

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

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

МИРСАИДОВА УМИДА АКМАЛОВНА

**АКТГ ГА БОҒЛИҚ КУШИНГ СИНДРОМИ ҚАЙТАЛАНИШИНИНГ
КЛИНИК-ГОРМОНАЛ АСПЕКТЛАРИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.03 – Эндокринология

**ТИББИЙ ФАНЛАР БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ -2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Мирсаидова Умида Акмаловна

АКТГ га боғлиқ Кушинг синдроми қайталанишининг клиник-
гормонал аспектиларини оптималлаштириш..... 3

Мирсаидова Умида Акмаловна

Оптимизация клинико-гормональных аспектов рецидивирования
АКТГ-зависимого синдрома Кушинга..... 25

Mirsaidova Umida Akmalovna

Optimization of clinical and hormonal aspects of release of ACTH-
dependent Cushing syndrome..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 50

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

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

МИРСАИДОВА УМИДА АКМАЛОВНА

**АКТГ ГА БОҒЛИҚ КУШИНГ СИНДРОМИ ҚАЙТАЛАНИШИНИНГ
КЛИНИК-ГОРМОНАЛ АСПЕКТЛАРИНИ ОПТИМАЛЛАШТИРИШ**

14.00.03 – Эндокринология

**ТИББИЙ ФАНЛАР БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ -2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.3.PhD/Tib1035 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси акад. Ё.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) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Халимова Замира Юсуфовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Нажмутдинова Дилором Қамартдиновна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Маҳкамов Козим Эргашевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация химояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашининг 2021 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси 1-ўқув биноси Мажлислар зали. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2021 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2021 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

С.И. Исмаилов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. АКТГга боғлиқ Кушинг синдроми (АКТГ-БКС) бугунги кунда кортизол гиперсекрециясининг зарарли таъсирдан келиб чиққан, нафақат ташхиснинг кечикиши ёки даволашдаги қийинчиликлар туфайли, «...балки муваффақиятли трансфеноидал аденомэктомия (ТГА) амалиётдан кейин ҳам юзага келадиган қайталанишлар ва ўлим юқори даражаси бўлган касаллик бўлиб қолмоқда...»¹. Трансфеноидал аденомэктомия - АКТГ-БКС нинг танлов давоси ҳисобланади. Амалиётдан кейинги муваффақият даражаси марказлар орасида 42,0 дан 96,6% гача ўзгариб туради. Шунга қарамай, тўпланган далиллар шуни кўрсатдики, амалиётдан кейинги эрта кортизол миқдори паст бўлсада, қайталанишга шубҳа туғилганда ҳамда жаррохлик самарадорлигини аниқлаш учун қўлланиладиган альтернатив тестларни ишлаб чиқиш долзарб муаммо бўлиб қолмоқда.

Дунё бўйлаб кенг қамровли илмий текширишлар олиб борилиб, трансфеноидал гипофиз аденомэктомияси ўтказган беморларда эрта ва ишончли прогностик маркер сифатида десмопрессин синамасини қўллаш атрофлича муҳокама қилинмоқда. Бир қатор муаллифлар фикрича, касаллик мониторинги даврида десмопрессин парадоксал реакциясининг пайдо бўлиши қайталанишнинг дастлабки кўрсаткичи бўлиб ҳисобланади. Десмопрессин синама мусбатлиги, биокимёвий ремиссияда бўлган беморларда неопластик кортикотрофларни мавжудлигини кўрсатадиган муҳим омил сифатида қаралганлигини ҳисобга олиб, жаррохлик амалиётининг эрта босқичида қайталанишни аниқлаш ҳамда касаллик мониторингини самарадорлигини ошириш бўйича тавсияларни ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳоли орасида турли даражадаги сурункали касалликлар тарқалишини камайтириш ва олдини олишга қаратилган қатор вазифалар юклатилган «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»² каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида турли эндокрин тизими билан боғлиқ касалликларни, ташхислаш ва даволашда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали касаллик асоратлари натижасида юзага келадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 7-майдаги ПФ-4295 сон «2019-2021 йилларда республика аҳолисига эндокринология ёрдами кўрсатишни такомиллаштириш миллий дастурини тасдиқлаш тўғрисида»ги,

¹ D. A. Vassiliadi and S. Tsagarakis(2018), <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0007>

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ–5590–сон фармонлари, 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 йўналишларга мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Қатор тадқиқотлар касаллик қайталаниши бемор ҳаёт сифатини пасайиши ва асоратлар сабабли ўлим хавфини ошишига сабаб бўлувчи омил эканлигини кўрсатди. Маълумки, транссфеоидал аденомэктомия АКТГ га боғлиқ Кушинг синдромини даволашда “олтин стандарт” бўлиб, унинг натижалари ўсманинг жойлашиши ва турига, нейророжароҳнинг малакаси ва тажрибасига, амалиётгача бўлган муддатнинг давомийлигига боғлиқ бўлади. Pivonello R ва б.нинг (2015) мета таҳлил натижаларига кўра, 1976 - 2014 йиллар давомида олиб борилган 6134 беморни ўз ичига олган АКТГ га боғлиқ Кушинг синдромли ва амалиётдан кейинги муддат 64,3 ойни ташкил қилган 74 та тадқиқотда, касалликни амалиётдан кейинги бирламчи ремиссияси 25%дан 100%гача, ўртача 77,8%ни ташкил қилган. Унга кўра, ремиссия даражаси ўсманинг хажмига, яъни микроаденомаларда 48,7% дан 100% гача, макроаденомаларда 30,8дан 100%гача, инвазивларда-67% гача қайд этилди. Умуман олганда, муаллифлар фикрига кўра, қайталаниш/йилига 13%ни ташкил қилди. Braun L.Т.ва б. (2020) таъкидлашича, касаллик қайталанишининг 50%и амалиётдан кейинги дастлабки 50 ой ичида содир бўлади.

Сўнгги йилларда АКТГга боғлиқ Кушинг синдромини ташхислашда, шунингдек, касаллик қайталанишини эрта аниқлашда десмопрессин синамасини қўллашнинг исботланган асослари мавжуд. Vassiliadi DA [2016] тадқиқоти натижаларига кўра, десмопрессинли синама фониди кортизол мутлақ кўрсаткичи 7,0-7,4 мкг/дл гача ўсишини кўрсатди ва касаллик қайталанишига сезувчанлик 68%ни ташкил қилди. Ambrogio (2017) фикрига кўра, ΔАКТГ ни 27 пг/мл га ўсиши 23 йиллик мониторинг давомида 80% ўзига хосликни кўрсатган бўлса, Le Marc'hadour (2015) таъкидлашича, %ΔАКТГ ни 21% га ошиши 15 йиллик кузатувда 70% сезувчанлик ва 57% ўзига хосликни қайд этди.

Юқорида келтирилган далиллардан кўриниб турибдики, десмопрессин синама ёрдамида Ўзбекистон бўйича Кушинг синдроми регистрида қайд этилган транссфеоидал гипофиз аденомэктомияси ўтказган АКТГга боғлиқ Кушинг синдромли беморларда амалиёт самарадорлигини баҳолаш, касаллик қайталанишини аниқлаш, иккинчи босқич даволаш усулларини эрта бошлаш илмий ишнинг зарурияти ва мақсадга мувофиқлигини тасдиқлайди.

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 марказининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №ПЗ-20170928355 «Нейроэндокрин тизимини солиштирма ва эрта ташхислашнинг юқори технологик усулларни ишлаб чиқиш» (2018-2020 йй) грант лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади гипофиз кортикотроп аденомаси сабабли беморларда десмопрессин синама қўллаш орқали трансфеноидал гипофиз аденомэктомияси самарадорлигини баҳолаш ҳамда касаллик қайталанишларини башорат қилишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

АКТГ- БКС қайталанувчи кечишида клиник, гормонал ва визуализацион кўрсаткичлари хусусиятларини баҳолаш;

АКТГ-БКС ли беморларда ТГА дан кейин қайталанишни эрта ташхислашда десмопрессинли синаманинг диагностик ва прогностик қийматини баҳолаш;

Ўзбекистон Республикасида АКТГ БКС ли беморларни диагностикаси ва даволашда қўлланиладиган усулларини фармако-иктисодий баҳолаш, клиник-иктисодий модел яратиш, даволаш - диагностикага кетадиган ҳаражатларни камайтириш учун янги технологияларни ишлаб чиқиш;

Жаррохлик амалиётидан кейинги эрта даврда касаллик мониторинги, қайталаниш прогнози ва олдини олиш самарадорлигини ошириш бўйича таклифлар ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2003-2020 йиллар давомида академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида рўйхатда турган АКТГ боғлиқ Кушинг синдроми билан хасталанган жаррохлик амалиётини ўтказган 108 нафар бемор танлаб олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида клиник-гормонал кўрсаткичлар (АКТГ, қонда ва суткалик сийдикда кортизол), биокимёвий таҳлил натижалари (электролитлар, глюкоза, гликирланган гемоглабин), визуализацион тадқиқотлар (гипофиз беги МРТ контраст билан, буйрак усти беги МСКТ, эхтиёж бўлганда кўкрак қафаси, қорин бўшлиғи МСКТ), умуртқа поғонаси ва сон суягининг бошчаси ДEXA скан хулосалари ҳамда десмопрессинли синама натижалари олинган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда функционал синама, клиник биокимёвий, гормонал текширувлар, нейровизуализацион ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк марта адренокортикотроп гормонга боғлиқ Кушинг синдромли беморларда десмопрессин синамани қўллаш орқали гипофизда қолдиқ неопластик кортикотрофларни мавжудлиги билан касалликни қайталаниши орасидаги боғлиқлик аниқланган;

десмопрессин синамаси фонида АКТГ ва кортизол кўрсаткичларининг ошиши касаллик қайталанишининг прогностик маркери сифатида исботланган;

десмопрессин фонида олинган жарроҳлик амалиётидан кейинги даврда анъанавий усул ва десмопрессинли синама натижалари билан таққослаган ҳолда трансфеноидал гипофиз аденомэктомияси самарадорлиги исботланган;

жарроҳлик амалиётидан кейинги даврда рецидивга олиб келувчи хавф омиллари аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

жарроҳлик амалиётидан кейинги даврда пешоб ва қонда кортизол ҳамда АКТГни баҳолаш мезонлари аниқланган;

АКТГ-БКСли беморлар ҳолатининг мониторингини ўтказиш ва кейинги даволашнинг турли усулларини оқилона қўллаш бўйича қарор қабул қилиш алгоритми таклиф этилган;

жарроҳлик амалиётидан кейинги даврда ташхисий ёндошувларнинг самарали комбинацияси ва қайталанувчи кечишида комбинациялашган даволашни энг оқилона усулларини танлаб олиш бўйича таклифлар ишлаб чиқилган;

Ўзбекистон Республикасида биринчи марта АКТГ-БКСини эрта ташхислаш ва даволаш яқунлари ҳамда асоратларини башоратлашда десмопрессин синамаси қўлланилган;

жарроҳлик амалиётидан кейинги ташхислашнинг анъанавий усуллари ва десмопрессинли синамани қўллашдаги натижалар қиёсий таҳлили ўтказилган ва Ўзбекистонда уни жорий этиш бўйича зарурий воситаларнинг таннархи баҳоланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ҳамда усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бириккинчисини тўлдирадиган функционал тест, клиник, биокимёвий, статистик тадқиқот усуллари асосида АКТГга боғлиқ Кушинг синдроми қайталанишининг клиник-гормонал аспектларини оптималлаштиришнинг ўзига хослиги халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти мамлакатимизда гипофиз безида ўсма олиб ташлангандан сўнг касаллик қайталанишга таъсир қилувчи хавф омиллари аниқланганлиги ва клиник-биокимёвий кўрсаткичлар мажмуасини ўзгариш мезонлари баҳоланиб, касаллик қайталанишини эрта ташхислаш имконини берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти АКТГ-БКСли беморларда жарроҳлик амалиётидан кейинги даврда КС қайталанишлар хавфи бўлган беморларни десмопрессинли синама ёрдамида эрта аниқлаш, даволашга

замонавий ёндашувларни, асоратларни ривожланишини олдини олиш бўйича профилактик чора-тадбирларни такомиллаштириш, шунингдек беморларни ҳаёт сифатини яхшилашга эришилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Адrenокортикотроп гормонига боғлиқ Кушинг синдроми қайталанишининг клиник-гормонал аспектларини оптималлаштириш бўйича олиб борилган тадқиқотнинг илмий натижалари асосида:

«Десмопрессин тестини қўллаш билан АКТГ-боғлиқ бўлган Кушинг синдроми қайталанишини башоратлаш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 15 июндаги 8н-р/153-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома десмопрессинли синама адrenокортикотроп гормонига боғлиқ Кушинг синдроми трансфеноидал гипофиз аденоэктомиясидан кейинги амалиётини самарадорлигини эрта аниқлаш, турғун ремиссия ёки рецидив ҳолатларини баҳолаш имконини берган;

Адrenокортикотроп гормонига боғлиқ Кушинг синдроми қайталанишининг клиник-гормонал аспектларини оптималлаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Самарқанд ва Бухоро вилоятларининг эндокринология диспансерларининг клиник амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш 2020 йил 17 декабрь 8н-з/193-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши адrenокортикотроп гормонига боғлиқ Кушинг синдромли беморларда трансфеноидал гипофиз аденоэктомиясидан кейин десмопрессинли синамани ўтказиш гипофизда қолдиқ неопластик кортикотрофларни мавжудлигини аниқлаш, рецидивга мойиллик қай даражада эканлигини ташхислаш, касалликда жаррохлик амалиётининг самарадорлигини баҳолаш, шунингдек, ундан кейин адrenокортикотроп ва кортизол гормонларининг организмда ошиши қайта жаррохлик амалиёти, нур даволаш ёки икки томонлама адrenalэктомия тартибини белгилаш ҳамда касалликнинг асоратларни олдини олиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий анжуманларда муҳокома қилинган, жумладан 3 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокомадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 16 илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 9 та мақола, жумладан, 6 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва ахамияти, ушбу ишга зарурият асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, мазкур тадқиқотнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, илмий янгилиги ва амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий ахамияти очиб берилган, тадқиқот илмий натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, уларнинг назарий ва амалий ахамиятлари очиб берилган. Олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Адренкортикотроп гормонга боғлиқ Кушинг синдромини ташхислашнинг замонавий аспекти**» деб номланган биринчи бобида мавзунинг асосий ахамиятини ёритиб берган замонавий тадқиқотлар ҳамда жаҳон илмий адабиётининг маълумотлари баён этилган. Мазкур бобда Кушинг синдромини тарқалиши, ТГАнинг самарадорлиги, ремиссия ва қайталанишлар мезонларининг тавсифи бўйича маълумотлар келтирилган. Ушбу муаммони илмий ҳал этишга муаллифлик ёндошуви ишлаб чиқилган. АКТГ-БКСни қайталанишини ташхислашда мавжуд бўлган ёндошувларни критик таҳлили ўтказилди ва олиб борилган илмий тадқиқот билан қўйилган муаммо асосланди.

Диссертациянинг «**Аденокортикотроп гормонга боғлиқ Кушинг синдроми ташхислашнинг клиник материаллари ва баҳолаш усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объектлари, материаллар хажми ва беморларнинг тавсифи, усулларни баҳолаш баён этилган. Диссертацияда АКТГ-БКСли текширилган беморларга умумий тавсиф берилган. Тадқиқотнинг асоси сифатида ЎзР бўйича Кушинг синдромини миллий регистрида бўлган 12 дан 74 ёш оралиғидаги (ўртача ёш $43 \pm 0,75$) АКТГ-БКСли 222 нафар беморларнинг таҳлили (2000 йилдан 2020 –йилнинг апрел ойигача) олинди, ТГА ўтказилган 108 нафар беморларда: 25% эркаклар (27 нафар бемор) ва 75% аёллар (81 нафар бемор) касалликни кечишини ўзига хосликлари ўрганилди, улардан 60 нафар бемор қайталанишни юзага келишини ва қайталанишни белгилашдаги омил сифатида десмопрессинли синама ўтказиш учун танлаб олинди.

Гуруҳга кирувчи мезон: АКТГ-БКСли ТГА ўтказган беморлар

Гуруҳдан истисно қилинувчи: адреналэктомия, нур ёки комбинациялашган даво олган ҳамда ремиссияга эришмаган АКТГ-БКСли беморлар, АКТГ-БКС, АКТГ-ЭКСли беморлар

Ташхис қўйишда 2008 ва 2015 йиллардаги Эндокринологларнинг эндокрин жамияти халқаро клиник тавсияларига асосланildi. Беморларнинг тавсифи 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

ТГА ўтказган беморларни ёш ва жинсга биноан тақсимланиши (n = 108)

Ёш, йил	эркаклар		аёллар		жами	
	абс	%	абс	%	абс	%
Ўсмирлик даври 12-16 ёш	-	-	3	2,8%	3	2,8%
Йигитлик даври 17-21 год	1	0,9%	6	5,6%	7	6,5%
22–29	13	12%	23	21,2%	36	33,2%
30-44	11	10,2%	35	32,4%	46	42,6%
45-59	2	1,9%	14	13%	16	14,9%
60-74	-	-	-	-	-	-
75 ва ундан катта	-	-	-	-	-	-
Жами:	27	25%	81	75%	108	100%

ЎзР бўйича КС регистрининг янгиланган маълумотларига асосан, тадқиқот давомида АКТГ-БКСли 222 бемордан 24,3% (54 нафар бемор) медикаментоз давода, 48,6% (128та) трансфеноидал аденомэктомия, 1,8% (4 нафар бемор) нур терапия, адреналэктомия 14,8% (33) ҳамда 10,3% (23 нафар бемор) комбинирланган терапияда бўлган (2-жадвал).

2-жадвал

АКТГ га боғлиқ Кушинг синдромли беморларни даволаш усулига кўра тақсимланиши

Гуруҳ	Беморлар сони	
	абс.	%
Медикаментоз	54	24,3
ТГА	108	48,6
АЭ	33	14,8
Нур терапия	4	1,8
Комбинирланган (ТАГ+АЭ)	15	6,8
Комбинирланган (ТАГ+ЛТ)	5	2,3
Комбинирланган(АЭ+ЛТ)	3	1,4
Жами	222	100

2015 йилдаги Эндокринологлар Жамиятининг Клиник Амалий тавсияларига ва қатор тадқиқотларга биноан, 60 нафар ремиссия ҳолатидаги бемор танлаб олинди ва 2-гуруҳга ажратилди:

I. Ҳақиқий ремиссия гуруҳидаги (18 нафар бемор) кўрик вақтида ТГА ўтказган беморлар, кортизол даражаси ≤ 138 нмоль/л ни ташкил этганлар.

II. Касаллик қайталаниши гумон қилинган беморлар, жарроҳлик амалиётидан кейинги кортизол даражаси $>138<720$ нмоль/л ни ташкил этганлар.

Меъёрий оғишларни баҳолаш мақсадида III гуруҳ- 10 нафар эркак ва 10 нафар аёл олинган бўлиб, улар ўртача ёши $31,85\pm 10,72$ бўлган 20 нафар соғлом шахслар эди.

Жарроҳлик амалиётидан кейин қўлланилган десмопрессинли синама гипоталамус-гипофиз-буйрак усти бези ўқининг функционал ҳолатини баҳолашда унинг уникал хусусияти бўлган қолдиқ неопластик кортикотрофларни мавжудлигини, яъни қайталаниш ҳавфини юқорилигини аниқлаш имконини беради [Vassiliadi DA, Tsagarakis S., 2018]. Ҳозирги кунга қадар, мамлакатимизда КСли беморларни бирламчи аниқлаш жараёнида ҳам, касаллик оқибати ва ремиссияни баҳолашда ҳам десмопрессинли синама қўлланилмаган. Мазкур синамани ўтказиш учун ССВга қарашли Этик қўмига ҳулосаси ва рухсатидан (2019 йил 8 августдаги №7/50-1210 сонли ҳулоса)сўнг, шунингдек беморларда ушбу синамани ўтказишга инфорацион розилик олингандан кейин Буюк Британиядан 4 мг/мл ли Десмопрессин ацетат инъекцияси буюртма қилинди (F.Ph.Ltd, томонидан ишлаб чиқарилган, Буюк Британия).

Олинган маълумотлар Microsoft Excel ва STATA компьютер дастурлари ёрдамида қайта ишланди. Микдорий кўрсаткичлардаги фарқлар ишончилиги ($n>12$) Вилкоксоннинг боғланмаган диапазонлари усули бўйича аниқланди, кичик танлаб олишларнинг ишончилигини аниқлаш учун ($n>12$) боғлиқ бўлмаган танлаб олишлар учун Фишер компоненти рандомизациясини нопараметрик мезонлари қўлланилди, сифат белгилари учун Фишера-Ирвиннинг аниқ мезонларидан фойдаланилди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқларни $P<0,05$ бўлган ҳолда статистик аҳамиятли деб ҳисобланди, корреляцион таҳлил Спирменнинг рангли корреляцияни нопараметрик усуллари қўллаш билан ўтказилди. Танлаб олишнинг кичик ҳажмида нолли гипотезани танлаш учун (ҳар бир танлаб олиш рақами 5 дан 12 гача) мустақил бўлмаган танлаб олишлар учун Фишер компонентининг рандомизациясини нопараметрик мезонлари қўлланилди. Тест усули кузатиладиган белгиларнинг барча комбинациясини ҳаддан ташқари юқори бўлиш фикрига асосланди.

Диссертациянинг «**АКТГ-БКСли ремиссия ҳолатидаги беморларнинг клиник-гормонал ва визуализацион ўзига хосликлари**» деб номланган учинчи боби иккита кичик бўлимдан ташкил топган. Биринчи кичик бўлимда 1 ва 2 гуруҳга кирувчи беморларда АКТГ-боғлиқ Кушинг синдромли беморларни клиник-анамнестик, гормонал ва визуализацион кўрсаткичларини баҳолаш ўтказилган.

Тадқиқот маълумотларига кўра, 2003 йилдан 2020 йил апрел ойига қадар 312 нафар КС ли бемор қайд этилди, улардан 253 нафари АКТГ-БКСли беморлардир. 222(31 бемор вафот этган) бемордан 157 нафари (70,7%) аёллар, 65 нафари (29,2%) эркаклардир.

Беморларнинг биринчи гуруҳини 11 нафар аёллар(61,1%) ва 7 – нафар эркаклар (38,8%)лар, ўртача ёш- $37,22\pm 0,43$ ёш (20 дан 51 ёшгача)бўлган жами 18

нафар беморлар ташкил қилди. Умуман олганда касаллик давомийлиги ўртача $91,33 \pm 2,2$ ой (34 дан 204 ойгача), ташхис қўйилгунча бўлган давр - $62,22 \pm 1,98$ ой (6 дан 143 ойгача), ташхис қўйиш давридаги беморларни ўртача ёши - $35,6 \pm 0,41$ ёш (21 дан 51 ойгача)ни ташкил этди. Жарроҳлик амалиётигача бўлган давр $1,11 \pm 0,01$ ой (1 дан 2 ойгача), жарроҳлик амалиётидан кейинги давр эса - $28,0 \pm 1,07$ ойгача (8 дан 83 ойгача) бўлган муддатни ташкил этди (3-жадвал).

3-жадвал

Текширилаётган гуруҳларнинг клиник-гормонал хусусиятлари (n = 80), M±m

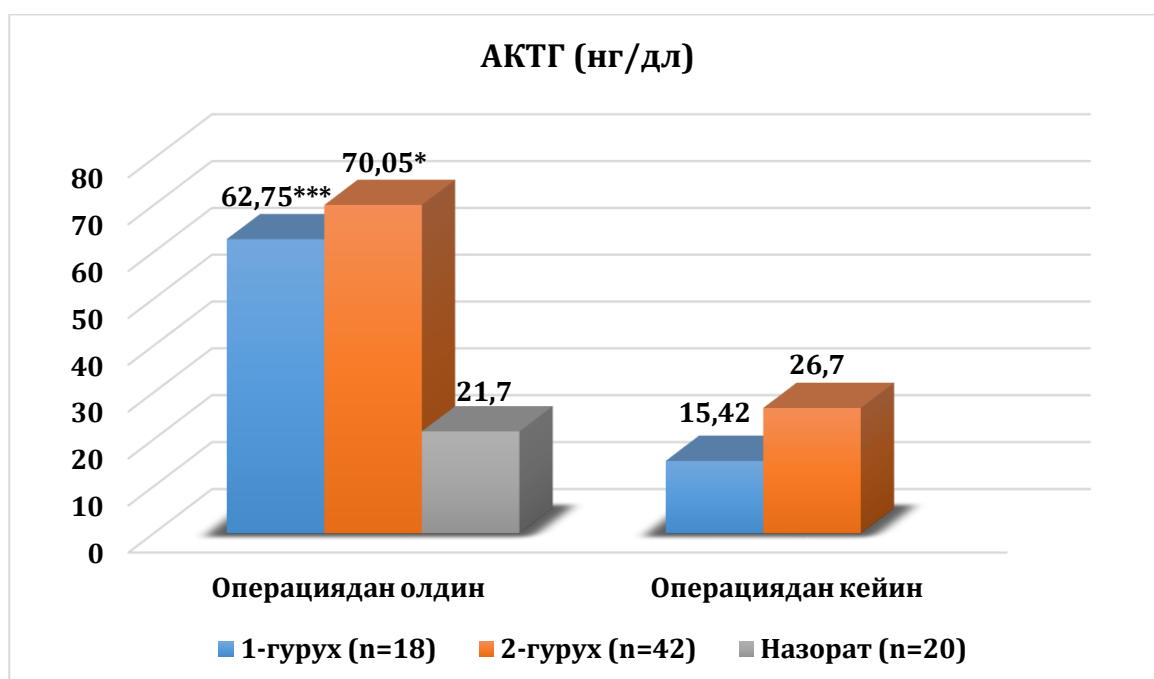
Курсаткичлар	1 гур. (n=18)		2 гур. (n=42)		Назорат гуруҳи (n=20)	P-белги
	A=11	Э=7	A=30	Э=12		
Жинси						
Ёши	37,2 ± 0,43		31,1 ± 0,14		31,85 ± 10,72	
Касаллик давомийлиги	91,33 ± 2,2		68,28 ± 0,71			P1 < 0,1
Ташхис қўйилгунгача бўлган муддат (ой)	62,22 ± 1,98		30,42 ± 0,54			
Ташхис қўйилган вақтдаги бемор ёши	35,6 ± 0,41		28,3 ± 0,14			p1 < 0,1
Операциягача бўлган муддат (ой)	1,11 ± 0,01		5,28 ± 0,16			P1 < 0,1
Операциядан кейинги муддат (ой)	28,1 ± 1,07		33,5 ± 0,58			P1 < 0,5
АКТГ опер.дан олдин (нг/дл)	62,75 ± 0,39		70,05 ± 0,3		21,7 ± 10,13	p1 < 0,1, p2 < 0,001 p3 < 0,05 p4 < 0,005 (1-гуруҳ) p4 < 0,05 (2-гуруҳ)
АКТГ опер.дан кейин (нг/дл)	15,42 ± 0,45		26,7 ± 0,4			p1 < 0,5
Суткалик сийдикда кортизол миқдори опер.дан олдин (нмоль/л)	195,5 ± 2,05		337,47 ± 3,32		154,2 ± 23,38	p1 < 0,5 p2 < 0,1 p3 < 0,01 p4 < 0,001 (1-гуруҳ) p4 < 0,1 (2-гуруҳ)
Суткалик сийдикда кортизол миқдори опер.дан кейин (нмоль/л)	43,47 ± 1,28		131,42 ± 1,74			p1 < 0,05
Қонда кортизол миқдори опер. олдин (нмоль/л)	876,3 ± 4		972,4 ± 4,55		466,8 ± 134	p1 < 0,5 p2 < 0,001 p3 < 0,01 p4 < 0,001 (1-гуруҳ) p4 < 0,05 (2-гуруҳ)
Қонда кортизол миқдори опер.кейин (нмоль/л)	74,23 ± 1,05		432,62 ± 3,5			p1 < 0,05

Изоҳ: P-фарқлар ишончилиги, P1–I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ишончилиги, P2 – I гуруҳ ва назорат, P3- II гуруҳ ва назорат, P4- жарроҳлик амалиётидан олдин ва кейин.

I гуруҳ беморларда ТГАдан олдинги даврда гормонал кўрсаткичларнинг таҳлили қуйидагиларни кўрсатди: АКТГ 49 дан 90 нг/дл чегарасида ўзгариб турди ва назорат гуруҳидаги худди шундай кўрсаткичлардан 2,9 марта ($p \leq 0,001$) юқори бўлиб, ўртача $62,75 \pm 0,39$ нг/дл ташкил қилди. Худди шу каби

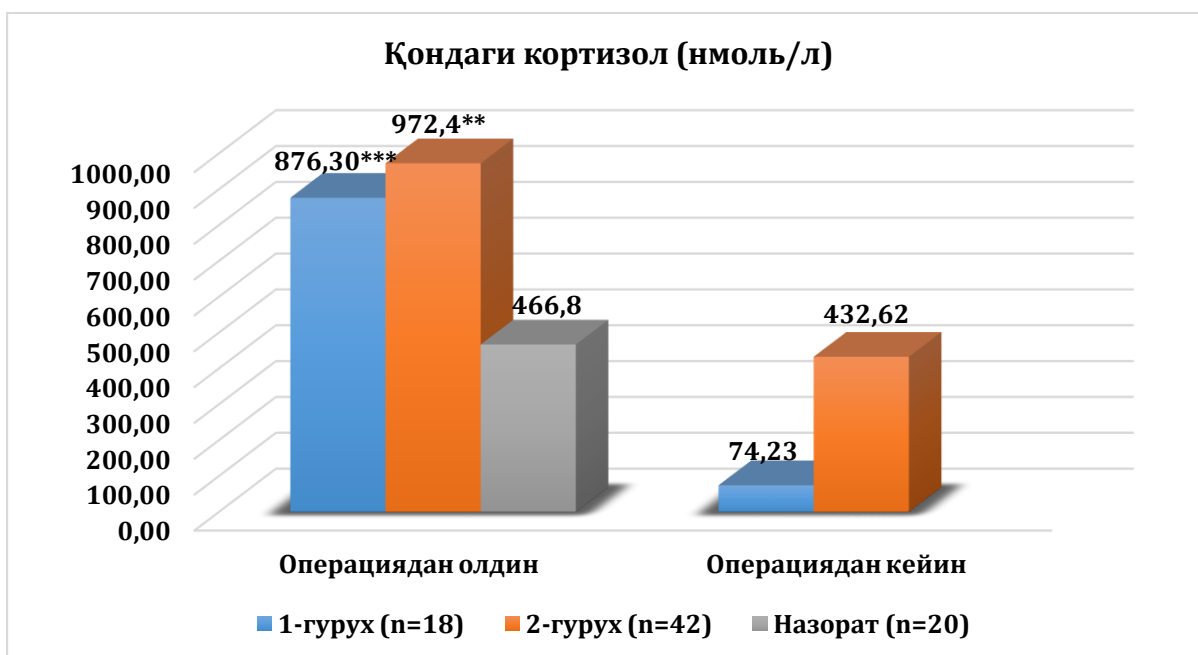
тенденция КСМ $-195,5 \pm 2,05$ нмоль/л (диапазони 122 дан 270 нмоль/л гача) концентрацияларда кузатилди.

Амалиётдан кейинги гормонал кўрсаткичлар бўйича ТГА самардорлигини баҳоладик ва қуйидагиларни аниқладик: АКТГ 6,5 дан 43,1 нг/дл чегарасида ўзгариб турди ва ўртача $15,42 \pm 0,45$ нг/дл, КСМ- $43,47 \pm 1,28$ нмоль/л (16 дан 115 нмоль/л гача диапазонда) ва қондаги кортизол $74,23 \pm 1,05$ нмоль/л (36 дан 132 нмоль/л гача диапазонда ўзгариб турди) ташкил қилди. Гормонларнинг жарроҳлик амалиётидан олдинги ва кейинги кўрсаткичларини қиёсий таҳлили АКТГ 4 мартага ишончли аҳамиятли пасайишини ($p \leq 0,005$; 1-расм), базал кортизолни 11,8 мартага ($p \leq 0,0001$, 2-расм) ва КСМ -4,5 марта ($p \leq 0,001$; 3-расм) пасайишини аниқланди. Натижаларни кўрсатишича, энг аҳамиятли бўлиб қондаги базал кортизол даражаси, сўнгра КСМ ва АКТГ бўлди.



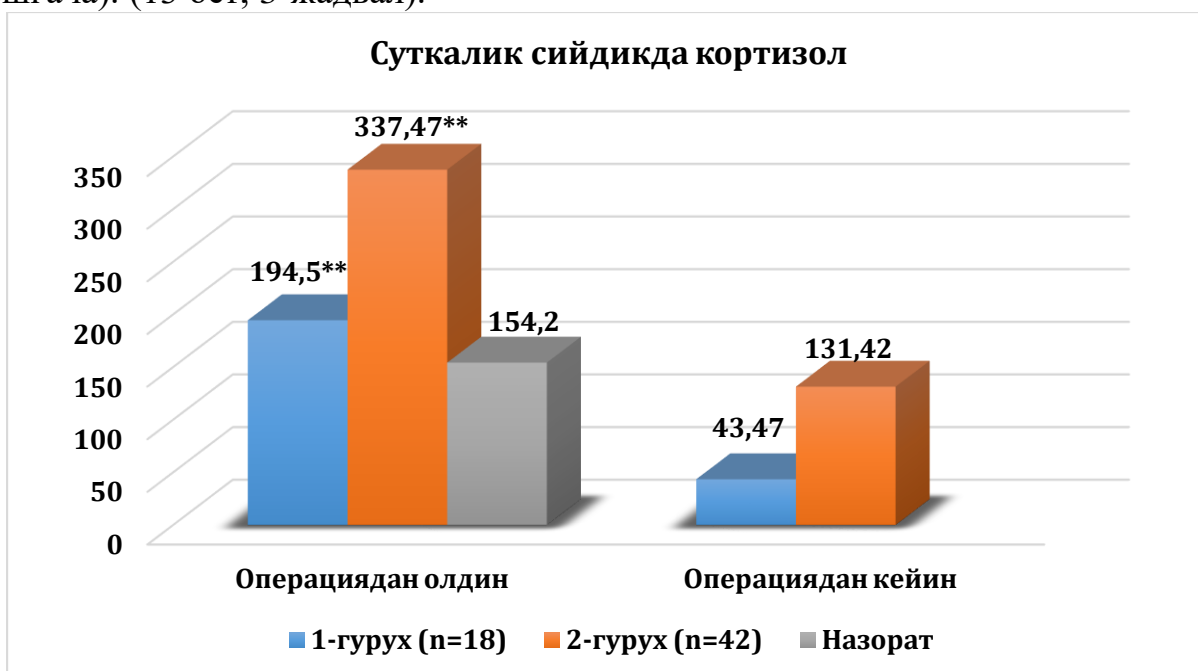
1-расм. ТГА дан олдин ва кейин АКТГ миқдори (нг/дл) қиёсий таҳлили, * - $p < 0,01$

Гуруҳлардаги клиник-гормонал кўрсаткичларни таҳлили шуни кўрсатдики, жарроҳлик амалиётидан кейинги қондаги кортизол даражаси < 138 нмоль/л бўлган беморлар касалликни 7,5 йиллик давомийлигига эга, шундан 5 йили КС ташхис қўйилмаган ҳолда бўлган, сўнгра жуда қисқа даврда ТГА ўтказилган (1,1 ой). Бундан ташқари, гормонлар даражаси жарроҳлик амалиётигача бўлган кўрсаткичлар билан солиштирилганда ишончли аҳамиятли пасайди. Демак, АКТГ 4 мартага ($p < 0,005$), КСМ – 4,5 мартага ($p < 0,001$), қондаги кортизол 11,8 мартага ($p < 0,0001$) пасайди, яъни жарроҳлик амалиётидан олдинги даражалар билан солиштириш бўйича барча асосий гормонал мезонларни пасайиши кузатилди, бу эса мазкур гуруҳ беморларида “ремиссия”га эришишни олдиндан белгилаб берди.



2-расм. ТГА дан олдин ва кейин (нмоль/л), қондаги кортизол миқдори қиёсий таҳлили * - $p < 0,01$

Юқори хавф гуруҳ беморларини клиник-гормонал тавсифининг таҳлили натижаларига биноан, 42 нафар бемордан 76,1% (32 нафар)и аёлларни, 23,9% (10 нафар) бемор эркекларни ташкил этди. Ўртача ёш $31,1 \pm 0,14$ ёш (15 дан 54 ёшгача). (13 бет, 3-жадвал).



3-расм. ТГА дан олдин ва кейин (нмоль/л), суткалик сийдикда кортизол миқдори қиёсий таҳлили * - $p < 0,01$

Касалликни давомийлиги $68,28 \pm 0,71$ (12 дан 180 ойгача), ташхис қўйилгунча бўлган муддат– $30,42 \pm 0,54$ (6 дан 108 ойгача), ташхис қўйилгандан кейин касалликни давомийлиги $-39,57 \pm 0,62$ ой (4 дан 132 ойгача), ташхис қўйиш вақтида беморларнинг ўртача ёши - $28,3 \pm 0,14$ ёш (15 дан 49 ёшгача) ташкил этди. Касалликда жарроҳлик амалиётигача бўлган давр давомийлиги $5,28 \pm 0,16$ ой

чегарасида, жарроҳлик амалиётидан кейинги давр давомийлиги – $33,5 \pm 0,58$ ой (3 дан 131 ойгача) чегарасида бўлди. II гуруҳдаги жарроҳлик амалиётигача бўлган даврда гормонал кўрсаткичларни таҳлили (2-жадвал) қуйидагиларни кўрсатди: АКТГ 53 дан 148 нг/дл гача диапазонда ўзгариб турди ва назорат гуруҳидаги худди шундай кўрсаткичлардан 3,2 мартага ортиқ бўлиб, ўртача $70,05 \pm 0,3$ нг/дл ни ташкил этди ($p \leq 0,001$). Худди шу каби тенденция КСМ - $337,47 \pm 3,32$ нмоль/л (125 дан 1010 нмоль/л гача диапазонда) ва қондаги кортизолда $972,4 \pm 4,55$ нмоль/л (680 дан 1720 нмоль/л гача диапазонда) кузатилди, улар назорат гуруҳи билан солиштирилганда 2,18 ва 2 барабар ишончли равишда юқори бўлди ($p < 0,1$ ва $p \leq 0,001$).

II гуруҳдаги беморларда жарроҳлик амалиётидан кейинги гормонлар даражаси қуйидагича бўлди: АКТГ даражаси ўртача $-26,7 \pm 0,4$ нг/дл (3,0 дан 180 нг/дл) ва КСМ - $131,42 \pm 1,74$ нмоль/л (23 дан 240 нмоль/л гача) ни ва қонда кортизол $432,62 \pm 3,5$ нмоль/л (177 дан 710 нмоль/л гача) ни ташкил этди. Гормонларнинг жарроҳлик амалиётидан олдинги ва кейинги кўрсаткичларини қиёсий таҳлили АКТГ ни 2,63 ($p \leq 0,005$), КСМни - 2,56 мартага ($p \leq 0,001$) пасайишини ва базал кортизолни 2,25 мартага ($p \leq 0,001$) ишончли пасайишини аниқлади. Олинган натижалар шуни кўрсатдики, энг сезгир ва аҳамиятли бўлиб қондаги АКТГ даражаси, сўнгра КСМ ва қонда кортизол ҳисобланди.

Жарроҳлик амалиётигача бўлган вақт давомийлиги 1 гуруҳдаги беморларда 2 гуруҳга нисбатан 4,75 марта қисқа бўлди ($p < 0,1$). Жарроҳлик амалиётигача бўлган даврда 2 гуруҳдаги беморларга солиштирилганда 1 гуруҳдаги беморларда гормонлар даражаси қуйидаги кўринишга эга бўлди: АКТГ 1,12 марта ($p < 0,1$), КСМ - 1,72 марта ($p < 0,5$), қондаги кортизол 1,1 марта ($p < 0,5$) паст бўлди. Яъни иккинчи гуруҳдаги беморларда барча параметрлар, гормонлар бўйича бошиданок сезиларли юқори даражага эга бўлди.

Диссертация 3 бобининг иккинчи кичик бўлимида трансфеноидал гипофиз аденомэктомияси ўтказилган АКТГ-БКСли беморлар таҳлил қилинди. Унга кўра, 128 бемордан 108 (84,4%) нафари монотерапия кўринишида, 20 нафари эса аралаш турда даволанган. Касаллик қайталанишини динамикада таҳлили шуни кўрсатдики, ТГА дан кейинги бирламчи ремиссия даражаси 75,8% (97 бемор) ни ташкил қилиб, 24,2% (31 бемор) ида касаллик қайталаниши кузатилган. Кейинчалик 11 та беморда қайта ТГА амалиёти ўтказилиб, қолган 15 та холатда АЭ хамда 5 та бемор нур терапияга юборилган. 17 йиллик мониторинг натижалари шуни кўрсатдики, ҳозирги кунгача ТГА ўтказган беморларнинг 41,4% (53 бемор) ида касаллик қайталаниши кузатилди. Улардан 30 нафари айни дамда фаол холатдадир.

Диссертациянинг **тўртинчи бобида** текширилаётган гуруҳларда десмопрессинли синаманинг натижалари келтирилган.

Ҳозирги вақтда жарроҳлик аралашуви самарадорлигини баҳолаш учун замонавий тестларни ишлаб чиқиш ва жорий этиш, жарроҳлик амалиётидан кейинги ташхислаш сифатини ошириш, узоқ муддатли асоратларни башоратлаш ва анъанавий усуллар билан солиштирилганда десмопрессин синамаларни қўллашни клиник (ижтимоий)-иктисодий самарадорлигини аниқлаш билан даволаш тактикаси (нур терапия, медикаментоз, босқичма-

босқич адреналэктомия) алгоритмини ишлаб чиқишни жорий қилиш долзарб бўлиб қолмоқда.

«1 гуруҳ беморларда десмопрессин синамасини ўтказишда қайталанишларни башоратлашни баҳолаш» деб номланган биринчи кичик бобда 1 гуруҳдаги беморларда жарроҳлик амалиётидан кейинги эрта даврда кортизол миқдори $74,23 \pm 1,05$ нмоль/л чегарасида бўлди ва 36 дан 132 нмоль/л чегарасида ўзгариб турди. Синама ўтказилган кунда кортизол даражаси 0 дақиқада $74,75 \pm 2,04$ нмоль/л ни ташкил этди ва назорат гуруҳига нисбатан 6,2 марта паст бўлди ($p \leq 0,0005$) ва кортизолнинг жавоб реакциясини энг юқори даражаси 30 дақиқадан 60 дақиқа оралиғига тўғри келди ҳамда ўртача $97,62 \pm 2,59$ нмоль/л ни ташкил этади, яъни назорат гуруҳига нисбатан 4,9 барабар паст бўлди ($p \leq 0,001$), Δ Корт $22,89 \pm 1,22$ нмоль/л, кортизолни ўсиши - $43,65 \pm 2,19$ нмоль/л, бу назорат гуруҳига нисбатан, мос холда 1,8 ва 10,6 марта юқори демакдир ($p \leq 0,005$).

0 дақиқада АКТГ даражаси $13,69 \pm 0,52$ нг/дл ни ташкил этди ва АКТГнинг 30 дақиқадан 60 дақиқа вақт оралиғидаги энг юқори даражаси - $15,81 \pm 0,5$ нг/дл га тўғри келди ва мазкур кўрсаткичлар назорат гуруҳига нисбатан 1,5 марта паст бўлди ($p \leq 0,5$). Бундан ташқари, Δ АКТГ ($2,11 \pm 0,09$ нг/дл) ҳам, АКТГ ($32,05 \pm 1,39$ нг/дл)нинг ўсиши ҳам, назорат гуруҳига нисбатан мос холда 1,17 ва 3,89 марта ($p \leq 0,5$) юқори бўлди.

«Юқори хавф гуруҳидаги текширилган беморларда десмопрессинли синама натижалари» деб номланган иккинчи кичик бобида:

2 гуруҳ беморларидаги ($n=42$) жарроҳлик амалиётидан кейинги эрта давр кортизоли ўртача $432,62 \pm 3,5$ нмоль/л ни ташкил этди ва 177 дан 710 нмоль/л гача ўзгариб турди. Синама ўтказилган кунда базал кортизолнинг ўртача белгиси 0 дақиқада $167,48 \pm 2,35$ нмоль/л ни ташкил этди ва назорат гуруҳига нисбатан 2,7 марта паст бўлди ($37,1$ дан $500,4$ нмоль/л гача; $p \leq 0,0001$). Шунингдек кортизолнинг энг юқори даражаси 30 ва 60 дақиқа оралиғига тўғри келди ва $254,7 \pm 2,88$ нмоль/л ни ташкил этди, яъни назорат гуруҳига нисбатан 1,9 марта паст демакдир ($65,2$ дан $791,1$ гача; $p \leq 0,001$). Δ Корт (кортизол – кортизол нинг энг юқори даражаси 0) $89,6 \pm 1,52$ нмоль/л, яъни 4,65 марта юқори ($4,2$ дан $359,7$ нмоль/л гача; $p \leq 0,05$), кортизол фоизини ўсиши (Δ Корт- кортизол $0 * 100\%$) $79,49 \pm 1,58$ нмоль/л, яъни назорат гуруҳига нисбатан 19,3 марта юқори демакдир ($p \leq 0,05$)

0 дақиқада АКТГ даражаси $-37,4 \pm 0,58$ нг/дл ни ташкил этди, яъни назорат гуруҳига нисбатан 1,7 марта юқори ($p \leq 0,05$), 30 ва 60 дақиқа ўртасидаги АКТГнинг энг юқори кўрсаткичи $-66,2 \pm 1,0$ нг/дл чегарасида бўлди, яъни назорат гуруҳига нисбатан 2,8 марта юқори ($p \leq 0,0005$), Δ АКТГ $29,4 \pm 0,56$ нг/дл, яъни назорат гуруҳига нисбатан 16,5 марта юқори ($p \leq 0,01$), АКТГ ни ўсиши $-97,9 \pm 1,59$, яъни назорат гуруҳига нисбатан 11,8 марта юқори ($P < 0,01$) натижаларга эга бўлди.

«Десмопрессин синамасида АКТГ ва кортизолнинг гуруҳлараро қиёсий кўрсаткичлари» деб номланган учинчи кичик бобида текширилган гуруҳлар кўрсатдики, 2 гуруҳ беморларидаги жарроҳлик амалиётидан кейинги эрта кортизолнинг даражаси биринчи гуруҳга нисбатан бошиданок 5,28 марта

юқори бўлди ($p \leq 0,005$) ва десмопрессин билан синама ўтказиш кунда бу фарқ биринчи гуруҳ билан солиштирилганда 2,24 мартани ташкил этди ($p < 0,5$), яъни вақт ўтиши билан базал кортизолнинг ортиш даражаси энг кичик даражага етди ва биринчи гуруҳда ўртача 74,75 нмоль/л ни ҳамда иккинчи гуруҳда 167,48 нмоль/л ни ташкил этди ($p < 0,1$). Шунини таъкидлаш лозимки, ҳар икки гуруҳда десмопрессин фонида кортизолни энг юқори миқдорда ажралиб чиқиши 30 ва 60 дақиқалар орасига тўғри келди ва 2,6 марта фарқ қилиши билан мос холда 97,62 нмоль/л ва 254,7 нмоль/л ни ташкил этди ($p \leq 0,05$), иккинчи гуруҳдаги беморларнинг Δ Кортизол 3,9 марта юқори бўлди ва 22,89 га қарши 89,6 ни ташкил этди ($p \leq 0,1$), ўсиш фоизи эса иккинчи гуруҳ беморларида 1,8 мартага ортиқ бўлди (иккинчи гуруҳда 79,49% ва биринчи гуруҳда 43,65% - га тенг бўлди)

АКТГ даражасини ўзгаришида бир қадар бошқача кўриниш намоён бўлди. Биринчи гуруҳ ва назорат гуруҳи беморларида бошиданок АКТГнинг даражаси меъёр даражасида бўлди, аммо 2 гуруҳда биринчи гуруҳга нисбатан 2,73 марта аҳамиятли юқори бўлди ($p \leq 0,1$). АКТГнинг энг юқори белгилари 30 ва 60 дақиқалар оралиғида кузатилди ва 4,2 марта юқори бўлди, ($p \leq 0,01$) Δ АКТГ 13,9 мартага ортиқ бўлди ($p \leq 0,01$), иккинчи гуруҳда АКТГнинг фоизи 3 мартага ўсди ($P < 0,05$). 1 гуруҳдаги АКТГнинг ўсиш коэффициенти $32,05 \pm 1,39\%$ ва кортизолники $-43,65 \pm 2,19\%$ ни, шунга қарши иккинчи гуруҳдаги $97,9 \pm 1,59\%$ ва $79,49 \pm 1,58\%$ га мос холда ташкил этди.

Шунини таъкидлаш лозимки, ремиссияда бўлган беморлар гуруҳида, 2 нафар беморда (11,1%) ДС фонида АКТГ даражаси қонда кортизол даражасини (ўртача $155,15 \pm 29,27$ нмоль/л) мос холда оширишга олиб келувчи сезиларли даражада ошди (ўртача $3,72 \pm 1,44$ нг/дл). Бунда АКТГни ажралишини энг юқори даражаси юзага келди ва 30¹ ҳамда 60¹ да бир хил миқдорда ушлаб турилди. Синама натижаларининг кўрсатишича, I гуруҳдаги кортизол ва АКТГнинг ўртача кўрсаткичлари гарчи аҳамиятсиз ишончли бўлса ҳам ($p > 0,05$) назорат гуруҳидан фарқ қилди. Бунда десмопрессинга бўлган аҳамиятли реакция жавоби қайд этилди, у назорат гуруҳига нисбатан 3,9 марта юқори бўлди. Кортизолнинг жавоб реакцияси эса энг юқори нуқталарга эга бўлмади ва эгри чизик остидаги бир хил майдон билан деярли бир хил даражада бўлди.

1 гуруҳ беморларида десмопрессинли синамани ўтказиш жараёнида АКТГнинг даражаси ишончли ўзгаришга учрамади ($p > 0,05$), бу вақтда эса 2 гуруҳ беморларида синаманинг 30 дақиқасида 2 гуруҳда қонда АКТГнинг даражасини ишончли ортиши қайд этилди ($p < 0,05$). 1 гуруҳ беморларда десмопрессинли синама ўтказиш жараёнида кортизол даражаси 30 ва 60 дақиқаларда ишончсиз ошди ($p > 0,05$), шу билан бир вақтда 2 гуруҳ беморларида синаманинг 30 ва 60 дақиқаларида қонда кортизол даражасининг ишончли ортиши қайд этилди ($p < 0,05$). Шундай қилиб, десмопрессин билан синама ўтказиш жараёнида АКТГ ва кортизол даражаси 2 -гуруҳ беморларида ишончли равишда ошди.

Олиб борилган тадқиқотлардан маълум бўладики, десмопрессинли синама ТГА ўтказилгандан кейин субклиник кушингоидли ёки касалликнинг шубҳали

натижалари бўлган беморларда уларни стимуляциясидан сўнг кортизол ва АКТГни кескин юқори даражада ишлаб чиқарилиши билан кортикотрофларнинг (қолдиқ бўлиши ёки қайтадан тақрорланиш имконияти) аҳамиятли юқори реактивлигидан гувоҳлик беради. Бундан ташқари, ДС сўнгги клиник тавсияларга мос ҳолда ремиссиянинг объектив кўрсаткичларига эга бўлган беморлар орасида ҳавф гуруҳи ҳолатларини аниқлашга ёрдам бериши мумкин. Демак, текширилган 18 нафар беморлар орасидан десмопрессинли синама фонида АКТГ-БКС ремиссияли жарроҳлик амалиётидан кейинги беморлар когортида 2 нафар (11%) беморда АКТГ ва кортизол даражасини аномал равишда ортиши аниқланди, яъни тест мусбат натижаларни кўрсатди ва бу касалликни қайталанишини хавфи борлигини кўрсатади.

Иккинчи гуруҳдаги 19% (42 нафар бемордан 8 нафари) беморларда десмопрессинга нисбатан реакция бўлмади, бу эса амалиётдан кейинги қайталанишлар эҳтимоллиги камлигини кўрсатувчи маркер бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Таdqикотнинг кейинги этапи бу десмопрессин синамасининг сезувчанлиги ва ўзига хослигини баҳолаш ҳисобланди.

КС ремиссияли 18 нафар бемордан ташкил топган биринчи гуруҳда ўтказилган ДС фонида икки нафар беморда АКТГ ни ўсиши кузатилди-бу сохта мусбат натижа (falsepositive), қолган 16 нафар беморларда эса АКТГнинг юқори белгилари кузатилмади (чин, салбий TN). Иккинчи гуруҳни 42 нафар беморлар ташкил этди, улардан 8 нафар беморда синама вақтида АКТГни ўсиши кузатилмади (сохта манфий, FN), бунда қолган 34 нафар беморларда ҳақиқатан ҳам АКТГнинг юқори даражада ўсиши қайд этилди (чин, ижобий TP).

Демак, агар формула бўйича мусбат башоратлаш белгилари (PPV) аниқланса, бунда у 0,94 га тенг бўлади $0,94 (PPV = TP/TP+FP = 34/34+2 = 0,94)$ ва манфий башоратлаш белгилари (NPV) ҳам шунингдек формула бўйича 0,66 га тенг бўлади $(NPV) = TN/TN+FN = 16/16+8 = 0,66)$. Бунда сезувчанлик (Sensitivity= $TP/TP+FN = 34/34+8 = 81\%$) аниқланди, у бизнинг ҳолатимизда 81% га ва ўзига хослик (Specificity= $TN/TN+FP = 8/8+1 = 89\%$) – 89% га тенг. ДС I гуруҳда иккита ҳолатни ва II гуруҳда 34 ҳолатни, умуман олганда 60 тадан 36 ҳолатни аниқлашга имкон берди, бу эса кортизол ва АКТГни назорат гуруҳдан 4-15 барабар юқорилигидан иборат бўлиб, КСининг қайталаниш хавфи 60% эканлигини билдиради.

Десмопрессинли синамадан кейин потенциал хавф гуруҳидаги беморларни 9 ойлик мониторинг натижалари шуни кўрсатдики, синама мусбат бўлган 36 нафар бемордан иборат гуруҳда 4тасида ҳамда синама манфий бўлган гуруҳдан битта беморда қайталаниш белгилари кузатилди. Ушбу 5 нафар беморларда қайталанишга сабаб бўладиган хавф омиллари сифатида амалиётдан олдинги даврнинг узоқ бўлиши, беморнинг ёшлиги ҳамда МРТ да ўсма ўлчамининг кичиклиги ёки тузилишини ноаниқлиги кузатилди.

Диссертациянинг «**Пострадикал даволашда АКТГ-БКС ни кечишини ташхислаш ва башоратлашда десмопрессин синамасини қўллашни клиник-иқтисодий аспекти**» деб номланган бешинчи бобида қўйилган мақсад

билан белгиланган ДСни қўллашни фармако-иктисодий самарадорлигини белгилаш тўғрисидаги масалалар кўриб чиқилган.

Бунда иккита сценарий кўриб чиқилди:

I сценарий - кечишнинг кутилаётган яқунлари билан ДСни қўлламасдан АКТГ-БКС ли беморлар; II сценарий--ТГАдан сўнг ДС қўлланилган ва мониторинг давомида тактика ўзгарган АКТГ-БКСли беморлар.

Тадқиқотлар икки босқичда олиб борилди: I босқичда бир бемор учун сарфланган ўртача харажатларнинг хажми аниқланди; II босқичда эса харажатлар самарадорлиги коэффициенти ҳисобланди ва қиёсланди (Яковлева Л.В., 2004). Демак, ТГАдан сўнг АКТГ-БКС қайталанишларини башоратлашда ДСни қўллаш самарадорлигини таҳлил қилиш учун қуйидаги клиник кўрсаткичлар танлаб олинди (4-жадвал): ДС гача АКТГ-БКС ли беморлар гуруҳини асосий қиёсий клиник кўрсаткичлари:

4-жадвал

Клиник кўрсаткичлар

Кўрсаткичлар			
1	Жинс	13	Мияда қон айланишини бузилиши
2	Ташхис қўйиш вақтидаги ёш	14	Иккиламчи ҚД ва бошқа УАБ
3	ТАГгача касалликни давом этиши	15	Остеопороз ва синишлар
4	ТАГгача АКТГнинг даражаси	16	Тромбоэмболик асоратлар
5	ТАГдан кейин АКТГни даражаси	17	Репродуктив бузилишлар
6	ТАГдан сўнг кортизол даражаси	18	Қўлланилган даволаш усуллари
7	ТАГгача кортизол даражаси	19	ТАГ ва такрорий ТАГ
8	КСМ	20	ТАГ+АЭ
9	Асоратларнинг мавжудлиги	21	ТАГ+ЛТ
10	Артериал гипертензия	22	ТАГ+медикаментоз
11	Юрак етишмаслиги	23	ТАГ+АЭ+ЛТ
12	Миокард инфаркти		

Такдим этилган жадвалдан кўриниб турибдики, АКТГ-БКСни ташхислаш ва даволаш жараёни кўп босқичли ва мураккаб бўлиб ҳисобланади. Демак, мазкур босқичда ТГА амалиёти харажатларини киритган ҳолда «касаллик таннарҳи»ни ҳисоблаб чиқилди, у хар икки сценарий учун бир хилда бўлди.

АКТГ-БКСида «касаллик таннарҳи»ни ҳисоблаш босқичлари: Шу нуқтаи назардан, радикал даволаш натижаларини (ТГА) жарроҳлик амалиётидан кейинги ташхислаш самарадорлигини, кечишни башоратлашни, ремиссия давомийлигини ва беморлар ҳолатини ташхислашни анъанавий тизимлари билан солиштиришда касалликни қайталанишини тўлиқ бартараф этиш ёки бошланиш муддатларини узайтириш эҳтимоллигини баҳолаш учун десмопрессинли синамани қўллашни ижтимоий-иктисодий ва терапевтик самарадорлигини аниқлаш учун фармакоэпидемиологияни қўллашга ҳаракатлар қилинди. Бунинг учун қуйидаги ҳисоблашлар амалга оширилди:

Бирламчи умумий клиник таҳлил учун ҳаражатларни аниқлаш (Стмд), ТГА жарроҳлик амалиётини ўтказиш таннарҳи, улар ҳар икки сценарий беморлари учун бир хилда бўлади. Сўнгра, ДС(Сддт) сиз ва уни ҳисобга олиш билан жарроҳлик амалиётидан кейинги башоратлаш ва даволаш муолажаларини қиёсий таннарҳи АКТГ-БСКли бир бемор учун даволашга сарфланадиган қиймат аниқланди. Шундай қилиб:

СКга шубҳа қилинган бемор ҳолатида бирламчи умумий клиник таҳлилга (бир марта ўтказилади) бўлган ҳаражатларни аниқлаш:

$$Стмд=Ап+D_i+(C_i+MN+Z_{зп})= 60000+30000+190000= 280\ 000 \text{ сўм}$$

Бунда:

$$C_i+MN+Z_{зп} = 190000 \text{ сўм (тариф бўйича)}$$

Стмд – Бир бемор учун касалликни кечишида анъанавий усуллар (УАШ , эндокринолог кўриги, ОАК, ОАМ, ЭКГ, қон в пешоб таҳлили ва бошқалар) билан ташхислашга бўлган ҳаражатлар суммаси.

Ап – УАШ томонидан беморни кўрикдан ўтказишни ўртача статистик қиймати.;

D_i - эндокринолог маслаҳатининг ўртача статистик қиймати;

C_i - Бир беморга таҳлиллар учун (ОАК, ОАМ, ЭКГ, қон в пешобнинг таҳлили ва бошқалар) сарфланадиган материалларни тури бўйича қиймати;

i - сарфланадиган материалларнинг тури, бу ерда $i= 1 \dots \dots \dots N$;

MN - Накладной ҳаражатлари.

$Z_{зп}$ - бир бемор учун лаборатория ходимларига тўланадиган ҳаражатлар.

Жарроҳлик амалиётидан олдинги умумий клиник таҳлилни ўтказиш қиймати: $Скл=1\ 350000$ (клиника тарифи бўйича, иловалар.....).

ТГА жарроҳлик амалиётини ўтказиш таннарҳи. 1-3 бандларида келтириб ўтилган барча ҳаражатлар десмопрессинли синамалар ёки жарроҳлик амалиётидан кейин анъанавий тест ўтказишдан (жарроҳлик амалиётидан кейинги қондаги АКТГ ва кортизол) ёки десмопрессинли синама.

Мазкур ҳолатда қиёсий таҳлил учун қуйидагилардан фойдаланилди:

Жарроҳлик амалиётидан кейинги лаборатория текширишларини таннарҳи: 60 нафар бемор учун 13 242 000 сўм

Ташхислаш учун (кортизол, АКТГ ва бошқаларни аниқлаш) десмопрессинли синама-Сддт (5 марта ўтказилади) ўтказилгандан сўнг АКТГ-БСКли беморларни жарроҳлик амалиётидан кейинги ҳолатини умумий клиник таҳлилини таннарҳи:

$$Сддт= (Актг+ Корт)*K_a+CN + C_d = (57700+35000)*5+102000= 580\ 500 \text{ сўм}$$

Кейин 60 бемор учун 34 830 000 сўм, кейин:

$$S_{nml} = N_{ech} * 0,78 * D_k * C_c / \text{кун},$$

Қаерда:

S_{nml} – АКТГ-БКС билан касалланган битта беморни даволаш курси учун ҳаражатлар миқдори

Nsch – Беморларнинг ўртача сони (60);

Dsc – битта беморга тезкор ташхис қўйиш ва даволаниш туфайли койка кунларини қисқартириш (тахминан 22,2%).

Ck / кун –битта койка кунига харажатлар (хисоблаш вақтида - 270 600 сўм).

$$Szt = 60 * 10 * 0.78 * 270 600 = 126 640 800 \text{ сўм.}$$

Кейинги харажатлар фарқи: $Srr = 162 360 000 - 126 640 800 = 35719200$ сўм

Бундай ҳолда, биз томондан тавсия этилган АКТГ –БКС касаллигини аниқлаш бўйича диагностика, мониторинг ва даволаш тактикасини десмопрессин синамаси натижаларини ҳисобга олган ҳолда иқтисодий самарадорликни(Е) ҳисоблаш қуйидагича бўлади:

$E = Spr - Spz = 35719200 - 21 588 000 = 14 131 200$ сўм, яъни бу ДС ёрдамида АКТГ-БКС нинг операциядан кейинги қайталанишини эрта ташхис қўйган битта беморга иқтисодий таъсирининг ифодасидир. Кейинчалик, ФЭ моделлаштиришни лойихалаш учун биз “қарорлар дарахти” "qarorlar daraxti" ни қуриш билан "Case-study" тизим таҳлил усулининг элементида фойдаландик (Филлипова И., 2010).

АКТГ-БКС да қулланилган ДС учун иқтисодий самарадорлик коэффицентини баҳолаш

Иқтисодий самарадорлик коэффицентини қуйидаги формула ёрдамида ҳисоблаб чиқилган:

$$CEA = (DC + JC) / EF, \text{ қаерда}$$

CEA харажатлари / самарадорлиги коэффицентини (яъни 1-даволанган бемор мисолида самарадорлик бирлиги учун зарур бўлган харажатлар)

DC – бевосита харажатлар

Билвосита харажатлар

EF-даволаш самарадорлиги (даволанган беморларнинг нисбий сони).

Ушбу ишда фақат бевосита харажатлар ҳисобга олган бўлиб, биринчи ва иккинчи сценарийлар учун иқтисодий самарадорлик сметасини аниқладик ва қуйидаги формуладан фойдаландик:

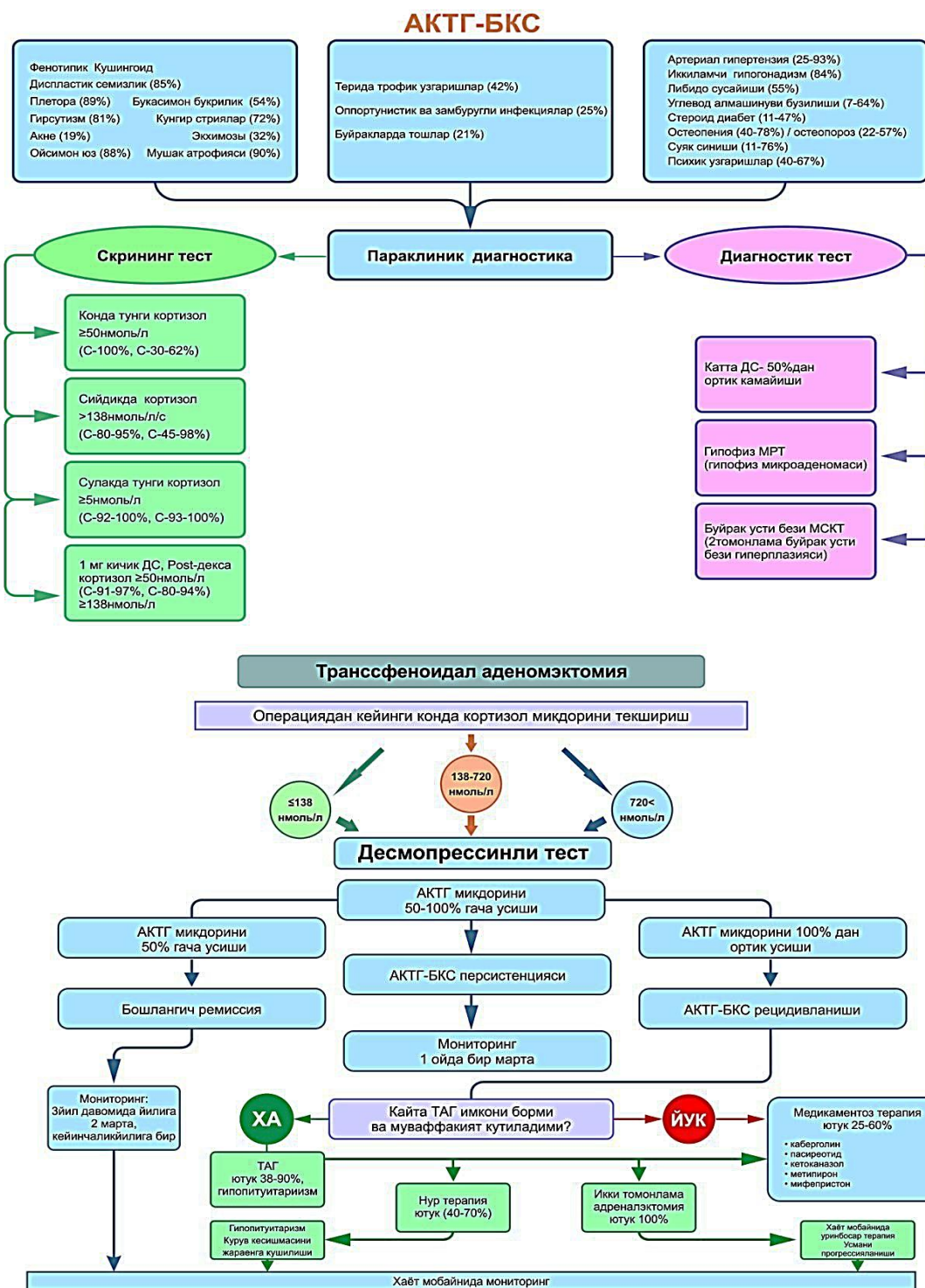
$$CEA = DC / EF$$

Кейин: Биринчи сценарий учун $CEA1 = DC1 / EF1 = 45.1 / 42 = 1.07$

Иккинчи сценарий учун $CEA2 = DC2 / EF2 = 45.1 / 36 = 1.25$

Олинган натижалардан кўриниб турибдики, десмопрессин синамадан фойдаланганда иқтисодий самарадорлик анъанавий диагностика ва даволаш усулидан юқори ($1,25 > 1,07$).

Хулоса қилиб шуни айтиш жоизки, десмопрессинли билан ўтказилган синама касалликни трансфеноидал гипофиз аденомэктомияси ўтказган беморларда касаллик қайталанишга қай даражада мойллигини аниқлаш бўйича гуруҳларга ажратиш ва мониторинг қилишда хизмат қиладиган алгоритм ишлаб чиқишга сабаб бўлди (4-расм).



4-расм. ТГА ўтказган юқори хавф гуруҳига кирувчи беморларни олиб бориш алгоритми

ХУЛОСАЛАР

«АКТГ га боғлиқ Кушинг синдроми қайталанишининг клиник-гормонал аспектларини оптималлаштириш» мавзусидаги фалсафа фанлари доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқот натижаларида қуйидаги хулосалар тақим этилди:

1. АКТГ БКСли ремиссиядаги 60 нафар беморда десмопрессинли синама ўтказиш уларни «турғун» ремиссия (24 нафар бемор-40%) ва «юқори хавф»(36

нафар бемор-60%)гурухига бўлиш имконини берди, бу синама давомида АКТГ ва кортизолларни динамик ўзгаришига асосан белгиланди.

2. АКТГ БКС ли беморларда ТГА дан кейин десмопрессинли синамани ўтказиш гипофизда қолдиқ неопластик кортикотрофларни борлигини аниқлаб, рецидивга мойиллик қай даражада эканлигини билишимизга имконият берди. Десмопрессинли синама давомида кортизолнинг мутлақ $103,74 \pm 2,23\%$ га ўсиши 81% сезувчанликка, 89% ўзига хосликка, PPV-0,94, NPV-0,67 га эканлиги ҳисоблаб чиқилди. АКТГ ва кортизолнинг десмопрессинли синамага жавобни йўқолиши ёки сустиги турғун ремиссия кўрсаткичи ҳисобланади.

3. Десмопрессинли синама «юқори рецидив хавфи» гуруҳини аниқлашга, яъни ремиссиядаги 36(60%) беморларни аниқлашга ёрдам берди, бу беморлар кўпроқ касалликни тез кечиши ($63,22 \pm 0,67$ ой / $93,1 \pm 2,0$ ой), операциягача бўлган даврнинг қисқалиги($5,55 \pm 0,22$ ой / $1,75 \pm 0,04$ ой) ташхис қўйилган вақтдаги бемор ёшлиги ($27,6 \pm 0,14$ ёш / $35 \pm 0,38$ ёш) билан тавсифланди ($p < 0,01$).

4. Текшириляётган гуруҳларда асосий клиник тавсифи бўйича қиёсий таҳлил қилинганда семизлик 1 гуруҳда иккинчи гуруҳга нисбатан $24,4\%/52,4\%$ ($p < 0,01$), артериал гипертензия $22,2\%/100\%$ ($p < 0,001$), углевод алмашинуви бузилиши $33,4\%$ и $61,8\%$, DEXA scan хулосаларига кўра, остеопения $22,2\%/4,8\%$, остеопороз эса $22,2\%/55\%$ ҳолларда, операцион биоматериални гистологик текширувида йирик хужайрали кортикотропиномалар $66,6\%/21,5\%$, майда хужайралари эса $43,4\%/78,5\%$ ни ташкил қилди($p < 0,01$). МРТ контраст билан қилинган хулосаларига кўра, микроаденома $66,7\%/9,5\%$ ($p < 0,001$), пикоаденомалар $33,3\%/85,7\%$ ($p < 0,01$), ҳамда макроаденомалар 2гуруҳда $14,7\%$ ни ташкил қилди. 1 гуруҳ беморларида касаллик торпид кечиш($76,2\%$), 2 гуруҳда эса $88,8\%$ ҳолатда тез авж олиб боровчи кечиш кузатилди.

5. ТГА ўтказган, касаллик қайталаниши юз берган 53(42,9%) нафар АКТГ ЗСК ли беморлар таҳлил қилинганда, уларнинг ўртача ёши $34,3 \pm 0,16$ бўлган, асосан (90%)аёллардан иборат эканлиги, МРТ хулосаларига кўра 88% ҳолларда микроаденомалар, амалиётдан кейинги даврда АКТГ ва кортизол даражасини етарли даражада пасаймаганлиги, 26,4% ҳолларда артериал гипертензия, 63,4% ҳолларда суяк минерал зичлиги ўзгаришлари, 26,3 % ҳолларда углевод алмашинуви бузилишлари амалиётдан кейин ҳам сақланиб қолганлиги, ҳамда ТГА асорати сифатида қандсиз диабет (3,7%) ва пангипопитуитаризм(3,7%)ҳолатлари кузатилганлиги билан изоҳланади.

6. Рецидивни эрта ташхислаш ва башоратлашда ДСни фармакоэкономик баҳолаш- реал амалиётда анъанавий синамаларга (КРГ билан синама, КкДС, АКТГ ва кортизолни операциядан кейинги даврда аниқлаш) кўра иқтисодий самарадорлигини аниқлаш мақсадга мувофиқдир.

Рецидивни эрта ташхислаш—остеопороз ва суяк синиши (8млн), ўткир миокард инфаркти(25млн), мия инсульти(7млн), қандли диабет(10 млн/йил)га кетадиган харажатларни иқтисод қилади, шунингдек, қайта ТАГ(16 млн) ва альтернатив босқичма-босқич адреналэктомия (20 млн)га кетадиган харажатлар давлат бюджетига 81 млн/йил/бемор фойда келтиради.

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

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ
ИМ. АКАД. Я.Х. ТУРАКУЛОВА**

МИРСАИДОВА УМИДА АКМАЛОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНЫХ АСПЕКТОВ
РЕЦИДИВИРОВАНИЯ АКТГ-ЗАВИСИМОГО СИНДРОМА
КУШИНГА**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТАШКЕНТ -2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2019.3.PhD/Tib1035.

Диссертация выполнена в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Ё.Х. Туракулова.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziyo.net).

Научный руководитель:

Халимова Замира Юсуфовна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Нажмутдинова Дилором Камартдиновна
доктор медицинских наук, профессор

Махкамов Козим Эргашевич
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Андижанский государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 г. в _____ часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована, № ____). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2021 год.

(Протокол рассылки № ____ от «__» _____ 2021 года)

А.Г. Гадаев

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

С.И. Исмаилов

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. АКТГ зависимый синдром Кушинга (АКТГ-ЗСК) остается болезнью «...с высокой заболеваемостью и смертностью из-за вредного воздействия избытка кортизола, который обычно существует не только из-за задержек в диагностике и трудностях лечения, но также из-за значительных показателей рецидива даже после успешной операции...»¹. Трансфеноидальная хирургия (ТХ) является методом выбора АКТГ-ЗСК; он достигает наиболее благоприятного результата, но с немедленным сообщением, частота успеха варьирует между центрами от 42,0 до 96,6%. Поскольку накопление доказательств ставит под сомнение точность традиционно используемых ранних послеоперационных значений кортизола, требуются альтернативные тесты.

Во всем мире были проведены обширные научные исследования, и широко обсуждалось использование теста на десмопрессин в качестве раннего и надежного прогностического маркера у пациентов, перенесших трансфеноидальную аденомэктомию гипофиза. По мнению ряда авторов, появление парадоксальной реакции на десмопрессин в течение периода наблюдения является первым признаком рецидива. Учитывая, что положительный результат теста на десмопрессин считается важным фактором, указывающим на наличие неопластических кортикотрофов у пациентов в состоянии биохимической ремиссии, разработка рекомендаций по раннему выявлению рецидивов и улучшенному мониторингу заболевания имеет особое значение.

Развитие медицинской отрасли нашей страны ставит ряд задач, направленных на адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, снижение и предотвращение распространения хронических заболеваний на различных уровнях среди населения «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, создание патронажной службы, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний...»². Особое внимание уделяется совершенствованию системы социальной защиты и здравоохранения, включая помощь населению в снижении эндокринных заболеваний, раннем выявлении и лечении заболеваний желез внутренней секреции. Эти задачи помогут снизить заболеваемость и смертность от осложнений заболевания за счет улучшения использования современных технологий в диагностике и лечении различных заболеваний эндокринной системы среди населения.

Данное диссертационное исследование основано на Указе Президента Республики Узбекистан от 7 мая 2019 года ПФ-4295 «Об утверждении Национальной программы совершенствования эндокринологической помощи

¹ D. A. Vassiliadi and S. Tsagarakis (2018), <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0007>

² Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

на 2019-2021 годы», 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по радикальному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан». ПФ-5590, Постановление № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах» и другие нормативные акты, связанные с данной деятельностью. Это диссертационное исследование в определенной степени служит.

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

Степень изученности проблемы. Ряд исследований показал, что рецидив заболевания является фактором, который приводит к снижению качества жизни пациентов и увеличению риска смерти из-за осложнений. Известно, что трансфендальная аденомэктомия является «золотым стандартом» в лечении АКТГ-зависимого синдрома Кушинга, результаты которого зависят от локализации и типа опухоли, квалификации и опыта нейрохирурга, продолжительности предоперационного периода. Согласно метаанализу Pivonello R et al (2015), в 74 исследованиях синдрома Кушинга, связанных с АКТГ, и послеоперационного периода продолжительностью 64,3 месяца с участием 6134 пациентов с 1976 по 2014 г., первичная послеоперационная ремиссия заболевания от 25% до 100%, в среднем 77,8%. По его словам, частота ремиссии регистрировалась в зависимости от размера опухоли: в микроаденомах от 48,7% до 100%, в макроаденомах от 30,8 до 100%, в инвазивных -67%. В целом авторы оценили рецидивирование в 13% в год. Braun L.T. и соавт. (2020) отметили, что 50% рецидивов заболевания происходят в первые 50 месяцев после операции.

В последние годы появилась доказанная основа для использования теста с десмопрессином для диагностики синдрома Кушинга, связанного с АКТГ, а также для раннего выявления рецидивов заболевания. Исследование Vassiliadi DA [2016] показало повышение абсолютного уровня кортизола на 7,0–7,4 мкг / дл на фоне теста с десмопрессином, а предрасположенность к рецидиву заболевания составила 68%. Согласно Ambrogio (2017), увеличение ΔАКТГ до 27 пг / мл показало 80% специфичность за 23 года мониторинга, в то время как Le Marc'hadour (2015) отметил увеличение ΔАКТГ на 21% до 70% чувствительности за 15 лет наблюдения и 57% отметили специфичность.

Вышеизложенные факты, с использованием теста десмопрессина оценка эффективности трансфеноидной аденомэктомии гипофиза, выявления риска рецидива заболевания, ранее начало второй линии терапии у пациентов с АКТГ зависимым синдромом Кушинга, определило необходимость и целесообразность выполняемой диссертации.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ, научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Республиканского Специализированного

научно-Практического Медицинского Центра Эндокринологии МЗ РУз имени акад. Я. Х. Туракулова в рамках гранта №ПЗ-20170928355: «Разработка высокотехнологичных методов ранней диагностики и дифференцированной нейроэндокринной системы (НЭС)» (2018-2020гг)

Цель исследования: оценить эффективность трансфеноидальной аденомэктомии гипофиза с использованием десмопрессиновой пробы у пациентов с кортикотропиновой гипофиза и прогнозировать рецидив заболевания.

Задачи исследования:

Изучить особенности клинико-гормональных и визуализационных показателей при рецидивирующем течении АКТГ-ЗСК;

определить прогностическое значение пробы с десмопрессином в диагностике и развитии рецидива при АКТГ-ЗСК;

провести фармакоэкономическую оценку применяемых методов диагностики и лечения больных с АКТГ-ЗСК в Республики Узбекистан, с построением клинико-экономической модели;

разработать предложения по повышению эффективностимониторинга, прогнозирования и профилактики рецидивов на ранних этапах послеоперационного периода.

Объект исследования явились 108 пациента с АКТГ-зависимым СК после трансфеноидальной аденомэктомии, находившиеся на лечении и наблюдении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии имени академика Я.Х. Туракулова с 2003 по 2020 год.

Предметом исследования служили данные клинико-гормональных (АКТГ, кортизол крови, мочи), биохимических анализов (электролиты, глюкоза, гликированный гемоглобин), визуализационных исследований (МРТ ХСО, МСКТ грудной, брюшной полости и надпочечников), DEXA сканирование позвоночника и головки бедра. а также результаты теста десмопрессина.

Методы исследования. В работе использованы функциональное тестирование, клинико-биохимические, гормональные, нейровизуализационные, статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые выявлена взаимосвязь между наличием остаточных неопластических кортикотрофов в гипофизе и рецидивом заболевания при применении десмопрессина у пациентов с адренкортикотропным гормонозависимым синдромом Кушинга;

доказано, что повышение уровня АКТГ и кортизола на фоне десмопрессинового теста является прогностическим маркером рецидива заболевания;

продемонстрирована эффективность трансфеноидальной аденомэктомии гипофиза в послеоперационном периоде по сравнению с традиционным методом и результатами десмопрессинового теста;

выявлены факторы риска рецидива в послеоперационном периоде.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определены критерии оценки уровня АКТГ и кортизола в моче и крови в послеоперационный период;

предложен алгоритм принятия решений по оптимальному использованию различных способов мониторингования и лечения АКТГ-ЗСК;

разработаны предложения по эффективным комбинациям диагностических подходов в послеоперационный период и выбору наиболее оптимальных способов комбинированного лечения в случаях рецидивирующего течения АКТГ-ЗСК;

разработана и апробировано впервые в РУз тест с десмопрессином в ранней диагностике и прогнозировании исходов лечения и осложнений при АКТГ-ЗСК;

проведен сравнительный анализ традиционных методов послеоперационной диагностики и применения десмопрессинового теста и оценена стоимость необходимых средств на внедрение в Узбекистане.

Достоверность результатов исследования: достоверность результатов исследования обосновывается правильностью подтверждается результатами объективных клинических и лабораторно-инструментальных методов использованного в работе теоретического подхода, применением адекватных и высокоспецифичных, современных, взаимодополняющих клинико-биохимических, гормональных исследования; достаточным числом пациентов и точностью результатов проведенных анализов, подвергнутых статистической обработке, заключения основаны на сравнительном опыте международных и региональных исследований. Полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключения и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что в нашей стране выявлены факторы риска, влияющие на рецидив заболевания после удаления опухоли гипофиза и оценены критерии изменения клинико-биохимических показателей, позволяющие на ранней стадии диагностировать рецидив заболевания.

Практическая значимость исследования объясняется достижением раннего выявления пациентов с риском рецидива АКТГ-ЗСК в послеоперационном периоде с помощью тестирования десмопрессином, современных подходов к лечению, совершенствования профилактических мер по предупреждению осложнений, а также повышения качества жизни.

Внедрение результатов исследования. На основе результатов исследования по оптимизации клинических и гормональных аспектов рецидивирования АКТГ-зависимого синдрома Кушинга подтверждена методическая рекомендация:

«Прогнозирование рецидивирования АКТГ-зависимого синдрома Кушинга с применением десмопрессинового теста» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-р /153 от 15 июня 2020 г.). Данная методическая рекомендация позволяет оценить эффективность ТАГ гипофиза и снизить риск рецидивирования.

Результаты исследований по ранней послеоперационной диагностике, с применением десмопрессинового теста, внедрены в практическое здравоохранение, в частности, в практическую деятельность эндокринной

службы на всех уровнях, и в частности Самаркандского и Бухарского Областного Эндокринологического Диспансера (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-з/193 от 17 декабря 2020 г). Внедрение результатов исследования, с применением теста десмопрессин, позволили определить остаточных неопластических кортикотрофов в гипофизе и склонность к рецидивам, оценить эффективность операции, а также определить тактику второй линии терапии-повторный ТАГ, лучевая терапия или двусторонняя адреналэктомия у больных с АКТГ-ЗСК.

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

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них: 9 журнальных статей, в том числе 6 в республиканском и 3-в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуется объект и предмет изучения, приведено соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается значимость полученных результатов. Приведены данные по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, представлены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

Впервой главе диссертации «**Современные аспекты изучения рецидивирования АКТГ-зависимого синдрома Кушинга**» анализированы обзор современных исследований мировой литературы в освещении основного значения темы. В этой главе приведены сведения по распространенности синдрома Кушинга, эффективности ТАГ, характеристика критериев ремиссии и рецидива. Разработан авторский подход к научному решению этой проблемы. Проведен критический анализ существующих подходов в диагностике рецидивирования АКТГ-ЗСК и обоснована постановка проблемы, решению которой направлена настоящая работа.

Во второй главе «**Характеристика клинического материала и примененные методы исследования**» описаны объекты исследования, объем материалов и характеристика больных, методы оценки. В диссертации дана общая характеристика обследованных больных с АКТГ-ЗСК. В основу исследования легли данные (с 2003 года до середины 2020 года) анализа 222 пациентов с АКТГ-ЗСК в возрасте от 12 года до 74 лет (средний возраст $43 \pm 0,75$ лет) состоящие в национальном регистре синдрома Кушинга по РУз,

изучены особенности течения болезни у 108 больных подвергнутых ТАГ мужчин 25% (27 больных) и женщин 75% (81 больных), из которых отобраны 60 пациентов для проведения десмопрессинового теста, как фактора определяющего рецидив и прогнозирование наступления рецидива.

Критерии включения: больные с АКТГ-ЗСК подвергнутые ТАГ.

Критерии исключения: пациенты с АКТГ-ЗСК перенесшие адrenaлэктомию, лучевую или комбинированную терапию, беременные, АКТГ ЭЗСК, АКТГ-НЗСК и пациенты с АКТГ-ЗСК не достигшие ремиссии.

При установлении диагноза руководствовались Международными Клиническими Рекомендациями Эндокринного Общества Эндокринологов от 2008 и 2015 годов). Характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Возрастно-половой состав больных АКТГ-ЗСК, оперированных по поводу ТАГ по РУз (n=108)

Возраст, лет	Мужской пол		Женский пол		Всего	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
подростковый период 12-16 лет	-	-	3	2,8%	3	2,8%
юношеский период 17-21 год	1	0,9%	6	5,6%	7	6,5%
22-29	13	12%	23	21,2%	36	33,2%
30-44	11	10,2%	35	32,4%	46	42,6%
45-59	2	1,9%	14	13%	16	14,9%
60-74	-		-		-	
75 и ст.	-		-		-	
Всего:	27	25%	81	75%	108	100%

Согласно обновленным данным национального регистра СК по РУз на момент исследования из 222 пациентов с АКТГ-ЗСК 24,3% (54 б-х) находились на медикаментозной, 48,6% (128 пациентов) перенесли трансфеноидальную аденомэктомию, 1,8% (4 пациента) - лучевую терапию, 14,8% (33 пациента) и 10,3% (23 пациента) - комбинированную терапию (таблица 2).

Таблица 2

Распределение больных АКТГ ЗСК на группы по получаемой терапии (n=222)

Группа	Количество больных	
	абс.	%
Медикаментоз	54	24,3
ТАГ	108	48,6
АЭ	33	14,8
Лучевая терапия	4	1,8
Комбинированная (ТАГ+АЭ)	15	6,8
Комбинированная (ТАГ+ЛТ)	5	2,3
Комбинированная (АЭ+ЛТ)	3	1,4
Всего	222	100

Согласно Клиническим Практическим Рекомендациям Общества Эндокринологов от 2015года и ряда исследователей [74,108,126,159] нами отобраны 60 пациентов с ремиссией были подразделены на 2-группы:

I. С уровнем кортизола ≤ 138 нмоль/л на момент осмотра подвергнуты трансфеноидальной аденомэктомии гипофиза группа истинной ремиссии (18 больных).

II. С уровнем послеоперационного кортизола $>138 < 720$ нмоль/л – имеющие определенные риски рецидива болезни.

III группу составили 20 здоровых лиц аналогичного возраста и пола, в том числе 10 женщин и 10 мужчин. Средний возраст $31,85 \pm 0,42$ лет

При применении теста с введением десмопрессина после операции вместе с другими тестами для оценки функциональной активности оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники, задействуется его уникальная способность выявлять наличие остаточных неопластических кортикотрофов, а значит и повышенный риск рецидива [Vassiliadi D.A., Tsagarakis S., 2018 г]. До настоящего времени в РУз десмопрессин тест не применялся у больных с СК, как в плане диагностики, так и для прогнозирования исходов заболевания. Для проведения данного теста, после заключения и разрешения Этического комитета при МЗ (№7/50-1210 от 8.08.2019), а также получения информированного согласия пациентов на проведение данного теста, нами из Великобритании получен Десмопрессин ацетат 4мг/мл (производства F.Ph.Ltd, Великобритания).

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и STATA. Достоверность различий количественных показателей ($n > 12$) определялась по методу Вилкоксона для несвязанных диапазонов, для определения достоверности малых выборок ($n < 12$) использовался непараметрический критерий рандомизации компонент Фишера для независимых выборок, для качественных значений использовался точный критерий Фишера-Ирвина. Различия между группами считали статистически значимыми при $P < 0,05$, корреляционный анализ проведен с применением непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена. Для проверки нулевой гипотезы при малом объеме выборки (численность каждой выборки от 5 до 12) использовался непараметрический критерий рандомизации компонент Фишера для независимых выборок. «Методика теста базируется на идее перебора всех комбинаций наблюдаемых отметок.

Третья глава «Клинико-гормональные и визуализационные особенности больных с ремиссией АКТГ-ЗСК» состоит из двух подглав. В первой подглаве проведена оценка клинико-anamнестических, гормональных и визуализационных показателей больных с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга больных 1 и 2 группы.

На апрел 2020 год в регистре СК по РУз состояло 312 больных, из них 253 больные с АКТГ-ЗСК. Из 222 больных (31 умерло) с АКТГ-ЗСК: женщин-157 (70,7%), мужчин-65 (29,2%).

Первую группу пациентов составили 18 больных в т.ч. женщин 11 (61,1%), мужчин-7 (38,8%), которые согласно Клиническим Практическим Рекомендациям Общества Эндокринологов от 2015года, достигшие уровень

кортизола ≤ 138 нмоль/л после ТАГ (группа ремиссия). Средний возраст составил - $37,22 \pm 0,43$ лет (от 20 до 51 лет). Средняя длительность болезни в целом составила $91,33 \pm 2,2$ мес (от 34 до 204 мес), длительность до установки диагноза - $62,22 \pm 1,98$ мес (от 6 до 143 мес), возраст пациентов на момент постановки диагноза в среднем был - $35,6 \pm 0,41$ лет (от 21 до 51). Длительность дооперационного периода болезни была в пределах $1,11 \pm 0,01$ мес (от 1 до 2 мес), продолжительность послеоперационного периода - $28,0 \pm 1,07$ мес (от 8 до 83 мес) (табл.3).

Таблица 3

Клинико-гормональная характеристика пациентов в исследуемых группах (n=80), M \pm m

Показатели	1 гр. (n=18)		2 гр. (n=42)		Здоров. контроль (n=20)	P-значение
	Ж=11	М=7	Ж=30	М=12		
Пол	Ж=11	М=7	Ж=30	М=12		
Возраст (лет)	37,2		31,1 \pm 0,14		31,85 \pm 10,72	
Длительность заболевания (мес)	91,33		68,28 \pm 0,71			P1 \leq 0,1
Длительность до установки диагноза (мес)	62,22		30,42 \pm 0,54			
Возраст на момент установления диагноза (лет)	35,6 \pm 0,41		28,3 \pm 0,14			p1 $<$ 0,1
Продолжительность доопер. периода (мес)	1,11 \pm 0,01		5,28 \pm 0,16			P1 $<$ 0,1
Прод. послеопер. периода (мес)	28,1 \pm 1,07		33,5 \pm 0,58			P1 $<$ 0,5
АКТГ до (нг/дл)	62,75 \pm 0,39		70,05 \pm 0,3		21,7 \pm 10,13	p1 $<$ 0,1, p2 $<$ 0,001 p3 $<$ 0,05 p4 $<$ 0,005 (1-группа) p4 $<$ 0,05(2-группа)
АКТГ после (нг/дл)	15,42 \pm 0,45		26,7 \pm 0,4			p1 $<$ 0,5
Кортизол суточной мочи до (нмоль/л)	195,5 \pm 2,05		337,47 \pm 3,32		154,2 \pm 23,38	p1 $<$ 0,5 p2 $<$ 0,1 p3 $<$ 0,01 p4 $<$ 0,001 (1-группа) p4 $<$ 0,1(2-группа)
Кортизол суточной мочи после (нмоль/л)	43,47 \pm 1,28		131,42 \pm 1,74			p1 $<$ 0,05
Кортизол крови до (нмоль/л)	876,3 \pm 4		972,4 \pm 4,55		466,8 \pm 134	p1 $<$ 0,5 p2 $<$ 0,001 p3 $<$ 0,01 p4 $<$ 0,001 (1-группа) p4 $<$ 0,05 (2-группа)
Кортизол крови после (нмоль/л)	74,23 \pm 1,05		432,62 \pm 3,5			p1 $<$ 0,05

Примечание: P- достоверность различий, P1- достоверность различий между I и II группой, P2 - I группа и контроль, P3- II группа и контроль, P4- до и после операции.

Анализ гормональных показателей в дооперационном периоде в I группе (табл.2) показал следующее: АКТГ варьировал в диапазоне от 49 до 90 нг/дл и в среднем составил $62,75 \pm 0,39$ нг/дл, превышая таковые группы контроля в 2,9

раза ($p \leq 0,001$). Подобная тенденция наблюдалась и в концентрациях КСМ - $195,5 \pm 2,05$ нмоль/л (диапазон от 122 до 270 нмоль/л)

Далее мы оценили эффективность оперативного вмешательства по гормональным показателям и выявили следующее: АКТГ варьировал от 6,5 до 43,1 нг/дл и в среднем $15,42 \pm 0,45$ нг/дл, КСМ - $43,47 \pm 1,28$ нмоль/л (в диапазоне от 16 до 115 нмоль/л) и базальный кортизол $74,23 \pm 1,05$ нмоль/л (в диапазоне от 36 до 132 нмоль/л). Сравнительный анализ до и послеоперационных показателей гормонов выявил достоверно значимое снижение АКТГ в 4 раза ($p \leq 0,005$) (рис.1), базального кортизола - в 11,8 раз ($p \leq 0,0001$, рис 2) и КСМ – в 4,5 раза ($p \leq 0,001$, рис.3). Как показывают результаты, наиболее значимым оказался уровень базального кортизола крови, затем КСМ и АКТГ.

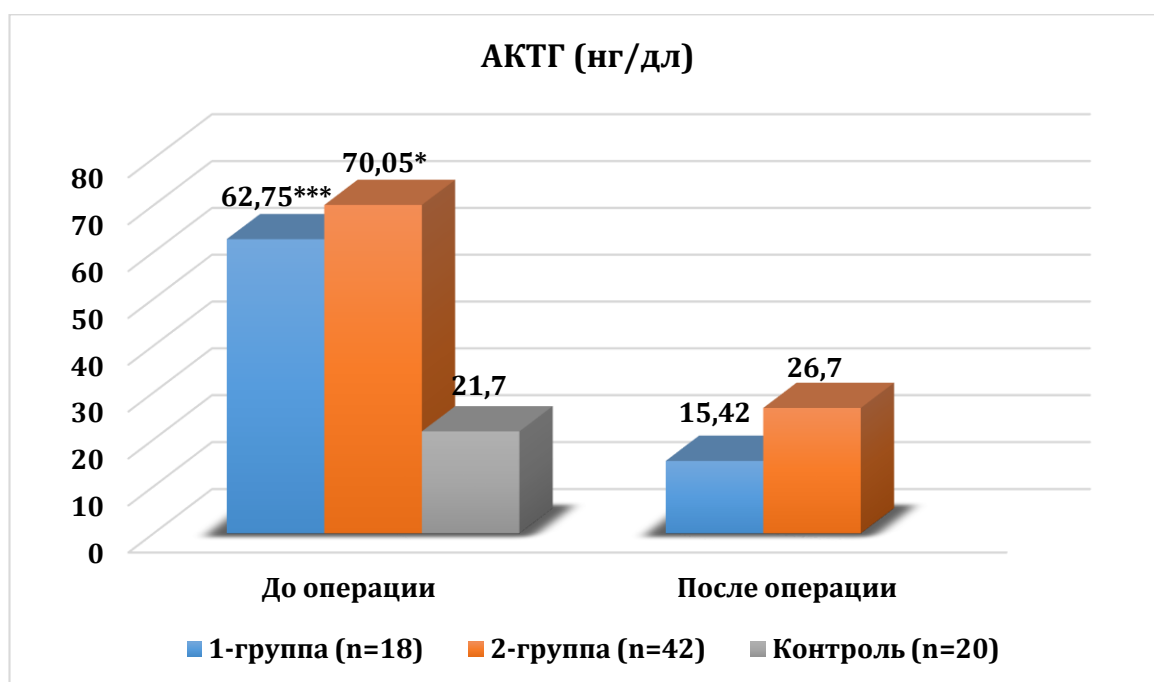


Рис 1. Уровни АКТГ (нг/дл) до и после ТАГ в исследуемых группах, * - $p < 0,01$

Анализ клинико-гормональных показателей исследуемых групп выявил, что пациенты с уровнем послеоперационного базального кортизола, не превышающего 138 нмоль/л в целом имели 7,5 летнюю продолжительность болезни, из которых 5 года находились в подвешанном состоянии без диагноза СК, но затем в кратчайшие сроки была проведена ТАГ (1,1 мес). Более того, уровни гормонов достоверно значимо уменьшились по сравнению с дооперационными показателями. Так, АКТГ снизился в 4 раза ($p < 0,005$), КСМ – в 4,5 раза ($p < 0,001$), базальные уровни кортизола в 11,8 раз ($p < 0,0001$), то есть наблюдалось значительное снижение всех основных гормональных критериев по сравнению с предоперационными уровнями, что предопределяло достижение «хорошей» ремиссии в данной группе больных.

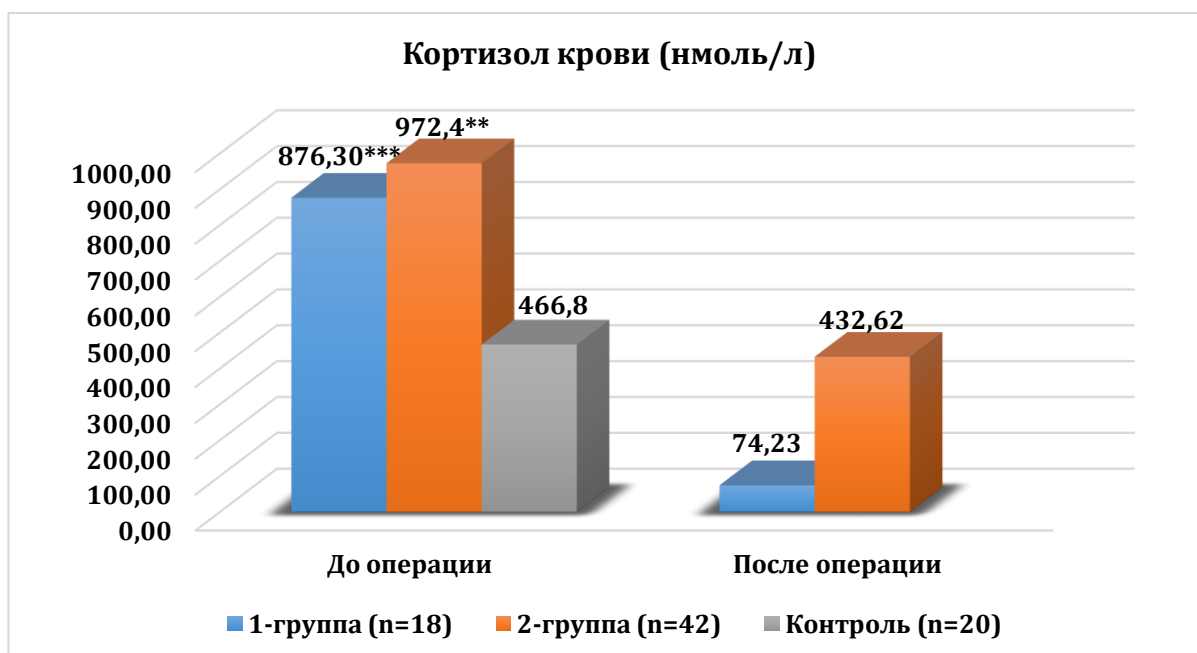


Рис 2. Уровни базального кортизола крови (нмоль/л) до и после ТАГ в исследуемых группах, *- $p < 0,01$

По результатам анализа клинико-гормональные характеристики пациентов группы высокого риска (2 группа), из 42 пациентов 76,1% (32 больных) – женщины, 23,9% (10 больных) мужчины. Средний возраст составил $31,1 \pm 0,14$ лет (от 15 до 54 лет). (Табл.2 см.стр 41)

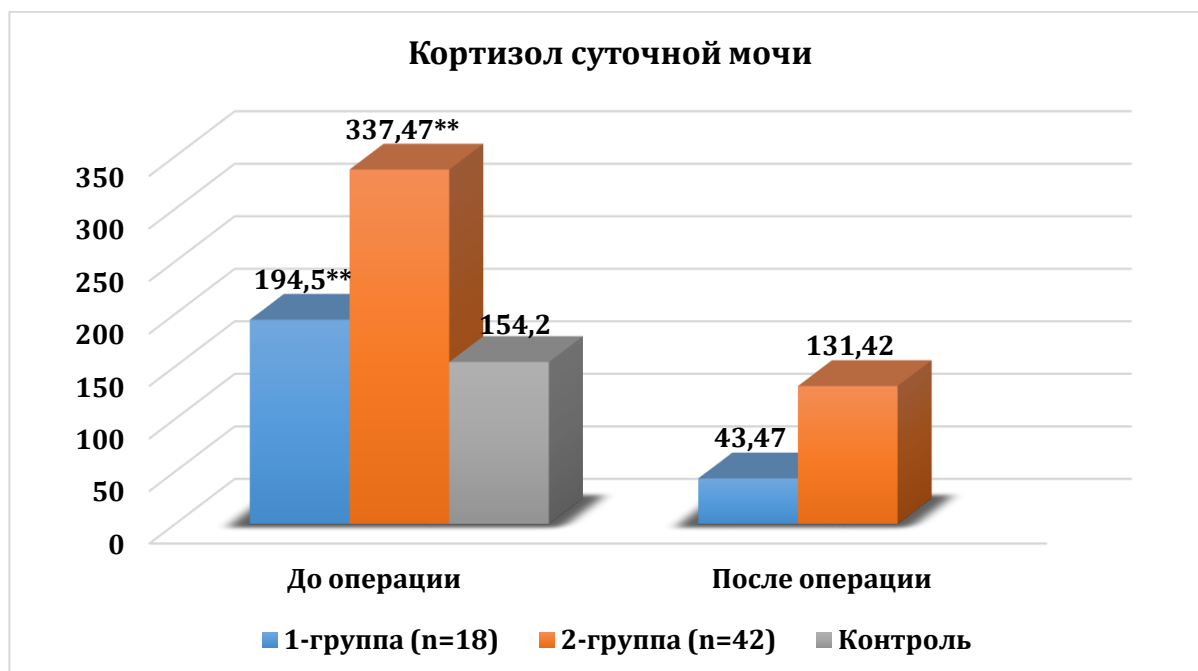


Рис 3. Уровни КСМ(нмоль/л) до и после ТАГ в исследуемых группах, *- $p < 0,01$

Длительность заболевания составила $68,28 \pm 0,71$ (от 12 до 180мес), длительность до постановки диагноза – $30,42 \pm 0,54$ (от 6 до 108 мес), длительность заболевания с момента установления диагноза - $39,57 \pm 0,62$ мес (от 4 до 132 мес), возраст пациентов на момент постановки диагноза в среднем

был- $28,3 \pm 0,14$ лет (от 15 до 49). Длительность дооперационного периода болезни была в пределах $5,28 \pm 0,16$ мес, продолжительность послеоперационного периода – $33,5 \pm 0,58$ мес (от 3 до 131 мес). Анализ гормональных показателей в дооперационном периоде в II группе (табл.2.) показал следующее: АКТГ варьировал в диапазоне от 53 до 148 нг/дл и в среднем составил $70,05 \pm 0,3$ нг/дл, превышая таковые группы контроля в 3,2 раза ($p \leq 0,001$). Подобная тенденция наблюдалась, в концентрациях КСМ – $337,47 \pm 3,32$ нмоль/л (диапазон от 125 до 1010 нмоль/л) и в уровнях базального кортизола $972,4 \pm 4,55$ нмоль/л (диапазон от 680 до 1720 нмоль/л), которые достоверно значимо были выше в 2,18 и 2 раз соответственно по сравнению с контролем ($p < 0,1$ и $p \leq 0,001$).

Послеоперационные уровни гормонов во II группе больных были следующими: уровни АКТГ варьировали в пределах от 3,0 до 180 нг/дл – и в среднем составил $26,7 \pm 0,4$ нг/дл, КСМ- $131,42 \pm 1,74$ нмоль/л (в диапазоне от 23 до 240 нмоль/л) и базальный кортизол $432,62 \pm 3,5$ нмоль/л (в диапазоне от 177 до 710 нмоль/л). Сравнительный анализ до- и послеоперационных показателей гормонов выявил достоверно значимое снижение АКТГ в 2,63 ($p \leq 0,005$), КСМ – в 2,56 раза ($p \leq 0,001$) и базального кортизола-в 2,25 раза ($p \leq 0,001$). Как показывают результаты, наиболее чувствительным и значимым оказался уровень АКТГ крови, затем КСМ и базального кортизола.

Продолжительность дооперационного периода в I группе была в 4,75 раз короче, чем у пациентов 2 группы ($p < 0,1$), тогда как послеоперационный период в 2 группе в 1,2 раза был дольше ($p < 0,5$). В дооперационном периоде уровни гормонов у пациентов 1 группы по сравнению со 2 группой имели следующую картину: АКТГ был в 1,12 раза ниже ($p < 0,1$), КСМ-ниже в 1,72 раза ($p < 0,5$), кортизола крови ниже в 1,1 раза ($p < 0,5$). То есть по всем параметрам пациенты второй группы имели значительно высокие уровни гормонов изначально.

Во втором подразделе главы 3 диссертации «**Анализ частоты рецидивов по данным национального регистра СК по РУз**» проанализированы пациенты с АКТГ-ЗСК, перенесшие трансфеноидальную аденомэктомию гипофиза. По результатам анализа, 108 (84,4%) из 128 пациентов получали лечение в виде монотерапии, а 20 - в комбинированном. Анализ динамики рецидивов заболевания показал, что частота первичной ремиссии после ТАГ составила 75,8% (97 пациентов), рецидивы наблюдались у 24,2% (31 пациент). В последствии 11 пациентам была проведена повторная операция ТАГ, а в остальных 15 случаях АЭ и 5 пациентов были направлены на лучевую терапию. Результаты 17-летнего наблюдения показали, что к настоящему времени рецидив заболевания отмечен у 41,4% (53 пациента), перенесших ТАГ.

В четвертой главе приведены результаты теста с десмопрессином в исследуемых группах.

В настоящее время остается актуальным исследование, разработка и внедрение современных тестов для оценки эффективности оперативного вмешательства и повышения качества послеоперационной (или ТАГ)

диагностики, прогнозирования долговременных осложнений и разработка алгоритма тактики лечения (лучевого, медикаментозного, хирургического или комбинированного), с определением клинико(социально) – экономической эффективности применения десмопрессиновой пробы в сравнении с традиционными методами.

В первой подглаве **«Оценка прогнозирования рецидива в ходе десмопрессиновой пробы у больных 1 группы»**: Ранний послеоперационный кортизол у пациентов 1 группы был зафиксирован в пределах $74,23 \pm 1,05$ нмоль/л и варьировал в пределах от 36 до 132 нмоль/л. На день проведения пробы уровень кортизола в 0 мин составил $74,75 \pm 2,04$ нмоль/л и был в 6,2 раз ниже чем в группе контроля ($p \leq 0,0005$), и пик ответной реакции кортизола приходился на период между 30 и 60 мин составляя в среднем $97,62 \pm 2,59$ нмоль/л, то есть в 4,9 раза ниже, чем в группе контроля ($p \leq 0,001$), Δ Корт $22,89 \pm 1,22$ нмоль/л, прирост кортизола $43,65 \pm 2,19$ нмоль/л, что в 1,8 и в 10,6 раза выше, чем в группе контроля соответственно ($p \leq 0,005$).

Уровень АКТГ 0 мин. составил $13,69 \pm 0,52$ нг/дл и пик АКТГ приходился на период между 30 и 60 мин $15,81 \pm 0,5$ нг/дл, и данные показатели были ниже в 1,5 раза ($p \leq 0,5$) чем у группы контроля. Более того, как Δ АКТГ ($2,11 \pm 0,09$ нг/дл), так и прирост АКТГ ($32,05 \pm 1,39$ нг/дл) были выше чем у контрольной группы в 1,17 и 3,89 раза ($p \leq 0,5$) соответственно.

Во второй главе «Результаты пробы с десмопрессином у исследуемых больных группы высокого риска»:

Ранний послеоперационный кортизол у больных 2 группы ($n=42$) в среднем составил $432,62 \pm 3,5$ нмоль/л и варьировал от 177 до 710 нмоль/л. В день проведения пробы среднее значение базального кортизола 0 мин составил $167,48 \pm 2,35$ нмоль/л и был в 2,7 раза ниже, чем в группе контроля (от 37,1 до 500,4 нмоль/л; $p \leq 0,0001$). Пик кортизола также приходился между 30 и 60 мин и составил $254,7 \pm 2,88$ нмоль/л, то есть в 1,9 раза ниже, чем в группе контроля (от 65,2 до 791,1; $p \leq 0,001$). Δ Корт (пик кортизол – кортизол 0) $89,6 \pm 1,52$ нмоль/л, то есть в 4,65 раза выше (от 4,2 до 359,7 нмоль/л; $p \leq 0,05$), прирост кортизола% (Δ Корт- кортизол 0 * 100%) $79,49 \pm 1,58$ нмоль/л, то есть в 19,3 раза выше, чем в группе контроля ($p \leq 0,05$).

Уровень АКТГ 0 мин. составил $37,4 \pm 0,58$ нг/дл, то есть в 1,7 раза выше, чем в группе контроля ($p \leq 0,05$), пик АКТГ между 30 и 60 мин был в пределах $66,2 \pm 1,0$ нг/дл, то есть в 2,8 раза выше, чем в группе контроля ($p \leq 0,0005$), Δ АКТГ $29,4 \pm 0,56$ нг/дл, то есть в 16,5 раз выше, чем в группе контроля ($p \leq 0,01$), прирост АКТГ $97,9 \pm 1,59$, то есть в 11,8 раза выше, чем в группе контроля ($P < 0,01$).

В третьей подглаве **«Сравнительный анализ результатов десмопрессиновой пробы у пациентов с АКТГ ЗСК 1 и 2 группы»** исследуемых групп показал, что уровни раннего послеоперационного кортизола пациентов 2 группы изначально были выше в 5,28 раз чем в первой ($p \leq 0,005$) и в день проведения пробы с десмопрессином эта разница составила 2,24 раз по сравнению с первой группой ($p < 0,5$). То есть с истечением времени степень превышения базального кортизола сводилась к минимуму и составила

в среднем 74,75 нмоль/л в первой и 167,48 нмоль/л во второй ($p < 0,1$). Следует отметить, что пиковая секреция кортизола на фоне десмопрессина в обеих группах приходилась между 30 и 60 минутами и составила соответственно 97,62 нмоль/л и 254,7 нмоль/л с разницей в 2,6 раза ($p \leq 0,05$), Δ Кортизола в 3,9 раза превышал данные пациентов второй и составил 89,6 против 22,89 ($p \leq 0,1$), а % прироста был в 1,8 раза выше у больных 2 группы (79,49% во второй и 43,65% - в первой).

Несколько иная картина была в изменениях уровня АКТГ. Уровни АКТГ изначально у больных 1 группы и в контроле были в пределах нормы, но во 2 группе значимо было в 2,73 раза выше, чем в первой ($p \leq 0,1$). Пиковые значения АКТГ наблюдались между 30 и 60 мин были выше в 4,2 раз, ($p \leq 0,01$), Δ АКТГ в 13,9 раза ($p \leq 0,01$), прирост АКТГ% в 3 раза во второй группе ($P < 0,05$). Коэффициент прироста АКТГ в 1 группе составил $32,05 \pm 1,39\%$ и кортизола $-43,65 \pm 2,19\%$ против $97,9 \pm 1,59\%$ и $79,49 \pm 1,58\%$ во второй соответственно.

Следует отметить, что в группе пациентов, находившихся в ремиссии, у 2-х больных (11,1%) уровни АКТГ в ходе ТД значительно увеличились (в среднем $3,72 \pm 1,44$ нг/дл), приводя к соответствующему повышению уровня кортизола (в среднем $155,15 \pm 29,27$ нмоль/л) в крови. Причем, пик секреции АКТГ приходился и одинаково высоко держался на 30¹ и 60¹. Как показывают результаты пробы, усредненные показатели АКТГ и кортизола в I группе отличались от группы контроля, хотя незначимо достоверно ($p > 0,05$). При этом отмечалась значительная реакция в ответ на десмопрессин, который увеличился в 3,9 раза больше, чем в группе контроля. А ответная реакция кортизола была почти параллельной, с одинаковой площадью под кривой и не имела пиков. У пациентов 1 группы уровни АКТГ в ходе теста с десмопрессином не изменялись достоверно ($p > 0,05$), в то время как у пациентов 2 группы на 30 минуте пробы отмечалось достоверное повышение уровня АКТГ в крови ($p < 0,05$).

У пациентов 1 группы уровни кортизола в ходе теста с десмопрессином повышались на 30 и 60 минутах не достоверно ($p > 0,05$), в то время как у пациентов 2 группы на 30 и 60 минутах пробы отмечалось достоверное повышение уровня кортизола в крови ($p < 0,05$). Таким образом, в ходе теста с десмопрессином уровни АКТГ и кортизола достоверно повышались во 2 группе больных.

Так, по результатам наших исследований явствует, что однозначно ТД четко показывает грань ремиссии и наличие рецидива, о чем свидетельствуют значимо высокая реактивность кортикотрофов (возможно остаточных или рецидивировавших заново) с резкой гиперпродукцией АКТГ и кортизола после их стимуляции у больных с сомнительными исходами болезни или с субклиническим кушингоидом после проведенной ТАГ. Более того, ТД может способствовать выявлению случаев, т е группу риска среди пациентов имеющих объективные показатели ремиссии согласно последним клиническим рекомендациям. Так, в исследуемой нами когорте послеоперационных больных с ремиссией АКТГ-ЗСК на фоне пробы с

десмопрессин у 2 (11%) из 18 пациентов выявлено аномальное повышение уровня и АКТГ и кортизола, т.е. тест был положительным, и это указывает на наличие возможных рисков роста опухоли и рецидива болезни.

Во второй группе 19% (8 пациентов из 42) пациентов имели отрицательную реакцию на десмопрессин, может служить отрицательным прогностическим маркером вероятности рецидивного исхода болезни.

Следующей задачей нашего исследования явился расчет чувствительности и специфичности десмопрессиновой пробы.

Из первой группы состоящий из 18 больных с ремиссией СК, у двух (2) пациентов во время проведения ТД наблюдались пиковые уровни секреции АКТГ- это ложно-положительный результат (falsepositive), а у оставшихся 16 пациентов пиковых значений АКТГ не наблюдалось (истинно-отрицательный, TN). Вторую группу составил 42 больных, из которых у 8 больных пика АКТГ во время пробы не наблюдалось (ложно отрицательный, FN), при этом, у оставшихся 34 больных действительно отмечался пик АКТГ (истинно положительный, TP).

Итак, если определить положительное прогностическое значение (PPV) по формуле, тогда оно будет равно 0,94 ($PPV = TP / TP + FP = 34 / 34 + 2 = 0,94$) и отрицательное прогностическое значение также по формуле равняется 0,66 ($NPV = TN / TN + FN = 16 / 16 + 8 = 0,66$). Отсюда мы определили чувствительность ($Sensitivity = TP / TP + FN = 34 / 34 + 8 = 81\%$), которая в нашем случае составила 81% и специфичность ($Specificity = TN / TN + FP = 8 / 8 + 1 = 89\%$) – 89%. ТД позволил выявить в 2х случаях из I группы и 34 случаях из II группы, в целом в 36 случаях из 60, что составило 60%, наличия риска рецидива СК, заключающийся в достижении пиковых значений кортизола и АКТГ превышающий контроль в 4-15 раз.

9 месячный период наблюдения за пациентами группы потенциального риска после ТД показала её результативность в прогнозировании рецидивов АКТГ-ЗСК. На наш взгляд в данном случае отягощающими моментами являлись – молодой возраст, высокая продолжительность дооперационного периода болезни и маленькие размеры (пикoadеномы) кортикотропиномы, имеющие зачастую низкую плотность, создающие нечеткость и проблемы интероперационного обзора для радикального полного удаления кортикотропиномы.

В пятой главе «**Клинико (социально) - экономические аспекты применения десмопрессинового теста в диагностике и прогнозировании течения АКТГ-ЗСК пострадикального лечения**» рассмотрены вопросы об определении фармакоэкономической эффективности применения ТД определенных поставленной целью.

Для этой цели мы рассмотрели 2 сценария:

I сценарий-пациент с АКТГ- ЗСК без применения ТД с ожидаемыми исходами течения

II сценарий-пациент с АКТГ- ЗСК, у которого применялся ТД после ТАГ и изменена дальнейшая тактика ведения.

Исследование проводили в 2 этапа:

I Определяли размер средних затрат на одного пациента при разных сценариях

II Расчет и сравнение коэффициентов эффективности затрат (Яковлева Л.В., 2004). Так, для анализа эффективности применения ТД в прогнозировании рецидивов АКТГ-ЗСК после ТАГ выбраны следующие клинические показатели (табл.4):

Основные клинические показатели сравниваемых групп больных с АКТГ-ЗСК до ТД:

Как видно из представленной схемы, процесс диагностики и лечения АКТГ-ЗСК является многоэтапным и сложным. Так, на данном этапе, мы произвели расчет «стоимости болезни» включая ТАГ кортикотропиномы, который является одинаковым для обоих сценариев (табл.4).

Таблица 4

Клинические показатели

Показатели			
1	Пол	13	Нарушения мозгового кровообращения
2	Возраст на момент диагноза	14	Вторичный СД и другие НУО
3	Длительность болезни до ТАГ	15	Остеопороз и переломы
4	Уровни АКТГ до ТАГ	16	Тромбоэмболические осложнения
5	Уровни АКТГ после ТАГ	17	Репродуктивные нарушения
6	Уровни кортизола до ТАГ	18	Примененные методы лечения
7	Уровни кортизола после ТАГ	19	ТАГ и повторный ТАГ
8	КСМ	20	ТАГ+АЭ
9	Наличие осложнений	21	ТАГ+ЛТ
10	Артериальная гипертензия	22	ТАГ+медикаментоз
11	Сердечная недостаточность	23	ТАГ+АЭ+ЛТ
12	Инфаркт миокарда		

Этапы расчета «стоимости болезни» при АКТГ –ЗСК

С этой точки зрения нами сделана попытка применения фармакоэпидемиологии для определения социально-экономической и терапевтической эффективности применения десмопрессинового теста для оценки эффективности постоперационного диагностирования результатов радикального лечения (ТАГ), прогнозирования течения, продолжительности ремиссии и вероятности продления сроков наступления или полного устранения рецидива болезни в сравнении с традиционной системой

диагностики состояния больных. Для этого нами произведена следующие расчеты: Определение расходов на первичного общеклинического анализа (Стмд), стоимость проведенной операции ТАГ, которые были идентичны для больных обоих сценариев. Далее сравниваемая стоимость послеоперационных диагностических и лечебных процедур с учетом и без проведения ТД(Сддт) определили сумму затрат на лечение одного пациента с АКТГ-ЗСК. Таким образом:

1. Определение расходов на первичного общеклинического анализа (Стмд) состояния (проводится 1 раз) пациента с подозрением на СК:

$$Стмд = А_{п} + D_i + (C_i + MN + Z_{зп}) = 60000 + 30000 + 190000 = 280\ 000 \text{ сум}$$

При этом:

$$C_i + MN + Z_{зп} = 190000 \text{ с\у}м(\text{по тарифу})$$

Стмд – Сумма затрат на диагностирование традиционным методом (Осмотр ВОП, эндокринолога, ОАК, ОАМ, ЭКГ, анализ крови, мочи и др.) течения болезни одного пациента.

$A_{п}$ – Среднестатистическая стоимость осмотра пациента ВОП;

D_i – Среднестатистическая стоимость консультации эндокринолога;

C_i – Стоимость по видам расходных материалов израсходованных для анализа (ОАК, ОАМ, ЭКГ, анализ крови, мочи и др.) одного больного;

i – Виды расходных материалов, где $i = 1 \dots \dots \dots N$;

MN – Накладные расходы.

$Z_{зп}$ – Затраты на оплату сотрудников лаборатории для одного больного.

2. Стоимость проведения дооперационного общеклинического анализа: $С_{кл} = 1\ 350\ 000$ (по тарифу клиники, приложение.....).

3. Стоимость проведения операции ТАГ. Все расчеты приведенные в пунктах 1-3 являются общими для всех больных, независимо от проведения послеоперационного тестирования традиционным методом (послеоперационный кортизол и АКТГ крови) или десмопрессиновой пробы.

В данном случае для сравнительного анализа мы можем использовать:

4. Стоимость послеоперационного лабораторного исследования:

Тогда на 60 пациентов 13 242 000 сум

5. Стоимость общеклинического анализа постоперационного состояния пациента с АКТГ-ЗСК после проведения десмопрессинового теста-Сддт (проводится 5 раз) для диагностики (определение кортизола, АКТГ и др):

$$С_{ддт} = (А_{ктг} + K_{орт}) * K_a + C_N + C_d = (57700 + 35000) * 5 + 102000 = 580\ 500 \text{ сум}$$

Тогда на 60 пациентов 34 830 000 сум, тогда:

$$С_{нмл} = N_{сч} * 0,78 * D_k * C_k / \text{дн},$$

где:

$С_{нмл}$ – Сумма затрат на курс лечения одного больного с АКТГ--ЗСК

Нсч- Среднестатистическая численность пациентов(60);

Дск – сокращение койка – дней (примерно на 22,2%) за счет оперативности диагностирования и лечения одного больного.

Ск/дн–Затраты на один койко-день (на момент расчета -270 600 сум).

$$S_{зт} = 60 * 10 * 0,78 * 270\ 600 = 126\ 640\ 800 \text{ сум.}$$

Тогда разница расходов: $S_{пр} = 162\ 360\ 000 - 126\ 640\ 800 = 35719200 \text{ сум}$

В данном случае расчет предполагаемой экономической эффективности (Э), в результате применения предложенной нами тактики диагностирования, ведения и лечения для выявления больных с АКТГ_ЗСК и предложенных методических рекомендаций с учетом результатов десмопрессинового теста, производится следующим образом:

$$\text{Э} = S_{пр} - S_{рз} = 35719200 - 21\ 588\ 000 = 14\ 131\ 200 \text{ сум,}$$

то есть это выражение экономического эффекта на одного пациента, у которого проводилась ранняя диагностика послеоперационного рецидива АКТГ-ЗСК с применением ТД.

Далее для дизайна ФЭ моделирования нами использовался элемент системного анализа метод “Кейс-стади” (исследование конкретного случая) с построением «дерева решений» (Филлипова И., 2010).

Оценка соотношения «затрат -эффективность» при АКТГ-ЗСК с учетом ТД

Соотношение «затраты -эффективность» рассчитывали по следующей формуле:

$$CEA = (DC + JC) / EF, \text{ где}$$

CEA соотношение «затраты/эффективность» (то есть затраты необходимые на единицу эффективность на примере 1го вылеченного больного)

DC- прямые затраты

JС-непрямые затраты

EF-эффективность лечения (относительное количество вылеченных больных).

В данной работе оценку затраты-эффективность мы определяли для первого и второго сценария с учетом только прямых затрат и использовали следующую формулу:

$$CEA = DC / EF$$

Тогда: Для первого сценария $CEA_1 = DC_1 / EF_1 = 45,1 / 42 = 1,07$

Для второго сценария $CEA_2 = DC_2 / EF_2 = 45,1 / 36 = 1,25$

Из полученных результатов видно, что при применении десмопрессиновой пробы эффективность затрат выше ($1,25 > 1,07$), чем традиционный метод диагностики и лечения.

Таким образом, разработан алгоритм дифференцированного послеоперационного наблюдения и ведения пациентов с высоким риска рецидивов болезни основанного на проведении теста с десмопрессином (Рис. 4).

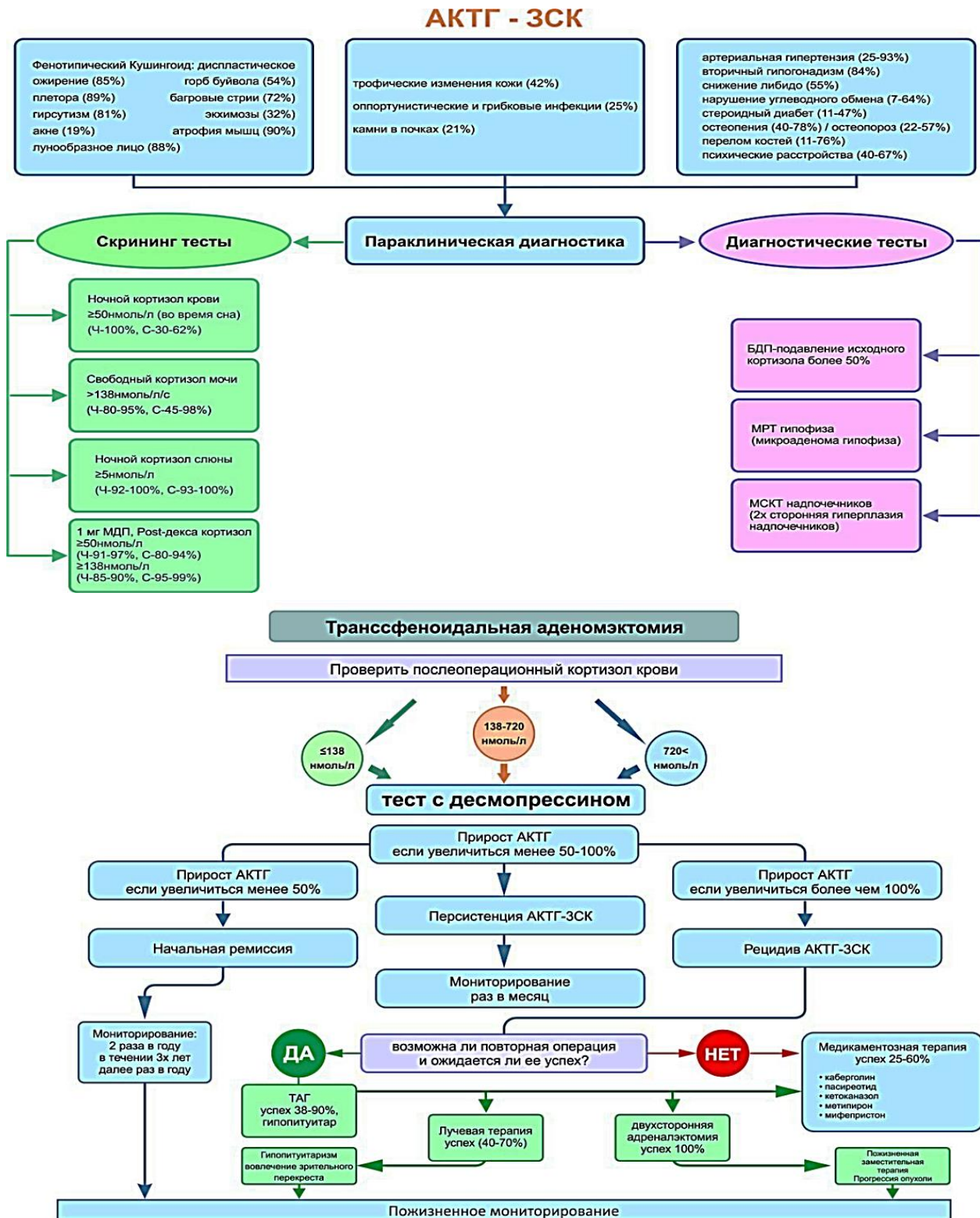


Рис 4. Алгоритм ведения пациентов с АКТГ-ЗСК после ТАГ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам диссертационной работы «Оптимизация диагностики клинико-гормональных аспектов рецидивирования АКТГ-зависимого синдрома Кушинга» на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по медицинским наукам можно сделать следующие выводы:

1. Проведение теста с десмопрессином у 60 больных с АКТГ-ЗСК состоявших в ремиссии позволило классифицировать их на группы с «устойчивой ремиссией» (24 больных-40%) и «потенциального риска» (36 больных-60%) на основании динамической реакции уровней кортизола и АКТГ в ходе теста и пересмотреть дальнейшую тактику их ведения.

2. Использование ТД у больных с АКТГ-ЗСК после ТАГ позволяет обнаруживать наличие остаточных неопластических кортикотрофов и возможный повышенный риск рецидива. Абсолютный прирост кортизола на $103,74 \pm 2,23\%$ от исходного в ходе ТД имело чувствительность, специфичность, ОПЗ-0,67, ППЗ-0,94 к рецидивам. Утрата или низкий ответ АКТГ и кортизола на ТД является благоприятным предиктором устойчивой ремиссии

3. Тест с десмопрессином позволил выделить группу «потенциального риска» рецидива у больных с АКТГ-ЗСК у 36 состоявших в ремиссии, характеризующиеся относительно быстрым ($63,22 \pm 0,67$ мес против $93,1 \pm 2,0$ мес), длительностью дооперационного периода ($5,55 \pm 0,22$ мес против $1,75 \pm 0,04$ мес), молодой возраст на момент установления диагноза (в среднем $27,6 \pm 0,14$ лет против $35 \pm 0,38$ лет) ($p < 0,01$).

4. Сравнительный анализ основных характеристик исследуемых групп выявил достоверно значимые изменения в частоте встречаемости проявлений СК: ожирение в 24,4% у больных первой группы по сравнению 52,4% во второй ($p < 0,01$), артериальной гипертензии в 22,2% и 100% ($p < 0,001$), нарушение углеводного обмена в 33,4% и 61,8%, снижение МПКТ в 44,4% и 59,5%, микроаденомы в 66,7% и 9,5% ($p < 0,001$), пикоаденомы в 33,3% и 85,7% ($p < 0,01$), мелкоклеточной кортикотропиномы в 43,4% и 78,5% ($p < 0,01$) соответственно. При этом 76,2% больных 1 группы имели торпидное и 88,8% 2-группы быстро прогрессирующее течение синдрома Кушинга.

5. У когорты 53х(42,9%) пациентов с АКТГ-ЗСК у которых развился рецидив болезни после ТАГ были в возрасте $34,3 \pm 0,16$, состояли в основном из лиц женского пола (90%), характеризовались микроаденомами(88,6%), недостаточным снижением уровней АКТГ и кортизола в раннем послеоперационном периоде (в 1,5 и 1,7 раз соответственно), персистенцией артериальной гипертензии (26,4%), нарушением МПКТ (63,4%), НУО (26,3%), наличием центрального несахарного диабета (3,7%) и пангипопитуитаризма (3,7%).

6. Фармакоэкономический анализ применения ТД в ранней диагностике и прогнозировании рецидивирования АКТГ-ЗСК после ТАГ позволяет считать, что ТД в условиях реальной клинической практике является клинически и экономически целесообразной и представляет собой

приемлемую альтернативу традиционным тестам (проба с КРГ, МДП, ранний послеоперационный кортизол и АКТГ и их комбинации). Доказано, что ранняя диагностика рецидива АКТГ-ЗСК способствует экономии расходов на лечение остеопороза и переломов костей (8 млн/800 тыс.с), ОССК –инфаркта миокарда (12,6 млн.с), мозгового инсульта (10,7 млн.с), нарушение углеводного обмена (10,73 млн.с), а также на реоперацию ТАГ (16млн.с) и/или альтернативную поэтапную адреналэктомию (20млн.с), которые обходятся органам Здравоохранения в 81,1 млн.сум на 1 пациента в год.

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

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

MIRSAIDOVA UMIDA AKMALOVNA

**OPTIMIZATION OF CLINICAL AND HORMONAL ASPECTS OF
RELEASE OF ACTH-DEPENDENT CUSHING SYNDROME**

14.00.03 – Endocrinology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2021

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2019.3.PhD/Tib1035.

The dissertation was prepared at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Ya.Kh. Turakulov.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of “ZiyoNet” information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific adviser:

Khalimova Zamira Yusupovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Najmutdinova Dilorom Qamartdinovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Mahkamov Kozim Ergashevich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

Andijan state medical institute

The defense of the dissertation will take place on « ____ » _____ 2021, at ____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No. ____), (Address: 100109. Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on « ____ » _____ 2021 year.
(mailing report №. ____ on « ____ » _____ 2021 year).

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

S.I. Ismailov

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of transphenoidal adenectomy of the pituitary gland using the desmopressin test in patients with pituitary corticotropinoma and to predict a recurrence of the disease.

The object of the research were 108 patients with ACTH-dependent CS who were treated and monitored at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Endocrinology named after academician Ya.Kh. Turakulov from 2003 to 2020.

Scientific novelty of the research consists of the following:

for the first time, a relationship was revealed between the presence of residual neoplastic corticotrophs in the pituitary gland and the recurrence of the disease when using desmopressin in patients with adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome;

it has been proven that an increase in the level of ACTH and cortisol against the background of a desmopressin test is a prognostic marker of disease recurrence;

demonstrated the effectiveness of transsphenoidal adenectomy of the pituitary gland in the postoperative period in comparison with the traditional method and the results of the desmopressin test.

identified risk factors for recurrence in the postoperative period.

Implementation of the research results. Based on the results of a study to optimize the clinical and hormonal aspects of the recurrence of ACTH-dependent Cushing's syndrome, the following guidelines have been confirmed:

"Predicting the recurrence of ACTH-dependent Cushing's syndrome using a desmopressin test" (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 153 dated June 15, 2020). This methodological recommendation makes it possible to assess the effectiveness of TAG of the pituitary gland and reduce the risk of recurrence.

The results of studies on early postoperative diagnosis, using the desmopressin test, have been introduced into practical health care, in particular, into the practical activities of the endocrine service at all levels, and in particular the Samarkand and Bukhara Regional Endocrinological Dispensaries (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-z / 193 of December 17, 2020). The implementation of the study results, using the desmopressin test, made it possible to determine the residual neoplastic corticotrophs in the pituitary gland and the tendency to relapse, to evaluate the effectiveness of the operation, and also to determine the tactics of the second line of therapy - repeated TAG, radiation therapy or bilateral adrenalectomy in patients with ACTH-CGS.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Халимова З.Ю., Мирсаидова У.А., Кайыпназарова Г.Б., Жабборова Г.М., Эргашова Ш.Э. Случай из практики АКТГ зависимого синдрома Кушинга, осложненного пангипопитуитаризмом //Журнал «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» г.Ташкент. Спец.выпуск, 2019 г.–С. 135-137. (14.00.00; №13)

2. Халимова З.Ю., Мирсаидова У.А., Жабборова Г.М., Кайыпназарова Г.Б. АКТГ зависимый синдром Кушинга, случаи запоздалой диагностики, множественные осложнения и дилеммы в лечении //Журнал «Тиббиётда янги кун» 2(26), 2019 г., стр.365-367. (14.00.00; №22)

3. Khalimova Z.Yu., Mirsaidova U.A., Jabborova G.M.,Safarova M.S., Ergasheva Sh.E., Irgasheva O.B. Recovery of fertility in a patient with ACTH-dependent Cushing's syndrome complicated by adrenal insufficiency an Nelson's syndrome //Журнал «Биомедицина ва амалиёт». Спец. выпуск. 2020 г., –С. 86-96. (14.00.00; №24)

4. Халимова З.Ю., Мирсаидова У.А., Кайыпназарова Г.Б., Мирсаидова М.А. Мониторинг тенденций диагностики и лечения синдрома Кушинга //Журнал «Биомедицина ва амалиёт». Спец. выпуск. 2020 г., –С.289-297. (14.00.00; №24)

5. Халимова З.Ю., Мирсаидова У.А. Оценка нейроэндокринной регуляции кортикотрофной функции гипофиза у больных после ТАГ //Журнал «Неврология» г.Ташкент. №2 (82), –С.73-79. (14.00.00; №4)

6. Khalimova Z.Yu., Mirsaidova U.A. The Sensitivity and Specificity of the Desmopressin Testin Patients with ACTH-Dependent Cushing's Syndrome Undergoing Transnasal Pituitary Adenectomy //«American Journal of Medicine and Medical Sciences» 2020, 10(7): 462-465. (14.00.00; №2)

7. Халимова З.Ю., Мирсаидова У.А., Урманова Ю.М. Сравнительная характеристика до и послеоперационных гормональных значений у больных с АКТГ зависимым синдромом Кушинга в различные сроки после операции //«East European Science Journal» 4(56), – 2020. – P.38-44. (12)

II бўлим (II часть; II part)

8. Khalimova Z.Yu., Mirsaidova U.A. Assessment of prediction of relapse of ACTH-Dependent Cushing's Syndrome in patients undergoing transsphenoidal surgery //«EC Endocrinology and Metabolic Research» 5.6 – 2020. – P.47-59.

9. Khalimova Z.Yu., Mirsaidova U.A. First results of a Desmopressin Test in prediction of recurrence ACTH dependent Cushing syndrome undergoing TSS.//

г.Андижан. «Профилактик тиббиётда юкори инновацион технологияларни куллаш»(2020). –С. 354

10. Negmatova G.Sh., Norshodieva R.U., Mirsaidova U.A. Clinical features in patients with hypercorticism.// ENDO-2020. Журнал «Endocrine abstracts» SanFrancisco, Volume 4, –С.А898.

11. Джалалов С.Ч., Абдухаликова Н.У., Олимов С.М., Мирсаидова У.А. Обзор клинических доказательств диагностики болезни синдрома Кушинга с использованием десмопрессин теста в сравнении с кортизолом.//«Сборник ABU ALI IBN SINO AND INNOVATION IN MODERN PHARMACEUTICS III International Scientific and Practical Conference» – 2020. – P.275-77

12. Khalimova Z.Yu., Mirsaidova U.A., Jabborova G.M., Irgasheva O.B.The characteristic of reproductive disorders in women with ACTH dependent Cushing syndrome in the Republic of Uzbekistan and Republic of Karakalpakstan.// ENDO-2020. Журнал «Endocrine abstracts» San Francisco,Volume 4, –С.А859-60

13. Khalimova Z.Yu., Mirsaidova U.A., Karimova M.T. The sensitivity and specificity of the desmopressin test in patientswith acth dependent cushing's syndrome undergoing transnasal pituitary adenomectomy // «Spitzenforschung-2020»(Germany), p32

14. Khalimova Z.Yu., Mirsaidova U.A., Karimova M.T. "Results of a test desmopressin in prediction of acth-dependent cushing syndrome relapse in patients affected by transnasal antenomectomy of the pituitary".// «Modern views and research» – 2020 (England), p24

15. Khalimova Z.Yu., Mirsaidova U.A., Narimova G.D., Jabborova G.M. Case of pituitary corticotropinoma-from PCOS to obvious Cushing's // «EndocrineAbstracts» May 2019 Volume 63. 21st European Congress of Endocrinology 2019. 18 –21 May 2019, Lyon, France, P. 688

16. Халимова З.Ю., Мирсаидова У.А. Прогнозирование рецидивирования АКТГ зависимого синдрома Кушинга с применением десмопрессинового теста.// «Методическая рекомендация». г.Ташкент, 2020 г., 26 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 02 апреля 2021 года
Объем – 2,6 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0939 - 2021. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru

