от момента появления первых симптомов до установления диагноза до долгосрочных исследований болезни и проведения дальнейшего мониторинга состояния пациентов;

полученные клинические, гормональные, визуализационные данные при различных формах СК способствуют улучшению ранней и своевременной диагностики всех коморбидных состояний и позволят врачам в рассмотрении и лечении всевозможных проявлений болезни, тем самым улучшая долгосрочные прогнозы;

разработанная шкала факторной нагрузки и степени вероятности риска летальных исходов при СК поможет предупредить неблагоприятные исходы заболевания путем разработки комплексных мер профилактики осложнений и снижении частоты развития смертельных исходов.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством отобранных пациентов результатами функциональные тесты, клинико-биохимических, гормональных, инструментальных, нейроофтальмологических, везуализационных, абсорбционная и денситометрия и статистических методов исследования; точность полученных результатов статистических методов исследования и заключения основаны на сравнительном опыте международных и региональных исследований. Полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключение, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость полученных результатов. Теоретическая значимость результатов исследования заключается в том, что определены факторы риска, влияющие на рецидив СК после выполненного удаления опухоли, лучевой терапии (ЛТ) гипофиза в Узбекистане. Выявленная распространённость СК и факторов риска его развития у пациентов из групп риска СИ является основанием для выполнения целенаправленных профилактических мероприятий, способствующих активному выявлению данной категории больных с целью оказания своевременной помощи.

Практическая значимость работы заключается в возможности использования полученных результатов исследования при разработке предложений и рекомендаций по совершенствованию имеющихся методов ранней диагностики СК в группах риска: ожирение, СПКЯ, АГ, СД 2 типа и др. Доказана достоверная эффективность ТАГ при АКТГ-ЗСК и адреналэктомия (АЭ) при АКТГ-НСК по сравнению с другими видами лечения СК.

Внедрение результатов исследования. На основе результатов исследования по совершенствованию эпидемиологии, диагностики, лечения и мониторинга СК по Республики Узбекистан:

внедрены рекомендации «Эндогенный синдром Кушинга: вопросы мониторинга и лечения» (заключения Министерства здравоохранения 8н-д/74 от 5 апреля 2018 года). Данные методические рекомендации позволяют внедрить современные методы лечения и дальнейшее мониторирование состояния больных с синдромом Кушинга Республики Узбекистан.

внедрены методические рекомендации «Ранняя диагностика синдрома Кушинга: вопросы скрининга» (заключения Министерства здравоохранения 8н-д/74 от 5 апреля 2018 года). Данные методические рекомендации позволяют внедрить современную раннюю диагностику синдрома Кушинга среди населения во всех эндокринологических диспансерах Республики Узбекистан.

На основе результатов исследования по совершенстовования эпидемиологии, диагностики, лечения и мониторинга синдрома Кушинга по Республики Узбекистан внедрены в практику здравоохранения, в частности, в деятельность Республиканского Специализированного научно-практического медицинского центра Эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова, а также в клиническую практику Эндокринологических диспансеров Наманганской, Кашкадарьинской и Хорезмской областей (заключение Министерства здравоохранения 8н-з/220 от 30 ноября 2018 года). Внедрение научных результатов исследования позволит контролировать состояние здоровья пациентов с СК, проводить эффективную профилактику риска развития грозных осложнений СК и тем самым снизить риск инвалидизации и смертности.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 7 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 41 научных работ, из них: 20 журнальных статей, в том числе

11 в республиканских и 9 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации: Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 262 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

В первой главе диссертации **«Современное представления эпидемиология, диагностика и лечения синдрома Кушинга»** проанализированы аспекты эпидемиологических исследований СК в мире, его скринингу, а также, клинике, диагностике и лечению СК, его осложнениям и смертности. В зависимости от постановки решаемой задачи критически проанализированы результаты различных авторов, определены требующие своего решения в условиях РУз вопросы, при этом использованы результаты трайловых и многоцентровых исследований по изучаемой проблеме.

Вторая глава диссертации – **«Материалы и методы исследования эпидемиология, диагностика и лечения синдрома Кушинга»** отражает характеристику данных регистра, скрининга и ретроспективных исследований эпидемиологии, диагностики, лечения и мониторинга СК по РУз и примененные методы исследования, включая современные статистические методы. Автор ссылается на известные в мировой научной литературе клинические руководства по теме диссертации.

Объектом исследования явились ретроспективные данные пациентов обследованных и пролеченных в РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз с 2000 года по 2018 год, а также результаты созданного и проведенного регистра больных СК и данные ежегодного мониторирования состояния пациентов находящихся на учете в регионах по РУз. По данным исследования в период с 2000 по апрель 2018 года было зарегистрировано 264 пациентов, из них женщин – 182 (68,9%), мужчин – 82 (31,1%). Средний возраст в период манифестации болезни у мужчин составил 26,38 ± 3,4 лет, у женщин – 27,58 ± 3,4 лет. Дети и подростки составили 43 (16,3%) случая – из них 19 мальчиков и 24 девочек. Взрослые же составили 221 (83,7%) случаев и все они были трудоспособного возраста от 8 мес до 49 лет. Давность заболевания колебалась в пределах от 4 мес до 25 лет.

В таблице 1 дано распределение больных по полу и возрасту (по ВОЗ, 2007 г) (пациенты с 2000г по 2018 год).

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту (по ВОЗ, 2007 г)

Возраст, лет	Мужской пол n=82 (31%)	Женский пол n=182 (69%)	Всего n= 264 (100%)
раннее детство1-3 года	1 (1,2%)	1 (0,5%)	2 (0,8%)
первое детство 4-7 лет	-	2 (1,1%)	2 (0,8%)
8-12 лет	7 (8,5%)	7 (3,8%)	14 (5,3%)
подростковый период 12-16 лет	11 (13,4%)	14 (7,7%)	25 (9,5%)
юношеский период 17-21 год	14 (17%)	26 (14,3%)	40 (15,2%)
22–29	27 (33%)	52 (28,6%)	79 (30%)
30-44	21 (25,6%)	66 (36,3%)	87 (33%)
45-59	1 (1,2%)	14 (7,7%)	15 (5,7%)
60-74	-	-	-
75 и ст.	-	-	-

По этиологическому фактору пациенты были распределены на 3 основные группы: 1 гр. – пациенты с АКТГ-ЗСК– 219 (82,9%) больных, 2 гр. - пациенты с АКТГ-НЗСК – 41 (15,5%) случая и 4 (1,5%) пациента с АКТГ ЭСК. Методами лечения АКТГ-ЗСК явились хирургические (ТАГ и АЭ, оперативное лечение АКТГ эктопированных очагов), ЛТ и медикаментозная терапия (МТ). Анализ пролеченных пациентов с АКТГ ЗСК показал, что 111(49,8%) пациентов получали лечение в виде монотерапии, 112(50,2%) - комбинированное лечение. Анализ случаев АКТГ-ЗСК по РУз показал, что из 223 больных 173 (77,6%) были подвергнуты оперативному вмешательству, в том числе у 116 (67,1%) - ТАГ, у 53 (30,6%) -АЭ, у 4 (2,3%) пациентов АКТГ секретирующих опухолей печени, средостения, щитовидной железы, легких. ТАГ как монотерпия проведена у 39 (33,6%), в сочетании с АЭ и МТ у 74 (63,8%), у 3 (2,6%) проведена ТКАЭГ в составе комбинированной терапии. Из них 13 (11,2%) пациентов реоперированны методом ТАГ в связи с рецидивом. АЭ в целом была выполнена у 53 (23,8%) пациентов (одностороннее 39 (73,6%), двухстороннее 14 (26,4%) из них 43 (81,1%) в сочетании с другими методами терапии. ЛТ в целом была выполнена у 13 (5,8%), как монотерапия у 3 (23,1%), в составе комбинированной терапии в 10 (76,9%) случаях. МТ в целом получили 160 (71,7%) пациентов, у 58 (36,3%) как монотерапия, у 102 (63,7%) дополнительно к другим видам терапии. Методом лечения АКТГ-НСК явилось только хирургическое удаление образования надпочечника путем АЭ, который был проведен у 40 пациентов.

Согласно рекомендациям ВОЗ и Американской Ассоциации Эндокринологов (2008 год), были проведены избирательные СИ СК в трех регионах РУз поэтапно. Были выполнены СИ 21990 лиц в Кашкадарьинской, Наманганской и Хорезмской областях, из которых было отобрано 2185 лиц мужчин - 639 (29,2%), женщин - 1546 (70,7%).

На 1 этапе среди лиц определенных предприятий, колледжей отобраны лица включённые в группы риска, которым заполнялась анкета (опросник), данные лица подвергались полному осмотру врачом-эндокринологом. Изучались жалобы, анамнез и объективные симптомы, антропометрия, а так

же лицам ГР с СКК проводился забор КС в специальные контейнеры (в Кашкадарьинской и Хорезмской области) и КСМ (в Наманганской области).

Для выявления ранних стадий СК важно сосредоточить внимание на группе людей имеющих следующую комбинацию факторов риска: СПКЯ, бесплодие, а также ожирения в сочетании с гирсутизмом, неконтролируемым СД 2 типа и АГ. Принцип формирования групп риска по СК основывался на наличии у них трех и более ФР. У 67 лиц ГР с повышением уровня КС более 4,3 нг/мл и КСМ более 203 нмоль/л – проводили полное клинико-гормональное, инструментальное, визуализационное исследование для диагностики и дифференциальной диагностики различных форм СК в условиях РСНПМЦЭ. При выявлении повышенных уровней кортизола в крови (КК) дополнительно рекомендованы исследования по стандарту обследования СК, согласно международным стандартам.

При отсутствии изменений в повторных исследованиях КК (61 пациентов) у ГР, взят на диспансерный учет и подвергаются обследованию два раза в год. Итак, согласно международным рекомендациям (2008г.) и поставленным задачам исследовали уровень кортизола в слюне/моче.

Проводились клинико-биохимические методы, гормональные (КСМ, КС, КК), функциональные тесты (малая и БППД, ритм секреции кортизола), а также инструментальные (нейроофтальмологические, рентгенологические – МРТ гипофиза, МСКТ надпочечников, рентгенологическая абсорбционная денситометрия и статистические методы исследования.

Статистические расчеты проведены в программной среде Microsoft Windows с использованием пакетов программ Microsoft Excel-2007 и Statistica version 6.0, 2003. Полученные данные отражены в диссертации в виде M±m, где M — среднее значение вариационного ряда, m — стандартная ошибка среднего значения. Достоверность различий между независимыми выборками определялась по методу Манна-Уитни и Стьюденту, в оценке динамики в парных рядах использован критерий Вилкоксона. Корреляционную связь (r) между независимыми выборками выявляли с использованием метода Спирмена. *Отношение шансов (OR, odds ratio)* — это широко используемый статистический показатель, позволяющий сравнивать частоту воздействия факторов риска в эпидемиологических исследованиях, который был так же использован в работе. Отношение шансов является ретроспективным сравнением влияния данного факторы риска на две группы лиц. Отношение шансов и относительный риск, используемые для измерения связи между двумя переменными, вычисляли с помощью процедуры ***Crosstabs***.

Так же был использован один из методов математико-статистического анализа - системное прогнозирование, при помощи которого путем сопоставления прогностических таблиц определена степень риска развития рецидивов и смерти у пациентов с СК. Эта методика использована в данной работе для сравнительной оценки характерности предикторов ремиссии при различных этиологических формах СК, для определения факторы риска развития рецидива у пациентов с АКТГ-ЗСК, а так же для определения степени вероятности наступления летальных исходов при СК.

В третье главе **«Распространенность СК по РУз по данным регистра»** приведены результаты анализа регистра больных СК. Согласно поставленным задачам, в разрезе исследования распространенности СК по РУз на основании активного выявления регистра больных, существующего с 2012 года.

По этиологическому фактору пациенты были распределены на 3 основные группы: 1 гр. – пациенты с АКТГ-ЗСК– 219 (82,9%) больных, 2 гр. - пациентки с АКТГ-НСК – 41 (15,5%) случая и 4 (1,5%) пациента с АКТГ-ЭСК (таб.2)

Таблица 2

Этиологическая классификация СК по РУз

Эндогенный СК по РУз (264 б-х)	
АКТГ - ЗСК 84,5% (223 б-х)	**АКТГ - НСК 15,5% (41 б-х)**
АКТГ зависимый гипофизарной этиологии 98,2% (219 б-х)	кортикостеромы 90,2% (37 б-х)
АКТГ эктопированный СК 1,8% (4 б-х)	адренальная карцинома 4,9% (2 б-х)
	макронодулярная гиперплазия 4,9% (2 б-х)

С 2002 года по 2017 год было зафиксировано 33 (12,5%) случая смерти у больных с СК, из них 29 (87,9%) с АКТГ- ЗСК и 4 (12,1%) с АКТГ- НСК случая, причинами которых явились в основном ССК в 18 (54,5%), гнойные осложнения СД в 9 (27,3%). В таблице 3 дано результат регистра больных с СК по РУз на апрель 2018 г.

Таблица 3

Состояние регистра больных с СК на апрель 2018 г. по РУз

Всего Об (м:ж) На 01.04.18	**АКТГ зависимый**	**АКТГ не зависимый**	**АКТГ эктопированный СК**
231 (68:163)	Общ (м:ж)	Общ (м:ж)	Общ (м:ж)
	190 (60:130)	37 (7:30)	4 (1:3)

Население РУз на 1 августа 2017 года составляло 32 345 000 млн. Проведенный мониторинг и регистр СК по 13 областям и г. Ташкенту РУз показал, что на 1.04.2018г. состоит на учете 231 больных с эндогенным СК из них 163 (70,6%) женщин и 68 (29,4%) мужчин.

Результаты регистра СК по некоторым областям показали низкую частоту распространенности 0,3-0,6 случаев на 100.000 тыс. населения исследуемых областей, что в 10 раз ниже данных литературы и более 1000 больных остаются не диагностированными (таб.4).

Как видно из таблицы 4, СК чаще была наблюдалась в г. Ташкенте (1,57), Ташкентской (1,66), Наманганской (1,06) областях на 100 тыс. населения. А наименьшее число - в Джизакской (0,23), Хорезмской (0,39), Ферганской –(0,42), РКК (0,45) областях. Подобная неравномерность встречаемости СК в регионах РУз связано с низкой выявляемостью больных.

Таблица 4

Гендырные особенности СК по РУз

Регионы (количество нас. тыс)	Всего Общ (м:ж) На 01.04.18	Частота заб-ти на 100 тыс. населения	АКТГ-ЗСК	АКТГ-НСК	АКТГ-ЭСК
			Общ (м:ж)	Общ (м:ж)	Общ (м:ж)
Сурхандарьинская (2.462.3 тыс.)	14 (6:8)	0,57	12 (7:5)	2 (1:1)	-
Кашкадарьинская (3.088.8 тыс.)	15 (4:11)	0,49	14 (4:9)	1 (жен)	1 (жен)
Бухарская (1.843.5 тыс.)	17 (9:8)	0,92	14 (8:6)	1(жен)	2 (1:1)
Самаркандская (3.651.7 тыс.)	20 (6:14)	0,55	14 (5:9)	6 (1:5)	-
Наманганская (2.652.4 тыс.)	28 (10:18)	1,06	24 (9:15)	3 (1:2)	1(жен)
Андижанская (2.962.5 тыс.)	19 (3:16)	0,64	11 (2:9)	8 (1:7)	-
РКК (1.817.5 тыс.)	8 (4:4)	0,44	6 (4:2)	2 (0:2)	-
Ферганская (3.564.8 тыс.)	15(3:12)	0,42	13 (2:11)	2 (1:1)	-
Джизакская (1.301 тыс.)	3(0:3)	0,23	2 (0:2)	1 (0:1)	
Навоийская (942.8 тыс.)	-	-	-	-	-
Сырдарьинская (803.1 тыс.)	8(2:6)	1,00	6 (1:5)	2 (1:1)	
Ташкентская (2.829.3 тыс.)	38(8:30)	1,66	36 (8:28)	2 (0:2)	
Харезмская (1.776.7 тыс.)	7(1:6)	0,39	7(1:6)	-	-
г.Ташкент (2.424.1 тыс.)	38(12:26)	1,57	31(11:20)	7(1:6)	-
Всего (абс)	231(68:163)	0,68	190(60:130)	37 (7:30)	4(1:3)

Примечание: м:ж – мужчины и женщины, абсолютные числа

Далее нами изучено прогнозируемое количество пациентов с СК по РУз (таб.5). В целом по РУз должны состоять 1264 пациентов с СК, из которых всего 264 пациентов выявлены, то есть из 5 больных только 1 диагностирован, что является серьезным показателем. Ровно 1000 пациентов с СК находятся под высоким риском развития грозных осложнений и состояний приводящих к высокой инвалитизации и летальности. По литературным данным заболеваемость по СК в среднем составляет 40 случая на миллион населения, по нашим же данным эта цифра составляет 7,3 случая на миллион населения. Частота заболеваемости составляет на сегодняшний день 0,68 на 100 тыс. населения, а по прогнозам должна соответствовать 3,98 на 100 тыс. населения. Подобная эпидемиологическая ситуация ставит серьезные задачи перед специалистами, ибо, ежегодно из 90 вновь

выявленных случаев 4/5 части (72 больных) также будут обречены на инвалидность.

Таблица 5

Прогнозируемое число пациентов с СК по РУз

Регионы	Всего состоит на 01.03.18	Частота заболеваемости на 100 тыс. нас.	Всего должно состоять на 01.03.18	Прогнозируемая частота заболеваемости на 100 тыс. нас.
Сурхандарьинская 2.462.300 млн.нас.	14	0,57	98	3,95
Кашкадарьинская 3.088.800 млн.нас.	15	0,49	124	3,95
Бухарская 1.843.500 млн.нас	17	0,92	74	3,97
Самаркандская 3.651.700 мл.нас.	20	0,55	146	3,98
Наманганская 2.652.400 млн.нас.	28	1,06	106	3,96
Андижанская 2.962.500 млн.нас.	19	0,64	119	3,96
РКК 1.817.500 млн.нас.	8	0,44	73	3,97
Ферганская 3.564.800 млн.нас.	15	0,42	143	3,97
Джизакская 1.301.000 млн.нас	3	0,23	52	3,98
Навоийская 942.8 тыс.нас.	-	-	38	3.91
Сырдарьинская 803.1 тыс нас.	8	1,00	32	3,97
Ташкентская 2.282.930 млн.нас.	38	1,66	91	3,21
Хорезмская 1.778.704 млн.нас.	7	0,39	71	3,93
г. Ташкент 2.424.100 млн.нас.	38	1,57	97	4,12
Всего (абс)	231	0,68	1264	3.95

Далее для установления причин запоздалой диагностики СК нами анализированы факторы, способствовавшие отстроченной диагностики. Результаты показали, что заболевание установлено в течении 1 года болезни у 35,2% (93) пациентов, у 41,3% (109) пациентов установлена - от 1 до 3х лет и у 23,5% (62) – более 3х лет.

При этом 64,8% больных с СК (171 больных) принимали неадекватную, неспецифическую терапию у специалистов различного профиля с диагнозом ожирение, acne vulgaris, остеопороз, АГ, НМФ и тд. (таб.6), что более усугубляло состояние пациента и являлось причиной увеличения частоты различных осложнений и возможно смертности в этой популяции больных.

Анализ причинных факторов предшествовавших манифесту СК показало лидирующее положение стрессовых ситуаций (38,3%), а так же ЧМТ (7,6%), беременность (6,1%) и оперативные вмешательства с инфекционными заболеваниями по 3,4%. Долевое участие родов (2,3%), гепатита (1%), абортов (0,38%) и кровотечений (0,76%) было значительно низко.

Таблица 6

Частота ошибочной диагностики СК в периоде манифеста

специалисты	АКТГ – ЗСК Авс (%)	АКТГ – НЗСК Авс (%)	АКТГ эктопирован СК Авс (%)	Всего Авс (%)
кардиолог	34 (15,5%)	11 (26,8%)	1 (25%)	46 (17,4%)
невропатолог	4 (1,8%)	1 (2,4%)		5 (1,9%)
терапевт	91 (41,6%)	12 (29,3%)		103 (39%)
педиатр	6 (2,7%)	1 (2,4%)		7 (2,7%)
гинеколог	39 (17,8%)	8 (19,5%)	2 (50%)	49 (18,6%)
травматолог	3 (1,4%)	-		3 (1,1%)
кожвенеролог-дерматолог	4 (1,8%)	-	1 (25%)	5 (1,9%)
аллерголог	1 (0,5%)	-		1 (0,4%)
уролог	5 (2,3%)	1 (2,4%)	1 (25%)	7 (2,7%)
нефролог	3 (1,4%)	-		3 (1,1%)

Изучение отягощенности по анамнезу жизни пациентов выявило, что наследственность по СД 2 типа была отягощена у 8 больных (3%), СД с АГ– у 16 (6,1%), при этом у 31 (11,7%) имело место в роду ожирение. Следует, отметит, что у 28 % многих пациентов имелись эндокринные «маски» манифеста болезни в виде СПКЯ, АГ и ожирения без патогномоничных симптомов СК, что значительно затрудняло диагностику заболевания на раннем этапе.

На момент первичной диагностики у больных с СК доминировали - остеопороз 58,3%, стероидная миопатия 43,9%, НМЦ 33,7%, вторичная аменорея 20,5%, СД 32,6%. Причем стероидная миопатия и НТГ достоверно чаще встречались у пациентов с АКТГ НЗСК (51,2% и 26,8% против 41,55±3,34 и 17,35±2,56 с АКТГ – ЗСК), что указывает на отсроченность правильного диагноза СК с развитием серьёзных осложнений.

Важным исследованием при СК являются оценка состояния углеводного обмена, которые встречаются от 10 до 40 % и усугубляют исходы болезни (Fardet L[1], Petersen I, Nazareth I., 2012). Из 264 пациентов с СК на момент диагностики заболевания 51,5% (136) пациентов имели различные НУО, из них 4,5% (12 больных) в течение ряда лет лечились по поводу СД, и диагноз СК не был установлен. Необходимо отметить, что декомпенсация СД имело место у 23 больных с АКТГ – ЗСК, в то время как у больных с другими формами СК имели место субкомпенсированные нарушения углеводного обмена. Данная ситуация связана с тем, что больные с АКТГ – ЗСК имеют относительно медленно прогрессирующее течение и длительно находятся без установленного диагноза СК, что и способствовало развитию и

декомпенсации СД. В то время как у больных с АКТГ -НСК и АКТГ- ЭСК период от момента манифеста болезни до установления диагноза составили до 6 мес. против 2,5 лет при АКТГ- ЗСК

Анализ гормональных показателей у больных СК на момент диагностики болезни у больных с АКТГ-ЗСК выявил следующее: АКТГ составил от 52,3 до 87,9 нг/мл и в среднем составило 64,2 ± 2,99 нг/мл и указывали на явное наличие АКТГ ЗСК. Следует отметить, что достоверно значимое ($p < 0,01$) повышение уровня АКТГ было обнаружено у всех 4-х пациентов с АКТГ-ЗСК (82,4±4,28), который диктовал нам о необходимости проведения дополнительных визуализационных методов в целях поиска эктопического очага гиперсекреции АКТГ. У пациентов же с АКТГ–НСК уровни АКТГ оставались нормальными или низкими и составили в среднем 24,1±7,27 нг/мл. Согласно международным стандартам нами исследован ритм секреции кортизола и КСМ. У больных с АКТГ – ЗСК, несмотря на значительно повышенные уровни кортизола, ритм его секреции в течение дня сохранялся, имея тенденцию к снижению в вечернее время. При этом пациенты с надпочечниковым или эктопическим вариантами гиперкортицизма имели нарушенный ритм с достоверно высокими ($p<0.01$) значениями кортизол в 18:00 – 1185±67,8 нмоль/л и 1132±54,8 нмоль/л и в 23:00 – 970,7±27,3 и 1482±46,9 нмоль/л соответственно, по сравнению с гипофизарным СК.

На фоне проведения БППД уровни кортизола у больных с АКТГ – ЗСК подавились на 61,3%, АКТГ-НЗС – 39,2 и АКТГ-ЭСК 33,3%, то есть у больных 2х последних групп достаточного подавления уровня кортизола не было, что указывает на наличие автономного очага гиперсекреции кортизола или АКТГ, поиск которого мы проводили в своих последующих этапах работы.

Согласно клиническим протоколам, следующим этапом диагностики СК была локализация очага гиперсекреции АКТГ/кортизол, топическая и дифференциальная диагностика. Важным способом топической диагностики СК является метод нейровизуализации – МРТ и МСКТ. Как показали результаты анализа МРТ данных национального регистра СК по РУз, из 264 пациентов в 219 (82,9%) случаях МРТ обнаружила наличие патологического очага в гипофизе. Из них в 88 случаях (40,2%) обнаружены – пикоаденомы, в 54,8% (120 больных) – микроаденома и в 2,3% (5 больных) – макроаденома гипофиза. У 17,1% (45 больных) – отклонений от нормы в гипофизе не обнаружено, более того у 3 х (1,4%) больных при наличии явных клинико-гормональных данных АКТГ-ЗСК в гипофизе патология не обнаружена. По МСКТ надпочечников выявлено, гиперплазия обеих надпочечников у 186 (84,9%) больных с АКТГ ЗСК, узелковая гиперплазия обеих надпочечников – у 20 (9,1%), инцеденталома у 3х (1,4%), узелковая гиперплазия одного надпочечника у 7 (3,2%) и не выявлено изменений у 3 (1,4%) пациентов. У больных с АКТГ-НЗСК - кортикостерома у 37(90%) (левостороняя - у 27 (65,9%) и правосторонняя - у 10 (24,4%), адренальная карцинома – у 2 (4,9%), узелковая гиперплазия одного надпочечника - у 2 (4,9%). У больных с АКТГ-ЭСК - выраженная гиперплазия надпочечников у всех 4х пациентов. 4

пациента с клинической картиной СК, нормальными характеристиками гипофиза на МРТ и двусторонней гиперплазией надпочечников были подвергнуты МСКТ брюшной и грудной полости и обнаружены: образования в легких, щитовидной железе, печени и средостении (по одному случаю), которые в последующем были направлены к онкологу для лечения.

В определении тяжести состояния, наличия осложнений в МПКТ нами в 227 случаях (92,3%) СК проведено DEXA сканирование позвоночника и головки бедра. Так как одним из серьёзных проявлений СК являются остеопения и остеопороз костей, осложняющиеся переломами позвоночника, ребер, приковывая больных к постели, увеличивают неблагоприятные исходы болезни (Wagenmakers M[1], Roerink S, Gil L, Plantinga T. и др, 2015 г).

При этом, остеопороз был выявлен у 59,82 % больных с АКТГ-ЗСК, у 51,22% больных с АКТГ-НСК; Остеопения - с АКТГ-ЗСК в 28,7 % случаев, с АКТГ-НСК – у 31,7%. Такая картина изменений минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у больных с СК свидетельствует не только о высоком риске патологических переломов, но, и указывает на значительную отсроченность своевременной диагностики, отсутствие длительного периода ремиссии. Более того, нарушение МПКТ имело одинаковую тенденцию с преобладанием случаев остеопороза независимо от вида СК.

Смертность у больных с СК в 4 раза чаще, чем в популяции, что обусловлено развитием осложнений СК, которые коррелирует с прямым и непрямым эффектами избытка глюкокортикоидов и поэтому первичной целью превенции и лечения осложнений СК является коррекция гиперкортизолизма (G. Arnaldi et all, 2003). Так, по нашим данным наиболее частым осложнением СК были сердечно-сосудистые осложнения (ССО) у 82,2% больных с преобладанием АГ у 54,3±3,07% и не зависимо от типа СК. Более того, злокачественная АГ составила в 14,4% случаев, острый инфаркт миокарда (ОИМ) - у 18 (6,8%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) у 9 (3,4%), тромбоэмболия у 8 (3,0%). Осложнения в виде нарушения МПКТ включая низкотравматические переломы были зарегистрированы в 87,9%, в том числе остеопения - у 29,55±2,81% и остеопороз у 58,33±3,04%.

Репродуктивные нарушения (РН) в целом имело место у 86%, в том числе НМФ (33,7%), аменорею (22,7%), бесплодие у женщин (11,9%), импотенции у лиц мужского пола (17,7%).

Нарушения углеводного обмена (НУО) (нарушение гликемии натощак (НГН), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), СД 2 тип) установлены у ½ больных - у 51,5% (136 больных) с СК: СД 2 тип - у 32,58±2,89%, НТГ - у 18,56±2,4%, НГН - у 0,38±0,38%. Итак, высокая частота развития осложнений у больных СК объясняется запаздыванием ранней диагностики и плохой активной выявляемостью больных с ССК в группах высокого риска, что послужило основанием для проведения СИ и для активного выявления по РУз.

Анализ коморбидных состояний у пациентов с СК выявило, высокую частоту хронического холецистита (57,2±3,05%), хронического гепатита не вирусной этиологии - 25,38±2,68%, хронического панкреатита - 30,68±2,84%,

анемии - 20,55±2,74% и гипотиреоза - 13,64±2,12%, которые достоверно чаще встречались при АКТГ-ЗСК.

Анализ развития осложнений при СК в зависимости от давности показал наличие прямой зависимости от длительности заболевания. Установлено, преобладающее большинство и достоверно высокая частота осложнений в ранние сроки болезни у больных с АКТГ-НСК, что объясняется агрессивным и быстрым течением, что перекликается данными литературы.

С увеличением длительности болезни повышается частота развития смертных исходов. Более того, преобладающее большинство случаев среди умерших больных (27,3% и 12,1%) составляют лица, которые длительно лечились у других специалистов и принимали неспецифическую терапию.

Анализ заболеваемости у умерших пациентов показало, что почти половину составили мужчины (42,42±8,74%), хотя распределение пациентов по полу при манифесте заболевания, при разделении на виды эндогенного СК и тд. всегда было больше в сторону женщин ($p<0,01$). Смертность была выше в группе АКТГ-ЗСК (87,9%), чем в группе пациентов с АКТГ-НСК (12,1%). Характер течения заболевания умерших пациентов был достоверно быстропрогрессирующим в 87,9% ($p<0,05$) случаев и торпидным в 12,1% ($p<0,05$) случаев. Клиника умерших пациентов была более выраженной 63,64±8,5 ($p<0,01$) и достаточно осложненной 33,33±8,33% ($p<0,001$). Неактивная форма заболевания наблюдалось у 9,09±5,08% случаев из умерших пациентов, гораздо чаще наблюдалась активная форма у 90,91±5,08%. Анализ динамики после лечения пациентов умерших показал, что в 24,24±7,58% ($p<0,001$) случаев наблюдалась положительная динамика после терапии у пациентов умерших и соответственно отрицательная динамика в 75,76±7,58% ($p<0,001$) случаев. Не достигнуто ремиссии у пациентов умерших в 68,94±2,85%, ремиссия достигнута только в 24,24±7,58% ($p<0,001$) и из них развился рецидив18,94±2,85% случаях.

Таким образом, не голословно можно заявить, что, характер, клиническое проявление, течение заболевания, динамика состояния и достигнутый результат после лечения являются основополагающими факторами смертности у пациентов с различным эндогенным СК.

Анализ осложнений у больных с СК умерших показало, что злокачественное АГ было установлено у 60,61±8,64% ($p<0,001$). Частота кардиомиопатии так же было высоким 63,64±8,5% ($p<0,001$). Нарушение МПКТ было установлено у 96,9% пациентов из них у 9,09±5,08% ($p<0,01$) остеопения и у 87,88±5,77% ($p<0,001$) остеопороз.

Одним из самых грозных осложнений у пациентов с СК было НУО, частота которого значительно превышала у умерших пациентов 81,7% ($p<0,001$). Легкая форма НУО как НТГ встречались гораздо реже, чем тяжелые формы НУО как СД в 78,79±3,03% случаях ($p<0,001$). Стероидная миопатия одна из явных признаков СК встречалась в 2 раза чаще у умерших пациентов. Нарушение белкового обмена проявлялось как МКБ у умерших пациентов 36,36±8,5% ($p<0,05$).

Таким образом, различны грозные осложнения как ССО в виде злокачественной АГ приводящий к инфаркту миокарда и ОНМК, НУО в виде

СД различной тяжести, нарушение МПКТ в виде остеопороза являлись причиной повышенной смертности при СК.

В 4 главе **«Оценка и мониторинг ближайших и отдаленных результатов лечения СК»** была выполнена оценка и мониторинг ближайших и отдаленных результатов различных видов лечения СК.

Основной целью лечения больных с СК является достижение ремиссии. Так как ремиссия способствует снижение общей массы жира, улучшает кардиоваскулярные факторы риска. Доказано, что уровень кортизола в ранний послеоперационный период может являться критерием прогноза рецидива СК в ближайшие и отдаленные периоды.

Таблица 7

Характеристика состояния больных с СК по данным регистра (n=264)

№	Состояние пациентов	АКТГ-ЗСК (%±m) n=219	АКТГ-НСК (%±m) n=41	АКТГ ЭСК (%±m) n=4	Всего (%±m) n=264
1	Ремиссия n=188	65,3±3,22	92,68±4,12***	75,3±2,83	71,1±5,63
2	Активные (НДР, Р) n= 76	34,7±2,63	7,3±1,83**	24,7±2,53*	28,9±5,63

Примечание: - достоверность различий по сравнению к АКТГ зависимому СК, где *** $p < 0,001$. (НДР-пациенты у которых не достигнуто ремиссии, Р- пациенты у которых развился рецидив)

Установлено, что у 71,1±5,63% больных достигнута ремиссия, у 28,9±5,63% больных в целом ремиссия не достигнута. В таблице 8 дана активность процесса гиперкортицизма при различных формах заболевания. Высокая частота ремиссии обнаружена у больных с АКТГ-НЗСК, которая составила 92,68±4,12% случаев, и только лишь в 2х случаях развился рецидив болезни из-за неблагоприятного исхода с развитием метастазов после операции по поводу адренальной карциномы (таб.7).

Как свидетельствуют результаты, у 71% больных с СК по РУз достигнута ремиссия. Причем наименьшая ремиссия наблюдалась у больных с АКТГ–ЗСК и составила 65,3%, что созвучно с данными литературы.

Далее анализируя причины не достижения ремиссии и развития рецидивов болезни при АКТГ-ЗСК сравнивали эффективность примененных методов лечения и выявили, что независимо от методов лечения рецидив болезни развивается от 5,9% при ЛТ, 11,7% при ТАГ и до 15,6% при АЭ. Более того, наибольшей эффективностью обладают ТАГ (72,7%) и ЛТ (61,8%).

Методом выбора в лечении СК является оперативное удаление опухоли. Так, по РУз 77,6% (173 случая) были оперированы, в том числе у 113 (65,4%) - ТАГ, у 3х (1,7%) - ТКАЭ, у 4 (2,3%) - удаление эктопированного очага секреции АКТГ, у 53 (30,6%) – АЭ. Результативность оперативного вмешательства оценивали по уровню кортизола.

Далее исследовался уровень гормонов у больных в зависимости от исходов лечения (табл.8). Как видно из таблицы 8, у пациентов в ремиссии

ритм секреции КК, КСМ и КС– были в норме, в то время как у больных без ремиссии – достоверно повышенными.

Таблица 8

Уровни АКТГ и кортизола у больных АКТГ-ЗСК в зависимости от исходов лечения

№	Гормоны	Нормативные значения	Пациенты у которых достигнута ремиссия (M±m)	Пациенты у которых не достигнута ремиссии (M±m)
1	АКТГ, нг/мл	<50, Мед.= 15.0	34,1±1,12	64,1±3,15**
2	Кортизол крови в 9.00, нмоль/л	260-720	421,5±27,33	960,7±56,3**
3	Кортизол крови в 18.00, нмоль/л	< 350	334,5±17,10	635,9±58,19**
4	Кортизол крови в 23.00, нмоль/л	< 50	52,6±1,49	602,9±42,28***
5	КСМ, нмоль/л	38-208	109,0±7,58	243,2±24,65**
6	Кортизол в ночной слюне	До	4,00±0,50	22,4±9,55***

Примечание: - достоверность различий по сравнению с группой пациентов у которых достигнута ремиссия, где * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,01.

Следующим шагом исследований явился поиск наиболее достоверно значимого маркера, играющего прогностическую роль в группе больных с ремиссией и рецидивом опухоли после ТАГ, ЛТ и др. видов лечения СК, то есть факторы предикции ремиссии СК. Была определена достоверность различий между такими параметрами, уровень КСМ, гликемии натощак и уровнем АД (P < 0,05). Результаты многофакторного интегрального анализа показали, что предикторами ремиссии СК являются: клинические предикторы: степень тяжести, размер аденомы, агрессивность течения и возраст больных; биохимические критерии: постоперативные базальные уровни кортизол менее 2 μg/dL; АКТГ менее 34 pg|de; КСМ менее 50 ммоль/л. После анализа данных по частоте ремиссий и рецидивов, была изучена корреляционная связь между уровнем свободного КК в раннем постоперационном периоде после ТАГ или АЭ и частотой рецидивов.

Результаты наших исследований подтверждают данные литературы, в частности исследование, выполненное Romanholi DJ,Machado MC, 2008 г. По их данным найдена прямая корреляционная связь между концентрацией КСМ в раннем постоперационном периоде и частотой ремиссий, а именно у пациентов с наименьшим содержанием КСМ (менее 2 μg/dL) в раннем периоде после ТАГ ремиссия наступала в 98% случаев (по нашим данным 84,4% случаев), уменьшаясь по мере возрастания средних значений кортизола.

И наконец, была изучена степень обусловленности и этиологическая доля факторы риска летальности и разработана шкала степени обусловленности и этиологической доли факторы риска летальности при СК.

Таблица 9

Шкала степени обусловленности и этиологическая доля факторов риска летальности при СК

Степень обусловленности	Диапазон ОР	Факторы
Высокая	>3,0	САГ3, повышенный АКТГ, повышенный кортизол сут мочи, высокий уровень кортизола в 9-00; высокий ИМТ, низкий уровень калия в крови, низкий уровень ЛПВП, повышенный уровень триглицеридов; высокий уровень кортизола в 23-00, гипергликемия, повышенный уровень холестерина, гипернатриемия; остеопороз, васкулиты, гнойно воспалительные заболевания мягких тканей,
Средняя	2,0-3,0	уровень кортизола в 23-00; гипергликемия, повышенный уровень холестерина; гипернатриемия; остеопороз, васкулиты, гнойно воспалительные заболевания мягких тканей, высокий
Низкая	1,5-2,0	гипернатриемия; остеопороз, васкулиты, гнойно воспалительные заболевания мягких тканей

Таким образом, разработанная шкала степени обусловленности и этиологической доли факторы риска летальности позволила идентифицировать факторы по 3-м степеням позволяющая разработать комплекс мер профилактики осложнений и снижении частоты развития смертельных исходов (таб.9).

В пятой главе **«Ранние способы диагностики СК и их результативность»** диссертации освещены результаты СИ.

При этом определение КС в группах риска выявило следующие изменения: у 385 пациентов (17,6%) был выше 4,3 нг/мл (Хорезмская и Кашкадарьинская области), а в КСМ – у 198 (9%) больных (Наманганская область) составил выше 208 нмоль/мл, которые были подвергнуты дальнейшему протоколу исследования.

В целом из выявленных 67 лиц с ССК, в 4 случаях (1 пациент с неконтролируемым СД 2 типа и 3 пациентки с ожирением и СПКЯ) установлен АКТГ-ЗСК и проведена ТАГ. Остальные лица с ССК (63 случая) находятся под нашим наблюдением каждые 3-6 мес. подвергаются обследованию согласно стандарту. За 8 месяцев наблюдения выявлены еще 2 случая (пациентка с АКТГ-ЗСК из группы риска лиц с ожирением и НМЦ, и пациентка с АКТГ-ЭСК из группы лиц с ожирением и АГ). После установления диагноза пациенты были прооперированы по поводу кортикотропиномы и один пациент прооперирован по поводу образования легких в настоящее время находятся в ремиссии.

Изучение диагностической ценности КС у больных с СК по сравнению со здоровыми лица аналогичного пола и возраста показало, что у больных с СК показатели КС достоверно выше чем у здоровых.

Результаты определения КС в 2х регионах - Хорезмской и Кашкадарьинской областях выявило из обследованных 874 и 609 лиц, у 385 лиц двух регионов КС был повышен, что составило 26%. Из них в 54 (3,6%) случаях установлен ССК и из них у 3 (0,2%) СК.

В Наманганской же области скрининг проводился определением КСМ, из отобранных 702 лиц ГР, у 198 (28%) больных его уровни были повышенными и составили в среднем 218±5,22 ммоль/л, среди которых в 13 (1,9%) случаях был выявлен ССК и из них у 3 (0,4%) СК.

Таким образом, в Хорезмском, Наманганском и Кашкадарьинском регионах в ходе скринингового исследования у 67 - выявлен ССК, из них в 6 случаях явный СК (АКТГ-ЗСК у – 5, у одного АКТГ-ЭСК). Было установлено, что из 67 лиц с ССК – 19 (28,6%) страдали СПКЯ, 8 (11,9%) СД 2 типа, 17 (25,4%) АГ, НМФ у 23 (34,3%) лиц с сочетанием ожирением и из 6 пациентов с СК 2 (13%) страдали НМФ, 1 (5,9%) с АГ, 1 (5,3%) с СПКЯ, 2 (12,5%) с СД 2 типа.

Результат исследования показал, что исследование КСМ является неинвазивным и легко выполнимым, более чувствительным (83,8%) чем КСМ (73,6%) не требующем затраты времени на сбор материала, как при сборе суточной мочи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации Наримовой Г.Д. на тему: «Эпидемиология, диагностика, лечение и мониторинг Синдрома Кушинга по Республике Узбекистан» на соискание ученой степени доктора медицинских наук могут быть сделаны следующие выводы:

1. Создание национальнього регистра больных СК по РУз позволила установить низкую частоту распространенности СК от 0,23 до 0,64 случаев на 100 т. н., что в 10 раз ниже литературных данных. Относительно высокая частота заболеваемости зафиксирована в г. Ташкент (1,57), Наманганской (1,2) Ташкентской (1,66) и наименьшая в Джизахской (0,23), Хорезмской (0,39), Ферганской (0,42) областях и РК (0,45) на 100 т. н. и отсутствия случаев в Навоийской области, что указывает на очень низкую выявляемость СК в целом по РУз и диктует проведения скрининговых исследований для улучшения ранней диагностики.

2. Согласно этиологической классификации СК по РУз установлены 264 случая АКТГ ЗСК- 84,5% (223 б-х) из них 98,2% (219 б-х) аденомы гипофиза и 1,8% (4 б-х) АКТГ-ЭСК. Аденомы гипофиза были представлены микроаденомами 56,2%, пикоаденомами 40,2% и макроаденомами в 2,3%. В 1,4% случаях очаг гиперсекреции АКТГ не установлен. АКТГ-НЗСК был зарегистрирован у 15,5 % (41 б-й), из них кортикостеромы у 90,2 % (37 б-х), адренальные карциномы 4,9 % (2-х б-х) и макроднодулярная гиперплазия надпочечников 4,9 % (2 б-х); Частота встречаемости различных форм СК по РУз не отличается от данных литературы.

3. Выявлено, что диагноз СК в целом по РУЗ устанавливается со значительным запаздыванием: у 35,2 % б-х- до 1 года, у 41,3% до 3-х лет, и у 23,5% более 3-х лет, по сравнению с крупно-масштабным регистром «eurocushing» отставание своевременной диагностики составляет в среднем 2 года. Данная ситуация обуславливает высокую частоту осложнений и риска смертности в данной категории больных

4. Результаты скрининга ССК по РУз из 2185 лиц группы риска позволил выявить 3,1% (67б-х) с ССК из которых у 9% (6 случая) выявлен явный СК, что указывает на высокую эффективность стратегии проведения скрининга. Удобным, простым и неинвазивным методом ранней диагностики является КС с чувствительностью 83,8% против КСМ 73,6%.

5. Установлено, что наличие выраженной гиперкортизолемии, нарушения суточной секреции кортизола, высокие уровни КСМ, подтверждают диагноз СК. Достоверно значимые (p<0,001) высокие уровни кортизола в течение дня и особенно в утренние часы - 1060,7 нмоль/л, низкие нормальные уровни установлены при АКТГ-НСК. Уровни КСМ так же были высокие и достоверно не отличались между различными формами эндогенного СК. Уровни АКТГ был достоверно выше при АКТГ-ЭСК (82,4±4,28 пг/мл) (p<0,01), чем при АКТГ-ЗСК (64,2±2,99 пг/мл), что и подтверждают литературные данные.

6. Установлено, что доминирующими симптомами манифеста СК явились АГ (82,6%), ожирение (62,1%), быстрый набор веса (58,3%), НМЦ (45,5%) и стероидная миопатия (43,9%). При этом АКТГ-ЗСК характеризовался преобладанием кожных изменений (56%), НМЦ (67%), гирсутизма (76%), чем при АКТГ-НСК (p<0,01); снижение либидо у мужчин (p<0,01), стероидная миопатия и НТГ были достоверно выше у пациентов с АКТГ- НСК (51,2% и 26,8% против 41,55±3,34 и 17,35±2,56 соответственно).

7. Выявлена высокая частота ССО (82,2%), в том числе АГ (44,7%), ОИМ (6,8%), ОНМК (3,4%) и тромбоэмболические осложнения у 3,0% больных с АКТГ-ЗСК. Более того, на момент диагностики 51,5% больных имели НУО: СД у 32,58%, НТГ у 18,56%, НГН у 0,38%. 12 (4,5%) пациентов лечились от СД в течение нескольких лет до установление манифеста. Нарушения МПКТ включая низкотравматические переломы были зарегистрированы в 87,9% (из них остеопения у 29,55±2,81%, остеопороз у 58,33±3,04% и переломы у 24,25±2,45%). Репродуктивные нарушения включали НМЦ (33,7%), аменорею (22,7%), бесплодие у женщин (11,9%), импотенции у лиц мужского пола (17,7%).

8. С 2002 года по 2017 год было зафиксировано всего 34 случая смерти у больных с СК, среди пациентов с АКТГ- ЗСК 31 (91,2%) случая и среди пациентов с АКТГ- НСК 3 (8,8%) случая, причинами которых явились в основном сердечно сосудистые катастрофы в 19 (55,9%), гнойные осложнения СД в 9 (26,5%).

9. Результаты многофакторного интегрального анализа показали, что главными предикторами ремиссии СК во всех этиологических формах являются уровни кортизола крови и КСМ, в форме с АКСГ-ЗСК включаются в факторам ремиссии уровни АКТГ, размер аденомы, тяжесть заболевания, а при АКТГ-НЗСК включается фактор как тип опухоли.

10. Разработанная шкала степени обусловленности и этиологической доли факторы риска летальности позволила идентифицировать факторы по 3-м степеням позволяющая разработать комплекс превентивных мер профилактики осложнений и снижении частоты развития смертельных исходов.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.27.06.2017.Tib.30.02
FOR SCIENTIFIC DEGREES AWARD
IN TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF ENDOCRINOLOGY
NAMED AFTER Ya.H. TURAKULOV**

NARIMOVA GULCHEKHRA DJUMANIYAZOVNA

EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS, TREATMENT AND MONITORING FOR CUSHING'S SYNDROME IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN

14.00.03 – Endocrinology

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSc)
IN MEDICAL SCIENCE**

TASHKENT – 2018

The theme of doctoral dissertation registered at Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the republic of Uzbekistan with number B2017.1.DSc/Tib35.

The dissertation carried out at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Ya.H. Turakulov.

The dissertation was published in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and the website of «ZiyoNet» information-educational portal at (www.ziyonet.uz).

Scientific consultant:	**Khalimova Zamira Yusupovna** Doctor of medical sciences
Official opponents:	**Najmutdinova Dilorom Kamardinovna** Doctor of medical sciences, professor
	Rakhimova Gulnara Nishanovna Doctor of medical sciences, professor
	Kariev Gayrat Maratovich Doctor of medical sciences, professor
Leading organization:	**National medical Research Center named after Almazov V.A., Saint-Petersburg (Russia).**

The defense of the dissertation will be held on «____»_____2018, at ____at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farobi street, Almazar district, 100109 Tashkent. Tel/Fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.)

The dissertation can be looked through in the Information Resource Center of Tashkent medical Academy (Address: 2 Farobi street, Almazar district, 100109 Tashkent. Tel/Fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.)

The dissertation abstract was distributed on «__ __»_____2018.

(Registry record № _____ «___»_____2018).

A.G. Gadaev
Chairman of the Scientific Council on award of Scientific Degrees, Doctor of Medical science, professor

B.Kh. Shagazatova
Scientific Secretary of the Scientific Council on award of Scientific Degrees, Doctor of Medical science, professor

S.I. Ismailov
Chairman of the scientific seminar of the scientific council on award of scientific degrees, Doctor of medical science, professor

INTRODUCTION (abstract of th Dsc dissertation)

The urgency and relevance of the dissertation theme. Doctoral dissertation describes very important problem of modern neuroendocrinology – Cushing's syndrome. Cushing's syndrome is a collection of signs and symptoms due to prolonged exposure to cortisol. Signs and symptoms may include high blood pressure, abdominal obesity but with thin arms and legs, reddish stretch marks, a round red face, a fat lump between the shoulders, weak muscles, weak bones, acne, and fragile skin that heals poorly.

Cushing's syndrome is caused by either excessive cortisol-like medication such as prednisone or a tumor that either produces or results in the production of excessive cortisol by the adrenal glands. Cases due to a pituitary adenoma are known as Cushing's disease. It is the second most common cause of Cushing's syndrome after medication.

Harvey Williams Cushing as a neurosurgeon, pathologist, writer and draftsman. A pioneer of brain surgery, he was the first exclusive neurosurgeon and the first person to describe Cushing's disease in early 30-s of XX century and who invented transnasal surgery for pituitary adenomas (TPAR). Nonetheless, in the intervening years, the physical examination of patients suspected to have glucocorticoid excess focused on the anabolic changes, essentially to the exclusion of the antianabolic changes. With the rapid increase in the rate of obesity in the general population, Cushing’s syndrome can no longer be reliably separated from the metabolic syndrome of simple obesity on the basis of anabolic signs alone. However, the antianabolic changes in Cushing’s syndrome are very effective in making this distinction. This review focuses on the problems introduced into the diagnosis and differential diagnosis of Cushing’s syndrome by the obesity epidemic and on ways to alter the traditional approach, using the antianabolic changes of excess cortisol to separate patients with Cushing’s syndrome from obese patients with the insulin-resistant metabolic syndrome. Approximately one third of the U.S. population is obese. The worldwide prevalence of the metabolic syndrome among obese persons is conservatively estimated at 10%; that is, approximately 12 million people have the obesity-related metabolic syndrome.7,8 The clinical picture of this syndrome is almost the same as that of Cushing’s syndrome.9,10 The prevalence of undiagnosed Cushing’s syndrome is about 75 cases per 1 million population, or 24,000 affected persons. On the basis of these prevalence estimates, the chance that a person with obesity, hypertension, hirsutism, type 2 diabetes, and dyslipidemia has Cushing’s syndrome is about 1 in 500. In Harvey Cushing’s era, when obesity was rare, making the diagnosis of Cushing’s syndrome was the most certain aspect of the management of this disorder. Today, making the diagnosis is the least certain aspect in the care of patients with Cushing’s syndrome.

The differential diagnosis of Cushing’s syndrome is shown in Figure 3. If plasma corticotropin is measurable, the disease process is corticotropin-dependent. If corticotropin is not measurable, the process is corticotropin-independent.

Corticotropin-dependent causes of Cushing's syndrome (ACTH-DCS) are divided into those in which the corticotropin comes from the pituitary (ACTH-ICS) and those in which the corticotropin comes from elsewhere (ACTH-ECS). This differentiation is made with the measurement of corticotropin in inferior petrosal sinus plasma and the simultaneous measurement of corticotropin in peripheral (antecubital) plasma immediately after corticotropin-releasing hormone stimulation of pituitary corticotropin secretion.

Thus, despite of collected experience and many research studies are published, there is still big luggage of unsolved questions. Although, the first line treatment is a TPAR, treatment options for CS are still under discussion. First, specialists not fully satisfied with the results of CS treatment, because patients are in risk for recurrent disease and postoperative mortality.

Current dissertation in some degree associated with the Order of the President of Republic of Uzbekistan № УП-4947 «Strategy for future development of the Republic of Uzbekistan in 2017–2021» dated by February 7 2017, Ruling of the President of Republic of Uzbekistan № ПП-3071 «Measures for future development of specialized medical help to population of Republic of Uzbekistan in 2017–2021» dated by June 20 2017y, № ПП-2221 «Government programm for future strengthening of population reproductive health, secureness of health of mothers, children and adolescents in 2014–2018y» dated by 01.08.2014 г., and other government documents in this field.

The aim of the research is to improve treatment results in patients with Cushing's syndrome by modernization of diagnosis, treatment monitoring methods in patients with Cushing's syndrome in Republic of Uzbekistan.

The tasks of the research are:

to develop the register for patients with cs and to study prevalence of the disease in ruz.

to evaluate effectiveness of current diagnosis options depending of disease etiology.

to find importance of different screening methods in early diagnosis of current pathology.

to analyze short and long-term results of medical treatment, radiotherapy and surgery of cs.

to analyze causes of mortality and unsuccessful cs treatment results in ruz.

to define factors of remission and recurrence predictors in different cs forms.

to conduct an integral evaluation of risk factors (rf) of morbidity and mortality.

to develop method to prognose the outcomes of the disease based on multi factor analysis and optimization of CS patients monitoring.

The object of the research were results of developed register of 264 patients with CS Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Ya.H. Turakulov who were on treatment and examination in Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Ya.H. Turakulov in the period from 2000 to 2018, as well as screening.

The scientific novelty of the research consists of the following:

it is first time when epidemiologic evaluation done in cs according to the updated classification including morbidity, mortality in ruz.

objective information given on patients with cs including demographic, antropometric, biochemical, clinical characteristic with defining disease etiology in ruz.

it is first time when multifactor analysis results presented, remission, recurrence and mortality predictors are established.

rf scale and outcomes prognosis was developed in different forms of cs, which allows to choose optimal treatment method and prevent complications.

it is first time when clinical symptoms incidence, effectiveness of treatment results, complications rate and disease outcomes are established.

it is first time when screening of scs was conducted in three regions of uzbekistan, which allowed to define the most vulnerable risk groups in uzbekistan and contributed to early diagnosis of active disease and to prognose incidence of possible undiagnosed cases of cs.

it is first time in Uzbekistan new screening non-invasive method is implemented for early diagnosis of SCS and CS – salivary cortisol detection (SC).

Implementation of the research results. Register for the patients with CS in Uzbekistan is implemented with the database of patients with CS (implementation act in endocrinological service of Ministry of Health of Republic of Uzbekistan BGU00358 dated 16.04.2018 г.). Results of the study are used in developing methodological recommendations for physicians with the title «Endogenous Cushing's syndrome: questions of monitoring and treatment» (implementation act in physicians practice of Ministry of Health of Republic of Uzbekistan № 8н-р/3 от 16.01.18г.), as well as methodological recommendations «Early diagnosis of Cushing's syndrome: screening questions » (implementation act in physicians practice of Ministry of Health of Republic of Uzbekistan № 8н-р/72 от 4.04.18г.) which are implemented also in Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Ya.H. Turakulov Implementation of research results allows to control patients with CS, as well as to prevent development of severe complications and to decrease risk of invalidization and mortality.

Results of dissertation work are implemented in Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Ya.H. Turakulov, Namangan, Kashkadarya, Khorezm endocrinological dispanseries.

Publication of the research results. On the theme of the dissertation a total of 41 scientific works including 20 articles were published. Of these 10 in republican and 10 in foreign scientific journals as well as 2 methodological recommendations and 21 theses. Article published in journals recommended by Supreme Attestation Comission of the Republic of Uzbekistan for publishing basic scientific results of doctoral dissertations.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of Introduction, 5 Units, Conclusion, Literature list. Volume of the dissertation is 262 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Халимова З.Ю., Наримова Г.Д. Синдром Кушинга, эпидемиология и проблемные вопросы // Журнал Теоретической и Клинической медицины, Ташкент, 2013. - Специальный выпуск. – С. 94 – 97.
2. 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.
3. Халимова З.Ю., Наримова Г.Д. Особенности нарушения углеводного обмена при Синдроме Кушинга (обзор литературы) // Журнал Теоретической и Клинической медицины. – Ташкент, 2014. - №6. - С. 94 – 97.
4. Халимова З.Ю., Наримова Г.Д., Каримова М.М., Сафарова Ш.М. Результаты регистра синдрома Кушинга по Республике Каракалпакстан // Сборник статей по материалам XLI-XLII Международной заочной научно-практической конференции. – Москва, 2015. - №10-11(30). – С. 52-61.
5. Халимова З.Ю., Наримова Г.Д. Современные аспекты хирургического лечения синдрома Кушинга по Республике Узбекистан // Сборник статей по материалам XLI-XLII Международной заочной научно-практической конференции. – Москва, 2015. - №10-11(30). – С. 62-78.
6. Халимова З.Ю., Каримова М.М., Наримова Г.Д., Сафарова Ш.М Результаты регистра синдрома Кушинга по Ферганской области // Международный журнал проблемы биологии и медицины. - Самарканд, 2016. - №4 (91). – С. 102-104.
7. Халимова З.Ю., Наримова Г.Д., Сафарова Ш.М, Арифжанов И.А., Каримова М.М. Результаты регистра синдрома Кушинга по Сурхандарьинской и Кашкадарьинской областям // Научно-практический журнал «Неврология». – Ташкент, 2016. - №3(67). – С. 2-4.
8. Халимова З.Ю., Наримова Г.Д., Курбаниязова Г.А. Влияние различных способов лечения синдрома Иценко-Кушинга на состояние детородной функции у женщин // Научно-практический журнал «Молодой ученый». – Казань, 2016. - №2 (106). – С. 406-408.
9. Наримова Г.Д., Халимова З.Ю. Функциональное состояние оси гипофиз-гонады и состояние репродуктивной системы у пациенток с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга // Журнал Теоретической и Клинической медицины. - Ташкент, 2017. - №5. – С. 116-120.
10. Powell M., Narimova G., Khalimova Z. The results of surgical treatment of Cushing tumors in the Republic of Uzbekistan. Establishing Transsphenoidal Surgery in a developing nation // The Journal World Neurosurgery, January 2017, - P. 212-219.

11. Наримова Г.Д., Мадаминова Х.Р Характеристика клинико-инструментальных и гормональных показателей у больных с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга до и после лечения // Международный Эндокринологический Журнал. – Украина, 2017. - Том 13. - №3. – С. 60-64.

12. Урманова Ю.М., Халимова З.Ю,. Наримова Г.Д. и др. Частота и особенности течения субклинического Синдрома Кушинга у женщин с синдромом поликистозных яичников // Международный Эндокринологический Журнал. – Украина, 2017. - Том 13. - №3. – С. 55-59.

13. Наримова Г.Д., Мадаминова Х.Р. Оценка качества жизни больных с синдромом Кушинга при консервативном и хирургическом лечении // Международный Эндокринологический Журнал. – Украина, 2017. - Том 13. - №2. – С. 55-61.

14. Наримова Г.Д. Оценка эффективности хирургического лечения АКТГ-зависимого синдрома Кушинга в раннем и позднем послеоперационном периодах // Международный Эндокринологический Журнал. – Украина, 2017. - Том 13. - №6. – С. 440-444.

15. Наримова Г.Д., Халимова З.Ю., Урманова Ю.М., Курбаниязова Г.А. Оценка фертильной функции у пациенток с АКТГ-секретирующими аденомами гипофиза в Республике Узбекистан // Журнал Клинической и Экспериментальной Онкологии». – Ташкент, 2018. - №2. – С. 32-36.

16. Наримова Г.Д. Результаты скрининга по раннему выявлению синдрома Кушинга в группах риска в Наманганской, Кашкадарьинской и Хорезмской области Республики Узбекистан // Журнал Педиатрии. – Ташкент, 2018. - №2. – С. 27-31.

17. Наримова Г.Д. Оценка эффективности качества жизни больных с синдромом Кушинга // Журнал Клинической и Теоретической Медицины. - Ташкент, 2018. - №3. – С. 51-54.

18. Наримова Г.Д, Халимова З.Ю., Холмуминов С.С. Распространенность синдрома Кушинга (СК) в Республике Узбекистан по данным регистра // Журнал Педиатрии. - Ташкент, 2018. - №3. – С. 4-7.

19. Наримова Г.Д. Смертность у больных с синдромом Кушинга в Республике Узбекистан по данным регистра // Медицинский Журнал Узбекистана. – Ташкент, – 2018. - №4. С. 45-48.

20. Наримова Г.Д., Абдуллаева М. Случай осложненного АКТГ-зависимого синдрома Кушинга у пациента 39 лет. // Журнал Клинической и Теоретической Медицины. – Ташкент, 2018. - №5. – С. 88-91.

II бўлим (II часть; II part)

21. Z. Khalimova, G. Narimova. Prevalence of Cushing’s Syndrome in Uzbekistan 2000-2012 // Abstract book, European Neuroendocrine Association. - Vienna, Austria. - September, 2012. – P. 68.

22. G. Narimova., Z. Khalimova, Carbohydrate Metabolism in nEwly Diagnosed patients with Cushing’s Syndrome // Abstract book, European Neuroendocrine Association. - Vienna, Austria. - September, 2012. – P. 68.

23. Z. Khalimova, G. Narimova. Incidence and dynamics of visual disturbances in hypothalamus and pituitary mass lesions after transphenoidal surgery in the Republic of Uzbekistan // 12th European Congress of Endocrinology. – Prague, Czech Republic, 24-28 April, 2010. – P. 580.

24. G. Narimova, Z. Khalimova Results of register of patients with Cushing's syndrome in the republic of Uzbekistan // Abstract book, European Neuroendocrine Association. – Sofia, Bulgaria, 10-13 September, 2014.

25. Z. Khalimova, G. Narimova, G. Kurbaniyazova Reproductive health in women with Icenko-Cushing Syndrome // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2014. - №4. – P. 194.

26. Наримова Г.Д., Халимова З.Ю. Результаты регистра больных синдромом Кушинга по Республике Узбекистан // Сборник конференции, IV Ежегодная Международная Научно-Практическая Конференция «Актуальные вопросы медицины». – Баку, Азербайжан, 29-30 октябрь, 2015. – С. 54.

27. Урманова Ю.М., Халимова З.Ю., Наримова Г.Д. и др. Особенности субклинического синдрома Кушинга у женщин с метаболическим синдромом // Тезисы Республиканской Научно-Практической Конференции «Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма в различных областях медицины». – Ташкент, ТашИУВ, 13 апреля, 2017.

28. G. Narimova, Z. Khalimova, I. Arifjanov. Neuroimaging characteristics of Cushing Syndrome // Abstract book, 17 th Congress of the European Neuroendocrine Association. - Palazzo Mezzanotte, Milan, 19-22 October, 2016. – P. 87.

29. Kh. Nasirova, G. Narimova. Fertility and pregnancy in women with ACTH depend syndrome // Abstract book, 17 th Congress of the European Neuroendocrine Association. - Palazzo Mezzanotte, Milan, 19-22 October, 2016. – P. 91.

30. G. Narimova, Z. Khalimova, Sh. Safarova, M. Karimova, I. Arifjanov The results of the screening of Cushing's syndrome in Uzbekistan // Abstract book, 17 th Congress of the European Neuroendocrine Association. - Palazzo Mezzanotte, Milan, 19-22 October, 2016. – P. 86.

31. G. Narimova, Z. Khalimova, R. Fayzullaev, I. Arifjanov Assessment of quality of life of patients with Cushing's syndrome depending on the disease course // Lisabon, Portugal, Abstract book, 19th European Congress of Endocrinology, 20-23 may 2017.

32. G. Narimova. The frequency of pregnancy in women with ACTH-Cushing syndrome in republic of Uzbekistan. // 5th ENEA WORKSHOP. Hyperprolactinemia and other endocrine causes of infertility. - Saint-Petersburg, Russia, September 7-9, 2017.

33. G. Narimova Kh., Madaminova The case of pregnancy of 27-years old women with dramatic history of operated ACTH-depend Cushing syndrome and adrenalectomy // 5th ENEA WORKSHOP. Hyperprolactinemia and other endocrine causes of infertility. - Saint-Petersburg, Russia, September 7-9, 2017.

34. G. Narimova, Z. Khalimova, Y.M. Urmanova et all. The Results of monitoring of patient's Register with Cughing syndrome in the Republic of Uzbekistan // ENDO. – Chicago, USA, march 17-20, 2018.

35. G. Narimova, Z. Khalimova., M. Narimova The Condition of Carbohydrate Exchange in New Revealed Patients with Cushing's Syndrome // 15th Annual ENETS conference. - Spain, Barselona, 7-9 march, 2018.

36. G. Narimova, Z. Khalimova, Y.M. Urmanova et all. Frequency of associated diseases in risk groups of a syndrome of Cushing in the Khorezm, Namangan and Kashkadarya regions of the Republic of Uzbekistan // 20th European Congress of Endocrinology, EP123. – Spain, Barselona, 19-22 may, 2018.

37. G. Narimova, Z. Khalimova, Y.M. Urmanova The characteristic of the index of body weight in risk groups of a syndrome of Cushing in the Khorezm, Namangan and Kashkadarya regions of the Republic of Uzbekistan // 20th European Congress of Endocrinology, EP124. – Spain, Barselona, 19-22 may, 2018.

38. Gulchekhra Narimova, Zamira Khalimova, Mavlyuda Abdullaeva MORTALITY IN PATIENTS WITH CUSHING SYNDROME IN UZBEKISTAN Abstract book, 18 th Congress of the Europan Neuroendocrine Association, 18-22 October, 2018. – P. 38.

39. Zamira Khalimova, Narimova Malika, Gulchekhra Narimova NEUROIMAGING CHANGES IN PATIENTS WITH ACTH DEPENDENT CUSHING'S SYNDROME // Abstract book, 18 th Congress of the European Neuroendocrine Association, 18-22 October, 2018. – P. 38.

40. Malika Narimova, Zamira Khalimova, Gulchekhra Narimova POSITION WITH ACTH - INDEPENDENT CUSHING'S SYNDROME // Abstract book, 18 th Congress of the European Neuroendocrine Association, 18-22 October, 2018. – P. 35.

41. Gulchekhra Narimova, Zamira Khalimova CONDITION OF PATIENTS WITH ACTH INDEPENDENT CUSHING'S SYNDROME // Abstract book, 18 th Congress of the European Neuroendocrine Association, 18-22 October, 2018. – P. 31.

42. Наримова Г.Д., Халимова З.Ю. «Эндогенный синдром Кушинга: вопросы мониторинга и лечения» // Методические рекомендации. – Ташкент, 2018. - 30 С.

43. Наримова Г.Д., Халимова З.Ю. «Ранняя диагностика синдрома Кушинга: вопросы скрининга» // Методические рекомендации. – Ташкент, 2018. - 30 С.

Автореферат «Тошкент тиббиет академияси Ахборотномаси» журнали
таҳririятида таҳрирдан ўтказилди (4.11.2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 12.12.2018 йил
Бичими 60x45 $^{1}/_{8}$, «Times New Roman»
гарнитурада рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 3,9. Адади: 100. Буюртма: № 393

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.